

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

**Vergleich der klassischen Form (Beugenekezeme) mit der nummulären
Form des atopischen Ekzems im Kindesalter hinsichtlich Anamnese, Klinik,
epidermaler Barriere und Mikrobiom der Haut und des Darmes**

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

vorgelegt von
Folke Hüppop
von Helgoland

Kiel 2022

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

2. Berichterstatter: Prof. Dr. Ulrich Pecks, Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe

Tag der mündlichen Prüfung: 30.06.2023

Zum Druck genehmigt, Kiel, den 14.04.2023

gez.: Prof. Dr. Regina Fölster-Holst
(Vorsitzende der Prüfungskommission)

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	III
Tabellenverzeichnis.....	IV
Abbildungsverzeichnis	V
Anmerkung	VII
1 Einleitung	1
1.1 Einführung	1
1.2 Aufbau der Epidermis	1
1.3 Das atopische Ekzem.....	2
1.3.1 Epidemiologie.....	2
1.3.2 Ätiopathogenese.....	3
1.3.3 Klinik und Verlauf	7
1.3.4 Diagnostik.....	9
1.3.5 Therapie	10
1.4 Fragestellungen und Ziele der Arbeit	11
2 Material und Methoden.....	13
2.1 Studiendesign	13
2.2 Probanden.....	13
2.3 Untersuchungsablauf	15
2.4 Anamnese	16
2.5 Erhebung des Hautbefundes und des Schweregrades des atopischen Ekzems	17
2.6 Biophysikalische Messungen zur Beurteilung der Hautbarriere	18
2.6.1 Messung der Hautfeuchtigkeit (Hydratation) mittels Corneometrie.....	18
2.6.2 Messung des transepidermalen Wasserverlusts (TEWL) mittels Tewametrie	20
2.7 Elektronenmikroskopische Analyse der Hautbarriere mit Lipbarvis®	22
2.8 Untersuchung des Mikrobioms des Darmes und der Haut.....	24
2.9 Statistik.....	27
3 Ergebnisse.....	29
3.1 Geschlechterverteilung	29
3.2 Anamnese	30
3.2.1 Allgemeine Anamnese	30
3.2.2 Lebensqualität.....	32
3.3 Hautbefund und Schweregrad des atopischen Ekzems	34
3.3.1 SCORAD	34
3.3.2 Atopie-Stigmata	35
3.4 Biophysikalische Messungen	37
3.5 Elektronenmikroskopische Analyse der Hautbarriere mit Lipbarvis®	40
3.6 Mikrobiom des Darmes und der Haut.....	42
4 Diskussion	47

4.1	Geschlechterverteilung	48
4.2	Anamnese	49
4.2.1	Allgemeine Anamnese	49
4.2.2	Lebensqualität	52
4.3	Hautbefund und Schweregrad des atopischen Ekzems	55
4.3.1	SCORAD	55
4.3.2	Atopie-Stigmata	56
4.4	Biophysikalische Messungen	58
4.4.1	Einordnung der Ergebnisse der Hydratations- und TEWL-Messungen.....	58
4.4.2	Methodenkritik.....	59
4.5	Elektronenmikroskopische Analyse der Hautbarriere mit Lipbarvis®	60
4.6	Mikrobiom des Darmes und der Haut.....	62
4.7	Ausblick	66
5	Zusammenfassung	68
6	Literaturverzeichnis	70
7	Anhang	80
7.1	Votum der Ethikkommission.....	80
7.2	Information für Eltern	82
7.3	Einwilligungserklärung der Eltern.....	89
7.4	SCORAD	91
7.5	Lebensqualitätsfragebögen	92
7.6	Mikrobiom des Darmes	97
7.7	Mikrobiom der Haut.....	101
7.8	Übersichtstabelle mit allen erhobenen Daten.....	104
8	Eidesstattliche Versicherung.....	106
9	Publikationen	107
9.1	Kongressbeitrag.....	108
9.2	Publikation Fachzeitschrift.....	109
10	Danksagung	116
11	Lebenslauf	117

Abkürzungsverzeichnis

AE	atopisches Ekzem = atopische Dermatitis = Neurodermitis
AMP	antimikrobielle Peptide
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V.
CDLQI	„Children’s Dermatology Life Quality Index“
CE	relative Corneometer-Einheiten
FDLQI	„Family Dermatology Life Quality Index“
IDQOL	„The Infants’ Dermatitis Quality of Life Index“
IgE	Immunglobulin E
IKMB	Institut für Klinische Molekularbiologie der Universität Kiel
IL	Interleukin
inc. sed.	incertae sedis
IV	Ichthyosis vulgaris
KAE	klassische Form des atopischen Ekzems = Beugenekzeme
kU	Kilo-Unit (10^3 Unit)
n	Anzahl
NAE	nummuläre Form des atopischen Ekzems
nICLL	normalisierte interzelluläre Lipidlamellenlänge
NMDS	nicht-metrische multidimensionale Skalierung
OTU	„operational taxonomic unit“
PCR	Polymerasekettenreaktion
<i>S. aureus</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>
<i>S. epidermidis</i>	<i>Staphylococcus epidermidis</i>
SCORAD	„Severity Scoring Of Atopic Dermatitis“
TEM	Transmissionselektronenmikroskop
TEWL	transepidermaler Wasserverlust
TH1	Typ1-T-Helferzellen
TH2	Typ2-T-Helferzellen
UKSH	Universitätsklinikum Schleswig-Holstein
16S rRNA	16S ribosomale Ribonukleinsäure

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1	Mittleres Alter (mit Standardabweichung) der Probanden mit nummulärer Form (NAE) und klassischer Form (KAE) des atopischen Ekzems sowie der gesunden Kontrollen insgesamt und getrennt nach Geschlecht; n = Anzahl der Probanden.	13
Tabelle 2	Ein- und Ausschlusskriterien für die Untersuchungsgruppen der Probanden mit nummulärer Form (NAE) und klassischer Form (KAE) des atopischen Ekzems sowie der gesunden Kontrollen.	15
Tabelle 3	Vergleich der jeweils fünf stärksten Einflussfaktoren auf die Lebensqualität der Probanden mit nummulärer Form (NAE) und klassischer Form (KAE) des atopischen Ekzems sowie deren Angehörigen, ermittelt mit den Lebensqualitätsindizes IDQOL (Kinder im Alter von ein bis vier Jahren), CDLQI (Kinder im Alter von fünf bis zehn Jahren) und FDLQI (Angehörige); angegeben in Rangfolge entsprechend der Stärke des Einflusses; in Klammern Anteil der Probanden, die sich im jeweiligen Bereich beeinträchtigt fühlten. .	32
Tabelle 4	Relative Häufigkeiten von Atopie-Stigmata der Probanden mit nummulärer Form (NAE) und klassischer Form (KAE) des atopischen Ekzems sowie der Kontrollen unserer Studie mit den Ergebnissen früherer Erhebungen an Patienten mit atopischem Ekzem und gesunden Kontrollen (zusammengefasst von Ring et al. 2006 S. 63–69).....	57
Tabelle 5	Alle im Darm nachgewiesenen Bakterienstämme und -gattungen bei den Probanden mit nummulärem atopischem Ekzem (NAE), klassischem atopischem Ekzem (KAE) und gesunden Kontrollen, ihre relativen Häufigkeiten (Anteil an der Gesamtheit nachgewiesener Stämme und Gattungen) sowie Angaben zur Anzahl der Probanden pro Gruppe, bei der die jeweilige Gattung nachgewiesen wurde. Fett und nicht-kursiv: Stämme ; fett und kursiv: Gattungen ; NA = keine Angabe möglich; Fam: Familie; Ord: Ordnung.	97
Tabelle 6	Bakteriegattungen mit erhöhten respektive erniedrigten Anteilen im Darmmikrobiom von Probanden mit nummulärer Form (NAE) und mit klassischer Form (KAE) des atopischen Ekzems sowie der Kontrollen; > : Anteil mindestens doppelt so groß, <: Anteil höchstens halb so groß; NA = keine Angabe möglich; Ord: Ordnung.	98
Tabelle 7	Verschiedene Studienergebnisse zu erhöhten (>) respektive erniedrigten (<) Anteilen in Bakteriegattungen (je nach Studie unterschiedlich definiert) im Darmmikrobiom bei Patienten mit atopischem Ekzem im Vergleich zu gesunden Kontrollen, Angaben zu Diversität des Darmmikrobioms sowie Alter und Anzahl der Probanden. Mit aufgeführt sind die Ergebnisse der Probanden unserer Studie mit nummulärer Form (NAE) und klassischer Form (KAE) des atopischen Ekzems (> : Anteil mindestens doppelt so groß, < : Anteil höchstens halb so groß). Grün gekennzeichnet sind Gattungen mit Bakterien, die kurzkettige Fettsäuren produzieren.	100
Tabelle 8	Alle auf der Haut nachgewiesenen Bakterienstämme und -gattungen bei den Probanden mit nummulärem atopischem Ekzem (NAE), klassischem atopischem Ekzem (KAE) und gesunden Kontrollen, ihre relativen Häufigkeiten (Anteil an der Gesamtheit nachgewiesener Stämme und Gattungen) sowie Angaben zur Anzahl der Probanden pro Gruppe, bei der die jeweilige Gattung nachgewiesen wurde. Fett und nicht-kursiv: Stämme ; fett und kursiv: Gattungen ; NA = keine Angabe möglich; Fam: Familie; Ord: Ordnung.	101
Tabelle 9	Gattungen, die nur bei den Probanden mit nummulärer Form (NAE) und klassischer Form (KAE) des atopischen Ekzems und / oder den Kontrollen auf der Haut nachweisbar waren. Die Zuordnung zu den Stämmen ist farblich markiert: Firmicutes, Actinobacteria, Proteobacteria, Bacteroidetes, Deinococcus-Thermus. NA = keine Angabe möglich; Fam: Familie.	102
Tabelle 10	Übersicht über alle in dieser Arbeit erhobenen Daten (ausgenommen Mikrobiomdaten, welche in Anhang 7.6 und Anhang 7.7 aufgeführt wurden), angegeben als Mittelwert \pm Standardabweichung, sofern nicht anders vermerkt. IDQOL = „The Infants’ Dermatitis Quality of Life Index“; CDLQI = „Children’s Dermatology Life Quality Index“; FDLQI = „Family Dermatology Life Quality Index“; SCORAD = „Severity Scoring Of Atopic Dermatitis“; CE = relative Corneometer-Einheiten; TEWL = transepidermaler	

Wasserverlust; TEM = Transmissionselektronenmikroskop; nICLL = normalisierte interzelluläre Lipidlamellenlänge; OTU = „operational taxonomic unit“..... 104

Abbildungsverzeichnis

- Abbildung 1** Klinischer Vergleich von nummulärer Form (links) und klassischer Form (rechts) des atopischen Ekzems. Fotos: Heidi Pönicke, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel.17
- Abbildung 2** Schematische Darstellung der Funktionsweise der Corneometer®-Messsonde (Abbildung aus Firmeninformation von Courage+Khazaka electronic GmbH). 19
- Abbildung 3** Schematische Darstellung der Funktionsweise der Tewameter®-Messsonde (Abbildung aus Firmeninformation von Courage+Khazaka electronic GmbH).21
- Abbildung 4** Geschlechterverhältnis der Probanden mit nummulärer Form (NAE) und klassischer Form (KAE) des atopischen Ekzems sowie der Kontrollen im Vergleich zum Geschlechterverhältnis von Kindern mit nummulärer und klassischer Form des atopischen Ekzems im Patientenregister des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein, Campus Kiel; n = Anzahl der Probanden respektive Kinder im Patientenregister.29
- Abbildung 5** Erstmanifestation des atopischen Ekzems bei Probanden mit nummulärer Form (NAE) und klassischer Form (KAE); n = Anzahl der Probanden.30
- Abbildung 6** Zusammenhang der Lebensqualitäts-Einschränkung der Probanden mit nummulärer Form (NAE, n = 10) und klassischer Form (KAE, n = 14) des atopischen Ekzems sowie deren Angehörigen jeweils mit dem Schweregrad des atopischen Ekzems (SCORAD); Lebensqualität angegeben in den Lebensqualitätsindizes IDQOL (Kinder im Alter von ein bis vier Jahren), CDLQI (Kinder im Alter von fünf bis zehn Jahren) und FDLQI (Angehörige); r = Spearman Korrelationskoeffizient; zur Veranschaulichung des Zusammenhangs zeigen die Kurven monoton steigende beziehungsweise fallende kubische Splines.33
- Abbildung 7** Schweregrad des atopischen Ekzems (SCORAD) der Probanden mit nummulärer Form (NAE) und klassischer Form (KAE) des atopischen Ekzems.34
- Abbildung 8** Ausprägung der Atopie-Stigmata bei den Probanden mit nummulärer Form (NAE, n = 10) und klassischer Form (KAE, n = 14) des atopischen Ekzems sowie der Kontrollen (K, n = 10); angegeben sind die Mittelwerte mit Standardfehler für die Ausprägungen 0 = nicht vorhanden, 1 = schwach ausgeprägt, 2 = mäßig ausgeprägt; oberhalb der Fehlerbalken Anteil der Probanden pro Gruppe in %, bei denen das jeweilige Stigma vorhanden war.....36
- Abbildung 9** Hautfeuchtigkeit (gemessen mittels Corneometrie), läsional und nicht-läsional, der Probanden mit nummulärer Form (NAE, n = 10) und klassischer Form (KAE, n = 14) des atopischen Ekzems sowie an gesunder Haut der Kontrollen (n = 10); Einordnung der Messwerte in die Kategorien „ausreichend feucht“, „trocken“ und „sehr trocken“ entsprechend den Herstellerangaben des Corneometers® CM 825 (Courage+Khazaka electronic GmbH 2015a).38
- Abbildung 10** Zusammenhang der läsionalen Hautfeuchtigkeit (gemessen mittels Corneometrie) der Probanden mit nummulärer Form (NAE, n = 10) und klassischer Form (KAE, n = 14) des atopischen Ekzems mit dem jeweiligen Schweregrad des atopischen Ekzems (SCORAD); r = Spearman Korrelationskoeffizient; zur Veranschaulichung des Zusammenhangs zeigen die Kurven monoton fallende kubische Splines.38
- Abbildung 11** Transepidermaler Wasserverlust (TEWL, gemessen mittels Tewametrie) läsional und nicht-läsional der Probanden mit nummulärer Form (NAE, n = 10) und klassischer Form (KAE, n = 14) des atopischen Ekzems sowie an gesunder Haut der Kontrollen (n = 10); Einordnung der Messwerte in die Kategorien „sehr gesund“, „gesund“, „normal“, „belastet“ und „kritisch“ entsprechend den Herstellerangaben des Tewameters® TM 300 (Courage+Khazaka electronic GmbH 2015b).39

Abbildung 12	Repräsentative TEM-Aufnahmen der nicht-läsionalen und läsionalen Hautareale eines Patienten mit nummulärer Form (NAE, a-b) des atopischen Ekzems, eines Patienten mit klassischer Form (KAE, c-d) und einer gesunden Kontrolle (e); weiße Linien markieren den Interzellularraum, der die Lipidlamellen enthält; orange Färbung markiert die Lipidlamellen; * markiert einen Korneodesmosomen, ** markiert Bereiche ohne Lipidlamellen. Aufnahmen: Microscopy Services® Dähnhardt GmbH (Flintbek).40
Abbildung 13	Elektronenmikroskopische Darstellung der Zellgrenzen bei einem Probanden mit nummulärer Form des atopischen Ekzems läsional (links, blaue Linien markieren die Zellgrenzen) und nicht-läsional (rechts). Aufnahmen: Microscopy Services® Dähnhardt GmbH (Flintbek).41
Abbildung 14	Normalisierte interzelluläre Lipidlamellenlänge (nICLL) der Probanden mit nummulärer Form (NAE) und klassischer Form (KAE) des atopischen Ekzems, jeweils läsional und nicht-läsional, sowie der Kontrollen (in allen Gruppen n = 9).42
Abbildung 15	Shannon-Index und Anzahl der Beobachtungen (beides Maße für die Alpha-Diversität) des Darmmikrobioms für die Probanden mit nummulärer Form (NAE, n = 5) und klassischer Form (KAE, n = 10) des atopischen Ekzems sowie für die Kontrollen (n = 8) auf Gattungs- und OTU-Ebene.43
Abbildung 16	Biplots (NMDS) als Maß für Beta-Diversität des Darmmikrobioms auf Gattungsebene (links) und OTU-Ebene (rechts) für die Probanden mit nummulärer Form (NAE, n = 5) und klassischer Form (KAE, n = 10) des atopischen Ekzems sowie der Kontrollen (n = 7) mit 95 % Konfidenzintervall-Ellipse um den Mittelwert jeder Untersuchungsgruppe.44
Abbildung 17	Shannon-Index und Anzahl der Beobachtungen (beides Maße für die Alpha-Diversität) des Hautmikrobioms für die Probanden mit nummulärer Form (NAE, n = 7) und klassischer Form (KAE, n = 10) des atopischen Ekzems sowie für die Kontrollen (n = 8) auf Gattungs- und OTU-Ebene.45
Abbildung 18	Biplots (NMDS) als Maß für die Beta-Diversität des Hautmikrobioms auf Gattungsebene (links) und OTU-Ebene (rechts) bei Probanden mit nummulärer Form (NAE) und klassischer Form (KAE) des atopischen Ekzems sowie den Kontrollen mit 95 % Konfidenzintervall-Ellipse um den Mittelwert jeder Untersuchungsgruppe.46
Abbildung 19	Relative Anteile der häufigsten Bakterienstämme an der Gesamtheit nachgewiesener Bakterienstämme im Darmmikrobiom der Probanden mit nummulärer Form (NAE, n = 5) und klassischer Form (KAE, n = 10) des atopischen Ekzems sowie der Kontrollen (n = 8).98
Abbildung 20	Relative Anteile der jeweils zehn häufigsten Bakteriengattungen an der Gesamtheit nachgewiesener Gattungen im Darmmikrobiom der Probanden mit nummulärer Form (NAE, n = 5) und klassischer Form (KAE, n = 10) des atopischen Ekzems sowie der Kontrollen (n = 8); NA = keine Angabe möglich; Fam: Familie; Ord: Ordnung.99
Abbildung 21	Relative Anteile der häufigsten Bakterienstämme an der Gesamtheit nachgewiesener Bakterienstämme im Hautmikrobiom der Probanden mit nummulärer Form (NAE, n = 7) und klassischer Form (KAE, n = 10) des atopischen Ekzems sowie der Kontrollen (n = 8); für NAE und KAE jeweils getrennte Darstellung nach läsional und nicht-läsional. 102
Abbildung 22	Relative Anteile der jeweils acht häufigsten Bakteriengattungen an der Gesamtheit nachgewiesener Gattungen im Hautmikrobiom der Probanden mit nummulärer Form (NAE, n = 7) und klassischer Form (KAE, n = 10) des atopischen Ekzems sowie der Kontrollen (n = 8); für NAE und KAE jeweils getrennte Darstellung nach läsional und nicht-läsional; NA = keine Angabe möglich; Fam: Familie; aus Gründen der besseren Übersicht sind nur Prozentangaben bei Anteilen > 2,00 % dargestellt; für genaue Angaben zu den weiteren Gattungen siehe auch Tabelle 8 103
Abbildung 23	Posterpräsentation auf dem „14th World Congress of Paediatric Dermatology“ in Edinburgh, 22.-25.09.2021. 108

Anmerkung

Aus Gründen der Übersichtlichkeit wurde auf die Verwendung einer geschlechterspezifischen Sprache verzichtet. Personenbezogene Formulierungen wurden in der maskulinen Form gehalten und schließen Angehörige jeder geschlechtlichen Identität mit ein.

1 Einleitung

1.1 Einführung

Das atopische Ekzem (AE) – auch als Neurodermitis oder atopische Dermatitis bezeichnet – ist in der westlichen Welt eine der häufigsten chronischen Hauterkrankungen, die oft große Herausforderungen an Patient und Therapeuten stellt. Gemeinsam mit der allergischen Rhinitis und dem allergischen Asthma bronchiale bildet das AE den Erkrankungskomplex des atopischen Formenkreises. Der Begriff Atopie leitet sich vom altgriechischen Wort „atopos“ = „ortslos“ ab und wurde 1923 von Coca & Cooke eingeführt, um eine „vererbare Überempfindlichkeit gegen Umweltallergene, die sich meist in Form von Asthma oder Heuschnupfen“ äußert, zu benennen (Coca & Cooke 1923). Im Jahr 1933 legten Wise & Sulzberger die Bezeichnung „atopisches Ekzem“ für die Hautmanifestation der Atopie fest (Schmid-Grendelmeier et al. 2001). Das AE ist eine chronisch-entzündliche Erkrankung der Haut, die vorwiegend Kinder betrifft und häufig mit einem hohen Leidensdruck einhergeht. Neben einem quälenden Juckreiz ist die Lebensqualität der Betroffenen auch durch Einschränkungen im täglichen Leben und Stigmatisierungen bis hin zu sozialer Ausgrenzung beeinträchtigt. Zahlreiche Studien wurden bisher durchgeführt, die zu einem besseren Verständnis des AE und zu Optimierungen in der Behandlung beitragen sollen. Dazu gehören Studien, welche der AE-Pathogenese auf den Grund gehen (z. B. Weidinger et al. 2006; Ellinghaus et al. 2013; Fölster-Holst et al. 2015) und solche, die neue Therapieansätze erforschen (z. B. Jensen et al. 2009; Myles et al. 2016). Dennoch bleiben einige Aspekte weitestgehend unerforscht, wie die in unserer Studie behandelte nummuläre Variante des AE. Diese ist gekennzeichnet durch münzförmige Ekzemherde und erweist sich häufig, im Gegensatz zur klassischen Variante, als therapierefraktär (Spergel & Paller 2003; Fölster-Holst 2017). Abgesehen von der Morphologie ist völlig unklar, wie sich die nummuläre Form des AE von den klassischen Beugenekzemen unterscheidet. Das Ziel dieser Arbeit war daher, beide AE-Formen umfassend zu charakterisieren und erste Erkenntnisse über deren Differenzierbarkeit zu gewinnen, insbesondere in Hinblick auf die Anamnese, das klinische Erscheinungsbild, die epidermale Barriere sowie das kutane und intestinale Mikrobiom.

1.2 Aufbau der Epidermis

Grundlegend für ein Verständnis des komplexen Krankheitsbildes sind zunächst Kenntnisse im Aufbau der Hautdecke. Die Hautdecke setzt sich von innen nach außen zusammen aus Subkutis, Dermis und Epidermis. Die Epidermis übernimmt die Funktion der Hautbarriere und besteht

aus verhorntem mehrschichtigem Plattenepithel. Dieses ist aufgebaut aus Keratinozyten, welche von Desmosomen zusammengehalten werden. Weiterhin enthalten sind Melanozyten für den Schutz vor UV-Strahlen, Langerhans-Zellen für die Immunabwehr und Merkel-Zellen für den Tastsinn. Innerhalb der Epidermis können vier Schichten unterschieden werden: das Stratum basale (enthält epidermale Stammzellen), das Stratum spinosum, das Stratum granulosum und das Stratum corneum. Letzteres besteht aus kernlosen Hornzellen, die durch Korneodesmosomen zusammengehalten werden, und wird auch als Hornschicht bezeichnet. Durch die Schichten findet eine stetige Zellwanderung von basal nach superfizial statt, wo es schließlich zur Abschilferung der Keratinozyten kommt. Die Keratinozyten sind ausgefüllt mit Keratin, welches während der Differenzierung am Übergang vom Stratum granulosum in das Stratum corneum durch das Strukturprotein Filaggrin aus Zytokeratinfilamenten aggregiert wird. Umgeben werden die Keratinozyten von einer Hülle aus Proteinen, dem „cornified envelope“. Mithilfe von „tight junctions“ und eines Lipidverschlusses bildet die Epidermis eine Diffusionsbarriere, die unter anderem dem Eindringen von Substanzen und einem Wasserverlust vorbeugt. Der Lipidverschluss entsteht, indem Lipide, die im Stratum granulosum synthetisiert und in sogenannten Lamellenkörperchen gespeichert werden, am Übergang zum Stratum corneum exozytotisch freigesetzt werden und durch eine Verteilung in den Interzellulärspalten zu einer Versiegelung führen (Lüllmann-Rauch 2009 S. 526–530). Diese Lipide, vorwiegend Cholesterol, freie Fettsäuren und Ceramide (Proksch et al. 2008), sind lamellar angeordnet und über den „cornified envelope“ an den Keratinozyten befestigt (Candi et al. 2005). Diese komplexen Strukturen der Epidermis und damit auch wichtige Schutzfunktionen der Hautbarriere sind beim AE gestört.

1.3 Das atopische Ekzem

1.3.1 Epidemiologie

Genaue Angaben zur Krankheitshäufigkeit des AE variieren je nach Studie stark. Neuere Ergebnisse aus der „Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland“ (DEGS1) schätzten die Lebenszeitprävalenz für das AE in Deutschland bei Erwachsenen auf 3,5 % (Langen et al. 2013). Bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 0 bis 17 Jahren wird die Lebenszeitprävalenz mit 14,3 % angegeben (Schmitz et al. 2014). Nachdem in der zweiten Hälfte des 20. Jahrhunderts eine stetige Zunahme der Prävalenz zu verzeichnen war, steigt die Häufigkeit des AE seit einigen Jahren anscheinend nicht weiter an (Schmitz et al. 2014; Bergmann et al. 2016). Dennoch gilt das AE weiterhin als die häufigste chronisch-entzündliche

Hauterkrankung im Kindesalter, wobei die Krankheitshäufigkeit (12-Monats-Prävalenz) mit zunehmendem Alter abnimmt (Schmitz et al. 2014). Die Häufigkeit unterscheidet sich zwischen den Geschlechtern nicht (Schmitz et al. 2014). Weltweit zeigen sich regionale Unterschiede in der Krankheitshäufigkeit; so liegt beispielsweise die Prävalenz des AE für Kinder im Alter von sechs bis sieben Jahren bei 0,9 % in Indien und 22,5 % in Ecuador (Odhiambo et al. 2009). Für alle drei Erkrankungen des atopischen Formenkreises (AE, allergische Rhinitis, allergisches Asthma bronchiale) liegen die Prävalenzen sowohl der Erwachsenen als auch der Kinder für Deutschland im internationalen Vergleich im unteren Drittel (Bergmann et al. 2016). Allerdings wurden auch innerhalb Deutschlands regionale Unterschiede festgestellt mit einer höheren Prävalenz des AE in den neuen Bundesländern mit 16,8 % im Vergleich zu den alten Bundesländern mit 13,9 % (Schmitz et al. 2014). Weiterhin sind Kinder, die in der Stadt aufwachsen, anscheinend häufiger vom AE betroffen als Kinder vom Land (Schram et al. 2010). Erhöhte Prävalenzen für das AE zeigen sich außerdem bei Kindern mit hohem Sozialstatus und bei Kindern ohne Migrationshintergrund (Schmitz et al. 2014). Diese unterschiedlichen Häufigkeiten für das Auftreten des AE lassen eine Beeinflussung durch regionale und kulturelle Faktoren, Umweltfaktoren, aber auch eine Abhängigkeit von genetischen Voraussetzungen vermuten.

1.3.2 Ätiopathogenese

Überblick

Der Entstehungsprozess des AE ist multifaktoriell und noch nicht vollständig verstanden. Grundlegend sind anscheinend eine genetische Prädisposition sowie der Einfluss von Umweltfaktoren (Fölster-Holst & Schwarz 2011 S. 18; Proksch et al. 2016; Langan et al. 2020). Im Mittelpunkt dieses komplexen Geschehens stehen eine gestörte Hautbarriere sowie eine Dysregulation des Immunsystems. Kennzeichnend ist ein Circulus vitiosus, in dem eine gestörte Hautbarriere die Penetration von Allergenen erleichtert, welche in der Haut eine überschießende Immunantwort mit nachfolgender Entzündungsreaktion auslösen, die wiederum in einer Verstärkung der Barrierschädigung mündet. Strittig ist, ob der Kreislauf mit einem primär bestehenden Barriedefekt beginnt, der sekundär zu einer Immunsystemdysbalance führt - „outside-inside“-Hypothese -, oder ob zuerst eine Störung des Immunsystems vorliegt, die über eine Entzündungsreaktion der Haut eine Beeinträchtigung der Hautbarriere zur Folge hat - „inside-outside“-Hypothese (Elias & Steinhoff 2008; Bos et al. 2010; Proksch et al. 2016).

Die Rolle der genetischen Komponente

Das familiär gehäufte Vorkommen des AE sowie weiterer Erkrankungen aus dem atopischen Formenkreis ließen schon lange auf eine genetische Komponente in der Pathogenese schließen (Kjellman 1977). So ist beispielsweise das Risiko für die Entwicklung eines AE bei einem Kind besonders hoch (60 bis 80 %), wenn beide Elternteile ebenfalls an einem AE erkrankt sind (Werfel et al. 2016). Durch die Erforschung des genetischen Hintergrundes wurden bereits zahlreiche Genloci identifiziert, die eine Assoziation zum AE aufweisen. Dabei handelt es sich zum einen um Mutationen und Polymorphismen von Genen, die für die Strukturbildung der epidermalen Barriere bedeutsam sind (z. B. das Filaggrin-Gen). Zum anderen sind auch Gene betroffen, die für Funktionen des Immunsystems maßgeblich sind, zum Beispiel Gene, die an der Regulation der angeborenen Immunabwehr und der T-Zell-Funktion beteiligt sind (Morar et al. 2006; Paternoster et al. 2015; Werfel et al. 2016). Außerdem scheint es beim AE eine genetische Überlappung zu anderen chronisch-entzündlichen Hauterkrankungen zu geben, beispielsweise zur Ichthyosis vulgaris (Weidinger et al. 2006).

Die Rolle der epidermalen Barriere

Die im Stratum corneum lokalisierte epidermale Barriere dient der Haut als Schutz vor Austrocknung - „inside-outside-barrier“ -, vor physikalischen Schäden und dem Eindringen von Umweltstoffen - „outside-inside-barrier“ (Proksch et al. 2008). Bei einer zu Atopie neigender Person ist die Hautbarriere in ihrer Funktion gestört, sowohl in ekzematöser (läsionaler) Haut als auch in ekzemfreier (nicht-läsionaler) Haut (Proksch et al. 2008). Ursächlich sind unter anderem eine unvollständige epidermale Differenzierung und eine veränderte Zusammensetzung der interzellulären Lipide (Proksch et al. 2006). Weiterhin zeigten Genuntersuchungen bei Patienten mit AE Veränderungen im epidermalen Differenzierungskomplex, der für die Proteine des „cornified envelope“ kodiert. Von besonderer Bedeutung war die Entdeckung von zwei Mutationen des Filaggrin-Gens, welche die Funktionalität des Matrixproteins Filaggrin stören (Palmer et al. 2006; Weidinger et al. 2006; Proksch et al. 2008). Auch die Entzündungsreaktion der Haut scheint unabhängig von dem Vorhandensein einer Filaggrin-Mutation zu einer reduzierten Filaggrin-Expression und damit einer Zunahme der Barriestörung zu führen (Howell et al. 2007).

Diese vielfältigen Störungen der Hautbarriere führen zu einer reduzierten Hautfeuchtigkeit sowie einem erhöhten Wasserverlust über die Haut und resultieren in dem Kardinalsymptom des AE, der Hauttrockenheit (Proksch et al. 2016). Sie erleichtern diversen Umweltstoffen wie

Allergenen, Schadstoffen oder Infektionserregern das Eindringen in die Haut, was zu einer Exazerbation des Ekzems oder einer Hautinfektion führen kann (Proksch et al. 2016).

Die Rolle des Immunsystems

Bei der Entstehung des AE sind sowohl das angeborene als auch das erworbene Immunsystem involviert (Reiger et al. 2019). Nach dem Eindringen von Allergenen (Aero- oder Nahrungsmittelallergene) oder mikrobiellen Antigenen in die Haut wird über epidermale antigen-präsentierende Zellen eine Entzündungsreaktion der Haut eingeleitet (Peng & Novak 2015). Hierbei kommt es in der Akutphase des AE zu einer Prädominanz von Typ2-T-Helferzellen (TH2) und der Wirkung ihrer Leitzytokine, der Interleukine IL-4, IL-5 und IL-13 (Bieber 2010). IL-4 und IL-13 regen die B-Lymphozyten zur vermehrten Produktion von Immunglobulin-E- (IgE-)Antikörpern an. IL-5 bewirkt die Proliferation von eosinophilen Granulozyten; eine Bluteosinophilie gilt als typisches immunologisches Zeichen des AE (Fölster-Holst & Schwarz 2011 S. 24). Die chronische Phase hingegen ist geprägt von einer Prädominanz der Typ1-T-Helferzellen (TH1), die unter anderem über den Tumornekrosefaktor- α eine Apoptose von Keratinozyten vermitteln und somit eine weitere Zerstörung der Hautbarriere induzieren (Fölster-Holst & Schwarz 2011 S. 21; Peng & Novak 2015). Die Funktion sowohl der TH1- als auch der TH2-Zellen scheint durch eine verminderte Aktivität der regulatorischen T-Lymphozyten (Treg) beim AE unzureichend kontrolliert zu sein, wodurch Entzündungsprozesse an der Haut nicht supprimiert werden können (Hinz et al. 2006).

In Abhängigkeit vom IgE-Spiegel im Blut wird unterschieden, ob eine extrinsische Form (Gesamt-IgE-Spiegel > 200 kU/l) oder intrinsische Form (Gesamt-IgE-Spiegel < 200 kU/l) des AE vorliegt. Bei der Mehrzahl der Betroffenen (50 bis 80 %) lässt sich die extrinsische Form mit erhöhtem IgE-Spiegel diagnostizieren (Werfel et al. 2016). Sie ist verbunden mit einem schwereren Krankheitsverlauf und weiteren Erkrankungen aus dem atopischen Formenkreis, häufig mit Nachweis spezifischer IgE-Antikörper. Mit der intrinsischen Form sind hingegen in der Regel keine weiteren atopischen Erkrankungen und keine Sensibilisierungen gegen Aero- oder Nahrungsmittelallergene assoziiert (Wüthrich 1978; Akdis et al. 1999; Schmid-Grendelmeier et al. 2001).

Als autoimmune Komponente des AE wurden verschiedene Autoantigene identifiziert, wie beispielsweise bestimmte epidermale Proteine, die mutmaßlich bei der Zerstörung von Keratinozyten (z. B. durch Kratzen an der Haut oder bei der durch T-Lymphozyten induzierten

Apoptose) freigesetzt werden und eine IgE-Autoantikörper-Produktion initiieren (Valenta et al. 2000; Novak & Bieber 2004; Hinz et al. 2006).

Die Rolle mikrobieller Einflüsse

Patienten mit AE weisen eine erhöhte kutane Infektneigung auf (Christophers & Henseler 1987; Ong & Leung 2010), die neben den immunologischen Veränderungen nach heutigem Kenntnisstand in erster Linie auf den Hautbarrieredefekt zurückzuführen ist (Proksch et al. 2016). Dieser erleichtert zahlreichen Erregern das Eindringen in die Haut, wo sie zum Teil schwerwiegende Infektionen hervorrufen können. Es treten bakterielle, virale und mykotische Hautinfektionen auf (Werfel et al. 2016). Besonders gefürchtet ist das durch das Herpes simplex-Virus Typ 1 ausgelöste Eczema herpeticatum, welches zu schweren systemischen Komplikationen bis hin zum Tod führen kann (Ingrand et al. 1985; Wollenberg 2003; Fenner & Silverberg 2018).

Außerdem wird potenziellen Pathogenen ein Eindringen in die Haut erleichtert, wenn das Gleichgewicht und die Integrität des komplexen Hautmikrobioms gestört sind (Reiger et al. 2019; Wan & Chen 2020). Typisch ist beim AE eine übermäßige Kolonisation mit dem Bakterium *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*), welche bei etwa 90 % der Erkrankten sowohl läsional als auch nicht-läsional zu finden ist (Ong & Leung 2010). *S. aureus* kann einerseits Infektionen der Haut verursachen, andererseits aber auch durch die Produktion von Enterotoxinen die bereits bestehende Schädigung der Hautbarriere fördern (Peng & Novak 2015). Weiterhin können diese Enterotoxine zu einer Sensibilisierung mit spezifischer IgE-Bildung führen oder als Superantigene eine massive T-Zell-Aktivierung hervorrufen (Hinz et al. 2006).

Auf gesunder Haut wird eine übermäßige Besiedlung mit *S. aureus* und anderen potenziellen Pathogenen unter anderem durch antimikrobielle Peptide (AMP) verhindert, welche von der Haut sezerniert werden. Auf der Haut von AE-Patienten hingegen ist die Produktion von AMP vermindert, unter anderem durch die Zytokine der TH2-dominierten Immunreaktion in der Akutphase (Ellis et al. 2019; Reiger et al. 2019). Somit ist bei AE-Patienten ein wesentlicher Faktor zur Aufrechterhaltung des mikrobiellen Gleichgewichts auf der Haut gestört.

Als Grenzfläche zur Umwelt ist die Haut von zahlreichen Mikroorganismen (Bakterien, Viren, Pilze) besiedelt, die zusammengenommen ein komplexes System bilden. Dieses Mikrobiom der Haut interagiert ständig mit dem Immunsystem und trägt funktionell zur Aufrechterhaltung der Hautbarriere bei (Paller et al. 2019; Reiger et al. 2019). Durch

mikrobielle Veränderungen auf der Haut werden beispielsweise Hautfeuchtigkeit, Hauttemperatur, pH-Wert und Lipidzusammensetzung beeinflusst, was eine Funktionsbeeinträchtigung der Hautbarriere zur Folge haben kann (Lee et al. 2018). Bisherige Untersuchungen des kutanen Mikrobioms bei AE-Patienten zeigten Veränderungen in der Zusammensetzung der Gesamtheit auf der Haut vorkommenden Bakterien und eine im Vergleich zu gesunden Kontrollen verminderte Diversität. Dabei scheint insbesondere die übermäßige Besiedlung durch *S. aureus* mit einem Rückgang der Anzahl an Bakterienarten einherzugehen (Kong et al. 2012; Williams & Gallo 2015). Es besteht die Hoffnung, das kutane Mikrobiom zukünftig als individuellen medizinischen Biomarker nutzen zu können, der zu einer gezielteren und personalisierten Therapie des Patienten beitragen kann (Reiger et al. 2020).

Neben dem Einfluss des kutanen Mikrobioms wird auch ein Einfluss des intestinalen Mikrobioms (Gesamtheit der den Darm besiedelnden Mikroorganismen) auf die Entstehung oder den Verlauf des AE vermutet. Bisherige Studienergebnisse zeigen zum Teil widersprüchliche Ergebnisse, weisen aber darauf hin, dass die Diversität und die Zusammensetzung der Darmbakterien bei der Krankheitsentstehung ebenfalls eine Rolle spielen könnten (Björkstén et al. 2001; Abrahamsson et al. 2012; Peng & Novak 2015).

1.3.3 Klinik und Verlauf

Werfel et al. (2016) geben an, dass sich das AE bei 60 % der Patienten innerhalb des ersten Lebensjahres und bei bis zu 85 % der Patienten vor dem fünften Lebensjahr manifestiert. Die Erkrankung kann allerdings zu jedem Zeitpunkt ausheilen und ein Verschwinden mit der Pubertät wird häufig beobachtet (Spergel & Paller 2003). Mindestens 30 % der Betroffenen leiden jedoch auch im Erwachsenenalter noch an Ekzemen (Werfel et al. 2016). Grundsätzlich verläuft das AE schubweise. Häufigkeit und Schwere von Schüben können durch diverse, individuell sehr unterschiedliche Provokationsfaktoren beeinflusst sein. Hierzu zählen Irritationen der Haut (durch Textilien, Schwitzen, berufliche Tätigkeiten, Tabakrauch), IgE-vermittelte Allergien, mikrobielle Faktoren, klimatische Bedingungen, emotionale Belastung und der Hormonhaushalt (Fölster-Holst & Schwarz 2011 S. 25; Werfel et al. 2016).

Klinisch stehen beim AE in der Regel ein starker, quälender Juckreiz (Pruritus) sowie eine trockene Haut (Xerosis cutis) im Vordergrund. In Abhängigkeit vom Krankheitsstadium (akut oder chronisch) und vom Alter der Betroffenen können das klinische Erscheinungsbild und die Prädispositionsstellen variieren. In der Akutphase ist das Ekzem geprägt von Erythemen, Papeln, Ödemen, Nässen und Krustenbildung sowie Exkoriationen. In der chronischen Phase

dominieren Schuppungen und Lichenifikationen (Vergröberung der Hautfelderung). Außerdem kann es postinflammatorisch zu Hyper- oder Hypopigmentierungen der Haut kommen (Spergel & Paller 2003; Fölster-Holst 2017). Häufig beginnt das AE im Säuglingsalter mit einem als „Milchschorf“ bezeichneten Ekzem an der Kopfhaut und setzt sich im frühen Kleinkindalter mit exsudativen Ekzemen im Gesicht, an der Kopfhaut und den Streckseiten der Extremitäten fort; die typische Hauttrockenheit ist zunächst gering ausgeprägt. In den folgenden Jahren der Kindheit sind dann meist die gelenknahen Beugeseiten der Extremitäten sowie Hals, Nacken, Handgelenke, Fußknöchel und Hand- und Fußrücken betroffen; die Hauttrockenheit ist nun stärker ausgeprägt. Im Jugend- und Erwachsenenalter zeigt sich das Ekzem weniger exsudativ. Vorherrschend sind leichte Erytheme, Schuppungen und lichenifizierte Plaques als Ausdruck der Chronifizierung. Betroffen sind vor allem die Beugen, das Gesicht und der Hals (Bieber 2010; Fölster-Holst & Schwarz 2011 S. 36–40; Fölster-Holst 2017).

Neben der klassischen Variante mit Beugenekzemen (bzw. streckseitigen Ekzemen im frühen Kleinkindalter) gibt es weitere Manifestationsformen des AE. Eine von ihnen ist die nummuläre Variante, die sich mit scharf begrenzten, münzförmigen Erythemen vor allem an den Extremitätenstreckseiten, seltener auch an Rumpf und Gesicht präsentiert (Ring et al. 2006 S. 86–87). Weiterhin gibt es die Prurigoform (mit folliculärer Betonung) und das dyshydrosiforme Hand- und Fußekzem, welche beide vorwiegend im Erwachsenenalter auftreten, sowie zahlreiche Minimalmanifestationen in verschiedenen Altersklassen (Ring et al. 2006 S. 74–87; Fölster-Holst & Schwarz 2011 S. 36–40).

Häufig weisen Patienten mit atopischen Erkrankungen typische Körpermerkmale, sogenannte Atopie-Stigmata, auf. Diese sind charakteristisch für die Atopie, aber nicht spezifisch (Przybilla et al. 1991). Dazu zählen beispielsweise die Xerose (Hauttrockenheit), die Dennie-Morgan-Falte (doppelte Unterlidfalte), das Hertoghe-Zeichen (Rarefizierung der lateralen Augenbrauen), periorbitale Schatten, weißer Dermographismus, eine Hyperlinearität der Handinnenflächen (sogenannte Ichthyosis-Hand, Novak & Bieber 2004) und die Keratosis pilaris (Verhornungsstörung der Haarfollikel) (Ring et al. 2006 S. 89–90).

In Komorbidität mit dem AE entwickeln viele Kinder im Rahmen des sogenannten atopischen Marsches zusätzlich ein allergisches Asthma bronchiale und/ oder ab der Adoleszenz eine allergische Rhinokonjunktivitis (Ferreira et al. 2017; Fölster-Holst 2017). Weiterhin kann es auch zur Entwicklung von Nahrungsmittelallergien kommen (Fölster-Holst 2017).

Neben der körperlichen Symptomatik sind auch die psychischen Folgen, die ein AE haben kann, nicht zu unterschätzen. Nicht nur der ständige Juckreiz, der damit einhergehende

Schlafverlust und die intensive Behandlung, sondern auch psychosoziale Faktoren wie Scham, Mobbing und Beeinträchtigung in Alltagsaktivitäten können die Erkrankten belasten. Insbesondere wenn Kinder betroffen sind, findet sich eine Einschränkung in der Lebensqualität auch bei den Angehörigen, die neben der emotionalen Beeinträchtigung zum Beispiel auch unter einer finanziellen Belastung oder Zeitnot leiden (Carroll et al. 2005; Lewis-Jones 2006).

1.3.4 Diagnostik

Für die Diagnosestellung des AE sind in erster Linie anamnestische Angaben ebenso wie eine vollständige dermatologische Untersuchung von Bedeutung. Als diagnostisches Instrument werden zumeist die Kriterien von Hanifin und Rajka (1980) herangezogen. Sie beinhalten als Hauptkriterien das Vorliegen von Juckreiz, die typische Morphologie und (altersabhängige) Verteilung, einen chronisch-rezidivierenden Verlauf und eine positive Eigen- oder Familienanamnese von Atopie. Als Nebenkriterien werden verschiedene Atopiestigmata, Minimalvarianten des AE und auch allergologische Parameter herangezogen. Die Diagnose des AE gilt als gesichert, wenn drei der Hauptkriterien und zusätzlich mindestens drei der Nebenkriterien zutreffen. Falls die Diagnosestellung anhand des Hautbefundes allein nicht eindeutig ist, kann eine Allergiediagnostik zur Abklärung einer zugrundeliegenden Atopie hilfreich sein. Diese dient außerdem der Identifizierung von Provokationsfaktoren. Standardverfahren sind Hauttestungen auf inhalative und nutritive Allergene, eine orale Provokationstestung oder die Bestimmung der IgE-Gesamtkonzentration und spezifischer IgE-Antikörper im Serum (Bieber 2010; Fölster-Holst & Schwarz 2011 S. 42–45).

Eine Einschätzung des Schweregrades des AE erfolgt meist mithilfe des SCORAD („Severity Scoring Of Atopic Dermatitis“), einem Scoring-System, das gezielt für das AE entwickelt wurde. In die Berechnung des SCORAD fließen sowohl objektive Kriterien als auch subjektive Einschätzungen des Patienten mit ein (Kunz et al. 1997; vgl. **Abschnitt 2.5**).

Bei der Abgrenzung von Differenzialdiagnosen müssen vor allem weitere Ekzemerkrankungen wie das seborrhoische Ekzem beim Säugling, das Kontaktekzem (allergisch oder toxisch-irritativ) und die Psoriasis bedacht werden. Ebenso gilt es, infektiöse Erkrankungen wie Skabies oder Mykosen, aber auch seltenere Differenzialdiagnosen wie Immundefizienz-Syndrome, Stoffwechselerkrankungen (z. B. Phenylketonurie), Genodermatosen (z. B. Netherton-Syndrom) und Malignome auszuschließen (Ring et al. 2006 S. 100–107; Fölster-Holst & Schwarz 2011 S. 37–38).

1.3.5 Therapie

Aufgrund seiner Vielfältigkeit erfordert das AE für jeden Patienten ein individuelles Behandlungskonzept. Dafür hat die Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF) die „Leitlinie Neurodermitis“ (Werfel et al. 2016) sowie die ergänzende Aktualisierung „Systemtherapie bei Neurodermitis“ (Werfel et al. 2021) entwickelt. Hieraus stammen alle Inhalte dieses Abschnittes, sofern nicht anders gekennzeichnet. Die Wahl der Therapie richtet sich nach dem Krankheitsstadium (akut oder chronisch), dem Alter und dem persönlichen Leidensdruck des Patienten. Ein wichtiger Pfeiler in der Behandlung ist die Vermeidung von individuellen Provokationsfaktoren des Ekzems. In der symptomatischen Basistherapie ist die Hautpflege zur Reduktion der Trockenheit und des Juckreizes essenziell. Hierbei werden rückfettende Emollientien verwendet, welche den Wasserverlust über die geschädigte Hautbarriere reduzieren. Zusätzlich erfolgt je nach Schweregrad eine topische oder systemische antiinflammatorische Therapie (vgl. Stufentherapie-Schema der AWMF Leitlinie bei Werfel et al. 2021). Bei der Behandlung des AE hat sich die Gabe von lokalen Kortikosteroiden bewährt, die in verschiedenen Wirkstärken entsprechend der Schwere des Ekzems, der Lokalisation und dem Patientenalter angewendet werden. Jedoch können typische Nebenwirkungen wie Hautatrophie, Teleangiektasien, Hautinfektionen, periorale Dermatitis, Rosazea, Striae distensae und Kontaktallergien gegen Kortikosteroide auftreten (Ring et al. 2006 S. 482–484; Fölster-Holst & Schwarz 2011 S. 51). Als mögliche Alternative und mit (nach bisherigem Kenntnisstand) geringerem Nebenwirkungsprofil hat sich die topische Anwendung der Calcineurininhibitoren Tacrolimus und Pimecrolimus etabliert, insbesondere zur Therapie von Ekzemen im Gesicht und in den Intertrigines. Bei schweren Verlaufsformen des AE kann eine systemische Gabe von immunmodulierenden Substanzen (z. B. orale Kortikosteroide, Ciclosporin, Azathioprin, Mycophenolat-Mofetil, Methotrexat) erfolgen. Auch eine Behandlung des AE mit dem Biologikum Dupilumab kann empfohlen werden (Werfel et al. 2021).

Zur Juckreizlinderung können das Lokalanästhetikum Polidocanol oder Gerbstoffe sowie systemisch Antihistaminika eingesetzt werden. Die AWMF Leitlinie gibt deren Wirksamkeit aber aktuell als unzureichend untersucht an. Eine antiseptische Therapie kann vor allem bei chronischem Verlauf des AE hilfreich sein, auch bei nicht-infizierter Haut. Der topische Einsatz von Antibiotika ist nachrangig und sollte nur über kurze Zeiträume erfolgen, um eine Resistenzentwicklung zu vermeiden. Systemisch sollten Antibiotika (Cephalosporine der ersten Generation) nur bei klinisch eindeutiger Superinfektion des Ekzems eingesetzt werden. Bei

Auftreten eines Eczema herpeticatum ist eine systemische antivirale Therapie (Aciclovir, Valaciclovir) indiziert (Fölster-Holst 2017).

In Ergänzung zu medikamentösen und Hautpflegemaßnahmen kann eine Phototherapie (nicht bei Kindern unter 12 Jahren) oder auch eine Klimatherapie an der Küste oder im Hochgebirge (Ring et al. 2006 S. 496, 513–523) den Krankheitsverlauf günstig beeinflussen. Unabhängig vom Stadium der Erkrankung werden Neurodermitisschulungen für die Betroffenen und ihre Angehörigen zum Umgang mit der Erkrankung empfohlen. Hilfe bei der Krankheitsbewältigung kann auch eine psychotherapeutische Begleitung bieten. Bei ausgeprägten und immer wiederkehrenden Ekzemen sind auch Rehabilitationsmaßnahmen möglich.

1.4 Fragestellungen und Ziele der Arbeit

Das AE ist hierzulande eine der häufigsten chronischen Erkrankungen im Kindesalter, die mit einem erheblichen Leidensdruck der betroffenen Kinder einhergeht. In der alltäglichen Praxis hat sich gezeigt, dass die nummuläre Variante des AE einen besonders hartnäckigen Verlauf aufweist und schlechter auf die etablierten Behandlungsmöglichkeiten anspricht als die klassischen Beugenekzeme (Spergel & Paller 2003; Fölster-Holst 2017). Obwohl die nummuläre AE-Form nicht selten auftritt, hat sie in der bisherigen Forschung kaum Beachtung gefunden. Wie die Unterschiede in der Morphologie und auch im Therapieerfolg der nummulären Form im Vergleich zur klassischen Form des AE (Beugenekzeme) zustande kommen und ob es möglicherweise Unterschiede in der Pathogenese gibt, ist bisher nicht bekannt. Abzugrenzen von der in dieser Arbeit untersuchten nummulären Variante des AE sind nummuläre Ekzeme anderer Ätiologie, beispielsweise Kontaktekzeme (Patrizi et al. 2006; Bonamonte et al. 2012), Ekzeme nach Traumata (Cowan 1961; Siegfried & Hebert 2015) oder Stauungsekzeme (Bendl 1979).

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, neben der Morphologie weitere Merkmale zur Unterscheidung der beiden AE-Varianten und bestenfalls Hinweise auf Unterschiede in den zugrunde liegenden Pathomechanismen zu identifizieren. Dafür wurden im Rahmen einer klinischen Studie von Kindern mit der nummulären AE-Form, der klassischen AE-Form und gesunden Kontrollen anamnestiche und klinische Parameter erhoben. Außerdem wurden biophysikalische Messungen, eine elektronenmikroskopische Analyse des Stratum corneums sowie eine RNA-Sequenzierung des Mikrobioms von Haut und Darm durchgeführt und

anschließend alle Daten statistisch ausgewertet. Folgende Forschungsfragen wurden untersucht:

- Durch welche anamnestischen / klinischen Parameter lässt sich die nummuläre von der klassischen Form des AE unterscheiden?
- Gibt es Hinweise auf Unterschiede in der Ätiopathogenese zwischen nummulärer und klassischer AE-Variante, beispielsweise in Aufbau und Funktion der Hautbarriere oder in der Diversität des Mikrobioms (intestinal und kutan)?

Langfristig wäre es wünschenswert, durch neue Erkenntnisse die etablierten Diagnostik- und Therapieverfahren weiter zu individualisieren und an die verschiedenen Unterformen des AE anzupassen, um auch den Kindern mit der nummulären Form einen vielversprechenderen Behandlungserfolg zu gewährleisten als bisher.

2 Material und Methoden

2.1 Studiendesign

Als Pilotstudie zu einem bisher weitestgehend unerforschten Untersuchungsinhalt entsprach das Design dieser Studie keinem der klassischen Studientypen. Am ehesten ist diese Untersuchung als klinische Beobachtungsstudie einzuordnen, mit der das Ziel verfolgt wurde, neue Zusammenhänge zu erkennen und Hypothesen zu formulieren (explorativ). Zu diesem Zweck wurden Fälle mit zwei verschiedenen Ausprägungsformen des AE (nummulär und klassisch) miteinander verglichen und außerdem Vergleiche zwischen den Fällen und gesunden Kontrollen gezogen. Hierbei erfolgte lediglich eine einmalige Erhebung von Daten zu den einzelnen Untersuchungskomponenten. Dabei wurde bis auf ein kurzzeitiges Pausieren der bestehenden Therapie nicht aktiv in den Krankheitsverlauf eingegriffen. Für das Erreichen einer möglichst guten Vergleichbarkeit der Untersuchungsgruppen wurde versucht, für jede Gruppe mindestens zehn Probanden im Alter von ein bis zehn Jahren (möglichst pro Jahrgang ein Proband) zu rekrutieren.

2.2 Probanden

Probandencharakteristika

Für die Studie wurden 34 Kinder im Alter von ein bis zehn Jahren untersucht, die in drei Untersuchungsgruppen eingeordnet wurden: die Gruppe der nummulären Form des atopischen Ekzems (NAE), die Gruppe der klassischen Form des atopischen Ekzems (KAE) und die Gruppe gesunder Kontrollen. Dabei bestand die Gruppe NAE aus zehn Probanden im Alter von ein bis neun Jahren (zwei weiblich, acht männlich) und die Gruppe KAE aus 14 Probanden im Alter von ein bis zehn Jahren (sechs weiblich, acht männlich; **Tabelle 1**). Als Kontrollpersonen nahmen zehn Probanden im Alter von ein bis zehn Jahren (sechs weiblich, vier männlich) teil. Bei der Rekrutierung der Probanden wurde versucht, eine möglichst gleichmäßige Verteilung der Probanden über die Jahrgänge zu erreichen. Die Geschlechterverteilung ergab sich hingegen zufällig. Das Durchschnittsalter in Bezug auf das Geschlecht ist in **Tabelle 1** gezeigt.

Tabelle 1 Mittleres Alter (mit Standardabweichung) der Probanden mit nummulärer Form (NAE) und klassischer Form (KAE) des atopischen Ekzems sowie der gesunden Kontrollen insgesamt und getrennt nach Geschlecht; n = Anzahl der Probanden.

	NAE	KAE	Kontrollen
Alter gesamt	4,50 ± 2,37, n = 10	5,07 ± 2,84, n = 14	5,40 ± 3,10, n = 10
Alter Jungen	4,25 ± 2,61, n = 8	3,88 ± 2,42, n = 8	5,25 ± 3,30, n = 4
Alter Mädchen	5,60 ± 0,71, n = 2	6,67 ± 2,73, n = 6	5,50 ± 3,27, n = 6

In der Mehrzahl waren die Probanden deutscher Herkunft, mit folgenden Ausnahmen: Unter den KAE-Probanden hatte ein Proband ein russisches Elternteil und ein weiterer Proband ein philippinisches Elternteil. Bei den Kontrollen hatte eine Probandin ein türkisches und ein halbtürkisches Elternteil, eine andere Probandin ein russisches Elternteil. Die NAE-Probanden hatten allesamt deutsche Wurzeln.

Probandenrekrutierung

Die Probanden mit AE (nummuläre und klassische Form) waren als Patienten in der Neurodermitis-Ambulanz der Universitäts-Hautklinik (UKSH) Kiel bekannt und wurden telefonisch oder während eines Besuchs in der Sprechstunde rekrutiert. Zwei Probanden nahmen im Rahmen eines stationären Aufenthalts in der Universitäts-Hautklinik Kiel an der Studie teil. Anhand der Vorkenntnisse aus den Patientenkarteien erfolgte eine vorläufige Einordnung in die Gruppen NAE und KAE, die dann am Untersuchungstermin anhand des aktuellen Hautbefundes bestätigt oder gegebenenfalls korrigiert wurde. Die Rekrutierung der Probanden für die Gruppe gesunder Kontrollen erfolgte über einen Aufruf auf einer öffentlichen Internetplattform.

Für die Auswahl der Probanden galten die in **Tabelle 2** aufgeführten Ein- und Ausschlusskriterien für die jeweiligen Gruppen. Es war innerhalb des Untersuchungszeitraums nicht möglich, ausschließlich Kontrollpersonen zu finden, deren erstgradig Verwandte keine Erkrankungen aus dem atopischen Formenkreis aufwiesen: Bei vier Kontrollen war bei jeweils einem Elternteil eine allergische Rhinitis bekannt. Alle weiteren Kriterien wurden von den Probanden erfüllt.

Alle Probanden erhielten für die Teilnahme an der Studie eine pauschale Aufwandsentschädigung von 50 €. Für die Studienteilnehmer wurden eine Probandenversicherung sowie eine Wege- und Unfallversicherung abgeschlossen. Die Durchführung der Studie wurde vor Beginn der Untersuchungen von der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel genehmigt (Votum im **Anhang 7.1**).

Tabelle 2 Ein- und Ausschlusskriterien für die Untersuchungsgruppen der Probanden mit nummulärer Form (NAE) und klassischer Form (KAE) des atopischen Ekzems sowie der gesunden Kontrollen.

NAE und KAE	
Einschlusskriterien	Alter: ein bis zehn Jahre Diagnose eines atopischen Ekzems nach den Kriterien von Hanifin und Rajka (1980) Vorhandensein von Läsionen zum Untersuchungszeitpunkt Hauttyp I - IV nach Fitzpatrick Vorliegen der Einverständniserklärung (unterschrieben von beiden Elternteilen bzw. dem Sorgeberechtigten und den Probanden ab acht Jahren) Absetzen oder zumindest Reduktion einer Kortikosteroid- oder Calcineurininhibitor-haltigen Therapie eine Woche im Voraus
Ausschlusskriterien	Bestehen weiterer Hauterkrankungen Bestehen schwerer Systemerkrankungen Hauttyp V - VI nach Fitzpatrick
Kontrollen	
Einschlusskriterien	Alter: ein bis zehn Jahre Hautgesundheit Hauttyp I - IV nach Fitzpatrick Vorliegen der Einverständniserklärung (unterschrieben von beiden Elternteilen bzw. dem Sorgeberechtigten und den Probanden ab acht Jahren)
Ausschlusskriterien	Bestehen eines atopischen Ekzems gegenwärtig oder in der Vergangenheit Bestehen einer allergischen Rhinitis gegenwärtig oder in der Vergangenheit Bestehen eines allergischen Asthma bronchiale gegenwärtig oder in der Vergangenheit Hauttyp V - VI nach Fitzpatrick relativ: Erkrankungen aus dem atopischen Formenkreis (atopisches Ekzem, allergische Rhinitis oder allergisches Asthma bronchiale) bei Familienangehörigen ersten Grades

2.3 Untersuchungsablauf

Die Untersuchungen für die Studie wurden von November 2015 bis Mai 2016 in der Neurodermitis-Ambulanz des UKSH Kiel durchgeführt. In einem telefonischen oder persönlichen Vorgespräch wurde mindestens ein Elternteil ausführlich über den Hintergrund der Studie und ihren Ablauf informiert. Dabei wurde darum gebeten, eine Behandlung des AE mit Glukokortikosteroid- oder Calcineurininhibitor-haltigen Produkten eine Woche vor dem Untersuchungstermin zu reduzieren und möglichst einzustellen. Die Feuchtigkeitspflege durfte bis zum Vortag fortgeführt werden. Am Untersuchungstag sollte die Haut weder mit Seife

gewaschen noch mit Pflegeprodukten behandelt werden. Eine schriftliche Aufklärung über das Ziel der Studie und die geplanten Untersuchungen wurde den Familien per Post zugesandt.

Bei einem einzigen Besuch in der Neurodermitis-Ambulanz wurden bei jedem Studienteilnehmer eine ausführliche Anamnese und der aktuelle Hautbefund erhoben. Außerdem wurden zur Beurteilung der Hautbarriere biophysikalische Messungen der Haut durchgeführt und oberflächliche Hautproben entnommen, welche später von Microscopy Services[®] Dähnhardt GmbH in Flintbek elektronenmikroskopisch analysiert wurden. Weiterhin wurden Hautabstriche und Stuhlproben für die Analyse des Mikrobioms (durchgeführt vom Institut für Klinische Molekularbiologie, IKMB, der Universität Kiel) gewonnen. Die Untersuchungen der Hautbarriere sowie die Anfertigung der Hautabstriche wurden bei den Kindern mit AE doppelt (jeweils an läsionalen und nicht-läsionalen Hautarealen) und bei den gesunden Kindern nur einfach durchgeführt. Davon abgesehen wurden die im Folgenden beschriebenen Untersuchungen bei allen Probanden in gleicher Weise ausgeführt.

2.4 Anamnese

Allgemeine Anamnese

In einer ausführlichen Anamnese mit den Probanden und ihren Angehörigen wurden Informationen zum individuellen Krankheitsverlauf erhoben, z. B. über den Zeitpunkt der Erstmanifestation, die Therapieform (nur Hautpflege oder auch Verwendung von Kortikosteroiden oder Calcineurininhibitoren) und Veränderungen des Ekzems in Ausmaß und Erscheinungsbild über die Zeit. Weiterhin wurden Begleiterkrankungen, vor allem Erkrankungen aus dem atopischen Formenkreis wie allergisches Asthma bronchiale und allergische Rhinokonjunktivitis, sowie Erkrankungen in der Familie erfragt.

Erhebung der Lebensqualität

Zur Beurteilung der krankheitsbezogenen Lebensqualität der Probanden sowie ihrer Eltern dienten drei verschiedene standardisierte Lebensqualitäts-Fragebögen, die am Department of Dermatology der Cardiff University entwickelt wurden. Mit freundlicher Genehmigung der Autoren (A.Y. Finlay, M.S. Lewis-Jones & M.K.A. Basra) wurden die deutschen Übersetzungen der Fragebögen für unsere Studie verwendet (heruntergeladen am 09.11.2015 von <http://sites.cardiff.ac.uk/dermatology/quality-of-life/>). Die Lebensqualität der Probanden wurde mithilfe des IDQOL („The Infants’ Dermatitis Quality of Life Index“, Lewis-Jones et al. 2001) für Kinder von ein bis vier Jahren und des CDLQI („Children’s Dermatology Life Quality

Index“, Lewis-Jones & Finlay 1995) für Kinder von fünf bis zehn Jahren ermittelt. Zur Beurteilung der Lebensqualität der Eltern wurde der FDLQI („Family Dermatology Life Quality Index“, Basra et al. 2007) herangezogen. Alle drei Fragebögen beinhalten jeweils zehn Fragen zu verschiedenen Bereichen des täglichen Lebens, beispielsweise zu Symptomen und Gefühlen, täglichen Aktivitäten, Freizeit, Arbeit oder Schule, persönlichen Beziehungen und Problemen bei der Behandlung. Jede Frage wird mit 0 bis 3 Punkten bewertet und diese Einzelwertungen werden anschließend summiert. Demzufolge beträgt der kleinstmögliche Gesamtwert 0 Punkte, gleichbedeutend mit keinerlei Einschränkung der Lebensqualität, und der größtmögliche Gesamtwert 30 Punkte, entsprechend einer maximalen Einschränkung der Lebensqualität. Die Fragen des IDQOL und des CDLQI beziehen sich auf die letzten sieben Tage vor dem Untersuchungstermin, die Fragen des FDLQI auf die letzten vier Wochen vor dem Untersuchungstermin.

2.5 Erhebung des Hautbefundes und des Schweregrades des atopischen Ekzems

Bei der Inspektion der gesamten Haut wurde auf Morphologie (zum Beispiel münzförmig, Beugenekzeme, disseminiert, generalisiert), Verteilung auf die Körperregionen und Ausprägung des Ekzems geachtet. Weiterhin wurden das Vorhandensein sowie die Ausprägung folgender Atopiestigmata beurteilt: Dennie-Morgan-Falte, Hertoghe-Zeichen, Ichthyosis-Hand, Xerose und Keratosis pilaris. Hierbei wurde die Ausprägung jeweils in den Abstufungen 0 = nicht vorhanden, 1 = schwach ausgeprägt, 2 = mäßig ausgeprägt und 3 = stark ausgeprägt bestimmt.

Unter Berücksichtigung der im Vorfeld erhobenen Anamnese wurde die Diagnose des AE basierend auf den Kriterien von Hanifin & Rajka (1980) gesichert und die Probanden wurden



Abbildung 1 Klinischer Vergleich von nummulärer Form (links) und klassischer Form (rechts) des atopischen Ekzems. Fotos: Heidi Pönice, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel.

anhand der Morphologie des Ekzems endgültig den Gruppen NAE beziehungsweise KAE zugeordnet. Bei jedem Probanden erfolgte eine Fotodokumentation des Gesamthautbildes und der charakteristischen Läsionen (exemplarisch in **Abbildung 1**).

Zur Beurteilung des Schweregrades wurde der SCORAD, ein auf klinischen Parametern basierendes Scoring-System für das AE, erhoben (Kunz et al. 1997). In die Berechnung des SCORAD fließen die objektiven Kriterien Ausmaß und Intensität des Ekzems sowie die subjektiven Symptome Pruritus und Schlaflosigkeit ein. Das Ausmaß des Ekzems wird anhand der Neuner-Regel bestimmt, wobei das Alter zu berücksichtigen ist. Die Intensität wird bemessen an den Kriterien Erythem, Ödem / Papeln / Infiltration, Nässen / Krusten, Exkoration, Lichenifikation und Trockenheit, wobei die Ausprägung der einzelnen Hauterscheinungen in den Abstufungen 0 = nicht vorhanden, 1 = schwach ausgeprägt, 2 = mäßig ausgeprägt und 3 = stark ausgeprägt angegeben wird. Anhand des SCORAD können drei Schweregrade wie folgt unterschieden werden: leicht bei SCORAD < 25, mittelschwer bei SCORAD 25 – 50 und schwer bei SCORAD > 50 (Oranje et al. 2007). Zur Einschätzung des Juckreizes wurde eine numerische Rating-Skala mit einer Skalierung von 0 (kein Juckreiz) bis 10 (stärkster vorstellbarer Juckreiz) herangezogen. Abhängig vom Alter beziehungsweise der kognitiven Reife der Kinder wurde die Einschätzung von den Probanden selbst oder, orientierend am Kratzverhalten, von den Angehörigen vorgenommen. Ebenso wurde auch das subjektive Ausmaß des Schlafverlusts, verursacht durch das AE, mithilfe einer Skala von 0 (kein Schlafverlust) bis 10 (vollständiger Schlafverlust) ermittelt.

2.6 Biophysikalische Messungen zur Beurteilung der Hautbarriere

2.6.1 Messung der Hautfeuchtigkeit (Hydratation) mittels Corneometrie

Messprinzip

Die Messung der Hautfeuchtigkeit (Hydratation) erfolgte mit dem Corneometer[®] CM 825 des Herstellers Courage+Khazaka electronic GmbH, Köln. Sofern nicht anders angegeben, entstammen die folgenden Informationen aus der Produktinformation des Geräte-Herstellers (Courage+Khazaka electronic GmbH 2015a). Die Corneometer-Methode gilt als Standardmethode zur Messung der Hautfeuchtigkeit (Fischer et al. 2001). Sie ermöglicht die nicht-invasive Bestimmung des Feuchtigkeitsgehalts im Stratum corneum und beruht auf einer Messung der elektrischen Kapazität der Haut. Grundlage für die Messung sind die Eigenschaften des Stratum corneums als dielektrisches Medium. Die Dielektrizitätskonstante und damit die Leitfähigkeit des Stratum corneums wird erheblich vom Wassergehalt im Stratum

corneum beeinflusst. Aufgrund der hohen elektrischen Leitfähigkeit von Wasser ist die elektrische Kapazität von Haut mit hohem Feuchtigkeitsgehalt hoch, bei geringer Hautfeuchtigkeit hingegen niedrig. In der Messsonde des Corneometers befindet sich ein Kondensator, der mittels an zwei metallischen Leiterbahnen aus Gold angelegten Stroms ein elektrisches Streufeld aufbaut (**Abbildung 2**). Dieses Streufeld dringt in die obersten Hautschichten ein, sodass die Sonde die elektrische Kapazität im Stratum corneum messen kann. Das Corneometer zeigt die ermittelte elektrische Kapazitätsänderung in dimensionslosen Werten zwischen 0 und 130, sogenannten relativen Corneometer-Einheiten (CE), an. Die Höhe des gemessenen Werts ist aufgrund der oben erklärten Eigenschaften von Wasser direkt proportional zum Feuchtigkeitsgehalt des Stratum corneums. Zur Interpretation der Messungen können folgende, vom Hersteller ermittelte Referenzwerte herangezogen werden (bezogen auf Messungen an der Unterarm-Innenseite von Hautgesunden):

- < 30 relative CE: sehr trockener Hautzustand
- 30 – 40 relative CE: trockener Hautzustand
- > 40 relative CE: ausreichend feuchter Hautzustand.

Die angegebenen Referenzwerte gelten für Raumbedingungen mit einer Temperatur von 20 – 22 °C und einer relativen Luftfeuchtigkeit von 40 – 60 %. Bei Nichteinhalten der Raumbedingungen können die Messwerte abweichen und zu Messungenauigkeiten führen.

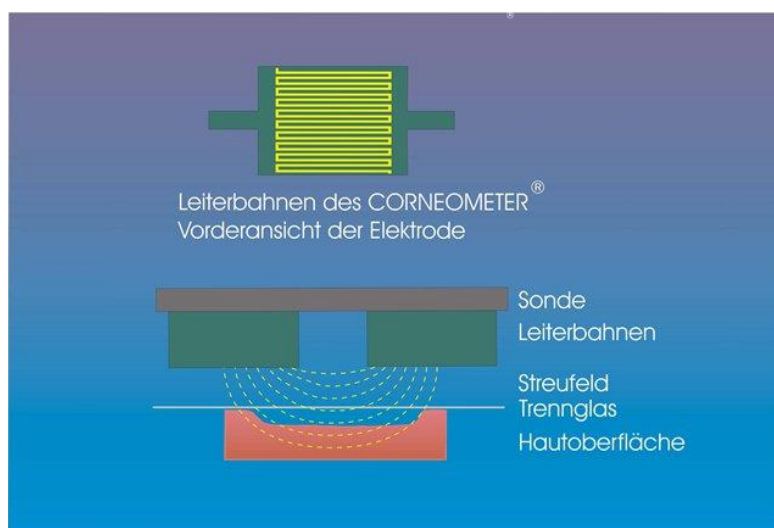


Abbildung 2 Schematische Darstellung der Funktionsweise der Corneometer-Messsonde (Abbildung aus Firmeninformation von Courage+Khazaka electronic GmbH).

Durchführung der Corneometrie

Als Messregionen wurden bei jedem Probanden mit AE (nummuläre und klassische Form) ein Hautareal mit einer im Durchmesser mindestens 2 bis 3 cm großen Läsion sowie ein nicht-

läsionales Hautareal in der Umgebung dieser Läsion ausgewählt. Je nach Lokalisation der am besten geeigneten Hautläsion wurden die Messungen bei den Probanden an unterschiedlichen Körperregionen durchgeführt. Bevorzugt wurden Areale mit wenig Behaarung, zum Beispiel Beugen bei den KAE-Probanden und Innenseite eines Armes oder Beines bei NAE-Probanden. Bei den Kontrollen erfolgten die Messungen an der Innenseite eines Unterarms. Zur Durchführung der Messung wurde der Sondenkopf des Corneometers eine Sekunde lang mit leichtem Druck auf das ausgewählte Areal aufgesetzt, dann erfolgte die automatisierte Messung. Dieser Vorgang wurde in jedem Hautareal insgesamt dreimal durchgeführt, wobei die Sonde für jede Messung leicht versetzt wurde. Mehrfachmessungen an derselben Stelle könnten aufgrund des Okklusionseffekts durch den Sondenkopf zu verfälschten Messwerten führen. Zur Auswertung wurde für jede Hautpartie der Durchschnittswert der drei Messungen herangezogen, sodass für die Probanden mit AE jeweils ein läsionaler und ein nicht-läsionaler Wert und für die Kontrollen nur ein nicht-läsionaler Wert für die Beurteilung der Hydratation der Haut verwendet wurden.

2.6.2 Messung des transepidermalen Wasserverlusts (TEWL) mittels Tewametrie

Messprinzip

Die Messungen des transepidermalen Wasserverlusts (TEWL) wurden mit dem Tewameter[®] TM 300 des Herstellers Courage+Khazaka electronic GmbH, Köln, durchgeführt. Die folgenden Angaben wurden der Produktinformation der Firma (Courage+Khazaka electronic GmbH 2015b) entnommen.

Das Tewameter[®] TM 300 verwendet ein Messsystem mit offener Kammer, das im Gegensatz zu Systemen mit geschlossener Kammer während der Messung des TEWL nicht zu Okklusionseffekten an der Hautoberfläche führt. Somit bleibt das Mikroklima in dem zu messenden Hautareal weitestgehend unverändert und es ist eine kontinuierliche Messung möglich. Der Sondenkopf besteht aus einem zu beiden Seiten offenen Hohlzylinder, in dem zwei Sensorpaare mit jeweils einer Temperatur- und einer Feuchtesonde angebracht sind (**Abbildung 3**).

Für die Messung wird der Messzylinder senkrecht auf die Hautoberfläche aufgesetzt. Dabei befinden sich die Sensorpaare in unterschiedlichem Abstand zur Hautoberfläche, sodass der Wasserdampfpartialdruck an zwei verschiedenen Positionen gemessen werden kann. Zwischen den beiden Sensoren baut sich ein Gradient auf, der von dem Tewameter ermittelt wird. Da der zu berechnende Diffusionsstrom (Verdunstungsgrad) diesem Gradienten proportional ist, kann er von dem im Tewameter enthaltenen Mikroprozessor anschließend ausgerechnet werden.

Folgende Angaben können als Interpretationshilfe für die Messwerte herangezogen werden: 0 – 10 g/h/m² sehr gesunder Hautzustand, 10 – 15 g/h/m² gesunder Hautzustand, 15 – 25 g/h/m² normaler Hautzustand, 25 – 30 g/h/m² belastete Haut, > 30 g/h/m² kritischer Hautzustand. Diese Angaben gelten laut Herstellerangaben (Courage+Khazaka electronic GmbH 2015b) für Raumbedingungen mit einer Temperatur von 20 °C und einer Luftfeuchtigkeit von 40 – 60 %.

Als physikalische Grundlage für die Messung des transepidermalen Wasserverlusts dient das Fick'sche Diffusionsgesetz $\frac{dm}{dt} = -D \cdot A \cdot \frac{dp}{dx}$. Es gilt:

$dm/dt =$ Diffusionsstrom

$m =$ transportiertes Wasser (g)

$t =$ Zeit (h)

$D =$ Diffusionskoeffizient (= 0.0877 g/m×h×mmHg für Wasserdampf in der Luft)

$A =$ Fläche (m²)

$dp/dx =$ Dichtegradient (Gradient des Wasserdampfpartialdrucks zwischen den Sonden)

$p =$ Wasserdampfdruck (mmHg)

$x =$ Entfernung der Hautoberfläche zum Messpunkt (m)

Berechnet wird der Diffusionsstrom (dm/dt), also wie viel Wasser pro Fläche in einer bestimmten Zeit transportiert wird. Dieser Diffusionsstrom ist abhängig von dem Diffusionskoeffizienten D , der Fläche A und dem Dichtegradienten dp/dx .

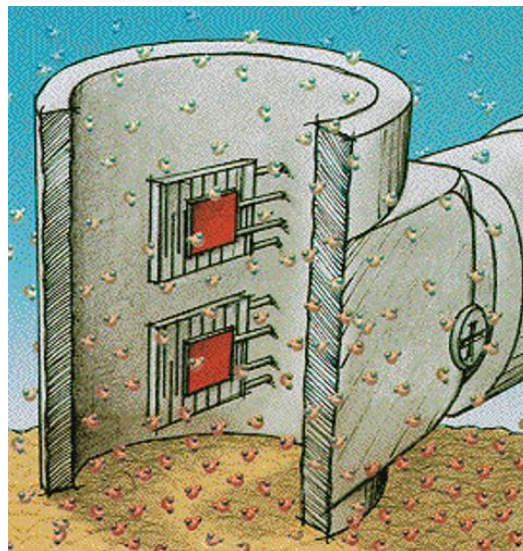


Abbildung 3 Schematische Darstellung der Funktionsweise der Tewameter-Messsonde (Abbildung aus Firmeninformation von Courage+Khazaka electronic GmbH).

Durchführung der Tewametrie

Als Regionen für die TEWL-Messungen dienten jeweils die gleichen Hautareale wie bei den Messungen der Hautfeuchtigkeit (vgl. **Abschnitt 2.6.1**). Die Messungen erfolgten bei den NAE- und KAE-Probanden jeweils an einem läsionalen und einem nicht-läsionalen Areal. Bei den gesunden Kontrollen wurde jeweils nur eine Messung durchgeführt. Für die TEWL-Messung wurde die Sonde des Tewameters mit leichtem Druck auf die ausgewählte Region aufgelegt und dann die Messung gestartet. Nach 30 Sekunden wurde die Messung beendet und der TEWL-Wert vom Display notiert. Auch die Umgebungstemperatur und die Luftfeuchtigkeit wurden für jede Messung vermerkt.

Da die Sonde des Tewameters sehr empfindlich auf die Umgebungstemperatur und die Feuchtigkeit in der Raumluft reagiert, wurde auf möglichst einheitliche Bedingungen im Untersuchungszimmer geachtet; laut Firmeninformation gelten 20 – 22 °C Raumtemperatur und 40 – 60 % Luftfeuchtigkeit als optimale Untersuchungsbedingungen. Außerdem wurde darauf geachtet, dass der Proband im Vorfeld der TEWL-Messung keiner körperlichen oder emotionalen Belastung ausgesetzt war und das zu untersuchende Hautareal für mindestens 15 Minuten unbedeckt gehalten wurde, um die Transpiration möglichst gering zu halten.

2.7 Elektronenmikroskopische Analyse der Hautbarriere mit Lipbarvis®

Methode

Die elektronenmikroskopische Untersuchung der Hautbarriere erfolgte in Kooperation mit dem Dienstleistungslabor Microscopy Services® Dähnhardt GmbH (Flintbek), das die hier angewandte Methode Lipbarvis® („Lipid Barrier Visualisation“) entwickelt hat. Lipbarvis® ermöglicht eine minimal-invasive Entnahme von Proben aus dem Stratum corneum. Die Proben wurden für unsere Studie zur Darstellung der interzellulären Lipidlamellenorganisation mit einem Transmissionselektronenmikroskop (TEM) untersucht. Neben der Bestimmung der Anzahl an Lipidlamellen als Ausdruck der Integrität der Hautbarriere ist auch die Darstellung von anderen Strukturen der Epidermis wie den Lamellenkörperchen möglich (Fölster-Holst et al. 2012; Proksch et al. 2016). Im Gegensatz zu anderen Messmethoden wie beispielsweise den oben beschriebenen biophysikalischen Messungen nimmt die für die Untersuchung gewählte Körperregion anscheinend keinen Einfluss auf das Messergebnis (Dähnhardt-Pfeiffer et al. 2012).

Probenentnahme

Die Probenentnahme aus dem Stratum corneum erfolgte bei den Probanden der NAE- und der KAE-Gruppe in zweifacher Ausführung, je an einer läsionalen und einer nicht-läsionalen Hautpartie, und bei den gesunden Kontrollen an nur einer Hautpartie. Für die Probenentnahme wurden die Hautareale gewählt, an denen auch die biophysikalischen Messungen vorgenommen wurden. Die mit dem Lipbarvis[®]-Verfahren gewonnenen Proben werden im Folgenden auch als Hautabrisse bezeichnet.

Zur Gewinnung einer Probe wurde ein Tropfen eines Polymerisationsklebstoffes aus Cyanoacrylat (Lipbarvis[®], Microscopy Services Dähnhardt GmbH, Flintbek) auf einen durchsichtigen, runden, im Durchmesser 12 mm messenden Kunststoffträger (Lipbarvis[®], Microscopy Services Dähnhardt GmbH, Flintbek) aufgetragen. Dieser Träger wurde dann mithilfe einer Pinzette (Fuhrmann[®] Einmal-Pinzette anatomisch Standard 14,5 cm steril, Fuhrmann GmbH, Much) auf das zu untersuchende Hautareal gelegt und leicht angedrückt, um Luftblasen zwischen dem Träger und der Hautoberfläche zu entfernen. Nach etwa drei Minuten war der Klebstoff ausgehärtet und der Träger konnte mithilfe der Pinzette vorsichtig mitsamt den anhaftenden Zellen (Hautschichten) des Stratum corneums abgezogen werden (erster Hautabriss). Im Anschluss erfolgte eine zweite Probenentnahme nach der gleichen Vorgehensweise an derselben Hautstelle (zweiter Hautabriss). Für die anschließenden elektronenmikroskopischen Analysen wurden jeweils diese zweiten, aus einer tieferen Schicht des Stratum corneums stammenden Hautabrisse (mit jeweils etwa drei bis sechs Zelllagen) verwendet, da diese die eigentliche Hautbarriere enthalten. Die Proben wurden einzeln in kleinen Kunststoffhüllen (zur Verfügung gestellt von Microscopy Services[®] Dähnhardt GmbH, Flintbek) bei Zimmertemperatur (~ 20 °C) bis zur anschließenden Aufbereitung und Analyse gelagert.

Analyse der Hautbarriere mittels Transmissionselektronenmikroskop

Die im Folgenden erwähnten Arbeitsschritte wurden von Microscopy Services[®] Dähnhardt GmbH in Flintbek durchgeführt. Alle Informationen ohne zusätzliche Quellenangabe stammen vom Unternehmen selbst. Detailliertere Angaben zu den Labormethoden wurden vom Unternehmen aus Gründen des Qualitätsmanagements nicht zur Verfügung gestellt.

Zur Probenaufbereitung wurde mithilfe eines Lichtmikroskops auf dem Träger ein Areal mit möglichst homogenem Hautabrissmaterial ausgewählt. Dieser Bereich wurde vom Träger abgeschnitten, fixiert und in Epoxidharz eingebettet. Im nächsten Schritt wurden mit einem Ultramikrotom (Ultracut S Leica Microsystems, Wetzlar) mit Diamantmesser Ultradünn-

schnitte mit einer Dicke von etwa 70 nm angefertigt, die anschließend auf Kupfernetze gegeben und mit Uranylacetat und Bleicitrat kontrastiert wurden. Es folgte die Analyse der aufbereiteten Proben mit einem Transmissionselektronenmikroskop (TEM CM 10 FEI, Eindhoven, Niederlande). Von jeder Probe wurden mindestens fünf Flächen ausgewählt, auf denen je ein Interzellularraum aus einer anderen Schichttiefe des Stratum corneums sichtbar war. Dabei sollte dieser Interzellularraum bei gesunder Haut von zwei Kerneozyten umgeben sein, bei ekzematischer Haut zusätzlich von Kerneodesmosomen-Überresten. In diesen Einstellungen wurden mit einer an das TEM angeschlossenen CCD Kamera (IDS, Obersulm) Bilder von den Lipidlamellen im Interzellularraum für die weitere Auswertung aufgenommen. Mithilfe des Bildverarbeitungsprogramms ImageJ (National Institutes of Health, www.nih.gov) und einem dafür entwickelten Plug-in erfolgte die halbautomatische Bestimmung der Fläche des Interzellularraums (ICS in nm^2) sowie der Länge der Lipidlamellen (ICLL in nm). Die Länge der interzellularen Lipidlamellen wurde ins Verhältnis zum Interzellularraum gesetzt (ICLL/ICS). Auf diese Weise wurden von jeder Probe drei Aufnahmen angefertigt und aus den jeweiligen Daten ein Mittelwert gebildet. Um die Daten der Probanden miteinander vergleichen zu können, wurde der ICLL/ICS-Wert auf eine Fläche von 1000 nm^2 normalisiert (nICLL) und anschließend für die statistische Analyse verwendet. Als Normalwert bei Hautgesunden werden nICLL-Werte um $200 \text{ nm}/1000 \text{ nm}^2$ angenommen (Fölster-Holst et al. 2012). Für eine bildliche Darstellung des Auswertungsverfahrens von Lipbarvis[®] siehe Dähnhardt-Pfeiffer et al. 2012.

2.8 Untersuchung des Mikrobioms des Darmes und der Haut

Ablauf

Die Untersuchung des Mikrobioms der Probanden unterteilte sich in die Analyse des Darmmikrobioms anhand von Stuhlproben und des kutanen Mikrobioms anhand von Hautabstrichen. Die Stuhlproben wurden am jeweiligen Tag der Untersuchung von den Probanden entnommen und zum Untersuchungstermin mitgebracht. Die Hautabstriche wurden zusammen mit den anderen Untersuchungen beim Besuch der Probanden in der Neurodermitis-Ambulanz angefertigt. Anschließend erfolgten die Analysen der Proben (Sequenzierung) im Institut für Klinische Molekularbiologie (IKMB) der Universität Kiel von der Arbeitsgruppe „Microbiome Studies“ unter der Leitung von Prof. Dr. Andre Franke.

Probenentnahme für die Untersuchung des Darmmikrobioms

Die Probenröhrchen für die Stuhlproben (Stuhlröhre 76 mm × 20 mm, Sarstedt AG & Co., Nümbrecht, zur Verfügung gestellt vom IKMB) wurden den Probanden vor dem Untersuchungstermin zusammen mit dem Informationsmaterial (s.o.) zugeschickt, sodass die Proben zu Hause gewonnen und dann zum Termin mitgebracht werden konnten. Alternativ konnten die Proben auch zeitnah im Nachhinein per Post direkt an das IKMB gesendet werden. Bis zur Analyse im IKMB wurden die Stuhlproben bei -80 °C gelagert.

Probenentnahme für die Untersuchung des Hautmikrobioms

Für die Analyse des Mikrobioms der Haut wurden für jeden Probanden Hautabstriche von jeweils einer läsionalen und einer nicht-läsionalen Hautpartie (bei Kontrollen nur einer nicht-läsionalen = gesunden Hautpartie) sowie eine Negativkontrolle aus der Luft angefertigt. Es wurden die gleichen Lokalisationen gewählt, an denen auch die vorherigen Untersuchungen durchgeführt wurden. Mit kräftigem Druck und unter drehenden Bewegungen wurde mit einem sterilen Wattestäbchen (NOBA[®] Wattestäbchen steril, 2 x 4-5 mm, NOBAMED Paul Danz AG, Wetter / Ruhr) 50 Mal auf dem zu untersuchenden Hautareal hin und her gerieben. Anschließend wurde das Wattestäbchen mit einer sterilen Schere (Fuhrmann[®] Einmal-Schere spitz / spitz-gerade 11,0 cm steril, Fuhrmann GmbH, Much) gekürzt und in ein Mikroreaktionsgefäß (zur Verfügung gestellt vom IKMB) gegeben. Für die Negativkontrolle wurde das Wattestäbchen viermal in der Luft geschwenkt. Nach jeder Benutzung wurde die Schere desinfiziert. Während der Probengewinnung wurden Handschuhe (Peha-soft[®] nitrile fino powderfree S 6-7, PAUL HARTMANN AG, Heidenheim) sowie ein Mundschutz (BARRIER[®] Surgical mask Standard blue, Mölnlycke Health Care, Göteborg, Schweden) getragen. Wie die Stuhlproben wurden die Hautabstriche bis zur Analyse im IKMB bei -80 °C gelagert.

Probenanalyse (16S rRNA-Sequenzierung)

Die Analysen der Haut- und Stuhlproben erfolgten durch die Mitarbeiter des IKMB Kiel unter Anwendung des „Next Generation Sequencing“ der bakteriellen 16S rRNA (16S ribosomale Ribonukleinsäure), welches sowohl die Bestimmung der in der Probe vorhandenen Bakterien als auch deren Quantitäten ermöglicht (Probenanalyse beschrieben bei Luedde et al. 2017). Im ersten Schritt wurde aus den Proben die bakterielle DNA extrahiert, um sie anschließend mittels Polymerasekettenreaktion (PCR) zu vervielfältigen. Zur DNA-Extraktion aus den Stuhlproben wurden der QIAcube und das QIAamp Stool Kit (QIAGEN GmbH, Hilden) verwendet. An den

Hautabstrichproben wurde nach mechanischem Aufschluss durch ein „Bead-Beating“-Verfahren die DNA-Extraktion unter Verwendung des Molysis Complete 5 Kits (Molzlym GmbH, Bremen) durchgeführt. Anschließend wurden sowohl für die Stuhlproben als auch die Hautproben die hypervariablen Regionen V1 bis V2 der 16S rRNA-Gene, also jene Abschnitte, die zwischen unterschiedlichen Bakteriengattungen variieren, amplifiziert (mithilfe der von Caporaso et al. 2011 beschriebenen Primer). Eine Normalisierung der entstandenen PCR-Produkte wurde unter Verwendung des SequalPrep Normalization Plate Kit (Thermo Fisher Scientific Inc., Waltham, Massachusetts, USA) durchgeführt. Nachfolgend erfolgte eine Quantifizierung der Abschnitte durch Messungen mit dem Qubit dsDNA BR Assay Kit (Thermo Fisher Scientific Inc., Waltham, Massachusetts, USA). Die Sequenzierung wurde schließlich an dem Gerät Illumina MiSeq (2x300bp) (Illumina Inc., San Diego, Kalifornien, USA) durchgeführt. Im Rahmen der nachfolgenden Datenanalyse erfolgte der Prozess der Demultiplexierung, in dem aus gepoolten Proben wie den hier vorliegenden Stuhl- und Hautproben mithilfe von sogenannten Index-Sequenzen die Bakteriengattungen identifiziert werden. Die Demultiplexierung erfolgte auf Basis von null „mismatches“ in den Index-Sequenzen (Barcode-Sequenzen).

Datenauswertung

Sowohl für das Darmmikrobiom als auch für das Hautmikrobiom erfolgte die Klassifizierung der Sequenzen auf den taxonomischen Ebenen Bakterienstamm, Klasse, Ordnung, Familie und Gattung und außerdem auf der Ebene von „operational taxonomic units“ (OTUs). Als OTUs sind Zusammenschlüsse mehrerer Organismen definiert, deren ermittelte 16S rRNA-Sequenzen zu mindestens 97 % übereinstimmen. Für diese Arbeit wurden die OTUs auf Gattungsebene bestimmt.

Bei der Auswertung der Daten für das Hautmikrobiom blieben alle Bakterientaxa aus den Hautproben unberücksichtigt, die auch in der jeweils dazugehörigen Luftkontrolle zu finden waren. Voraussetzung für die weitere Verwendung der Daten war eine Mindestanzahl von 1000 Sequenzen pro Probe (sowohl für Stuhl als auch Haut). Alle Probanden, bei denen eine Probe weniger Sequenzen enthielt, wurden von der Mikrobiomanalyse ausgeschlossen. Auch die Proben von Probanden, die innerhalb von sechs Wochen vor der Probenentnahme ein Antibiotikum eingenommen hatten, mussten verworfen werden. Für die Analyse des Darmmikrobioms verblieben die Stuhlproben von fünf NAE-Probanden, zehn KAE-Probanden und acht Kontrollen. In die Analyse des Hautmikrobioms konnten die Proben von sieben NAE-Probanden, zehn KAE-Probanden und acht Kontrollen einbezogen werden. Alle Proben wurden

schließlich auf eine Anzahl von 1000 Sequenzen normalisiert und in Abundanztabellen auf Gattungs- und OTU-Ebene aufgenommen, welche dann für die statistischen Analysen verwendet werden konnten.

Zur Charakterisierung des Mikrobioms wurde zunächst die Alpha-Diversität, also die Artenvielfalt der Bakterien innerhalb eines Probanden, wie in **Abschnitt 2.9** beschrieben, bestimmt. Zur Untersuchung auf Unterschiede in der Zusammensetzung des Mikrobioms zwischen den einzelnen Untersuchungsgruppen wurde die Beta-Diversität (Artenvielfalt der Bakterien zwischen den Probanden) ermittelt (vgl. **Abschnitt 2.9**). Anschließend wurden die Diversitätsmaße der Untersuchungsgruppen miteinander verglichen. Neben der Diversitätsermittlung erfolgte eine Betrachtung der relativen Häufigkeiten der ermittelten Bakterienstämme und -gattungen des intestinalen und kutanen Mikrobioms der NAE- und KAE-Probanden sowie der Kontrollen.

2.9 Statistik

Für die statistische Auswertung der erhobenen Daten wurden verschiedene Testverfahren angewendet. Alle statistischen Analysen sowie die Erstellung der Grafiken erfolgten mit dem Statistikprogramm R 3.2.4 (R Core Team 2019). Im Rahmen einer deskriptiven Statistik wurden Säulendiagramme, Tortendiagramme, Fehlerbalkendiagramme und Boxplots erstellt. Vor Analyse zum Vergleich der Untersuchungsgruppen wurden die Datensätze jeweils auf Normalverteilung (Shapiro-Wilk-Test, QQ-Plot) geprüft und anschließend auf Varianzhomogenität zwischen den Datensätzen (Bartlett-Test) getestet. Zur Testung auf Unterschiede zwischen zwei Untersuchungsgruppen wurde bei gegebener Normalverteilung und Varianzhomogenität der Daten der 2-Stichproben-t-Test für unverbundene Stichproben angewendet, bei nicht normalverteilten Daten der Mann-Whitney-U-Test und bei nicht gegebener Varianzhomogenität der Welch-Test. Um auf Unterschiede zwischen läsional und nicht-läsional erhobenen Daten innerhalb einer Untersuchungsgruppe zu testen, wurde bei gegebener Normalverteilung der t-Test für gepaarte Stichproben durchgeführt, bei nicht normalverteilten Daten der Wilcoxon-Test. Unterschiede zwischen drei oder mehr Untersuchungsgruppen wurden bei gegebener Normalverteilung und Varianzhomogenität mit einer Varianzanalyse (ANOVA) geprüft, bei Nichterfüllen der Voraussetzungen hingegen mit dem Kruskal-Wallis-Test. Weiterhin kamen der Chi-Quadrat-Test und der Exakte Fisher-Test (wenn Anzahl erwarteter Werte pro Zelle nicht > 5) zur Anwendung.

Die Bestimmung der Diversität von Darm- und Hautmikrobiom wurde jeweils auf Gattungs- und OTU-Ebene durchgeführt (vgl. **Abschnitt 2.8**). Zur Bestimmung der Alpha-Diversität wurden die Anzahl der beobachteten Gattungen bzw. OTUs und der Shannon-Index berechnet. Dabei wurden für die Berechnung des Shannon-Index jeweils die relativen Anteile von Gattungen und OTUs an der Gesamtheit aller Gattungen bzw. OTUs verwendet (ergaben sich durch die Normierung der Daten auf 1000 Sequenzen, vgl. **Abschnitt 2.8**). Es wurde eine Bonferroni-Korrektur für multiples Testen durchgeführt. Zur Bestimmung der Beta-Diversität wurden nicht-metrische multidimensionale Skalierungen (NMDS) auf Grundlage des Bray-Curtis-Unähnlichkeitsmaßes mit dem R-Paket „vegan“ (Oksanen et al. 2020) durchgeführt. Hierbei galt: Je dichter zwei Objekte beieinander lagen, desto ähnlicher war deren Mikrobiomzusammensetzung und je weiter voneinander entfernt, desto unähnlicher.

Um Korrelationen zu ermitteln, wurde bei normalverteilten Daten der Pearson Korrelationskoeffizient und bei nicht normalverteilten Daten der Spearman Rangkorrelationskoeffizient bestimmt. Zur weiteren Analyse erfolgte bei metrischen abhängigen Variablen eine Lineare Regression oder bei dichotomen abhängigen Variablen eine Logistische Regression. Dabei wurde auf Normalverteilung der Residuen und Varianzhomogenität geachtet. Zur Korrelationstestung der Mikrobiomdaten (Daten mit Bindung) wurde der Kendall-Test angewendet. Für alle statistischen Tests wurde ein Signifikanzniveau von 5 % angenommen. Hoch signifikante Ergebnisse sind mit $p < 0,001$ beschrieben. Sofern nicht anders vermerkt, sind die Mittelwerte stets mit Standardabweichung angegeben.

3 Ergebnisse

Die Daten aller aufgeführten Ergebnisse sind in **Tabelle 10** im **Anhang 7.8** zusammengefasst.

3.1 Geschlechterverteilung

Bei der Probandenrekrutierung wurde ein Ungleichgewicht zwischen den Geschlechtern der NAE-Probanden deutlich. Nicht nur unter den für unsere Studie ausgewählten Probanden war der Anteil der Jungen mit 80 % deutlich größer als der Anteil der Mädchen, sondern auch in der Gesamtheit potenzieller Probanden für die Studie, bei denen in der Vergangenheit ein nummuläres Erscheinungsbild bei AE im Patientenregister des UKSH Kiel vermerkt wurde (74 % Jungen; **Abbildung 4**). Die Geschlechterverteilung unter den KAE-Probanden war mit einem Jungenanteil von 57 % ausgeglichener. Hier entsprach das Verhältnis von Mädchen zu Jungen fast genau dem Geschlechterverhältnis in der Gesamtheit potenzieller Probanden (Patientenregister) mit klassischem atopischen Ekzem (58 % Jungen). Der Unterschied des Geschlechterverhältnisses bei NAE- und KAE-Probanden im Patientenregister war statistisch signifikant ($p = 0,003$ im Chi-Quadrat-Test).

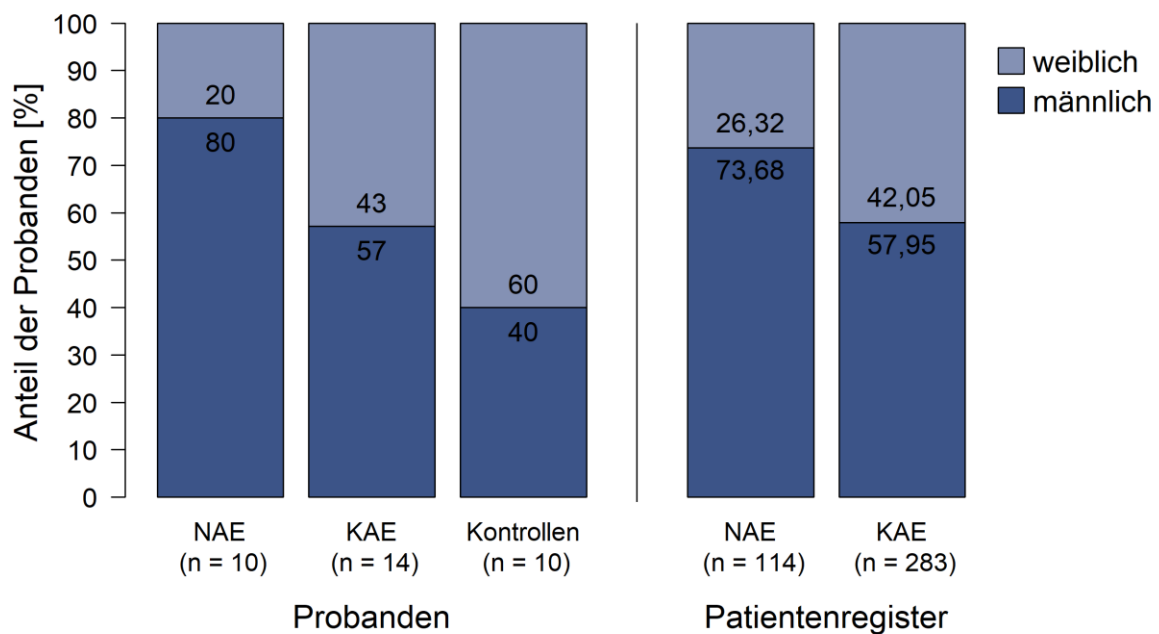


Abbildung 4 Geschlechterverhältnis der Probanden mit nummulärer Form (NAE) und klassischer Form (KAE) des atopischen Ekzems sowie der Kontrollen im Vergleich zum Geschlechterverhältnis von Kindern mit nummulärer und klassischer Form des atopischen Ekzems im Patientenregister des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein, Campus Kiel; n = Anzahl der Probanden respektive Kinder im Patientenregister.

3.2 Anamnese

3.2.1 Allgemeine Anamnese

Erstmanifestation

Das Durchschnittsalter der Probanden bei der Erstmanifestation war bei den Probanden mit KAE niedriger (7,79 Monate \pm 9,07) als bei den Probanden mit NAE (16,30 Monate \pm 15,36), ein statistisch signifikanter Unterschied im mittleren Erkrankungsalter zwischen beiden Gruppen bestand jedoch nicht ($p = 0,164$, Mann-Whitney-U-Test). Betrachtet man allerdings ausschließlich den Vergleich, ob die Erstmanifestation vor oder nach Vollendung des ersten Lebensjahres angegeben wurde (für NAE bei fünf von zehn Probanden; für KAE bei zwölf von 14 Probanden), war der Unterschied zwischen den NAE- und KAE-Probanden signifikant ($p = 0,028$ im Exakten Fisher-Test; **Abbildung 5**).

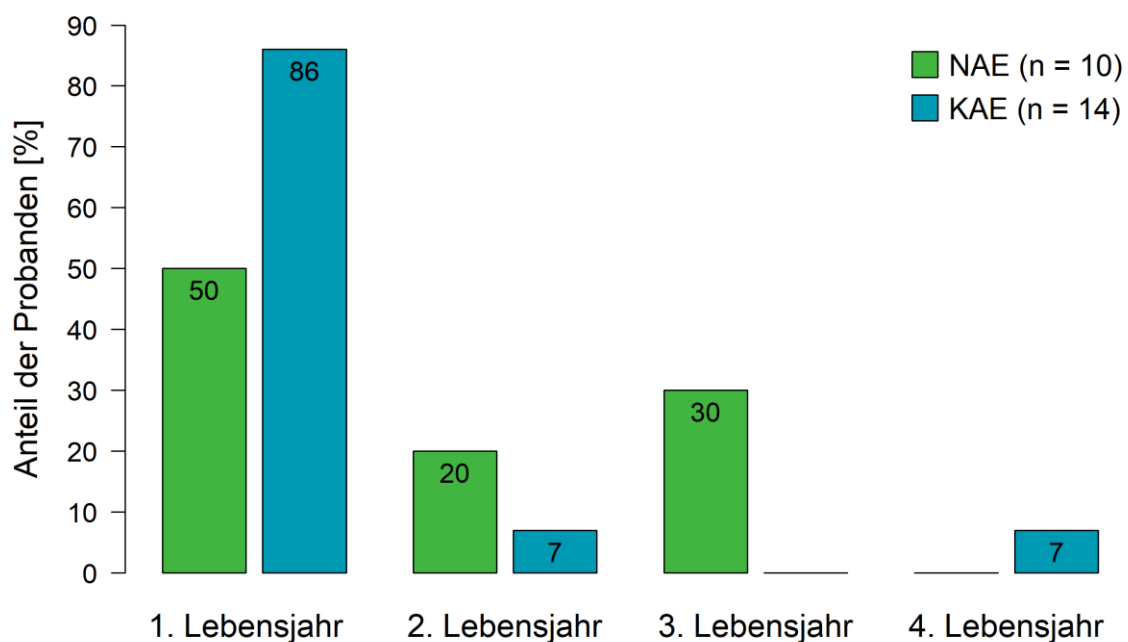


Abbildung 5 Erstmanifestation des atopischen Ekzems bei Probanden mit nummulärer Form (NAE) und klassischer Form (KAE); n = Anzahl der Probanden.

Veränderung des Ekzems in Form und Lokalisation über die Zeit

Die Verteilungsmuster des AE auf der Haut waren bei Probanden der NAE-Gruppe und der KAE-Gruppe unterschiedlich. Während die KAE-Probanden eine Ekzemlokalisierung an den Beugeseiten der Extremitäten und zum Teil im Bereich der Handgelenke oder im Halsbereich aufwiesen, zeigten die Ekzeme bei den NAE-Probanden in der Lokalisation ein variables Auftreten. Unabhängig vom Alter waren Beuge- und Streckseiten der Extremitäten betroffen, aber auch der Stamm, Schulter- oder Gesäßbereich und das Gesicht. Bei neun von zehn der

NAE-Probanden habe sich laut Angehörigen das Erscheinungsbild des Ekzems über die Zeit seit Erkrankungsbeginn verändert. Zum einen sei es bei einigen Probanden zu Veränderungen in der Form des Ekzems gekommen, zum Beispiel seien zu einem früheren Zeitpunkt auch großflächigere Ekzeme oder Beugeneckzeme aufgetreten. Zum anderen gab es auch Wechsel in der Lokalisation, bei einem Probanden waren beispielsweise erst Arme und Brustbereich betroffen, später vor allem die Beine und zum Untersuchungszeitpunkt ausschließlich Rücken und Gesicht. Unter den KAE-Probanden kam es nur bei einem von 14 zu einer Veränderung des Ekzems, in diesem Fall in der Lokalisation. Der Unterschied in der Veränderung des Ekzems über die Zeit zwischen den Gruppen NAE und KAE war im Exakten Fisher-Test hoch signifikant ($p < 0,001$).

Begleiterkrankungen

Die Erfragung von Begleiterkrankungen aus dem atopischen Formenkreis ergab keine wesentlichen Unterschiede zwischen den Probanden der Gruppen NAE und KAE. Von den NAE-Probanden war kein Proband an allergischem Asthma bronchiale erkrankt (null von zehn), bei den KAE-Probanden waren es drei von 14. Die Erkrankungen allergische Rhinitis und Nahrungsmittelallergie traten in beiden Gruppen mit ähnlicher Häufigkeit auf (allergische Rhinitis bei NAE bei zwei von zehn, bei KAE bei drei von 14 Probanden; Nahrungsmittelallergie bei NAE bei einem von zehn, bei KAE bei einem von 14 Probanden). Das Auftreten der respiratorischen Begleiterkrankungen war in beiden Gruppen unabhängig vom Alter der Probanden und dem Schweregrad des AE (SCORAD, vgl. **Abschnitt 3.3.1**).

Erkrankungen in der Familie

Atopische Erkrankungen in der Familie fanden sich bei sechs von zehn der NAE-Probanden und neun von 14 der KAE-Probanden (jeweils mindestens ein erstgradig Verwandter mit einer atopischen Erkrankung). Am häufigsten handelte es sich dabei in beiden Gruppen um die allergische Rhinitis (NAE: sechs von zehn, KAE: sechs von 14). Ein AE lag nur bei fünf der zehn NAE-Probanden und vier der 14 KAE-Probanden in der Familie vor. Noch seltener war bei den Angehörigen der NAE- und KAE-Probanden das allergische Asthma bronchiale (NAE: drei von zehn, KAE: zwei von 14). Statistisch signifikante Unterschiede in den Häufigkeiten der atopischen Erkrankungen bei den Angehörigen zwischen beiden Gruppen bestanden nicht.

3.2.2 Lebensqualität

Die mit den Fragebögen IDQOL und CDLQI erfasste Lebensqualität der Probanden unterschied sich zwischen den Gruppen NAE und KAE nur leicht. Dabei war die Beeinträchtigung der Lebensqualität unter den Kindern im Alter von ein bis vier Jahren bei den NAE-Probanden etwas geringer ausgeprägt ($7 \pm 3,29$) als bei den KAE-Probanden ($9 \pm 4,54$). Unter den Kindern im Alter von fünf bis zehn Jahren fühlten sich die NAE-Probanden hingegen etwas stärker beeinträchtigt ($7 \pm 4,28$) als die KAE-Probanden ($4 \pm 2,43$). Diese Unterschiede waren in der statistischen Analyse jedoch nicht signifikant. In der Lebensqualität der Angehörigen, erfasst mit dem FDLQI, wurde kein Unterschied zwischen den Gruppen ermittelt (NAE $6 \pm 4,06$; KAE $6 \pm 4,13$).

Tabelle 3 Vergleich der jeweils fünf stärksten Einflussfaktoren auf die Lebensqualität der Probanden mit nummulärer Form (NAE) und klassischer Form (KAE) des atopischen Ekzems sowie deren Angehörigen, ermittelt mit den Lebensqualitätsindizes IDQOL (Kinder im Alter von ein bis vier Jahren), CDLQI (Kinder im Alter von fünf bis zehn Jahren) und FDLQI (Angehörige); angegeben in Rangfolge entsprechend der Stärke des Einflusses; in Klammern Anteil der Probanden, die sich im jeweiligen Bereich beeinträchtigt fühlten.

	NAE	KAE
IDQOL	1. Symptome (100 %)	1. Symptome (100 %)
	2. Behandlung (60 %)	2. Einschlafen (57 %)
	3. Stimmung (60 %)	3. Behandlung (57 %)
	3. Einschlafen (40 %)	4. Durchschlafen (43 %)
	3. tägliches Bad (20 %)	4. An- und Ausziehen (29 %)
CDLQI	1. Symptome (100 %)	1. Schlaf (86 %)
	2. emotionale Belastung (60 %)	2. Symptome (71 %)
	3. Schlaf (60 %)	3. Behandlung (57 %)
	3. Behandlung (60 %)	4. Schwimmen / Sport (43 %)
	3. Freundschaften (40 %)	5. Mitarbeit Schule (29 %)
FDLQI	1. Zeitaufwand (90 %)	1. Zeitaufwand (100 %)
	2. emotionale Belastung (80 %)	2. emotionale Belastung (79 %)
	3. Haushaltsausgaben (70 %)	3. Haushaltsausgaben (79 %)
	4. körperliche Belastung (50 %)	4. körperliche Belastung (57 %)
	5. Hausarbeit (40 %)	5. Hausarbeit (43 %)

Die **Tabelle 3** zeigt, getrennt nach den einzelnen Fragebögen, für die Gruppen NAE und KAE die Faktoren mit dem stärksten Einfluss auf die Lebensqualität. Im Vergleich der NAE- und KAE-Probanden zeigte sich, dass die Probanden beider Gruppen sich im IDQOL und CDLQI durch die direkten Symptome des AE stark belastet fühlten. Leichte Unterschiede gab es in den Bereichen Schlaf und Stimmung / emotionale Belastung: die KAE-Probanden litten sowohl im

IDQOL als auch im CDLQI etwas stärker unter Störungen des Schlafes als die NAE-Probanden, während die NAE-Probanden sich deutlicher in der Stimmung (IDQOL) und den Emotionen (CDLQI) beeinträchtigt fühlten als die KAE-Probanden. Signifikante Unterschiede gab es jedoch nicht.

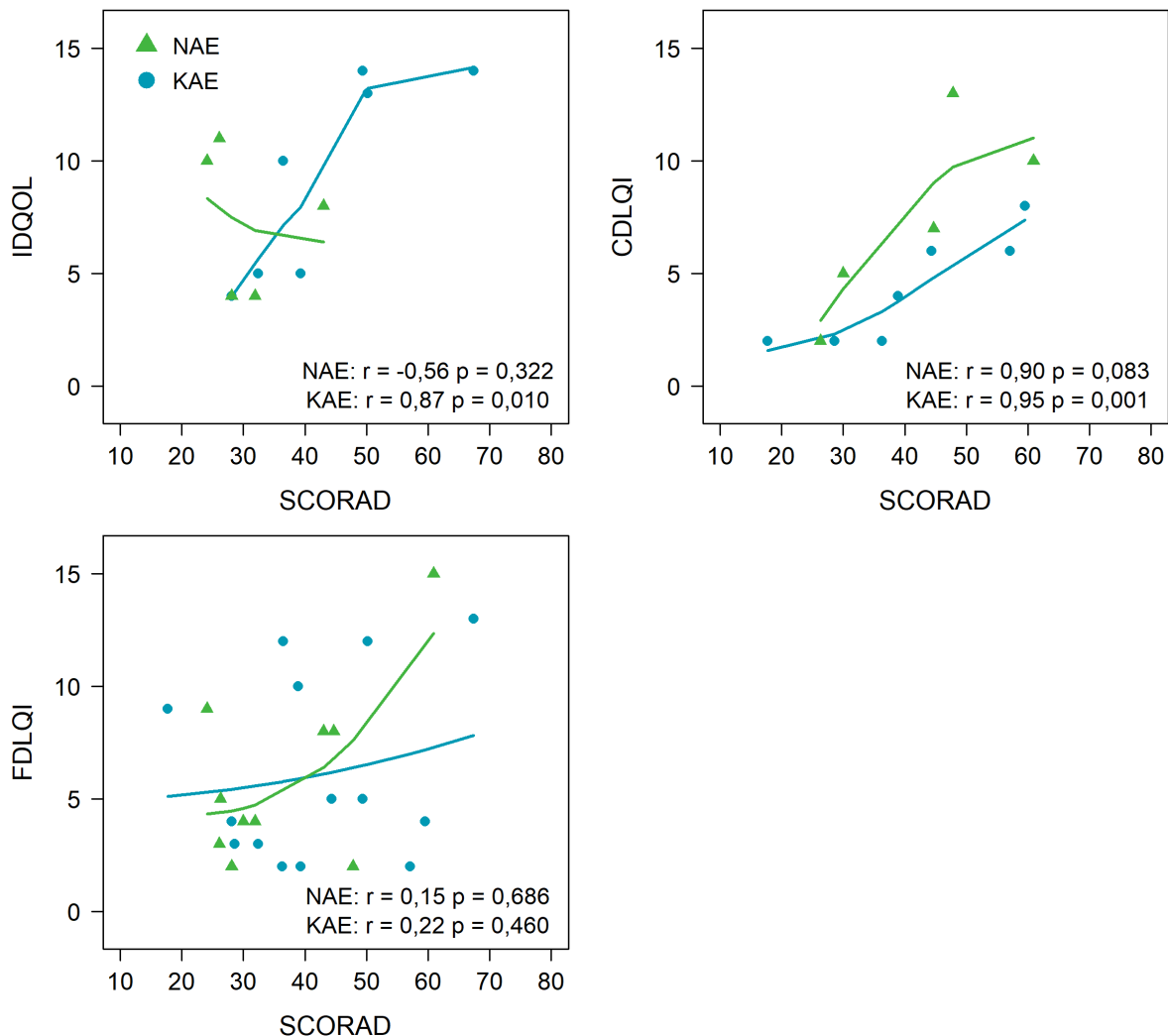


Abbildung 6 Zusammenhang der Lebensqualitäts-Einschränkung der Probanden mit nummulärer Form (NAE, n = 10) und klassischer Form (KAE, n = 14) des atopischen Ekzems sowie deren Angehörigen jeweils mit dem Schweregrad des atopischen Ekzems (SCORAD); Lebensqualität angegeben in den Lebensqualitätsindizes IDQOL (Kinder im Alter von ein bis vier Jahren), CDLQI (Kinder im Alter von fünf bis zehn Jahren) und FDLQI (Angehörige); r = Spearman Korrelationskoeffizient; zur Veranschaulichung des Zusammenhangs zeigen die Kurven monoton steigende beziehungsweise fallende kubische Splines.

Sowohl bei den NAE-Probanden als auch bei den KAE-Probanden stieg die Einschränkung der Lebensqualität mit Zunahme des AE-Schweregrades (SCORAD) bei den älteren Kindern (CDLQI; **Abbildung 6**). Für die KAE-Probanden war dieser Zusammenhang in der Spearman Korrelation signifikant ($p = 0,001$). Bei den jüngeren Kindern bestand in der KAE-Gruppe ebenfalls eine signifikante positive Korrelation zwischen AE-Schweregrad (SCORAD) und

Ausmaß der Einschränkung der Lebensqualität (IDQOL; $p = 0,010$ in der Spearman Korrelation). Für die NAE-Probanden wurde dieser Zusammenhang nicht nachgewiesen. Die Angaben zur Lebensqualität der Familienangehörigen (FDLQI) zeigten keine Korrelation zum AE-Schweregrad des erkrankten Kindes.

Hinsichtlich des Geschlechts war im IDQOL der KAE-Probanden die Lebensqualität der einzigen weiblichen Probandin deutlich stärker beeinträchtigt (14) als die der sechs männlichen Probanden ($9 \pm 4,42$). Im CDLQI war die Lebensqualität der zwei weiblichen Probanden der NAE-Gruppe stärker reduziert ($12 \pm 2,12$) als die der drei männlichen Probanden ($5 \pm 2,52$). Aufgrund der geringen Stichprobengröße wurde auf statistische Tests verzichtet. Für die weiteren Untergruppen (IDQOL NAE, CDLQI KAE) sowie die Lebensqualität der Angehörigen in beiden Gruppen (FDLQI NAE und KAE) bestanden keine wesentlichen Geschlechterdifferenzen.

Für keinen der erhobenen Lebensqualitätsindizes (IDQOL, CDLQI, FDLQI) bestanden Hinweise auf einen Zusammenhang mit dem Alter (weder für die NAE- noch die KAE-Probanden), weshalb auch hier keine statistische Testung durchgeführt wurde.

3.3 Hautbefund und Schweregrad des atopischen Ekzems

3.3.1 SCORAD

Der Schweregrad des AE, ermittelt mit dem SCORAD, lag bei den KAE-Probanden mit durchschnittlich $41,84 \pm 13,70$ etwas höher als bei den NAE-Probanden mit $36,29 \pm 12,17$ (**Abbildung 7**).

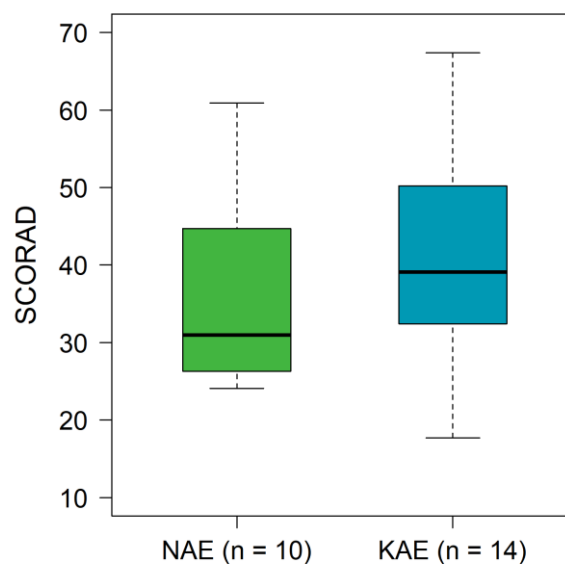


Abbildung 7 Schweregrad des atopischen Ekzems (SCORAD) der Probanden mit nummulärer Form (NAE) und klassischer Form (KAE) des atopischen Ekzems.

Bei Betrachtung der einzelnen Probanden ergab sich folgendes Bild: In der NAE-Gruppe litten 10 % der Probanden an einem leichten AE (SCORAD < 25), 80 % der Probanden an einem mittelschweren AE (SCORAD 25 – 50) und 10 % an einem schweren AE (SCORAD > 50). In der KAE-Gruppe waren etwas mehr Probanden von einem schweren AE betroffen (7 % mit leichtem AE, 64 % mit mittelschwerem AE, 29 % mit schwerem AE). Ein statistisch signifikanter Unterschied im Schweregrad des AE bestand zwischen den Gruppen NAE und KAE nicht.

Hauterscheinungen

Als Bestandteil des SCORAD wurden für die Gruppen NAE und KAE die Ausprägungen folgender Hauterscheinungen erhoben: Erythem, Ödem / Papeln / Infiltration, Nässen / Krusten, Exkoration, Lichenifikation und Trockenheit. In der Ausprägung der Lichenifikation zeigten die KAE-Probanden mit einem durchschnittlichen Wert von $1,36 \pm 0,93$ eine signifikant stärkere Ausprägung als die NAE-Probanden mit $0,50 \pm 0,71$ ($p = 0,021$ im Mann-Whitney-U-Test). Auch die Ausprägung der Xerose war bei den Probanden der KAE-Gruppe etwas stärker als bei den Probanden der NAE-Gruppe (Mittelwert = $1,43 \pm 0,74$ für KAE; Mittelwert = $1,10 \pm 0,85$ für NAE). In der Ausprägung der Exkoration waren hingegen die NAE-Probanden (Mittelwert = $1,50 \pm 0,53$) etwas stärker betroffen als die KAE-Probanden (Mittelwert = $1,14 \pm 0,54$). Die Unterschiede in Xerose und Exkoration waren jedoch nicht statistisch signifikant. In der Ausprägung der anderen Hauterscheinungen gab es keine Unterschiede zwischen den Gruppen NAE und KAE.

Juckreiz und Schlafverlust

Das mithilfe der numerischen Rating-Skala von 0 (kein Juckreiz) bis 10 (stärkster vorstellbarer Juckreiz) angegebene Ausmaß des Juckreizes war in beiden Gruppen fast identisch mit im Mittel $4,10 \pm 2,85$ bei den NAE-Probanden und $4,07 \pm 2,84$ bei den KAE-Probanden.

Bei der Einschätzung des Ausmaßes des Schlafverlusts anhand der Skala von 0 (kein Schlafverlust) bis 10 (vollständiger Schlafverlust) fühlten sich die KAE-Probanden mit durchschnittlich $3,14 \pm 2,45$ durch die Erkrankung stärker, aber statistisch nicht signifikant, im Nachtschlaf gestört als die NAE-Probanden mit einem Mittelwert von $1,60 \pm 2,22$.

3.3.2 Atopie-Stigmata

Die Ausprägung der einzelnen Atopie-Stigmata lag, sofern das Merkmal vorhanden war, bei der Mehrzahl der Probanden nur in den Bereichen schwach bis mäßig ausgeprägt. Nur

gelegentlich war ein Stigma bei einem Probanden stark ausgeprägt, sodass die Abstufung 3 im Fehlerbalkendiagramm für die Mittelwerte der einzelnen Stigmata in den Untersuchungsgruppen (**Abbildung 8**) nicht zur Darstellung kommt.

Eine Keratosis pilaris wurde bei sechs von zehn NAE-Probanden und nur einem von 14 KAE-Probanden nachgewiesen, wobei die Häufigkeit des Auftretens zwischen beiden Gruppen nicht signifikant unterschiedlich war. Jedoch war die durchschnittliche Ausprägung der Keratosis pilaris bei den NAE-Probanden signifikant höher ($0,90 \pm 0,88$) als bei den KAE-Probanden ($0,07 \pm 0,27$; $p = 0,005$, Mann-Whitney U-Test). In den Häufigkeiten und Ausprägungen der anderen Atopie-Stigmata (Dennie-Morgan-Falte, Hertoghe-Zeichen, Ichthyosis-Hand und Xerose) bestanden keine Unterschiede zwischen NAE- und KAE-Probanden.

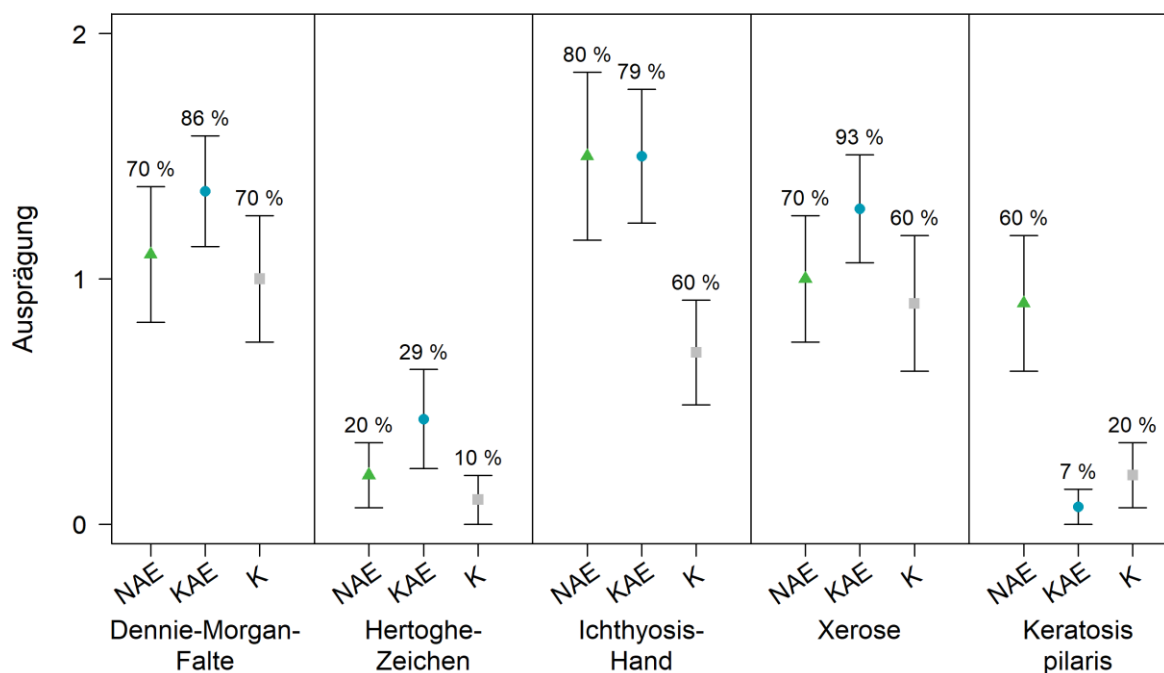


Abbildung 8 Ausprägung der Atopie-Stigmata bei den Probanden mit nummulärer Form (NAE, $n = 10$) und klassischer Form (KAE, $n = 14$) des atopischen Ekzems sowie der Kontrollen (K, $n = 10$); angegeben sind die Mittelwerte mit Standardfehler für die Ausprägungen 0 = nicht vorhanden, 1 = schwach ausgeprägt, 2 = mäßig ausgeprägt; oberhalb der Fehlerbalken Anteil der Probanden pro Gruppe in %, bei denen das jeweilige Stigma vorhanden war.

Auch im Vergleich zu den Probanden der Kontroll-Gruppe zeigten die NAE-Probanden eine signifikant stärkere Ausprägung der Keratosis pilaris ($p = 0,047$ im Mann-Whitney-U-Test). Weiterhin wiesen sowohl die Probanden der NAE-Gruppe als auch die Probanden der KAE-Gruppe in der Ausprägung der Ichthyosis-Hand leicht, aber nicht signifikant höhere Schweregrade auf als die Kontrollen. Der p-Wert lag in beiden Fällen knapp über dem Signifikanzniveau ($p = 0,070$ für NAE; $p = 0,051$ für KAE). Die Ausprägungen von Dennie-

Morgan-Falte, Hertoghe-Zeichen und Xerose waren bei den Kontrollen leicht, aber nicht signifikant geringer als bei den Probanden mit AE.

3.4 Biophysikalische Messungen

Messung der Hautfeuchtigkeit (Hydratation) mittels Corneometrie

Bei der corneometrischen Messung wurden läsional sowohl bei den NAE-Probanden als auch bei den KAE-Probanden im Durchschnitt Werte entsprechend einer sehr trockenen Haut (Werte < 30 CE, s.o.; laut Herstellerangaben) ermittelt (**Abbildung 9**). An der nicht-läsionalen Haut entsprachen die durchschnittlichen Corneometrie-Werte in der NAE-Gruppe und der KAE-Gruppe ebenso wie an der gesunden Haut der Kontrollen einem trockenen Hautzustand (Werte zwischen 30 und 40 CE). Die Corneometrie-Werte waren sowohl unter den NAE-Probanden als auch unter den KAE-Probanden läsional signifikant niedriger als nicht-läsional (im t-Test für gepaarte Stichproben $p = 0,001$ für NAE und $p < 0,001$ für KAE). Zwischen den Gruppen NAE und KAE konnten sowohl läsional als auch nicht-läsional jedoch keine signifikanten Unterschiede in der Hydratation nachgewiesen werden. Auch gab es keinen Unterschied zwischen den Kontrollen und den nicht-läsionalen Werten der Gruppen NAE und KAE.

Bei Testung auf eine Abhängigkeit der Messwerte vom Schweregrad des AE war sowohl unter den KAE-Probanden als auch in Tendenz unter den NAE-Probanden eine abnehmende Hydratation an läsionalen Hautregionen mit zunehmendem SCORAD zu beobachten (**Abbildung 10**). Bei den KAE-Probanden bestand dabei eine statistisch signifikante negative Korrelation (Spearman's $r = -0,65$, $p = 0,015$) zwischen den läsional erhobenen Corneometrie-Messwerten und der Höhe des SCORAD. Bei den NAE-Probanden war der Zusammenhang zwischen läsional gemessener Hydratation und dem SCORAD hingegen nur schwach negativ und nicht signifikant. Ebenso gab es in beiden Gruppen keine signifikante Korrelation zwischen nicht-läsional erhobener Hydratation und dem SCORAD.

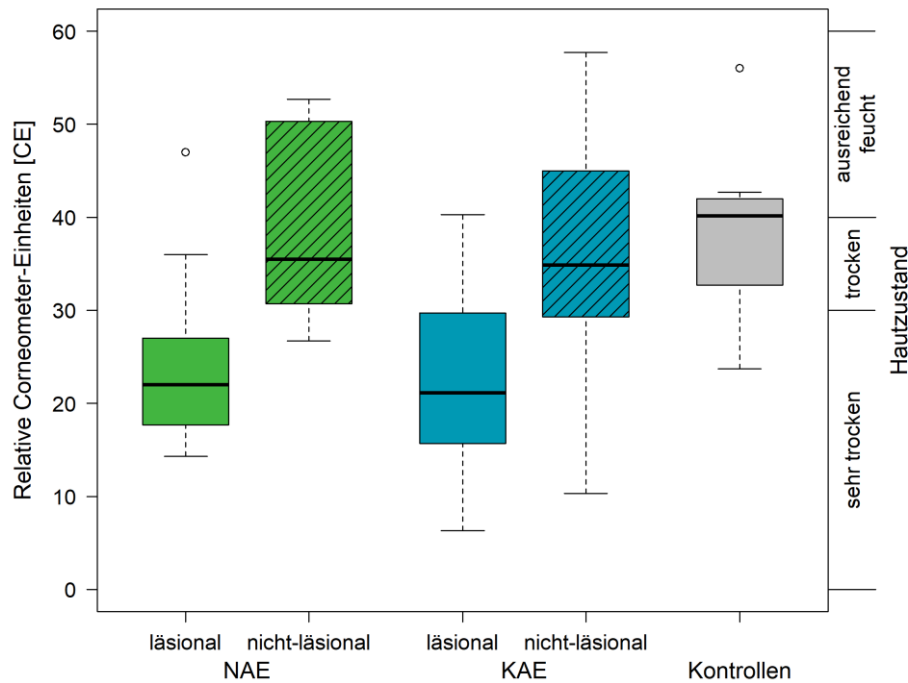


Abbildung 9 Hautfeuchtigkeit (gemessen mittels Corneometrie), läsional und nicht-läsional, der Probanden mit nummulärer Form (NAE, n = 10) und klassischer Form (KAE, n = 14) des atopischen Ekzems sowie an gesunder Haut der Kontrollen (n = 10); Einordnung der Messwerte in die Kategorien „ausreichend feucht“, „trocken“ und „sehr trocken“ entsprechend den Herstellerangaben des Corneometers® CM 825 (Courage+Khazaka electronic GmbH 2015a).

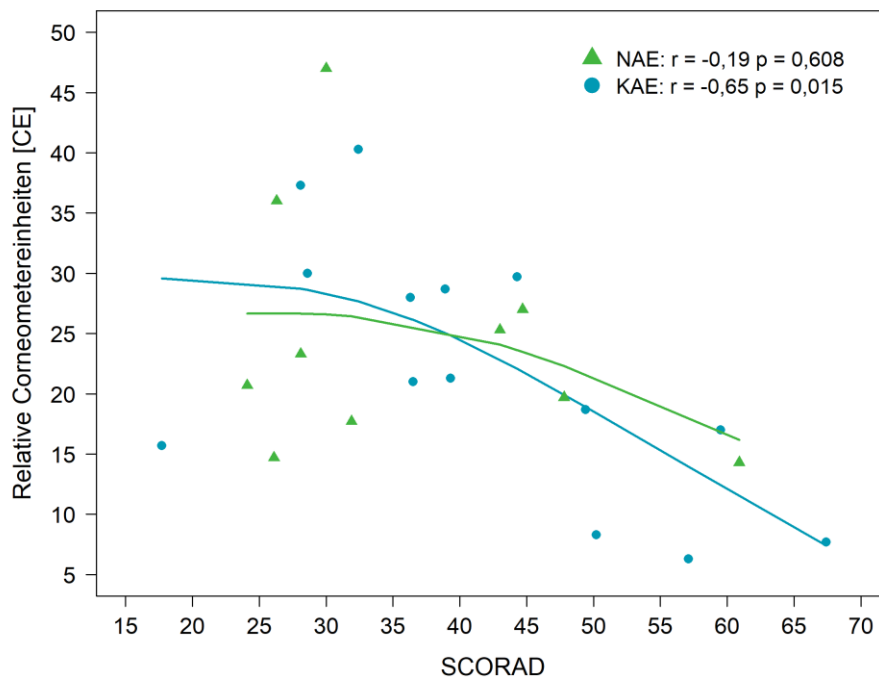


Abbildung 2 Zusammenhang der läsionalen Hautfeuchtigkeit (gemessen mittels Corneometrie) der Probanden mit nummulärer Form (NAE, n = 10) und klassischer Form (KAE, n = 14) des atopischen Ekzems mit dem jeweiligen Schweregrad des atopischen Ekzems (SCORAD); r = Spearman Korrelationskoeffizient; zur Veranschaulichung des Zusammenhangs zeigen die Kurven monoton fallende kubische Splines.

Messung des transepidermalen Wasserverlusts (TEWL) mittels Tewametrie

Der durchschnittlich ermittelte transepidermale Wasserverlust entsprach in läSIONALen Arealen bei den Probanden sowohl der NAE-Gruppe ($32,80 \pm 18,27 \text{ g/h/m}^2$) als auch der KAE-Gruppe ($30,28 \pm 10,63 \text{ g/h/m}^2$) einem kritischen Hautzustand (**Abbildung 11**). Die Messungen an nicht-läSIONALer Haut ließen im Mittel in allen Gruppen (NAE, KAE und Kontrollen) auf einen gesunden ($10 - 15 \text{ g/h/m}^2$) bis sehr gesunden Hautzustand ($< 10 \text{ g/h/m}^2$) an der nicht-läSIONALen bzw. gesunden Haut schließen. Sowohl unter den NAE-Probanden als auch unter den KAE-Probanden waren die läSIONAL gemessenen TEWL-Werte signifikant höher als die nicht-läSIONAL gemessenen Werte (für NAE $p = 0,001$ und für KAE $p < 0,001$ im t-Test für gepaarte Stichproben). Kein Unterschied in der TEWL-Messung wurde hingegen zwischen den Gruppen NAE und KAE beobachtet, weder läSIONAL noch nicht-läSIONAL. Ebenso fand sich kein Unterschied zwischen den Werten der Kontroll-Gruppe und den nicht-läSIONALen Werten der Gruppen NAE und KAE. Eine Testung auf Korrelationen mit dem SCORAD zeigte in beiden AE-Gruppen (NAE und KAE) keine Beeinflussung der läSIONALen und nicht-läSIONALen TEWL-Messungen durch den Schweregrad des AE.

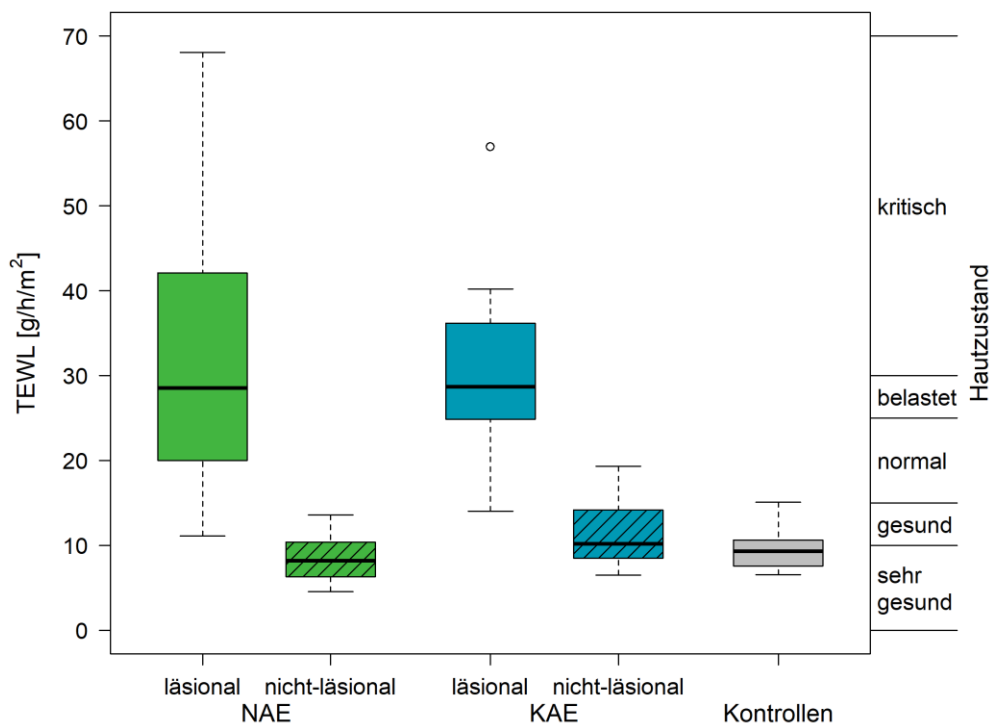


Abbildung 11 Transepidermaler Wasserverlust (TEWL, gemessen mittels Tewametrie) läSIONAL und nicht-läSIONAL der Probanden mit nummulärer Form (NAE, $n = 10$) und klassischer Form (KAE, $n = 14$) des atopischen Ekzems sowie an gesunder Haut der Kontrollen ($n = 10$); Einordnung der Messwerte in die Kategorien „sehr gesund“, „gesund“, „normal“, „belastet“ und „kritisch“ entsprechend den Herstellerangaben des Tewameters® TM 300 (Courage+Khazaka electronic GmbH 2015b).

3.5 Elektronenmikroskopische Analyse der Hautbarriere mit Lipbarvis®

Morphologische Darstellung der Lipidlamellenorganisation

Eine transmissionselektronenmikroskopische Analyse der Hautbarriere erfolgte für jeweils neun Probanden aus den Gruppen NAE, KAE und der Kontroll-Gruppe. Hierbei war sowohl bei den NAE-Probanden als auch bei den KAE-Probanden eine veränderte Architektur des

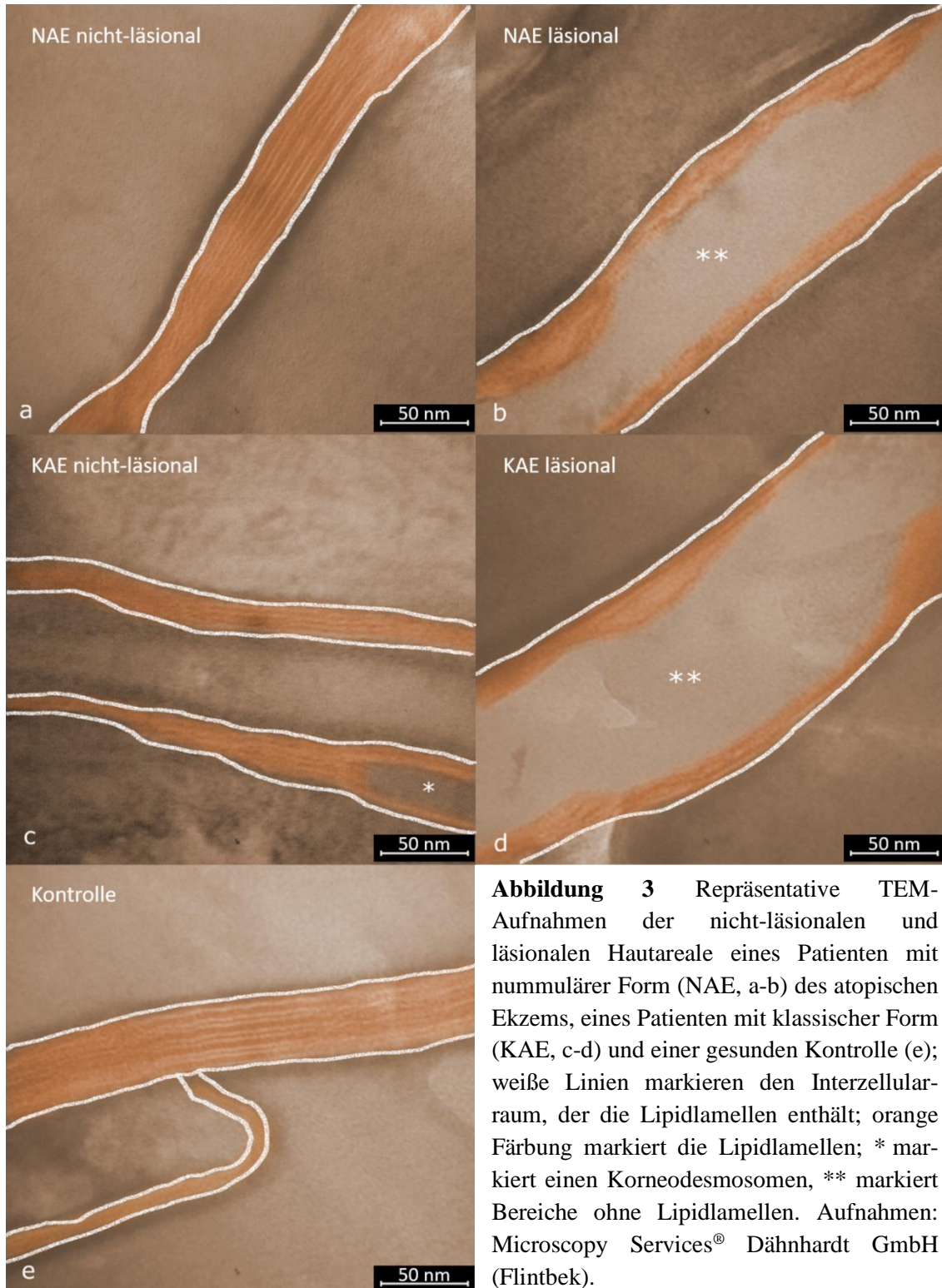


Abbildung 3 Repräsentative TEM-Aufnahmen der nicht-läsionalen und läsionalen Hautareale eines Patienten mit nummulärer Form (NAE, a-b) des atopischen Ekzems, eines Patienten mit klassischer Form (KAE, c-d) und einer gesunden Kontrolle (e); weiße Linien markieren den Interzellularraum, der die Lipidlamellen enthält; orange Färbung markiert die Lipidlamellen; * markiert einen Korneodesmosomen, ** markiert Bereiche ohne Lipidlamellen. Aufnahmen: Microscopy Services® Dähnhardt GmbH (Flintbek).

Stratum corneums erkennbar (**Abbildung 12**). So waren in beiden Gruppen die Interzellularräume im läSIONalen Bereich im Vergleich zu den nicht-läsionalen Bereichen und den gesunden Kontrollen visuell deutlich vergrößert. Außerdem konnte an den HautabrisseN aus den läSIONalen Hautarealen sowohl der NAE- als auch der KAE-Probanden eine deutliche Verminderung der interzellulären Lipidlamellen gesehen werden. Bei den Proben aus den nicht-läsionalen Hautarealen war dies insbesondere bei den Probanden der KAE-Gruppe zu erkennen, während die nicht-läsionalen Proben der NAE-Gruppe einen annähernd normal imponierenden Interzellularraum aufwiesen.

Auffallend war außerdem eine morphologische Veränderung der Zellgrenzen der Korneozyten bei den Proben aus läSIONalen Hautarealen bei den NAE-Probanden. Hierbei erschien die Zellform im Vergleich zu den Korneozyten der KAE-Probanden und den Kontrollen, aber auch zu den nicht-läsionalen Bereichen derselben Patienten, deutlich stärker unduliert (**Abbildung 13**).

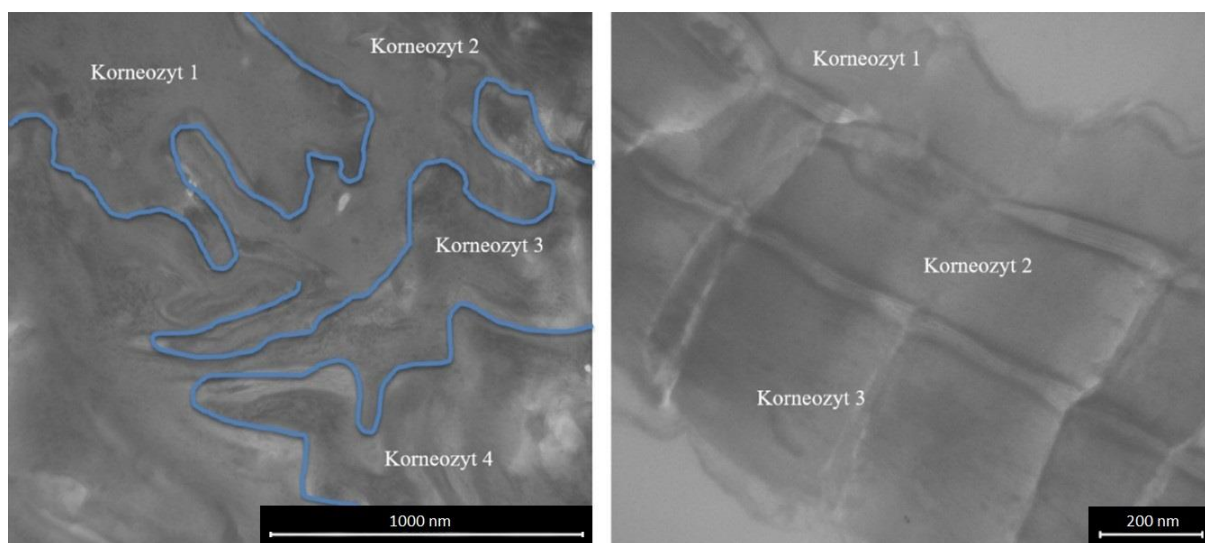


Abbildung 13 Elektronenmikroskopische Darstellung der Zellgrenzen bei einem Probanden mit nummulärer Form des atopischen Ekzems läSIONal (links, blaue Linien markieren die Zellgrenzen) und nicht-läsional (rechts). Aufnahmen: Microscopy Services® Dähnhardt GmbH (Flintbek).

Morphometrische Analyse

In den Proben der läSIONalen Areale sowohl der NAE- als auch der KAE-Gruppe war die Länge der interzellulären Lipidlamellen (nICLL) sowohl im Vergleich zu den Kontrollen als auch zu den nicht-läsionalen Hautarealen deutlich reduziert, zudem bei den KAE-Probanden stärker ausgeprägt als bei den NAE-Probanden (vgl. **Abbildung 14**). Im Vergleich zu den hautgesunden Kontrollen waren aber auch die nICLL der nicht-läsionalen Areale in den Gruppen NAE und KAE moderat vermindert. Sowohl in der NAE-Gruppe als auch in der KAE-Gruppe waren die nICLL-Werte im läSIONalen Bereich signifikant niedriger als im nicht-

läsionalen Bereich ($p = 0,008$ für NAE und $p = 0,008$ für KAE im Wilcoxon-Test). Zudem waren die nICLL-Werte der läsionalen Proben bei den KAE-Probanden signifikant niedriger als bei den NAE-Probanden ($p < 0,001$ im Mann-Whitney-U-Test). Der Vergleich der nicht-läsionalen Proben der NAE- und KAE-Gruppe ergab keinen signifikanten Unterschied. Nicht-läsionale Proben der AE-Gruppen zeigten im Vergleich zu den Kontrollen leicht niedrigere nICLL-Werte. Der Unterschied war dabei für die NAE-Gruppe signifikant ($p = 0,040$ im t-Test für unabhängige Stichproben), für die KAE-Gruppe nicht signifikant.

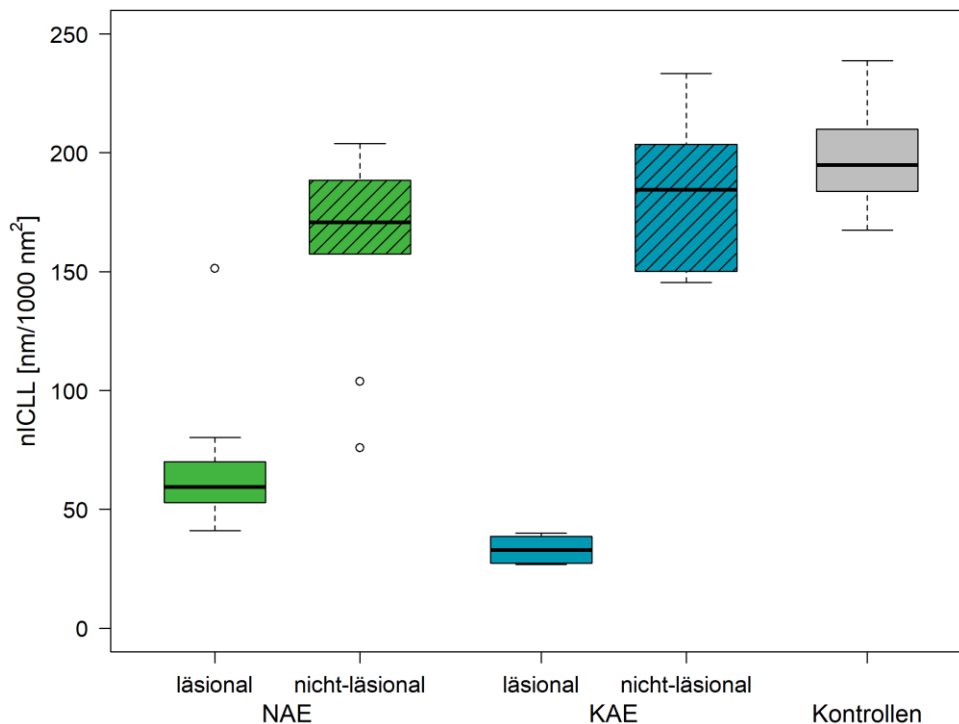


Abbildung 14 Normalisierte interzelluläre Lipidlamellenlänge (nICLL) der Probanden mit nummulärer Form (NAE) und klassischer Form (KAE) des atopischen Ekzems, jeweils läsional und nicht-läsional, sowie der Kontrollen (in allen Gruppen $n = 9$).

3.6 Mikrobiom des Darmes und der Haut

Mikrobiom des Darmes

Im Folgenden sind nur Bakteriengattungen und -OTUs aufgeführt, die wenigstens in einer Gruppe einen Anteil von mindestens 1 % (zehn Sequenzen) an den auf 1000 normalisierten 16S rRNA-Sequenzen ausmachten (eine Sequenz kann jeweils einer Gattung bzw. OTU zugeordnet werden). Daher gilt: „nachgewiesen“ = Anteil ≥ 1 % und „nicht nachgewiesen“ = Anteil < 1 %.

Zur Beurteilung der Diversität des Darmmikrobioms erfolgte eine Betrachtung von Alpha- und Beta-Diversität. Die ermittelten Shannon-Diversitäts-Indizes für die Gattungshäufigkeiten zeigten keine Unterschiede in den Alpha-Diversitäten zwischen den Gruppen NAE, KAE und

den Kontrollen (**Abbildung 15**). Die auf den OTU-Verteilungen basierten Shannon-Indizes ließen eine im Vergleich zu den KAE-Probanden und den Kontrollen leicht verminderte Alpha-Diversität im Darmmikrobiom der NAE-Probanden erkennen, jedoch ohne statistische Signifikanz. Auch in den Anzahlen der beobachteten Gattungen und beobachteten OTUs zeigten die NAE-Probanden eine tendenziell verminderte Alpha-Diversität im Vergleich zu den KAE-Probanden und Kontrollen, aber ebenfalls ohne statistische Signifikanz nach Korrektur für multiples Testen.

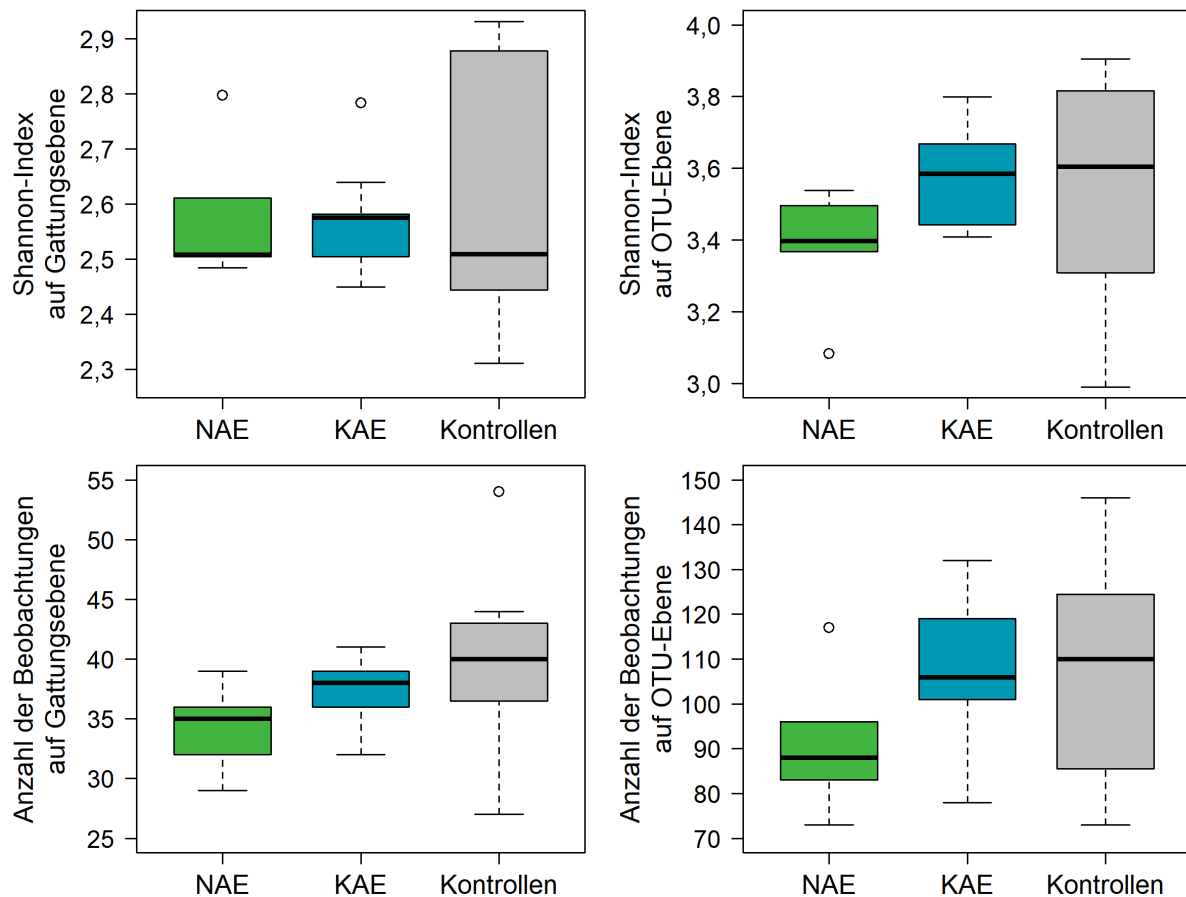


Abbildung 15 Shannon-Index und Anzahl der Beobachtungen (beides Maße für die Alpha-Diversität) des Darmmikrobioms für die Probanden mit nummulärer Form (NAE, n = 5) und klassischer Form (KAE, n = 10) des atopischen Ekzems sowie für die Kontrollen (n = 8) auf Gattungs- und OTU-Ebene.

In der Darstellung der Beta-Diversitäten mittels NMDS (**Abbildung 16**) waren keine eindeutigen Assoziationen zu den jeweiligen Gruppen erkennbar, sondern es bestanden starke Überlagerungen der verschiedenen Gruppen. Die Zusammensetzung der Bakteriengemeinschaften der einzelnen Probanden war in allen Untersuchungsgruppen etwa gleich ähnlich beziehungsweise unähnlich. Auffällig waren jedoch die großen Varianzen der NAE-Gruppe auf OTU-Ebene und der KAE-Gruppe auf Gattungsebene im Vergleich zu den Kontrollen.

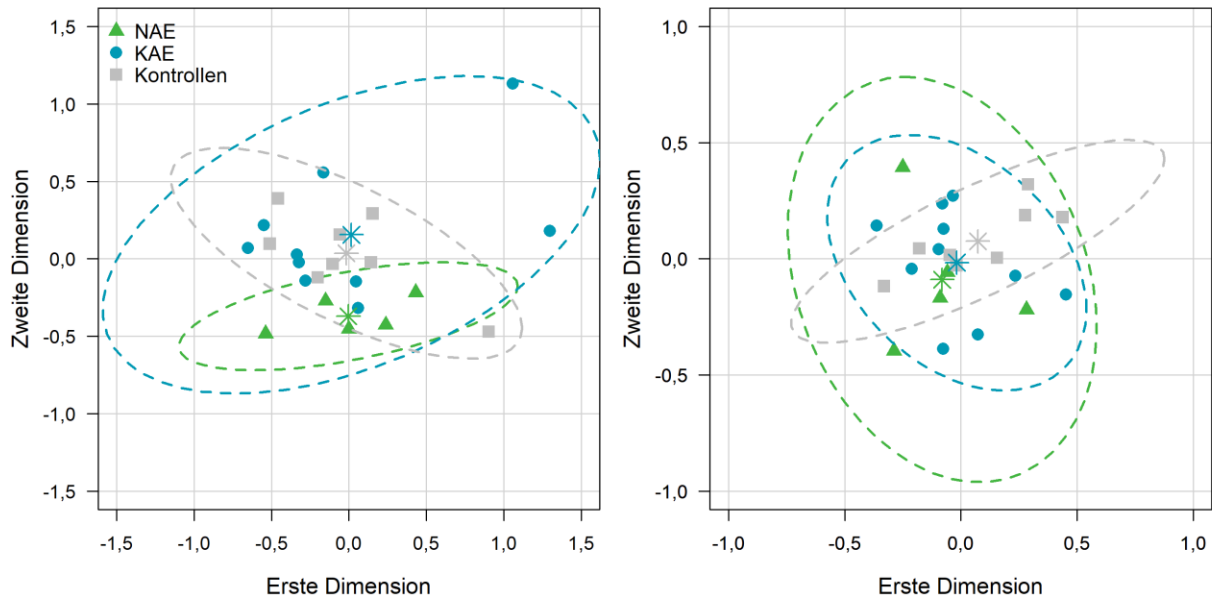


Abbildung 16 Biplots (NMDS) als Maß für Beta-Diversität des Darmmikrobioms auf Gattungsebene (links) und OTU-Ebene (rechts) für die Probanden mit nummulärer Form (NAE, $n = 5$) und klassischer Form (KAE, $n = 10$) des atopischen Ekzems sowie der Kontrollen ($n = 7$) mit 95 % Konfidenzintervall-Ellipse um den Mittelwert jeder Untersuchungsgruppe.

Bei der Untersuchung von Einflussfaktoren auf das Darmmikrobiom wurden Zusammenhänge der ermittelten Alpha-Diversitäten mit dem Alter der Probanden festgestellt. So bestand für die Kontrollen ein positiver Zusammenhang, das heißt eine tendenzielle Zunahme der Alpha-Diversität mit dem Alter, für den Shannon-Index auf OTU-Ebene. Der p-Wert lag jedoch leicht über dem Signifikanzniveau (Spearman's $r = 0,68$, $p = 0,062$). Für die NAE-Probanden bestand hingegen eine tendenzielle, aber nicht signifikante, negative Korrelation zwischen dem Shannon-Index auf Gattungsebene und dem Alter der Probanden, entsprechend einer Abnahme der Alpha-Diversität mit steigendem Alter ($r = -0,82$ in der Spearman Korrelation, $p = 0,089$). Eine Tendenz zur mit dem Alter sinkenden Alpha-Diversität wurde auch bei den KAE-Probanden festgestellt, allerdings war der Zusammenhang weniger deutlich und klar nicht signifikant ($r = -0,43$, $p = 0,210$).

Neben der Bestimmung von Maßen für die Alpha- und Beta-Diversitäten kann die genaue Zusammensetzung des intestinalen Mikrobioms auf den verschiedenen taxonomischen Ebenen betrachtet werden. Eine detaillierte Analyse würde den Rahmen dieser Arbeit sprengen. Für einen kurzen Einblick sind jedoch in **Anhang 7.6** die relativen Anteile der häufigsten Bakterienstämme (**Abbildung 19**) sowie der jeweils zehn häufigsten Gattungen (**Abbildung 20**) im Darmmikrobiom der NAE- und KAE-Probanden sowie der Kontrollen dargestellt. **Tabelle 6** zeigt dort zudem Gattungen mit erhöhten respektive erniedrigten

Anteilen in den Stuhlproben der NAE- und KAE-Probanden im Vergleich. Die genauen relativen Anteile aller nachgewiesenen Stämme und Gattungen in den einzelnen Untersuchungsgruppen dieser Studie sind in **Tabelle 5** dargestellt.

Mikrobiom der Haut

Wie bei den Analysen des Darmmikrobioms gilt auch hier im Folgenden: „nachgewiesen“ = Anteil $\geq 1\%$ und „nicht nachgewiesen“ = Anteil $< 1\%$. Im Vergleich der Boxplots (**Abbildung 17**) für den Shannon-Index (OTU und Gattungen) sowie der beobachteten OTUs und beobachteten Gattungen der verschiedenen Untersuchungsgruppen erscheint die Alpha-Diversität der KAE-Probanden gegenüber den NAE-Probanden und Kontrollen teils leicht vermindert. Es gab jedoch keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen.

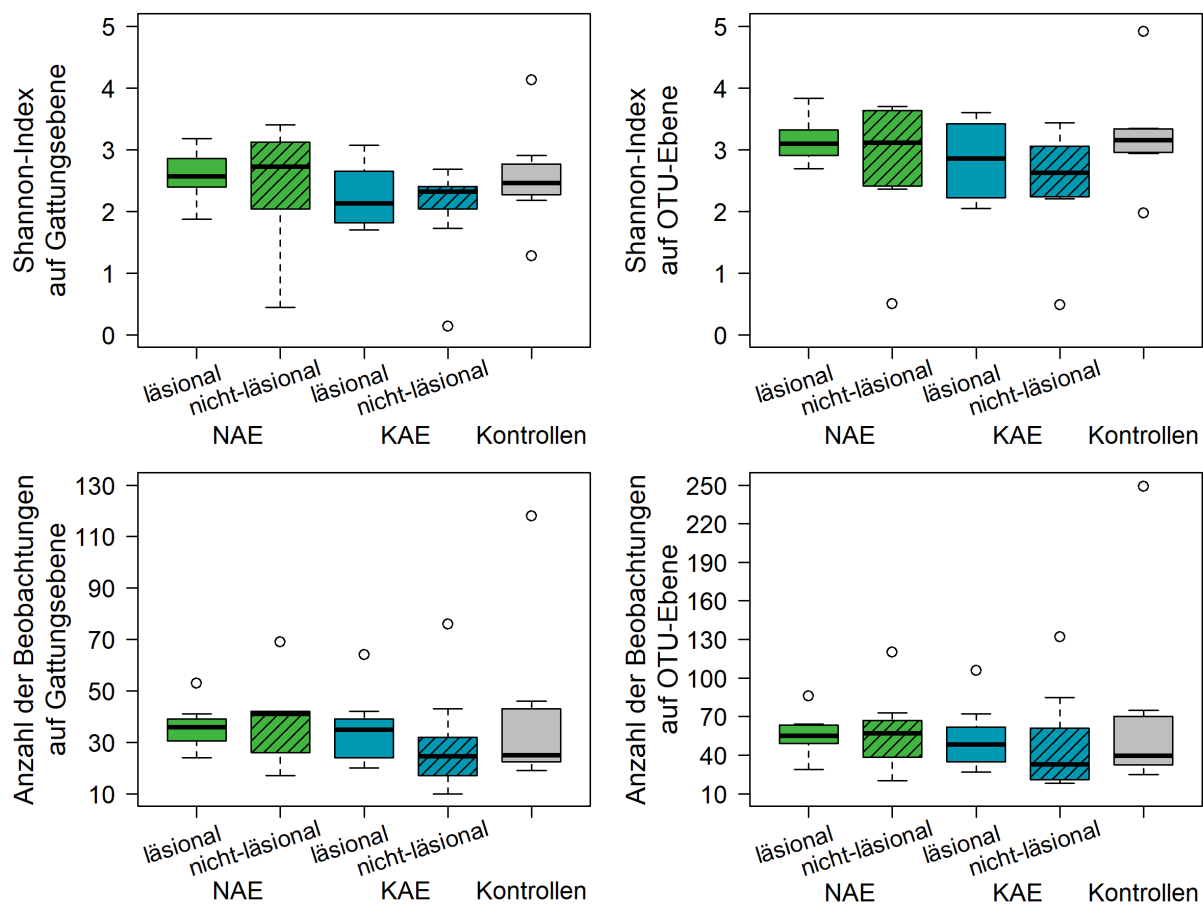


Abbildung 17 Shannon-Index und Anzahl der Beobachtungen (beides Maße für die Alpha-Diversität) des Hautmikrobioms für die Probanden mit nummulärer Form (NAE, n = 7) und klassischer Form (KAE, n = 10) des atopischen Ekzems sowie für die Kontrollen (n = 8) auf Gattungs- und OTU-Ebene.

Die Darstellung der Beta-Diversität mittels NMDS ergab keine Hinweise auf Unterschiede zwischen den Untersuchungsgruppen (**Abbildung 18**). Die Zusammensetzung der

Bakteriengemeinschaften war bei den Probanden der verschiedenen Gruppen etwa gleich ähnlich beziehungsweise unähnlich.

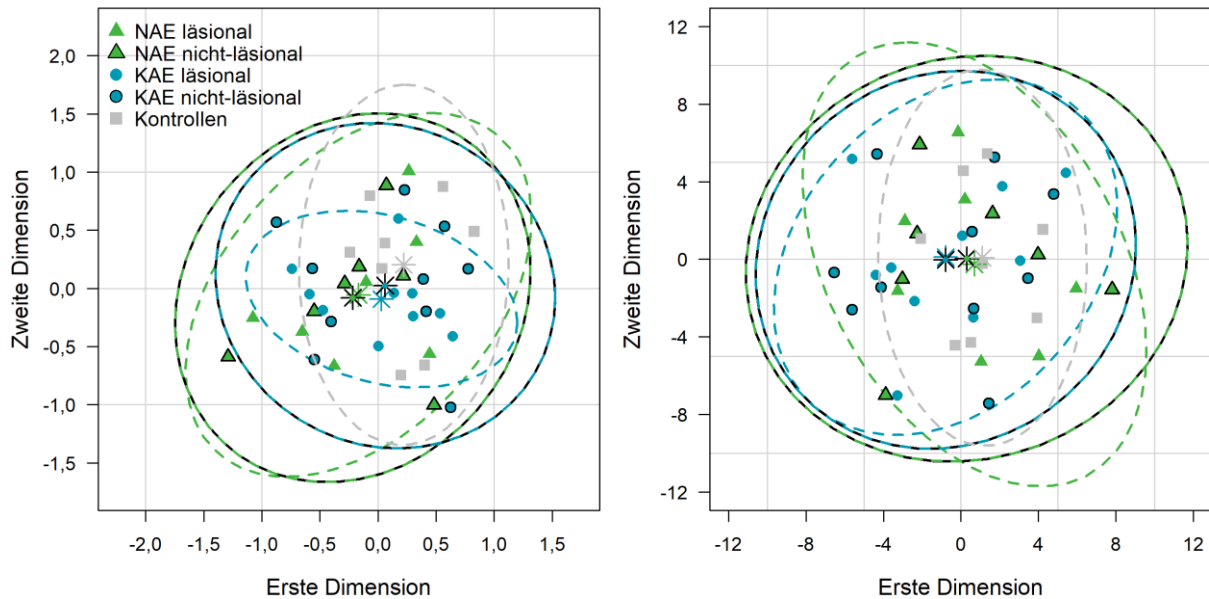


Abbildung 18 Biplots (NMDS) als Maß für die Beta-Diversität des Hautmikrobioms auf Gattungsebene (links) und OTU-Ebene (rechts) bei Probanden mit nummulärer Form (NAE) und klassischer Form (KAE) des atopischen Ekzems sowie den Kontrollen mit 95 % Konfidenzintervall-Ellipse um den Mittelwert jeder Untersuchungsgruppe.

Weiterführende Informationen zum kutanen Mikrobiom sind in **Anhang 7.7** dargestellt: **Abbildung 21** zeigt dort die relativen Anteile der häufigsten Bakterienstämme und **Abbildung 22** die relativen Anteile der jeweils acht häufigsten Gattungen im Hautmikrobiom der NAE- und KAE-Probanden (jeweils läsional und nicht-läsional) sowie der Kontrollen im Vergleich. Außerdem sind in **Tabelle 9** Gattungen dargestellt, die nur bei den NAE-Probanden, den KAE-Probanden oder den Kontrollen nachweisbar waren. Eine Übersicht über die genauen relativen Anteile aller nachgewiesenen Stämme und Gattungen in den einzelnen Untersuchungsgruppen bietet **Tabelle 8**.

4 Diskussion

Nach zahlreichen wissenschaftlichen Kontroversen sind nummulär geformte Ekzeme heute als atypische Variante des AE anerkannt (Pugliarello et al. 2011; Silverberg 2017; Bonamonte et al. 2019). Der Ausdruck „nummuläres Ekzem“ bezeichnet jedoch nicht ausschließlich die in dieser Arbeit untersuchte nummuläre Variante des AE, sondern allgemein münzförmige Ekzeme unterschiedlichster Ätiologie, die auch unabhängig von einer Atopie-Neigung auftreten und die von der in dieser Arbeit beschriebenen nummulären Form des AE klar unterschieden werden müssen. Dazu zählen beispielsweise Kontaktekzeme (Patrizi et al. 2006; Bonamonte et al. 2012), Ekzeme nach Traumata (Cowan 1961; Siegfried & Hebert 2015) oder Stauungsekzeme (Bendl 1979). Gelegentlich wird das nummuläre Ekzem auch als mikrobielles Ekzem bezeichnet, vermutlich aufgrund der wiederholt nachgewiesenen Neigung zu Sekundärinfektionen (Spergel & Paller 2003; Williams 2005; Siegfried & Hebert 2015).

Das AE verläuft in der Regel chronisch, geht mit einem hohen Leidensdruck der Betroffenen einher und stellt oft große Herausforderungen an die Behandlung. Insbesondere die nummuläre Variante erweist sich aus bisher ungeklärten Gründen im klinischen Alltag häufig als therapierefraktär (Spergel & Paller 2003; Fölster-Holst 2017). Anhand der vorliegenden Studie konnten erstmals Unterschiede zwischen der nummulären Variante und der klassischen Variante des AE bezüglich anamnestischer und klinischer Befunde sowie der Hautbarriere und mikrobieller Faktoren herausgearbeitet werden. So scheint die nummuläre Form (1) häufiger Jungen als Mädchen zu betreffen und sich (2) häufiger erst nach Vollendung des ersten Lebensjahres zu manifestieren als die klassische Form. Weiterhin zeigt die nummuläre Variante (3) offenbar über die Jahre einen variableren Verlauf in Lokalisation, Verteilung und Morphologie des Ekzems. Klinisch scheint zudem (4) eine Keratosis pilaris bei der nummulären Form stärker ausgeprägt zu sein als bei der klassischen. Bei biophysikalischen Messungen waren (5) an läsionaler Haut sowohl der nummulären als auch der klassischen AE-Form die Hydratation vermindert und der transepidermale Wasserverlust erhöht im Vergleich zu nicht-läsionaler und gesunder Haut. Unterschiede zwischen beiden Unterformen bestanden nicht. In der elektronenmikroskopischen Untersuchung war (6) bei der nummulären Variante und noch ausgeprägter bei der klassischen Variante läsional die interzelluläre Lipidlamellenlänge (nICLL) verringert im Vergleich zu nicht-läsionaler und gesunder Haut. Bei der nummulären Variante war zudem die nICLL in nicht-läsionaler Haut im Vergleich zu gesunder Haut erniedrigt. Weiterhin fiel bei der nummulären AE-Variante eine verstärkte Undulation der Korneozytenmembranen auf. Die Untersuchung des intestinalen und kutanen

Mikrobioms lieferte (7) weniger eindeutige Erkenntnisse, aber erste Hinweise auf Unterschiede in der Mikrobiomzusammensetzung im Vergleich der nummulären und klassischen AE-Variante.

Die größte Limitation unserer Studie war der kleine Stichprobenumfang, welcher bei der Interpretation der Ergebnisse stets zu beachten ist. Der Einschluss weiterer Probanden war im Rahmen unserer Studie aus Zeitgründen und wegen zum Teil technisch sehr aufwendigen und damit kostenintensiven Untersuchungen nicht möglich. Auch lag nicht immer eine Zustimmung der Eltern für die vorgesehenen Untersuchungen vor. Zusätzlich war der Vergleich beider AE-Unterformen dadurch erschwert, dass die Zuordnung mancher Probanden zu den Gruppen NAE und KAE nicht eindeutig getroffen werden konnte. Gelegentlich waren beispielsweise nummuläre Herde und Beugeneckzeme zugleich vorhanden, wie auch schon in früheren Studien beschrieben (z. B. bei Pugliarello et al. 2011). Da Kinder in klinischen Studien einem besonderen Schutz unterliegen, war es bei manchen Probanden nicht vertretbar, einen kompletten Therapieverzicht vor den Untersuchungen einzuhalten. Es wurde den Eltern überlassen, die Therapie soweit einzuschränken, wie sie es für tolerabel hielten. Daher ist eine Beeinflussung der Untersuchungsergebnisse durch vorherige Anwendung von topischen Präparaten (Emollientien, Kortikosteroid- oder Calcineurininhibitor-haltigen Substanzen), nicht auszuschließen. Lediglich am Untersuchungstag selbst wurde bei keinem Probanden eine topische Therapie angewendet, inklusive der Basis-Hautpflege.

Trotz der genannten Limitationen geben die in unserer Studie gewonnen Erkenntnisse erste wichtige Hinweise auf Unterschiede zwischen der nummulären und der klassischen Form des AE und können richtungsweisend für weiterführende Untersuchungen sein. Die einzelnen Schwerpunkte der Studie von der Anamnese bis zur Untersuchung des Hautbildes, der Hautbarriere und des Mikrobioms werden im Folgenden detailliert diskutiert.

4.1 Geschlechterverteilung

Eine Geschlechterdifferenz, wie sie in dieser Studie bei den NAE-Probanden beobachtet wurde, ist für das Auftreten des AE generell aus früheren Studien nicht bekannt. Schmitz et al. 2014 zeigten im Rahmen der ersten Folgebefragung der bundesweiten KiGGS-Studie (Studie zur Gesundheit von Kindern und Jugendlichen) zwar ein vermehrtes Vorkommen atopischer Erkrankungen bei Jungen als bei Mädchen ab dem Schulalter, dieser Unterschied konnte jedoch nur für die allergische Rhinitis und das allergische Asthma bronchiale festgestellt werden. Für die Erkrankung am AE wurden hingegen bisher keine generellen Geschlechterdifferenzen,

weder bei Kindern, noch bei Erwachsenen festgestellt (Langen et al. 2013). Die Geschlechterverteilung von Probanden mit der nummulären Form ist bisher kaum untersucht worden. In dem von Patrizi et al. (2006) untersuchten Patientenkollektiv waren Jungen häufiger (64,7 %) an nummulären Ekzemen erkrankt als Mädchen (35,3 %), wobei den Ekzemen nicht immer eine Atopie zugrunde lag. Unsere Ergebnisse zeigen, dass speziell in Hinblick auf das nummuläre AE Jungen generell häufiger betroffen sein könnten als Mädchen.

4.2 Anamnese

4.2.1 Allgemeine Anamnese

Erstmanifestation

Für das AE allgemein (unabhängig von der Unterform) ist in der Literatur eine Erstmanifestationshäufigkeit im ersten Lebensjahr mit etwa 60 % angegeben (Werfel et al. 2016). Damit erkrankten die KAE-Probanden in unserer Studie etwas häufiger und die NAE-Probanden etwas seltener als der Durchschnitt vor Vollendung des ersten Lebensjahres. Es ist bekannt, dass sowohl die genetische Prädisposition (positive Familienanamnese, veränderte Gene der Hautbarriere und des Immunsystems) als auch verschiedene Auslösefaktoren (z. B. Allergene, ernährungsbedingte oder mikrobielle Faktoren) die Erstmanifestation mitbestimmen (Werfel et al. 2016). Diese könnten auch für die unterschiedliche Erstmanifestation des AE bei den NAE- und KAE-Probanden relevant gewesen sein und es wäre möglicherweise lohnenswert, diese in einer Folgestudie zum Beispiel mittels Genanalysen und Allergiediagnostik noch stärker zu berücksichtigen.

Veränderung des Ekzems in Lokalisation, Verteilung und Morphologie über die Zeit

Für die klassische Form des AE ist eine typische altersabhängige Verteilung der Ekzemherde auf der Haut bekannt. Säuglinge haben häufig Ekzeme im Gesicht, an der Kopfhaut, den Extremitätenstreckseiten und am Stamm. Ab einem Alter von ein bis zwei Jahren verschiebt sich die Lokalisation vorwiegend hin zu Beugeneckzemen der Extremitäten, aber auch Gesicht, Hals, Nacken, Hand- und Fußrücken können betroffen sein (Spergel & Paller 2003; Fölster-Holst & Schwarz 2011 S. 37; Weidinger & Novak 2016). Während die KAE-Probanden dieser Studie ein klassisches Verteilungsmuster des AE aufwiesen, waren die Ekzemherde der NAE-Probanden zum Untersuchungszeitpunkt variabler in der Lokalisation. Vor allem aber wurde bei den NAE-Probanden signifikant häufiger von Veränderungen in der Lokalisation, Verteilung oder Morphologie des Ekzems über den Zeitraum seit Beginn der Erkrankung

berichtet als bei den KAE-Probanden. Die Ergebnisse sprechen somit für eine stärkere Variabilität im Erscheinungsbild der nummulären Form des AE im Vergleich zur klassischen Form. Die Ursache für dieses Phänomen ist unklar. Denkbar wären beispielsweise bisher unbekannte genetische oder immunologische Unterschiede der beiden AE-Varianten, welche in einer Folgestudie näher untersucht werden sollten (z. B. genetisch hinsichtlich Mutationen des Filaggrin-Gens, immunhistochemisch bezüglich Expression der Proteine des „cornified envelope“, immunologische Untersuchung von IgE, TNF-alpha und IL-4).

Begleiterkrankungen

Die Angaben zur Prävalenz von allergischem Asthma bronchiale bei AE-Patienten im Kindes- und Jugendalter liegen in der Literatur zwischen 21 % und 68 % (Linna et al. 1992; Salob & Atherton 1993; Sigurs et al. 1994; Gustafsson et al. 2000) und damit meist höher als bei den KAE-Probanden in unserer Studie. Dabei scheint die Prävalenz mit steigendem Alter zuzunehmen. Entsprechend dem atopischen Marsch ist ein Auftreten der respiratorischen atopischen Erkrankungen erst im Verlauf der AE-Erkrankung typisch (Spergel & Paller 2003). Da in unserer Studie nur sehr junge Probanden mit klassischem AE berücksichtigt wurden, ist der beobachtete geringe Anteil von Probanden mit allergischem Asthma bronchiale somit nicht überraschend. Für die nummuläre AE-Variante existieren in der Literatur keine Vergleichsdaten hinsichtlich respiratorischer Begleiterkrankungen. Dass unter den NAE-Probanden kein einziges Kind unter allergischem Asthma bronchiale litt, kann am ehesten ebenfalls mit dem geringen Alter und auch der geringen Stichprobengröße erklärt werden. Ein tatsächlicher Unterschied in der Prävalenz von respiratorischen atopischen Erkrankungen zwischen der nummulären Form und der klassischen Form des AE ist jedoch nicht auszuschließen und sollte anhand einer größeren Stichprobe erneut untersucht werden.

Zur Häufigkeit der allergischen Rhinitis bei AE-Patienten im Kindes- und Jugendalter gibt es in der Literatur Angaben zwischen 45 % und 82 % (Linna et al. 1992; Salob & Atherton 1993; Gustafsson et al. 2000; Holm et al. 2016). Die in unserer Studie beobachteten Häufigkeiten der allergischen Rhinitis bei NAE- und KAE-Probanden lagen somit deutlich unter den entsprechenden Vergleichsdaten. Auch hier ist zu berücksichtigen, dass das Alter der Probanden in der Literatur meist höher war als in unserer Studie und folglich mit einer erst später auftretenden Manifestation gerechnet werden kann. Darüber hinaus scheinen auch andere Faktoren wie der Schweregrad des AE die Auftretenswahrscheinlichkeit zu beeinflussen (Davidson et al. 2019).

Neben einer Altersabhängigkeit in den jeweiligen Prävalenzen ist zu berücksichtigen, dass in den genannten Studien häufig gezielt auf die respiratorischen atopischen Erkrankungen untersucht wurde, beispielsweise mittels Provokationstests oder Blutuntersuchungen. Bei rein anamnestischer Datenerhebung, wie in unserer Studie, war eine im Vergleich geringere Erkrankungshäufigkeit zu erwarten. Generell scheinen mögliche respiratorische Begleiterkrankungen häufig erst spät erkannt zu werden, da der Fokus der Patienten häufig auf der Behandlung des AE liegt (Ring et al. 2006 S. 108).

In der Literatur besteht Uneinigkeit darüber, ob die respiratorischen atopischen Erkrankungen dem AE in kausalem Zusammenhang folgen, oder ob allen Erkrankungen eher die gleichen Risikofaktoren vorausgehen (Williams & Flohr 2006; Belgrave et al. 2015). Eine Kausalität wird beispielsweise darin vermutet, dass eine Sensibilisierung gegenüber Allergenen durch die entzündete Haut die Entstehung von allergischem Asthma bronchiale und allergischer Rhinitis provoziert (Davidson et al. 2019). Es gibt jedoch auch Studien (z. B. Weidinger & Novak 2016), welche die Rolle von allergischen Mechanismen bei der AE-Entstehung grundsätzlich als gering einschätzen. Die Ausprägung des atopischen Marsches ist individuell sehr verschieden, nur wenige Patienten durchlaufen diesen vollständig und es besteht Forschungsbedarf zur Ursachenklärung der unterschiedlichen Verlaufsformen (Davidson et al. 2019). In Hinblick auf das vollständige Fehlen des allergischen Asthmas in der NAE-Gruppe könnte eine weiterführende immunologische und allergische Testung sinnvoll sein, um herauszufinden, ob die allergische Komponente bei Patienten mit nummulärer und klassischer AE-Variante unterschiedlich stark ausgeprägt ist.

Atopische Erkrankungen in der Familie

Familiäre Häufungen von atopischen Erkrankungen werden seit Langem beobachtet, wobei die zugrundeliegenden Ursachen aber bis heute weitestgehend unklar bleiben (Williams & Flohr 2006). Prinzipiell gilt: Ob ein AE-Patient eine positive Familienanamnese für mindestens eine der atopischen Erkrankungen aufweist, ist abhängig von der Familiengröße, d. h. die Wahrscheinlichkeit steigt mit der Anzahl an Familienmitgliedern. Unabhängig von der Familiengröße wird die Wahrscheinlichkeit mit 58 % angegeben (Ring et al. 2006 S. 213) und liegt damit etwa im Bereich der ermittelten relativen Häufigkeiten bei den NAE- und KAE-Probanden unserer Studie. Für einen noch zuverlässigeren Vergleich wäre jedoch die Kenntnis der Familiengröße (Anzahl erstgradig Verwandter = Kernfamilie) der Probanden notwendig. Insgesamt waren alle Erkrankungen des atopischen Formenkreises bei den Familienangehörigen der NAE-Probanden leicht häufiger als bei denen der KAE-Probanden.

Da aber keine signifikanten Unterschiede in den Häufigkeiten festgestellt werden konnten, bleibt die Relevanz der Erkrankungshäufung in den Familien der NAE-Probanden vorerst unklar und sollte anhand einer größeren Stichprobe überprüft werden.

4.2.2 Lebensqualität

Bei der Erhebung der krankheitsbezogenen Lebensqualität wiesen sowohl die Probanden der NAE-Gruppe als auch die Probanden der KAE-Gruppe deutliche Beeinträchtigungen auf. Auch die Lebensqualität der Angehörigen war reduziert. Im Folgenden werden jeweils die Ergebnisse des IDQOL, des CDLQI und FDLQI sowie mögliche Einflussfaktoren auf die Indizes diskutiert.

IDQOL

Der IDQOL-Wert zur Bestimmung der Lebensqualität der Probanden im Alter von ein bis vier Jahren lag sowohl bei den NAE- als auch den KAE-Probanden etwa im Bereich der Ergebnisse aus vergleichbaren Studien mit Mittelwerten von 7,7 bis 8,6 (Lewis-Jones et al. 2001; Gånemo et al. 2007; Kim et al. 2012). Ein direkter Vergleich der Werte ist generell nur bedingt aussagekräftig, da zahlreiche Faktoren, zum Beispiel der Schweregrad des AE, das Alter oder das Geschlecht, die Höhe von Lebensqualitäts-Indizes beeinflussen können (s.u.). Somit ist die anscheinend stärkere Beeinträchtigung der Lebensqualität bei den KAE-Probanden im Vergleich zu den NAE-Probanden nur eingeschränkt zu beurteilen. Bezüglich der stärksten Einflussfaktoren auf die Höhe des IDQOL bestätigten zahlreiche Studien, dass die größte Beeinträchtigung der Lebensqualität durch die Symptome des Ekzems selbst bedingt ist (Juckreiz gemessen am Kratzverhalten), wie es auch bei den NAE- und KAE-Probanden der Fall war (beide je Rang 1). Außerdem hatten die Beeinträchtigung der Laune des Kindes (NAE Rang 3) oder des Schlafs (KAE Rang 2) – je nach Studie Einschlaf- oder Durchschlafstörungen – einen großen Einfluss auf die Lebensqualität (Lewis-Jones et al. 2001; Gånemo et al. 2007; Alzolibani 2014). Ein geringer Effekt wurde hingegen meist durch Probleme wegen der Behandlung festgestellt, welche jedoch in unserer Studie sowohl durch die NAE- als auch die KAE-Probanden als besonders belastend empfunden wurden (NAE Rang 2, KAE Rang 3). Vor dem Hintergrund internationaler Vergleichsstudien könnte dies neben der subjektiven Wahrnehmung der Beeinträchtigung auch auf kulturelle und gesellschaftliche Voraussetzungen zurückzuführen sein.

CDLQI

Die Lebensqualität der Probanden im Alter von fünf bis zehn Jahren, ermittelt mit dem CDLQI, war sowohl bei den NAE- als auch den KAE-Probanden ähnlich stark beeinträchtigt wie in den Erhebungen anderer Studien mit Werten von 6,6 bis 7,9 (Lewis-Jones & Finlay 1995; Ben-Gashir et al. 2002; Gånemo et al. 2007; Kim et al. 2012; Holm et al. 2016). Auch hier ist der direkte Vergleich vor dem Hintergrund zahlreicher möglicher Störfaktoren zu betrachten (s. u.). Wie beim IDQOL hatten die Symptome mit den stärksten Einfluss auf die Höhe des CDLQI in beiden Gruppen (NAE Rang 1 und KAE Rang 2). Noch stärker fühlten sich die KAE-Probanden jedoch im Schlaf gestört (Rang 1, NAE Rang 3). Eine denkbare Erklärung wären Unterschiede in klinischen Faktoren wie beispielsweise der Ausdehnung des Ekzems, des Kratzverhaltens oder auch des subjektiv empfundenen Juckreizes. Da diese Faktoren jedoch in beiden Gruppen vergleichbar waren, können sie als Ursache ausgeschlossen werden. Für die NAE-Probanden standen im Vergleich zu den KAE-Probanden psychosoziale Faktoren im Vordergrund (Rang 2 und 3), möglicherweise da die nummuläre Erscheinungsform mit einer noch stärkeren Stigmatisierung einhergeht als die klassische Variante. Letztlich fanden sich alle Faktoren, welche die Lebensqualität der NAE- und KAE-Probanden im CDLQI am stärksten beeinträchtigten, auch in den Ergebnissen vergleichbarer Studien (Lewis-Jones & Finlay 1995; Gånemo et al. 2007; Holm et al. 2016).

FDLQI

Zur Erhebung des FDLQI bei Angehörigen von Kindern mit AE gibt es nur wenige vergleichbare Studien (Basra et al. 2007; Chernyshov et al. 2015; Pustišek et al. 2016). In diesen war der FDLQI jedoch um jeweils mehr als 5 Punkte höher bewertet (11,8 - 13,6) als bei den NAE- und KAE-Probanden. Wie die Angehörigen der NAE- und KAE-Probanden fühlten sich auch die Angehörigen von AE-Patienten bei Chernyshov et al. (2015) und Pustišek et al. (2016) am stärksten beeinträchtigt in den Bereichen Zeitaufwand, emotionale Belastung und erhöhte finanzielle Belastung, lediglich in anderer Rangfolge. Der Zeitaufwand für die Angehörigen dürfte besonders hoch sein, wenn es sich wie in unserer Studie bei dem Erkrankten um ein Kind handelt, welches noch viel Unterstützung in der täglichen Behandlung benötigt. Ob ein AE von den Angehörigen als eine erhöhte finanzielle Belastung für Familie empfunden wird, sollte in Abhängigkeit vom Einkommen und der finanziellen Ausgangssituation beurteilt werden. Diese Faktoren wurden in unserer Studie jedoch nicht mit einbezogen, sollten in Folgestudien aber Berücksichtigung finden.

Einflussfaktoren auf die Lebensqualitäts-Indizes

Bei der Bewertung der ermittelten Lebensqualitäts-Indizes müssen mögliche Einflussfaktoren wie der Schweregrad des AE, das Alter oder das Geschlecht der Probanden berücksichtigt werden. Unsere Beobachtung, dass es bei den NAE- und KAE-Probanden (mit Ausnahme NAE CDLQI) mit zunehmenden Schweregrad zu einer stärkeren Beeinträchtigung der Lebensqualität kommt, wird von mehreren Studien bestätigt (Gånemo et al. 2007; Monti et al. 2011; Alzolibani 2014; Holm et al. 2016). Auch für die Lebensqualität der Angehörigen (FDLQI) ist eine stärkere Beeinträchtigung bei höherem Schweregrad des AE bekannt (Monti et al. 2011; Pustišek et al. 2016). Dieser Zusammenhang wurde aber nicht in allen Studien nachgewiesen (Chernyshov et al. 2015). Auch in der vorliegenden Studie konnte weder in der NAE- noch in der KAE-Gruppe eine eindeutig stärkere Beeinträchtigung der familiären Lebensqualität in Abhängigkeit vom AE-Schweregrad beobachtet werden. Da der SCORAD in beiden Gruppen (NAE und KAE) vergleichbar hoch war, ist eine Verzerrung der Ergebnisse zur Lebensqualitäts-Erhebung durch den AE-Schweregrad unwahrscheinlich.

Eine Geschlechterdifferenz zeigte sich im IDQOL der KAE-Probanden und im CDLQI der NAE-Probanden, wobei jeweils die weiblichen Probanden eine stärkere Beeinträchtigung der Lebensqualität empfanden. Gleichzeitig lag bei diesen Probandinnen jedoch auch stets ein höherer SCORAD vor. In der Literatur sind ebenfalls stärkere Beeinträchtigungen bei weiblichen Probanden im Vergleich zu männlichen Probanden beschrieben worden (Chernyshov 2012; Holm et al. 2016). Ebenso gibt es aber auch Studien, die vergleichbare Werte für beide Geschlechter eruierten (Gånemo et al. 2007). Ob die stärkere Beeinträchtigung in der Lebensqualität der weiblichen Probanden in der KAE-Gruppe (IDQOL) und der NAE-Gruppe (CDLQI) nur auf den Schweregrad des AE zurückzuführen ist oder ob zusätzlich eine echte Geschlechterdifferenz vorliegt, ist nicht abschließend zu beurteilen. Für den Einfluss des Geschlechts auf die Lebensqualität der Angehörigen (FDLQI) gibt es ebenfalls unterschiedliche Angaben: In manchen Studien konnte kein eindeutiger Unterschied zwischen männlichen und weiblichen Probanden gezeigt werden (Chernyshov et al. 2015), andere Studien zeigten eine stärkere Beeinträchtigung von Angehörigen weiblicher Probanden (Chernyshov 2012). Sowohl in der NAE- als auch in der KAE-Gruppe waren keine wesentlichen geschlechtsabhängigen Unterschiede in der Höhe des FDLQI erkennbar.

Eine Abhängigkeit vom Alter der Probanden konnte bei der Erhebung aller Lebensqualitätsindizes (IDQOL, CDLQI, FDLQI) weder für die NAE- noch für die KAE-Probanden festgestellt werden. Andere Studien berichteten hingegen von einer stärkeren

Beeinträchtigung der Lebensqualität von jüngeren Probanden und deren Angehörigen (Gånemo et al. 2007; Basra et al. 2007).

Gånemo et al. 2007 beschrieben auch eine stärkere Beeinträchtigung der Lebensqualität (CDLQI) bei Patienten, die zusätzlich zum AE an respiratorischen Erkrankungen aus dem atopischen Formenkreis litten. Dieser Zusammenhang konnte bei den NAE- und KAE-Probanden weder für den IDQOL noch für den CDLQI gesehen werden, was allein mit der geringen Anzahl von Probanden, die zusätzlich an respiratorischen Erkrankungen litten, erklärt werden könnte.

Zusammenfassend gilt, dass bei Beurteilung der verschiedenen Lebensqualitäts-Indizes diverse Faktoren berücksichtigt werden müssen, die zusätzlich zum AE die Angaben zur Lebensqualität beeinflussen können. Ein Vergleich mit anderen Studien wird dadurch erschwert, dass je nach Studie häufig unterschiedliche Fragebögen zur Ermittlung der Lebensqualität verwendet werden. Dies gilt insbesondere für die Lebensqualität der Angehörigen, für deren Untersuchung oft der „Dermatitis Family Impact Questionnaire“ (DFI) genutzt wird (Ben-Gashir et al. 2002; Gånemo et al. 2007; Monti et al. 2011). Die Erhebung des DFI liefert zwar teilweise ähnliche Ergebnisse wie der FDLQI, beispielsweise eine stärkere Lebensqualitäts-Beeinträchtigung bei höherem AE-Schweregrad. Wie gut sich Indizes selbst vergleichen lassen, ist jedoch unklar. Möglicherweise könnte in einer Studie zum Vergleich des DFI mit dem FDLQI überprüft werden, ob sich die Ergebnisse übertragen lassen.

4.3 Hautbefund und Schweregrad des atopischen Ekzems

4.3.1 SCORAD

Die Erhebung des SCORAD ergab ein vergleichbares Bild der Schweregradverteilung des AE in den Gruppen NAE und KAE. Eine maßgebliche Beeinflussung der übrigen Ergebnisse durch den Schweregrad kann somit weitestgehend ausgeschlossen werden. Neben einer stärkeren Beeinträchtigung der Lebensqualität durch ein schweres AE (vgl. **Abschnitt 4.2.2**) ist zum Beispiel auch bekannt, dass ein schweres AE zu einer stärkeren Veränderung der biophysikalischen Parameter (Marchi et al. 2015) führt als ein leichtes AE (vgl. **Abschnitt 4.4.1**). Auch das Hautmikrobiom kann durch den Schweregrad des AE beeinflusst sein (Kong et al. 2012; vgl. **Abschnitt 4.6**).

In der Beurteilung der verschiedenen Hauterscheinungen, die in die Berechnung des SCORAD einfließen, war die Lichenifikation bei den KAE-Probanden signifikant stärker ausgeprägt als bei den NAE-Probanden. Durch einen chronischen, entzündlichen Prozess auf

der Haut wie beim AE kommt es klassischerweise im Verlauf der Erkrankung zu einer Hautverdickung und Vergrößerung der Hautfelderung an den betroffenen Stellen (Ring et al. 2006 S. 218). Auch ein verstärktes Kratzverhalten trägt zur Ausbildung von Lichenifikationen bei (Glazenburg et al. 2015). Möglicherweise lässt sich die geringe Ausprägung der Lichenifikation bei den NAE-Probanden durch die häufig wechselnde Lokalisation des Ekzems begründen. Dabei könnten die Zeitspannen, in der die Läsionen jeweils vorhanden waren, oftmals zu kurz gewesen sein, um zu einer Lichenifikation als Ausdruck der Chronifizierung zu führen. Hierbei ist auch das meist geringe Alter der Probanden zu berücksichtigen. Interessant wäre eine Untersuchung der Frage, ob es im Jugend- und Erwachsenenalter bei der nummulären Form des AE zu einer stärker ausgeprägten Lichenifikation kommt. Die in unserer Studie weiterhin beobachteten geringfügig stärkeren Ausprägungen der Xerose bei KAE-Probanden und der Exkoration bei NAE-Probanden sind aufgrund der geringen Probandenzahlen kaum aussagekräftig, könnten aber in einer größer angelegten Studie von Interesse sein.

Das im SCORAD enthaltene Ergebnis, dass sich die KAE-Probanden etwas stärker im Schlaf gestört fühlten als die NAE-Probanden, deckt sich mit den Auswertungen der Lebensqualitäts-Fragebögen (vgl. **Abschnitt 3.2.2**). Als hauptverantwortlich für AE-bedingte Schlafstörungen gilt meist der ausgeprägte Pruritus (Lewis-Jones 2006). Dieser wurde jedoch von den Probanden der NAE- und KAE-Gruppe als nahezu identisch empfunden, sodass eventuell andere, vom AE unabhängige Faktoren zu den stärker ausgeprägten Schlafstörungen bei den KAE-Probanden geführt haben.

4.3.2 Atopie-Stigmata

Zur Häufigkeit der Atopie-Stigmata bei AE-Patienten und gesunden Probanden gibt es zahlreiche Studien, die von Ring et al. 2006 (S. 63–69) zusammengefasst wurden. Im Vergleich dieser Häufigkeiten mit den Erhebungen unserer Studie (**Tabelle 4**) zeigte sich, dass die in der Literatur angegebenen Häufigkeiten (mit teils sehr großer Streuung) überwiegend mit den Ergebnissen unserer Studie übereinstimmten, wobei die Häufigkeiten von Dennie-Morgan-Falte, Ichthyosis-Hand und Xerose sowohl bei den NAE- als auch den KAE-Probanden im oberen Häufigkeitsbereich lagen. Bei den Kontrollen unserer Studie wurden einige Atopie-Stigmata häufiger beobachtet als in den Vergleichsdaten. Dies könnte allein dadurch erklärt werden, dass das Vorhandensein von Atopie-Stigmata, welche auch bei Gesunden vorkommen (Przybilla et al. 1991), in unserer Studie aus Zeitgründen nicht als Ausschlusskriterium herangezogen werden konnte, während dies in den Vergleichsstudien möglicherweise der Fall

war. Weiterhin waren die Probanden unserer Studie noch sehr jung, sodass nicht auszuschließen ist, dass die zum Zeitpunkt der Untersuchung gesunden Kontrollen im Verlauf der weiteren Kindheit und Jugend noch eine atopische Erkrankung entwickeln, welche im Zusammenhang mit den Atopie-Stigmata stehen könnte. Hierbei muss es sich nicht zwingend um ein AE handeln. Ein Vorkommen von Atopie-Stigmata ist auch für die respiratorischen Erkrankungen aus dem atopischen Formenkreis bekannt, ohne gleichzeitiges Vorhandensein eines AE (Przybilla et al. 1991).

Auffallend war, dass die NAE-Probanden eine signifikant stärkere Ausprägung der Keratosis pilaris aufwiesen als die KAE-Probanden. In der Literatur finden sich keine Vergleichswerte zur Häufigkeit oder Ausprägung der Keratosis pilaris bei AE-Patienten oder auch gesunden Probanden. Bei der Keratosis pilaris handelt es sich um eine Verhornungsstörung der Haarfollikel (Ring et al. 2006 S. 90), welche nach bisherigem Kenntnisstand keinen Krankheitswert hat (Fenner & Silverberg 2018). Sie zählt wie die vorher genannten Merkmale zu den Atopie-Stigmata, ist also charakteristisch für Patienten mit AE, aber nicht spezifisch. Ebenso ist die Keratosis pilaris auch assoziiert mit anderen Erkrankungen wie der Ichthyosis vulgaris (Siegfried & Hebert 2015; Fenner & Silverberg 2018). Grundlegend scheint immer eine genetische Komponente zu sein. Bekannt ist unter anderem eine Assoziation der Keratosis pilaris mit Mutationen des Filaggrin-Gens, auch unabhängig vom Vorliegen eines AE (Novak et al. 2008). Das signifikant stärkere Auftreten der Keratosis pilaris bei den NAE-Probanden im Vergleich zu den KAE-Probanden und den Kontrollen wirft die Frage auf, ob die Assoziation zwischen der Keratosis pilaris und dem AE bei der nummulären Variante stärker ist als bei der klassischen Variante, möglicherweise auf Ebene des Filaggrin-Gens. Dieser Zusammenhang könnte einen möglichen Hinweis auf Unterschiede in der Pathophysiologie der beiden AE-Formen geben und sollte näher untersucht werden (s. dazu auch **Abschnitt 4.5**).

Tabelle 4 Relative Häufigkeiten von Atopie-Stigmata der Probanden mit nummulärer Form (NAE) und klassischer Form (KAE) des atopischen Ekzems sowie der Kontrollen unserer Studie mit den Ergebnissen früherer Erhebungen an Patienten mit atopischem Ekzem und gesunden Kontrollen (zusammengefasst von Ring et al. 2006 S. 63–69).

	NAE	KAE	AE laut Ring et al. 2006	Kontrollen	Kontrollen laut Ring et al. 2006
Dennie-Morgan-Falte	70%	86%	3 – 82 %	70%	2 – 54 %
Hertoghe-Zeichen	20%	29%	0 – 68 %	10%	0 – 44 %
Ichthyosis-Hand	80%	79%	4 – 88 %	60%	0 – 48 %
Xerose	70%	93%	48 – 100 %	60%	8 – 40 %
Keratosis pilaris	60%	7%	keine Angabe	20%	keine Angabe

4.4 Biophysikalische Messungen

4.4.1 Einordnung der Ergebnisse der Hydratations- und TEWL-Messungen

Eine verminderte Hauthydratation und ein erhöhter transepidermaler Wasserverlust, wie sie in den läsionalen Arealen sowohl der NAE- als auch der KAE-Probanden im Vergleich zu den nicht-läsionalen Arealen und den Kontrollen vorlagen, sind als Ausdruck einer gestörten Hautbarriere für das AE bekannt (Berardesca et al. 1990; Loden et al. 1992; Seidenari & Giusti 1995; Jensen et al. 2004). Vor dem Hintergrund zahlreicher Studienergebnisse wären jedoch sowohl in der Corneometrie als auch in der TEWL-Messung Unterschiede zwischen den nicht-läsionalen Hautarealen der AE-Probanden und den Kontrollen zu erwarten gewesen (Loden et al. 1992; Seidenari & Giusti 1995; Jensen et al. 2004; Marchi et al. 2015) insbesondere, weil alle AE-Probanden in unserer Studie akute Läsionen aufwiesen. Durch das Vorhandensein von aktiven Ekzemherden scheint es zu einer Zunahme der Barriestörung auch der nicht betroffenen Areale zu kommen, was sich in einer Abnahme der Kapazität und der Zunahme des TEWL im Vergleich zu gesunden Kontrollen zeigt (Seidenari & Giusti 1995). Ähnliche Ergebnisse wie in unserer Studie mit vergleichbaren Messergebnissen für Hydratation und TEWL bei den nicht-läsionalen Messungen der AE-Probanden und den Kontrollen wurden bisher nur von wenigen Autoren beschrieben, wie beispielsweise Eberlein-König et al. (2000), die ebenfalls Kinder untersuchten. Insbesondere für die Hydratation gibt es kaum Studien an Kindern, die einen Unterschied zwischen nicht-läsionaler Haut von AE-Probanden und Kontrollen belegen. Möglicherweise sind die Ergebnisse von Studien, die an Erwachsenen durchgeführt wurden, nicht ohne Einschränkungen auf Kinder übertragbar. Denkbar wäre, dass die Unterschiede zwischen nicht-läsionaler Haut von AE-Patienten und gesunder Haut bei Kindern noch nicht so stark ausgeprägt sind wie im Erwachsenenalter. Zusätzlich wiesen die Kontrollen in unserer Studie nicht nur in der Corneometrie, sondern auch im klinischen Befund eine ähnlich trockene Haut auf wie die AE-Probanden nicht-läsional. Hier wäre ein normaler Hydratationszustand der Haut mit Werten > 40 CE zu erwarten gewesen (Heinrich et al. 2003). Ursache für die geringe Hauthydratation bei den Kontrollen könnte zum einen der Untersuchungszeitraum gewesen sein, welcher sich über die Wintermonate erstreckte, in denen das kalte und trockene Klima zu einer generellen Verschlechterung der Hautbarriere beiträgt (Engebretsen et al. 2016). Zum anderen könnte der fehlende Unterschied in den Messergebnissen darin begründet sein, dass gesunde Kinder mutmaßlich weniger Hautpflege betreiben als Kinder mit AE, zu deren Basistherapie tägliche hautpflegende Maßnahmen

gehören. Dies könnte ebenfalls erklären, warum die TEWL-Messung keinen Unterschied zwischen den nicht-läsionalen Hautarealen der AE-Probanden und den Kontrollen ergab.

Wie in der Literatur beschrieben (Kim et al. 2006; Marchi et al. 2015), bestand auch in unserer Studie bei den KAE-Probanden eine signifikante negative Korrelation zwischen den läsionalen Corneometrie-Messwerten und dem Schweregrad des AE (SCORAD), nicht-läsional konnte dieser Zusammenhang nicht gefunden werden. Bei den NAE-Probanden bestand weder läsional noch nicht-läsional eine Korrelation mit dem SCORAD. Für die TEWL-Messung konnte in vorherigen Studien ein positiver Zusammenhang mit dem SCORAD hergestellt werden: je höher der AE-Schweregrad, desto höher der transepidermale Wasserverlust (Gupta et al. 2008; Marchi et al. 2015; Alexander et al. 2018). In unserer Studie bestand hingegen bei keiner Untersuchungsgruppe eine solche Korrelation. Mögliche Ursachen für die fehlenden Korrelationen (auch zwischen SCORAD und Corneometrie bei den NAE-Probanden) könnten das geringe Alter der Probanden, zuvor angewandte Therapiemaßnahmen, Ungenauigkeiten in den bekanntermaßen störanfälligen Messmethoden oder einfach die geringe Probandenzahl sein. Es bleibt festzuhalten, dass die Hautbarriere von NAE-Patienten sowohl läsional als auch nicht-läsional im Ausmaß vergleichbare Veränderungen in den biophysikalischen Messungen aufweist wie die Hautbarriere von KAE-Patienten.

4.4.2 Methodenkritik

Für eine valide Messgenauigkeit und damit auch Vergleichbarkeit der mittels Corneometer und Tewameter erhobenen Messwerte gelten bestimmte Untersuchungsbedingungen als Voraussetzung (Courage+Khazaka-Electronic-GmbH 2015a, b; Alexander et al. 2018). Eingehalten wurde von allen Probanden unserer Studie, dass die Haut mindestens zwölf Stunden vor der Untersuchung weder mit Seife gewaschen noch mit pflegenden Präparaten behandelt wurde. Das vom Hersteller empfohlene Raumklima (für beide Untersuchungen 20 bis 22 °C Raumtemperatur und 40 bis 60 % relative Luftfeuchtigkeit) konnte in unserer Studie aufgrund der gegebenen nicht-klimatisierten Räumlichkeiten hingegen nicht immer eingehalten werden. Da die Untersuchungen vorwiegend in den Wintermonaten vorgenommen wurden, herrschte aufgrund der Heizungsanlage häufig ein zu warmes (im Mittel $23,40 \pm 3,56$ °C) und eher trockenes Klima (im Mittel $45,55 \pm 8,34$ % Luftfeuchtigkeit). Alle Untersuchungen wurden aber unter ähnlichen Raumbedingungen durchgeführt.

Insbesondere für die TEWL-Messung empfohlen war auch eine möglichst geringe körperliche oder emotionale Belastung der Probanden im Vorfeld der Untersuchung. Jedoch konnten eine emotionale Erregung oder körperliche Betätigung der Kinder und dadurch

bedingtes Schwitzen oft nicht verhindert werden. Außerdem war es gelegentlich nicht möglich, das zu untersuchende Hautareal für mindestens 15 Minuten unbekleidet zu halten, um die Transpiration möglichst gering zu halten, wie es laut Firmeninformation wünschenswert gewesen wäre. Daher sind Messungengenauigkeiten bei der TEWL-Messung nicht auszuschließen.

Zu beachten ist außerdem, dass sowohl für die Hydratation als auch für den TEWL eine Abhängigkeit von der untersuchten Körperregion beschrieben wurde (Conti et al. 1995; Kottner et al. 2013). Aufgrund der unterschiedlichen Verteilungsmuster der nummulären und klassischen Form des AE war es in unserer Studie jedoch unumgänglich, die Messungen an verschiedenen Körperregionen durchzuführen. Die in der Literatur beschriebenen Abweichungen betreffen in Hinblick auf den TEWL vorwiegend die Bereiche Handfläche, Fußsohle, Stirn oder auch Achselhöhle. Für die in unserer Studie gewählten Untersuchungsareale an Unterarm, Oberarm, Unterschenkel, Oberschenkel und Rücken sind hingegen vergleichbare Messwerte zu erwarten (Pinnagoda et al. 1990; Kottner et al. 2013).

4.5 Elektronenmikroskopische Analyse der Hautbarriere mit Lipbarvis®

Das Verfahren Lipbarvis® wurde bereits in früheren Studien zur Untersuchung der Haut bei AE angewendet (Dähnhardt-Pfeiffer et al. 2012, 2013). Laut Dähnhardt-Pfeiffer et al. 2012 sind die Untersuchungsergebnisse nicht lokalisationsabhängig und außerdem von Erwachsenen auf Kinder übertragbar. Für gesunde Kontrollen sind die nICLL-Werte mit durchschnittlich $200 \text{ nm}/1.000 \text{ nm}^2$ angegeben (Dähnhardt-Pfeiffer et al. 2012) und entsprechen den Ergebnissen der Kontrollen unserer Studie. Die in den genannten Studien ermittelten nICLL-Werte für AE-Patienten lagen bei durchschnittlich $40 \text{ nm}/1.000 \text{ nm}^2$ bis $50 \text{ nm}/1.000 \text{ nm}^2$, wobei nicht eindeutig ersichtlich ist, ob diese an läsionaler oder nicht-läsionaler Haut ermittelt wurden. Im Vergleich dazu waren die läsional bestimmten nICLL-Werte der NAE-Probanden unserer Studie leicht höher und die der KAE-Probanden leicht niedriger. Die Verminderung der interzellulären Lipidlamellen könnte bei beiden Varianten im Rahmen der beim AE bekannten Hautbarrierestörung zu einem erhöhten Wasserverlust über die Haut und einer damit einhergehenden verminderten Hydratation beitragen wie es auch die Werte der Tewametrie und Corneometrie an den Probanden unserer Studie zeigen. Die in den nicht-läsionalen Arealen der NAE- und KAE-Probanden ermittelten nICLL-Werte ergaben ein zu den läsionalen Ergebnissen entgegengesetztes Bild mit im Vergleich zu den Kontrollen stärker erniedrigten Werten (signifikant) bei den NAE-Probanden als bei den KAE-Probanden. Die Erniedrigung des interzellulären Lipidgehalts bei AE-Patienten im Vergleich zu gesunden Kontrollen ist

grundsätzlich gut vereinbar mit der Annahme einer gestörten Hautbarriere bei AE-Patienten auch in nicht-läsionaler Haut (Proksch et al. 2008). Die leicht unterschiedlichen Messergebnisse der nICLL zwischen NAE- und KAE-Probanden, sowohl läsional (signifikant) als auch nicht-läsional (nicht signifikant), weisen auf eine veränderte Struktur des SC bei der nummulären AE-Variante im Vergleich zur klassischen Variante hin.

In diesem Zusammenhang interessant ist die mittels TEM beobachtete verstärkte Undulation der Korneozytenmembran bei den NAE-Probanden läsional. Diese kann als Vergrößerung der Korneozyten-Oberfläche gewertet werden, möglicherweise als Folge einer veränderten Differenzierung der Keratinozyten bzw. Korneozyten. Eine derartige Veränderung der Korneozyten-Morphologie war bisher nur bei Untersuchungen von Patienten mit Ichthyosis vulgaris und dem Netherton Syndrom beschrieben worden (Fölster-Holst et al. 2022). Einige Assoziationen zwischen dem AE und anderen Hautveränderungen sind bekannt und es konnten bereits Überlappungen in den Entstehungsmechanismen nachgewiesen werden. So sind beispielsweise Mutationen im Filaggrin-Gen nicht nur in der Pathogenese des AE von Relevanz, sondern auch bei der Ichthyosis vulgaris (IV), wo sie ebenfalls zu einer Keratinisierungsstörung mit ausgeprägter Xerose und Hautschuppung beitragen (Smith et al. 2006; Thyssen et al. 2013; Fenner & Silverberg 2018). Dass die Morphologie der Korneozyten im läsionalen Bereich bei NAE-Patienten in der TEM-Analyse dem Bild der Korneozyten bei IV-Patienten ähnlicher war als dem bei Patienten mit klassischer Form des AE (auch der KAE-Probanden unserer Studie), wirft die Frage auf, ob NAE-Patienten eine stärkere Keratinisierungsstörung aufweisen als KAE-Patienten. Insbesondere Veränderungen des Filaggrin-Gens, welche auch an der Entstehung der bei den NAE-Probanden verstärkt vorkommenden Keratosis pilaris beteiligt zu sein scheinen (Fenner & Silverberg 2018), könnten in der Unterscheidung zwischen nummulärer und klassischer Form des AE eine entscheidende Bedeutung zukommen.

Zur praktischen Durchführung der Probenentnahme ist anzumerken, dass es insbesondere bei kleinen Kindern erschwert war, Proben von guter Qualität zu gewinnen, da die Untersuchungsareale oft nicht ausreichend ruhig gehalten werden konnten. Auch wurden Wiederholungen der Probenentnahme nach Fehlversuchen seltener toleriert als es bei Erwachsenen zu erwarten gewesen wäre.

4.6 Mikrobiom des Darmes und der Haut

Der Einfluss des Mikrobioms auf die Pathogenese wird zurzeit für verschiedenste Krankheitsbilder erforscht, so auch für das AE. Bei Hauterkrankungen interessiert insbesondere die Frage, ob Veränderungen im Hautmikrobiom Ursache oder Folge der jeweiligen Erkrankung, beim AE insbesondere der Barriestörung, sind (Drago et al. 2016). Mit Erkrankungen, die wie das AE eine allergische Komponente aufweisen können, scheinen dabei zusätzlich auch Störungen der intestinalen Barriere, mitverursacht durch Veränderungen des Darmmikrobioms, assoziiert zu sein (Peng & Novak 2015; Drago et al. 2016).

Die für unsere Studie angewendete Methode der 16S rRNA-Sequenzierung liefert relativ zuverlässige Erkenntnisse über die taxonomischen Profile von Bakteriengemeinschaften, sagt aber nichts über die Funktionsweise des Mikrobioms aus (Arrieta et al. 2014). Eine Interpretation der Analyseergebnisse hinsichtlich ihrer Effekte auf die entzündlichen Mechanismen des AE gestaltet sich aufgrund eines nur eingeschränkten Systemverständnisses derzeit noch schwierig. Zur Methodik anzumerken ist außerdem, dass die 16S rRNA-Sequenzierung nicht alle in den untersuchten Proben enthaltenen taxonomischen Informationen entschlüsseln kann, beispielsweise wird die Gattung *Bifidobacterium* als wesentlicher Bestandteil des gesunden Darmmikrobioms nicht erfasst (Arrieta et al. 2014). Auch werden nur bakterielle Gene sequenziert. Das menschliche Mikrobiom umfasst jedoch zusätzlich Viren und Pilze, welche für den Verlauf des AE auch von Relevanz sind (Werfel et al. 2016; Reiger et al. 2019).

Mikrobiom des Darmes

Bisherige Studien zur Untersuchung des intestinalen Mikrobioms beim AE lieferten zum Teil widersprüchliche Ergebnisse (Petersen et al. 2018). Manche stellten einen Zusammenhang zwischen verminderter Alpha-Diversität des Darmmikrobioms und der Entwicklung eines AE her (Forno et al. 2008; Wang et al. 2008; Abrahamsson et al. 2012; Reddel et al. 2019), während andere Studien dies nicht bestätigen konnten (Nylund et al. 2013; Zheng et al. 2016; Park et al. 2020) (vgl. **Tabelle 7** in **Anhang 7.6**). In der hier vorliegenden Studie wurden ebenfalls keine eindeutigen Unterschiede in den Alpha-Diversitäten der NAE- und KAE-Probanden im Vergleich miteinander und mit den Kontrollen festgestellt, allenfalls Hinweise auf eine leicht verminderte Alpha-Diversität im Darmmikrobiom der NAE-Probanden. Die widersprüchliche Datengrundlage erschwert eine eindeutige Einordnung dieser Ergebnisse und zeigt den noch bestehenden Forschungsbedarf an großen Probandenkollektiven und unter Einbeziehung der

vielfältigen Einflussfaktoren. Da das kindliche Mikrobiom in den ersten Lebensjahren noch großen Veränderungen unterliegt (Arrieta et al. 2014), wäre beispielsweise denkbar, dass sich mögliche Unterschiede in der Alpha-Diversität zwischen AE-Patienten und gesunden Kontrollen je nach Alter unterschiedlich stark manifestieren. Bei Kindern unter 3 Jahren ist die Alpha-Diversität anscheinend geringer als bei Erwachsenen (Arrieta et al. 2014). Eine geringfügige Zunahme der Alpha-Diversität im Darmmikrobiom mit steigendem Alter ließ sich auch bei den Kontrollen in unserer Studie beobachten. Bei den NAE-Probanden und weniger ausgeprägt auch bei den KAE-Probanden war hingegen eine gegenläufige Tendenz erkennbar. Da aber häufig nur ein Proband pro Altersklasse (ein bis zehn Jahre) untersucht wurde, sind die Ergebnisse nur eingeschränkt zu interpretieren.

Auch die Bakterienkompositionen (Beta-Diversitäten) der NAE- und KAE-Probanden sowie der Kontrollen unterschieden sich nur geringfügig voneinander. Laut Arrieta et al. (2014) ist bei jüngeren Kindern eine größere Artenvielfalt der Bakterien zwischen den Individuen als bei Erwachsenen bekannt und es bestehen teils noch starke Veränderungen in der genauen Zusammensetzung des intestinalen Mikrobioms. Erst über die Zeit scheint sich eine stabile Zusammensetzung einzustellen wie bei gesunden Erwachsenen (Palmer et al. 2007; Arrieta et al. 2014). Dies lässt vermuten, dass sich auch für ein Krankheitsbild typische Bakterienzusammensetzungen, sofern diese existieren, erst mit zunehmendem Alter herauskristallisieren. Somit wären mögliche Assoziationen auch mit der nummulären oder klassischen AE-Variante eventuell nur an älteren Patienten als der in unserer Studie untersuchten erkennbar.

Vergleiche der Ergebnisse verschiedener Studien sind durch das unterschiedliche Alter der Probanden (meist jünger als in unserer Studie) erschwert (vgl. **Tabelle 7** in **Anhang 7.6**). Neben dem Alter beeinflussen möglicherweise auch zahlreiche Umweltfaktoren wie Ernährung, Hygiene, Anzahl der Geschwister, Geburtsgewicht, Stillen, Rauchexposition oder die Region, in der ein Kind aufwächst (Stadt versus Land) das Darmmikrobiom (Penders et al. 2013; Arrieta et al. 2014; Petersen et al. 2018; Galazzo et al. 2020). Durch diese Vielzahl an potenziellen Störfaktoren ist die Analyse des Darmmikrobioms sehr komplex und das Ziehen von Rückschlüssen auf Zusammenhänge mit dem AE oder gar seiner Unterformen erschwert. Wünschenswert wären groß angelegte Studien mit detaillierter Analyse des Mikrobioms bis auf Speziesebene, um bestenfalls typische Muster der Bakterienbesiedlung im Sinne von Biomarkern für die einzelnen Unterformen oder gar Zusammenhänge mit den zugrundeliegenden Pathomechanismen herausarbeiten zu können. Auch wenn die bisherige Forschungslage zur Rolle des Darmmikrobioms bei der Pathogenese des AE nach wie vor viele

Fragen offen lässt, könnte es ein wichtiger Baustein zum besseren Verständnis des Krankheitsbildes inklusive seiner Unterformen sein und helfen, neue Chancen in der Behandlung aufzuzeigen. So gibt es beispielsweise erste Versuche, mittels Probiotika den Krankheitsverlauf des AE durch Veränderungen des Darmmikrobioms günstig zu beeinflussen oder der AE-Entstehung vorzubeugen (Petersen et al. 2018). Auch Therapieansätze mittels Stuhltransplantation könnten vielversprechend sein, haben sie doch für andere Erkrankungen bereits gute Ergebnisse geliefert (Zhou et al. 2019; Fitzgibbon & Mills 2020). Derzeit läuft am Tel Aviv Sourasky medical center eine interventionelle Studie zur Erforschung der Wirksamkeit von Stuhltransplantationen bei Erwachsenen mit AE (Leitung: Jacob Mashiah Nitsan Maharshak, <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04283968>).

Mikrobiom der Haut

Veränderungen sowohl in der Diversität als auch in der Bakterienkomposition des Hautmikrobioms wurden bei AE-Patienten nicht nur in läsionalen, sondern auch in nicht-läsionalen Hautarealen beschrieben (Gonzalez et al. 2016; Clausen et al. 2018). Hierbei zeigte sich die Alpha-Diversität beim AE vermindert im Vergleich zu gesunden Kontrollen. Derart klare Ergebnisse ergaben sich bei den Probanden dieser Studie nicht, allenfalls Hinweise auf eine leicht verminderte Alpha-Diversität bei den KAE-Probanden im Vergleich zu den NAE-Probanden und den gesunden Kontrollen. Auch ergab sich kein signifikanter Unterschied in der Alpha-Diversität zwischen läsionaler und nicht-läsionaler Haut, weder bei den NAE- noch bei den KAE-Probanden, wie es in anderen Studien der Fall war (Schneider & Nelson 2019). Außerdem waren in der Bakterienzusammensetzung (Beta-Diversität) des Hautmikrobioms der NAE- und KAE-Probanden im Vergleich miteinander und mit den Kontrollen keine Unterschiede feststellbar, während andere Studien unterschiedliche Bakterienkompositionen bei AE und gesunder Haut zeigten (Clausen et al. 2018).

Manche Studien konnten eine Korrelation zwischen geringer Alpha-Diversität auf läsionaler Haut (teilweise auch auf nicht-läsionaler Haut) und hohem Schweregrad des AE nachweisen (Kong et al. 2012; Gonzalez et al. 2016; Byrd et al. 2017; Clausen et al. 2018; Reiger et al. 2020). Möglicherweise war der Schweregrad der NAE- und KAE-Probanden unserer Studie nicht hoch genug, um einen Unterschied in der Diversität im Vergleich zu den gesunden Kontrollen oder auch miteinander (NAE versus KAE, läsional versus nicht-läsional) erkennen zu lassen.

Außerdem scheint bereits eine intermittierende Behandlung des AE, zum Beispiel mit topischen Glukokortikoiden, zu einem Wiederaufbau des Mikrobioms mit Zunahme der Alpha-

Diversität zu führen (Kong et al. 2012). Auch eine regelmäßige Hautpflege kann eine Erhöhung der mikrobiellen Vielfalt auf der Haut bewirken und somit zu einer Angleichung der Alpha-Diversität von AE-Patienten, die ihre Haut regelmäßig eincremen, und gesunden Kontrollen führen (Reiger et al. 2019). Dass bei manchen Probanden unserer Studie die topische Therapie mit Glukokortikoid- oder Calcineurininhibitor-haltigen Produkten im Vorfeld der Untersuchungen nicht vollständig abgesetzt wurde und auch die Hautpflege bis zum Vortag fortgeführt werden durfte, könnte somit einen möglichen Unterschied in der Diversität des Hautmikrobioms zwischen den AE-Probanden und den Kontrollen verhindert haben.

Eine Beeinflussung der Ergebnisse durch die Entnahme von Proben aus verschiedenen Hautregionen, welche aufgrund unterschiedlicher Lokalisationen des Ekzems bei NAE- und KAE-Probanden unumgänglich war, ist nicht auszuschließen. Variationen der Mikrobiomzusammensetzung zwischen verschiedenen Hautregionen sind bekannt (Zeeuwen et al. 2012; Meisel et al. 2016; Reiger et al. 2019) und könnten somit in unserer Studie zu einer erhöhten Variabilität des Hautmikrobioms innerhalb der Gruppen beigetragen haben, was wiederum die geringen Unterschiede zwischen den Gruppen bedingt haben könnte.

Als Einflussfaktoren auf das kutane Mikrobiom müssen weiterhin der Geburtsmodus (Schoch et al. 2019) sowie verschiedene Umweltfaktoren wie ultraviolette Strahlung oder die Luftfeuchtigkeit (Reiger et al. 2019) berücksichtigt werden. Auch genetische Faktoren wie das Vorliegen einer Filaggrin-Mutation scheinen die Bakterienkomposition bei AE-Probanden zu beeinflussen (Clausen et al. 2018; Baurecht et al. 2018). Für einen zuverlässigen Vergleich des Hautmikrobioms zwischen Gruppen innerhalb einer Studie aber auch mit den Ergebnissen anderer Studien sollten all die genannten Faktoren stärker in die Analyse einbezogen werden. Im Rahmen einer Folgestudie mit großem Patientenkollektiv sollte weiterhin eine detaillierte Analyse des Mikrobioms bis auf Speziesebene erfolgen, um Erkenntnisse über einzelne Organismen zu erlangen, in deren Häufigkeiten sich die nummuläre und klassische AE-Varianten möglicherweise unterscheiden. Im nächsten Schritt könnte dann analysiert werden, ob sie eine spezielle Rolle in der Pathogenese der jeweiligen Unterform einnehmen. Bisher ist beispielsweise bekannt, dass bestimmte *Staphylococcus*-Spezies einen krankheitsfördernden (*S. aureus*, Ellis et al. 2019) oder gesundheitsfördernden (*S. epidermidis*) Einfluss auf das AE nehmen (Kong et al. 2012; Lee et al. 2018).

In zahlreichen Studien zur Erforschung des kutanen Mikrobioms, unter anderem auch in Hinblick auf das AE, werden immer mehr Daten vor allem über die Vorkommenshäufigkeiten verschiedener Bakteriengattungen bei AE-Patienten gesammelt. Für eine sinnvolle Einordnung der Messergebnisse einer Studie existieren bisher jedoch keine zuverlässigen und umfassenden

Datenbanken zur Normalflora von gesunden Personen inklusive ihrer natürlichen Variationen, die zum Vergleich mit den Daten von Erkrankten herangezogen werden könnten (Byrd et al. 2018; Reiger et al. 2020). Weiterhin gibt es kein standardisiertes Vorgehen in der Datenerhebung (Probenentnahme, Extrahierungsverfahren), die eine zuverlässige Vergleichbarkeit der verschiedenen Studienergebnisse garantiert (Reiger et al. 2020). Nur wenn auf Grundlage einer Vielzahl an groß angelegten Studien Vergleichsdaten geschaffen werden und es zusätzlich Informationen über die Funktionsweise und Pathogenitätsfaktoren der jeweiligen Bakterien gibt, kann das Mikrobiom der Haut zuverlässig als individueller Biomarker herangezogen werden (Clausen et al. 2018; Reiger et al. 2019, 2020).

Auch wenn die Bedeutung des Hautmikrobioms für die Pathogenese des AE bisher nur in Ansätzen verstanden ist, scheint eine Modulation der Bakterienbesiedlung auf der Haut, beispielsweise durch Hautmikrobiom-Transplantation zur Förderung der kommensalen Mikroorganismen oder gezielte Elimination von *S. aureus*, ein vielversprechender Therapieansatz zu sein (Myles et al. 2016; Kennedy et al. 2017; Tham et al. 2020; Koh et al. 2022).

4.7 Ausblick

Die moderne Medizin rückt Patienten als Individuen, die neben physiologischen Unterschieden auch persönliche soziokulturelle Hintergründe und individuelle Bedürfnisse haben, in den Mittelpunkt und fordert zunehmend eine auf den Einzelnen maßgeschneiderte Behandlung. Um diesen Anforderungen künftig gerecht werden zu können, sind zur Optimierung und Spezifizierung der Therapie des AE noch tiefgreifendere Kenntnisse von den Pathomechanismen notwendig, die den einzelnen Erkrankungs-Varianten wie der hier untersuchten nummulären Form zugrunde liegen.

Die vorliegende Studie zeigt auf, dass die nummuläre Variante des AE sich wahrscheinlich nicht nur in der Morphologie von der klassischen Variante unterscheidet, sondern auch im Krankheitsverlauf und eventuell in der Struktur der Hautbarriere sowie der Zusammensetzung des Mikrobioms. Außerdem veranschaulicht unsere Studie, dass noch weiterer Forschungsbedarf zur Unterscheidung der verschiedenen Varianten hinsichtlich ihrer Pathogenese und ihres Therapieansprechens besteht. Dafür werden konkrete Ansatzpunkte diskutiert. Beispielsweise könnte eine ergänzende Filaggrin-Analyse weitere Aufschlüsse über Unterschiede in Struktur und Funktion der Hautbarriere geben, da die Ergebnisse der Elektronenmikroskopie (verstärkte Undulation der Korneozytenmembran bei NAE) und die

stärkere Ausprägung der Keratosis pilaris auf stärkere Veränderungen der Keratinisierung bei der nummulären AE-Variante im Vergleich zur klassischen Variante hinweisen. Insgesamt lassen sich aus den Erkenntnissen der vorliegenden Studie folgende Empfehlungen ableiten, die bei einer möglichen Folgestudie berücksichtigt werden sollten:

- Größere Stichprobe für eine bessere statistische Auswertbarkeit, dabei eine ausreichende Anzahl von Probanden pro Altersgruppe anstreben
- Strengere Auswahlkriterien, z. B. noch eindeutiger Zuordnung zur jeweiligen AE-Variante, kein Vorhandensein von Atopie-Stigmata bei Kontrollen
- Stärkere Berücksichtigung von Erkrankungsstadium (akut / chronisch) und Vorbehandlungen bei der Auswahl der Probanden zur besseren Vergleichbarkeit und Reproduzierbarkeit
- Bei Mikrobiomanalysen Bestimmung bis auf Speziesebene für aussagekräftige Ergebnisse
- Zusätzliche Betrachtung der genetischen Ebene (z. B. Rolle des Filaggrin-Gens) und der immunologischen Ebene (z. B. Einfluss allergischer Mechanismen)

Die derzeit etablierten Behandlungsansätze für das AE unterstützen vorwiegend den strukturellen und funktionellen Wiederaufbau der beeinträchtigten Hautbarriere. In Zukunft könnten mit einer besseren Erforschung des Mikrobioms zusätzlich mikrobielle Therapieverfahren an Bedeutung gewinnen, beispielsweise in Form von Mikrobiomtransplantationen (Haut und / oder Stuhl) nach individueller Mikrobiomanalyse. Eine umfassende Analyse des Mikrobioms stellt einen vielversprechenden Ansatz zur Realisierung einer stärker personalisierten Behandlung des AE und auch anderer Hauterkrankungen dar.

5 Zusammenfassung

Das atopische Ekzem (AE), eine der häufigsten chronisch-entzündlichen Hauterkrankungen im Kindesalter, präsentiert sich mit teils sehr unterschiedlicher Morphologie. Bei der klassischen Variante (KAE) leiden die Erkrankten vorwiegend unter Beugenekzemen, während bei der nummulären Variante (NAE) münzförmige Ekzemherde auftreten, vor allem an den Extremitätenstreckseiten, aber auch am Stamm. Patienten mit der nummulären Variante sprechen anscheinend aus bisher ungeklärten Gründen schlechter auf die etablierte AE-Therapie an. Daher wurde in unserer Studie erstmals untersucht, ob sich ergänzend zur Morphologie weitere Merkmale zur Unterscheidung der beiden Unterformen oder Hinweise auf abweichende Pathomechanismen finden lassen. Besonderes Augenmerk wurde dabei auf die Untersuchung der Hautbarriere sowie des intestinalen und kutanen Mikrobioms gelegt. Ziel der Arbeit war es, Erkenntnisse für eine gezieltere Diagnostik und präzisere, an die jeweiligen Varianten angepasste Therapien zu gewinnen.

In dieser Pilotstudie wurden Daten von zehn Kindern mit NAE, 14 Kindern mit KAE sowie zehn gesunden Kindern als Kontrollen (jeweils im Alter von ein bis zehn Jahren) erhoben. Neben einer ausführlichen Anamnese und Bestimmung der krankheitsbezogenen Lebensqualität wurden klinische Befunde erhoben und biophysikalische Messungen (Hydratation, transepidermaler Wasserverlust), elektronenmikroskopische Untersuchungen der Hautbarriere (Bestimmung der interzellulären Lipidlamellenlänge nICLL zur Beurteilung der Integrität der Hautbarriere) sowie Analysen des intestinalen und kutanen Mikrobioms durchgeführt.

Die Ergebnisse der Studie lassen sich wie folgt zusammenfassen:

1. Sowohl unter den Probanden als auch im gesamten potenziellen Probandenkollektiv signifikant mehr Jungen als Mädchen vom NAE betroffen, keine Geschlechterdifferenz unter den KAE-Probanden.
2. Erstmanifestation bei NAE-Probanden signifikant häufiger erst nach Vollendung des ersten Lebensjahres als bei KAE-Probanden.
3. Variabilität im Erscheinungsbild (Lokalisation, Verteilung, Morphologie) über die Zeit signifikant größer bei NAE-Probanden als bei KAE-Probanden.
4. Keratosis pilaris signifikant stärker ausgeprägt bei NAE-Probanden als bei KAE-Probanden.
5. Bei biophysikalischen Messungen signifikant reduzierte Hydratation und signifikant erhöhter transepidermaler Wasserverlust in läsionaler Haut sowohl bei NAE-Probanden

als auch bei KAE-Probanden im Vergleich zu nicht-läsionaler und gesunder Haut. Keine Unterschiede für beide Gruppen zwischen nicht-läsionaler Haut und gesunden Kontrollen. Ähnliche Messergebnisse im Vergleich der läsionalen bzw. nicht-läsionalen Hautareale der NAE- und KAE-Probanden miteinander.

6. In der Elektronenmikroskopie sowohl bei NAE- als auch bei KAE-Probanden signifikant reduzierte nICLL in läsionaler Haut im Vergleich zu nicht-läsionaler Haut. Signifikant niedrigere nICLL in läsionaler Haut bei KAE als bei NAE. Signifikant niedrigere nICLL in nicht-läsionaler Haut bei NAE im Vergleich zu gesunden Kontrollen. Keine Unterschiede der nICLL im Vergleich von nicht-läsionaler Haut von NAE mit KAE und im Vergleich von KAE mit gesunden Kontrollen. Morphologisch bei NAE verstärkte Undulation der Korneozytenmembranen.
7. Im Mikrobiom des Darmes und der Haut nur geringfügige, nicht signifikante Unterschiede in Alpha- und Beta-Diversität zwischen NAE- und KAE-Probanden und im Vergleich zu gesunden Kontrollen. Keine eindeutige Charakterisierung der AE-Unterformen anhand der Mikrobiomdaten möglich.

Anhand dieser Studie konnten erste Erkenntnisse zur genaueren Charakterisierung der nummulären Variante des AE im Vergleich zur klassischen Variante aufgezeigt werden. Folgestudien mit einer größeren Probandenanzahl werden empfohlen, um einerseits unsere Ergebnisse zu überprüfen und andererseits weitere, bisher nicht untersuchte Aspekte mit einzubeziehen (u. a. Filaggrin-Analyse, immunologische Untersuchungen). Auch wenn noch einige Fragen ungeklärt bleiben, leisten die gewonnenen Ergebnisse einen Beitrag in der Erforschung der nummulären Variante des AE und liefern wichtige Erkenntnisse, die bei der Durchführung von weiteren Studien zu diesem Thema berücksichtigt werden sollten.

6 Literaturverzeichnis

- Abrahamsson, T.R., Jakobsson, H.E., Andersson, A.F., Björkstén, B., Engstrand, L. & Jenmalm, M.C. (2012) Low diversity of the gut microbiota in infants with atopic eczema. *J Allergy Clin Immunol*, **129**, 434–440.e2.
- Akdis, C.A., Akdis, M., Simon, D., Dibbert, B., Weber, M., Gratzl, S., Kreyden, O., Disch, R., Wüthrich, B., Blaser, K. & Simon, H.-U. (1999) T cells and T cell-derived cytokines as pathogenic factors in the nonallergic form of atopic dermatitis. *J Invest Dermatol*, **113**, 628–634.
- Alexander, H., Brown, S., Danby, S. & Flohr, C. (2018) Research techniques made simple: Transepidermal water loss measurement as a research tool. *J Invest Dermatol*, **138**, 2295–2300.e1.
- Alzolibani, A.A. (2014) Impact of atopic dermatitis on the quality of life of Saudi children. *Saudi Med J*, **35**, 391–396.
- Arrieta, M.-C., Stiemsma, L.T., Amenyogbe, N., Brown, E.M. & Finlay, B. (2014) The intestinal microbiome in early life: Health and disease. *Front Immunol*, **5**, 1–18.
- Basra, M.K.A., Sue-Ho, R. & Finlay, A.Y. (2007) The Family Dermatology Life Quality Index: Measuring the secondary impact of skin disease. *Br J Dermatol*, **156**, 528–538.
- Baurecht, H., Rühlemann, M.C., Rodríguez, E., Thielking, F., Harder, I., Erkens, A.-S., Stölzl, D., Ellinghaus, E., Hotze, M., Lieb, W., Wang, S., Heinsen-Groth, F.-A., Franke, A. & Weidinger, S. (2018) Epidermal lipid composition, barrier integrity, and eczematous inflammation are associated with skin microbiome configuration. *J Allergy Clin Immunol*, **141**, 1668–1676.e16.
- Belgrave, D.C.M., Simpson, A., Buchan, I.E. & Custovic, A. (2015) Atopic dermatitis and respiratory allergy: What is the link. *Curr Dermatol Rep*, **4**, 221–227.
- Ben-Gashir, M., Seed, P. & Hay, R. (2002) Are quality of family life and disease severity related in childhood atopic dermatitis? *J Eur Acad Dermatol Venereol*, **16**, 455–462.
- Bendl, B.J. (1979) Nummular eczema of stasis origin. *Int J Dermatol*, **18**, 129–135.
- Berardesca, E., Fideli, D., Borroni, G., Rabbiosi, G. & Maibach, H. (1990) In vivo hydration and water-retention capacity of stratum corneum in clinically uninvolved skin in atopic and psoriatic patients. *Acta Derm Venereol*, **70**, 400–404.
- Bergmann, K.C., Heinrich, J. & Niemann, H. (2016) Current status of allergy prevalence in Germany. *Allergo J Int*, **25**, 22–26.
- Bieber, T. (2010) Atopic dermatitis. *Ann Dermatol*, **22**, 125.
- Björkstén, B., Sepp, E., Julge, K., Voor, T. & Mikelsaar, M. (2001) Allergy development and the intestinal microflora during the first year of life. *J Allergy Clin Immunol*, **108**, 516–520.
- Bonomonte, D., Filoni, A., Gullo, G. & Vestita, M. (2019) Nummular contact eczema: Presentation of a pediatric case. *Open Dermatol J*, **13**, 23–26.
- Bonomonte, D., Foti, C., Vestita, M., Ranieri, L.D. & Angelini, G. (2012) Nummular eczema and contact allergy: a retrospective study. *Dermatitis*, **23**, 153–157.
- Bos, J.D., Brenninkmeijer, E.E.A., Schram, M.E., Middelkamp-Hup, M.A., Spuls, P.I. & Smitt, J.H.S. (2010) Atopic eczema or atopiform dermatitis. *Exp Dermatol*, **19**, 325–331.
- Byrd, A.L., Belkaid, Y. & Segre, J.A. (2018) The human skin microbiome. *Nat Rev Microbiol*, **16**, 143–155.
- Byrd, A.L., Deming, C., Cassidy, S.K.B., Harrison, O.J., Ng, W.-I., Conlan, S., Belkaid, Y., Segre, J.A. & Kong, H.H. (2017) *Staphylococcus aureus* and *Staphylococcus epidermidis* strain

- diversity underlying pediatric atopic dermatitis. *Sci Transl Med*, **9**, eaal4651.
- Candi, E., Schmidt, R. & Melino, G. (2005) The cornified envelope: A model of cell death in the skin. *Nat Rev Mol Cell Biol*, **6**, 328–340.
- Caporaso, J.G., Lauber, C.L., Walters, W.A., Berg-Lyons, D., Lozupone, C.A., Turnbaugh, P.J., Fierer, N. & Knight, R. (2011) Global patterns of 16S rRNA diversity at a depth of millions of sequences per sample. *Proc Natl Acad Sci*, **108**, 4516–4522.
- Carroll, C.L., Balkrishnan, R., Feldman, S.R., Fleischer, A.B. & Manuel, J.C. (2005) The burden of atopic dermatitis: Impact on the patient, family, and society. *Pediatr Dermatol*, **22**, 192–199.
- Chernyshov, P. V. (2012) Gender differences in health-related and family quality of life in young children with atopic dermatitis. *Int J Dermatol*, **51**, 290–294.
- Chernyshov, P.V., Kaliuzhna, L.D., Reznikova, A.A. & Basra, M.K.A. (2015) Comparison of the impairment of family quality of life assessed by disease-specific and dermatology-specific instruments in children with atopic dermatitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, **29**, 1221–1224.
- Christophers, E. & Henseler, T. (1987) Contrasting disease patterns in psoriasis and atopic dermatitis. *Arch Dermatol Res*, **279**, S48–51.
- Clausen, M.-L., Agner, T., Lilje, B., Edslev, S.M., Johannesen, T.B. & Andersen, P.S. (2018) Association of disease severity with skin microbiome and filaggrin gene mutations in adult atopic dermatitis. *JAMA Dermatol*, **154**, 293–300.
- Coca, A.F. & Cooke, R.A. (1923) On the classification of the phenomena of hypersensitiveness. *J Immunol*, **8**, 163–182.
- Conti, A., Schiavi, M.E. & Seidenari, S. (1995) Capacitance, transepidermal water loss and causal level of sebum in healthy subjects in relation to site, sex and age. *Int J Cosmet Sci*, **17**, 77–85.
- Courage+Khazaka electronic GmbH. (2015a) Information und Gebrauchsanweisung zum Corneometer® CM 825 im Alleinbetrieb und mit Software.
- Courage+Khazaka electronic GmbH. (2015b) Information und Gebrauchsanweisung zum Tewameter® TM 300 im Alleinbetrieb und mit Software.
- Cowan, M.A. (1961) Nummular eczema. A review, follow-up and analysis of a series of 325 cases. *Acta Derm Venereol*, **41**, 453–460.
- Dähnhardt-Pfeiffer, S., Dähnhardt, D., Buchner, M., Walter, K., Proksch, E. & Fölster-Holst, R. (2013) Comparison of effects of tacrolimus ointment and mometasone furoate cream on the epidermal barrier of patients with atopic dermatitis. *J Dtsch Dermatol Ges*, **11**, 437–443.
- Dähnhardt-Pfeiffer, S., Surber, C., Wilhelm, K.-P., Dähnhardt, D., Springmann, G., Böttcher, M. & Fölster-Holst, R. (2012) Noninvasive stratum corneum sampling and electron microscopical examination of skin barrier integrity: Pilot study with a topical glycerin formulation for atopic dermatitis. *Skin Pharmacol Physiol*, **25**, 155–161.
- Davidson, W.F., Leung, D.Y.M., Beck, L.A., Berin, C.M., Boguniewicz, M., Busse, W.W., Chatila, T.A., Geha, R.S., Gern, J.E., Guttman-Yassky, E., Irvine, A.D., Kim, B.S., Kong, H.H., Lack, G., Nadeau, K.C., Schwaninger, J., Simpson, A., Simpson, E.L., Spergel, J.M., Togias, A., Wahn, U., Wood, R.A., Woodfolk, J.A., Ziegler, S.F. & Plaut, M. (2019) Report from the National Institute of Allergy and Infectious Diseases workshop on “Atopic dermatitis and the atopic march: Mechanisms and interventions.” *J Allergy Clin Immunol*, **143**, 894–913.
- Drago, L., De Grandi, R., Altomare, G., Pigatto, P., Rossi, O. & Toscano, M. (2016) Skin microbiota of first cousins affected by psoriasis and atopic dermatitis. *Clin Mol Allergy*, **14**, 2.
- Eberlein-König, T., Schäfer, J., Huss, B. (2000) Skin surface pH, stratum corneum hydration,

- transepidermal water loss and skin roughness related to atopic eczema and skin dryness in a population of primary school children: Clinical report. *Acta Derm Venereol*, **80**, 188–191.
- Elias, P.M. & Steinhoff, M. (2008) “Outside-to-inside” (and now back to “outside”) Pathogenic mechanisms in atopic dermatitis. *J Invest Dermatol*, **128**, 1067–1070.
- Ellinghaus, D., Baurecht, H., Esparza-Gordillo, J., Rodríguez, E., Matanovic, A., Marenholz, I., Hübner, N., Schaarschmidt, H., Novak, N., Michel, S., Maintz, L., Werfel, T., Meyer-Hoffert, U., Hotze, M., Prokisch, H., Heim, K., Herder, C., Hirota, T., Tamari, M., Kubo, M., Takahashi, A., Nakamura, Y., Tsoi, L.C., Stuart, P., Elder, J.T., Sun, L., Zuo, X., Yang, S., Zhang, X., Hoffmann, P., Nöthen, M.M., Fölster-Holst, R., Winkelmann, J., Illig, T., Boehm, B.O., Duerr, R.H., Büning, C., Brand, S., Glas, J., McAleer, M.A., Fahy, C.M., Kabesch, M., Brown, S., McLean, W.H.I., Irvine, A.D., Schreiber, S., Lee, Y.-A., Franke, A. & Weidinger, S. (2013) High-density genotyping study identifies four new susceptibility loci for atopic dermatitis. *Nat Genet*, **45**, 808–812.
- Ellis, S.R., Nguyen, M., Vaughn, A.R., Notay, M., Burney, W.A., Sandhu, S. & Sivamani, R.K. (2019) The skin and gut microbiome and its role in common dermatologic conditions. *Microorganisms*, **7**, 550.
- Engebretsen, K.A., Johansen, J.D., Kezic, S., Linneberg, A. & Thyssen, J.P. (2016) The effect of environmental humidity and temperature on skin barrier function and dermatitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, **30**, 223–249.
- Fenner, J. & Silverberg, N.B. (2018) Skin diseases associated with atopic dermatitis. *Clin Dermatol*, **36**, 631–640.
- Ferreira, M.A., Vonk, J.M., Baurecht, H., Marenholz, I., Tian, C., Hoffman, J.D., Helmer, Q., Tillander, A., Ullemer, V., van Dongen, J., Lu, Y., Rüschemdorf, F., Esparza-Gordillo, J., Medway, C.W., Mountjoy, E., Burrows, K., Hummel, O., Grosche, S., Brumpton, B.M., Witte, J.S., Hottenga, J.-J., Willemsen, G., Zheng, J., Rodríguez, E., Hotze, M., Franke, A., Revez, J.A., Beesley, J., Matheson, M.C., Dharmage, S.C., Bain, L.M., Fritsche, L.G., Gabrielsen, M.E., Balliu, B., Nielsen, J.B., Zhou, W., Hveem, K., Langhammer, A., Holmen, O.L., Løset, M., Abecasis, G.R., Willer, C.J., Arnold, A., Homuth, G., Schmidt, C.O., Thompson, P.J., Martin, N.G., Duffy, D.L., Novak, N., Schulz, H., Karrasch, S., Gieger, C., Strauch, K., Melles, R.B., Hinds, D.A., Hübner, N., Weidinger, S., Magnusson, P.K.E., Jansen, R., Jorgenson, E., Lee, Y.-A., Boomsma, D.I., Almqvist, C., Karlsson, R., Koppelman, G.H. & Paternoster, L. (2017) Shared genetic origin of asthma, hay fever and eczema elucidates allergic disease biology. *Nat Genet*, **49**, 1752–1757.
- Fischer, T.W., Wigger-Alberti, W. & Elsner, P. (2001) Assessment of “dry skin”: Current bioengineering methods and test designs. *Skin Pharmacol Appl Skin Physiol*, **14**, 183–195.
- Fitzgibbon, G. & Mills, K.H.G. (2020) The microbiota and immune-mediated diseases: Opportunities for therapeutic intervention. *Eur J Immunol*, **50**, 326–337.
- Fölster-Holst, R. (2017) Neurodermitis. *Ophthalmologie*, **114**, 498–503.
- Fölster-Holst, R. & Schwarz, T. (2011) *Atopisches Ekzem - Grundlagen Und Updates*. UNI-MED Verlag AG, Bremen / London / Boston.
- Fölster-Holst, R., Dähnhardt-Pfeiffer, S., Dähnhardt, D. & Proksch, E. (2012) The role of skin barrier function in atopic dermatitis: An update. *Expert Rev Dermatol*, **7**, 247–257.
- Fölster-Holst, R., Galecka, J., Weißmantel, S., Dickschat, U., Rippke, F., Bohnsack, K., Werfel, T., Wichmann, K., Buchner, M., Schwarz, T., Vogt, A., Lademann, J. & Meinke, M. (2015) Birch pollen influence the severity of atopic eczema - prospective clinical cohort pilot study and ex vivo penetration study. *Clin Cosmet Investig Dermatol*, **8**, 539–548.
- Fölster-Holst, R., Naß, C., Dähnhardt-Pfeiffer, S. & Freitag-Wolf, S. (2022) Analysis of the structure

- and function of the epidermal barrier in patients with ichthyoses - clinical and electron microscopical investigations. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, **1**, 1–13.
- Forno, E., Onderdonk, A.B., McCracken, J., Litonjua, A.A., Laskey, D., Delaney, M.L., DuBois, A.M., Gold, D.R., Ryan, L.M., Weiss, S.T. & Celedón, J.C. (2008) Diversity of the gut microbiota and eczema in early life. *Clin Mol Allergy*, **6**, 11.
- Galazzo, G., van Best, N., Bervoets, L., Dapaah, I.O., Savelkoul, P.H., Hornef, M.W., Lau, S., Hamelmann, E., Penders, J., Hutton, E.K., Morrison, K., Holloway, A.C., McDonald, H., Ratcliffe, E.M., Stearns, J.C., Schertzer, J.D., Surette, M.G., Thabane, L. & Mommers, M. (2020) Development of the microbiota and associations with birth mode, diet, and atopic disorders in a longitudinal analysis of stool samples, collected from infancy through early childhood. *Gastroenterology*, **158**, 1584–1596.
- Gånemo, A., Svensson, Å., Lindberg, M. & Wahlgren, C. (2007) Quality of life in Swedish children with eczema. *Acta Derm Venereol*, **87**, 345–349.
- Glazenburg, E.J., Mulder, P.G.H. & Oranje, A.P. (2015) A statistical model to predict the reduction of lichenification in atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol*, **95**, 294–297.
- Gonzalez, M.E., Schaffer, J. V., Orlow, S.J., Gao, Z., Li, H., Alekseyenko, A. V. & Blaser, M.J. (2016) Cutaneous microbiome effects of fluticasone propionate cream and adjunctive bleach baths in childhood atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol*, **75**, 481–493.e8.
- Gupta, J., Grube, E., Ericksen, M.B., Stevenson, M.D., Lucky, A.W., Sheth, A.P., Assa'ad, A.H. & Khurana Hershey, G.K. (2008) Intrinsically defective skin barrier function in children with atopic dermatitis correlates with disease severity. *J Allergy Clin Immunol*, **121**, 725–730.e2.
- Gustafsson, D., Sjöberg, O. & Foucard, T. (2000) Development of allergies and asthma in infants and young children with atopic dermatitis - a prospective follow-up to 7 years of age. *Allergy*, **55**, 240–245.
- Hanifin, J.M. & Rajka, G. (1980) Diagnostic features of atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol Suppl (Stockh)*, **92** (Suppl): 44–47.
- Heinrich, U., Koop, U., Leneveu-Duchemin, M.-C., Osterrieder, K., Bielfeldt, S., Chkarnat, C., Degwert, J., Hantschel, D., Jaspers, S., Nissen, H.-P., Rohr, M., Schneider, G. & Tronnier, H. (2003) Multicentre comparison of skin hydration in terms of physical-, physiological- and product-dependent parameters by the capacitive method (Corneometer CM 825). *Int J Cosmet Sci*, **25**, 45–53.
- Hinz, T., Staudacher, A. & Bieber, T. (2006) Neues in der Pathophysiologie der atopischen Dermatitis. *Hautarzt*, **57**, 567–575.
- Holm, J., Agner, T., Clausen, M.-L. & Thomsen, S.F. (2016) Quality of life and disease severity in patients with atopic dermatitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, **30**, 1760–1767.
- Howell, M.D., Kim, B.E., Gao, P., Grant, A. V., Boguniewicz, M., DeBenedetto, A., Schneider, L., Beck, L.A., Barnes, K.C. & Leung, D.Y.M. (2007) Cytokine modulation of atopic dermatitis filaggrin skin expression. *J Allergy Clin Immunol*, **120**, 150–155.
- Ingrand, D., Briquet, I., Babinet, J.M., Reinert, P. & Huraux, J.M. (1985) Eczema herpeticum of the child. *Clin Pediatr (Phila)*, **24**, 660–663.
- Jensen, J.-M., Fölster-Holst, R., Baranowsky, A., Schunck, M., Winoto-Morbach, S., Neumann, C., Schütze, S. & Proksch, E. (2004) Impaired sphingomyelinase activity and epidermal differentiation in atopic dermatitis. *J Invest Dermatol*, **122**, 1423–1431.
- Jensen, J.-M., Pfeiffer, S., Witt, M., Bräutigam, M., Neumann, C., Weichenthal, M., Schwarz, T., Fölster-Holst, R. & Proksch, E. (2009) Different effects of pimecrolimus and betamethasone on

- the skin barrier in patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*, **124**, R19–28.
- Kennedy, E.A., Connolly, J., Hourihane, J.O.B., Fallon, P.G., McLean, W.H.I., Murray, D., Jo, J.-H., Segre, J.A., Kong, H.H. & Irvine, A.D. (2017) Skin microbiome before development of atopic dermatitis: Early colonization with commensal staphylococci at 2 months is associated with a lower risk of atopic dermatitis at 1 year. *J Allergy Clin Immunol*, **139**, 166–172.
- Kim, D.H., Li, K., Seo, S.J., Jo, S.J., Yim, H.W., Kim, C.M., Kim, K.H., Kim, D.W., Kim, M.-B., Kim, J.W., Ro, Y.S., Park, Y.L., Park, C.W., Lee, S.-C. & Cho, S.H. (2012) Quality of life and disease severity are correlated in patients with atopic dermatitis. *J Korean Med Sci*, **27**, 1327–1332.
- Kim, D.-W., Park, J.-Y., Na, G.-Y., Lee, S.-J. & Lee, W.-J. (2006) Correlation of clinical features and skin barrier function in adolescent and adult patients with atopic dermatitis. *Int J Dermatol*, **45**, 698–701.
- Kjellman, N.I. (1977) Atopic disease in seven-year-old children. Incidence in relation to family history. *Acta Paediatr Scand*, **66**, 465–471.
- Koh, L.F., Ong, R.Y. & Common, J.E. (2022) Skin microbiome of atopic dermatitis. *Allergol Int*, **71**, 31–39.
- Kong, H.H., Oh, J., Deming, C., Conlan, S., Grice, E.A., Beatson, M.A., Nomicos, E., Polley, E.C., Komarow, H.D., Murray, P.R., Turner, M.L. & Segre, J.A. (2012) Temporal shifts in the skin microbiome associated with disease flares and treatment in children with atopic dermatitis. *Genome Res*, **22**, 850–859.
- Kottner, J., Lichterfeld, A. & Blume-Peytavi, U. (2013) Transepidermal water loss in young and aged healthy humans: A systematic review and meta-analysis. *Arch Dermatol Res*, **305**, 315–323.
- Kunz, B., Oranje, A.P., Labrèze, L., Stalder, J.F., Ring, J. & Taïeb, A. (1997) Clinical validation and guidelines for the SCORAD index: Consensus report of the European Task Force on Atopic Dermatitis. *Dermatology*, **195**, 10–19.
- Langan, S.M., Irvine, A.D. & Weidinger, S. (2020) Atopic dermatitis. *Lancet*, **396**, 345–360.
- Langen, U., Schmitz, R. & Steppuhn, H. (2013) Häufigkeit allergischer Erkrankungen in Deutschland. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*, **56**, 698–706.
- Lee, S.Y., Lee, E., Park, Y.M. & Hong, S.J. (2018) Microbiome in the gut-skin axis in atopic dermatitis. *Allergy Asthma Immunol Res*, **10**, 354–362.
- Lewis-Jones, M.S. (2006) Quality of life and childhood atopic dermatitis: The misery of living with childhood eczema. *Int J Clin Pract*, **60**, 984–992.
- Lewis-Jones, M.S. & Finlay, A.Y. (1995) The Children's Dermatology Life Quality Index (CDLQI): Initial validation and practical use. *Br J Dermatol*, **132**, 942–949.
- Lewis-Jones, M.S., Finlay, A.Y. & Dykes, P.J. (2001) The Infants' Dermatitis Quality of Life Index (IDQOL). *Br J Dermatol*, **144**, 104–110.
- Linna, O., Kokkonen, J., Lahtela, P. & Tammela, O. (1992) Ten-year prognosis for generalized infantile eczema. *Acta Paediatr*, **81**, 1013–1016.
- Loden, M., Olsson, H., Axell, T. & Linde, Y.W. (1992) Friction, capacitance and transepidermal water loss (TEWL) in dry atopic and normal skin. *Br J Dermatol*, **126**, 137–141.
- Luedde, M., Winkler, T., Heinsen, F.-A., Rühlemann, M.C., Spehlmann, M.E., Bajrovic, A., Lieb, W., Franke, A., Ott, S.J. & Frey, N. (2017) Heart failure is associated with depletion of core intestinal microbiota. *ESC Heart Fail*, **4**, 282–290.

- Lüllmann-Rauch, R. (2009) *Taschenlehrbuch Histologie*. Georg Thieme Verlag, Stuttgart / New York.
- Marchi, F. de, Piacentini, G.L., Piazza, M., Sandri, M., Boner, A.L. & Peroni, D.G. (2015) Correlation of skin barrier impairment in atopic dermatitis with aeroallergen sensitization. *Allergy Asthma Proc*, **36**, 127–133.
- Meisel, J.S., Hannigan, G.D., Tyldsley, A.S., SanMiguel, A.J., Hodkinson, B.P., Zheng, Q. & Grice, E.A. (2016) Skin microbiome surveys are strongly influenced by experimental design. *J Invest Dermatol*, **136**, 947–956.
- Monti, F., Agostini, F., Gobbi, F., Neri, E., Schianchi, S. & Arcangeli, F. (2011) Quality of life measures in Italian children with atopic dermatitis and their families. *Ital J Pediatr*, **37**, 59.
- Morar, N., Willis-Owen, S.A.G., Moffatt, M.F. & Cookson, W.O.C.M. (2006) The genetics of atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*, **118**, 24–34.
- Myles, I.A., Williams, K.W., Reckhow, J.D., Jammeh, M.L., Pincus, N.B., Sastalla, I., Saleem, D., Stone, K.D. & Datta, S.K. (2016) Transplantation of human skin microbiota in models of atopic dermatitis. *JCI Insight*, **1**, 1–10.
- Novak, N. & Bieber, T. (2004) Pathophysiologie der atopischen Dermatitis. *Dtsch Arztebl*, **101**, A 108–120.
- Novak, N., Baurecht, H., Schäfer, T., Rodriguez, E., Wagenpfeil, S., Klopp, N., Heinrich, J., Behrendt, H., Ring, J., Wichmann, E., Illig, T. & Weidinger, S. (2008) Loss-of-function mutations in the filaggrin gene and allergic contact sensitization to nickel. *J Invest Dermatol*, **128**, 1430–1435.
- Nylund, L., Rajilić-Stojanović, M., Satokari, R., Salminen, S., de Vos, W.M., Kalliomäki, M., Nikkilä, J. & Isolauri, E. (2013) Microarray analysis reveals marked intestinal microbiota aberrancy in infants having eczema compared to healthy children in at-risk for atopic disease. *BMC Microbiol*, **13**, 12.
- Odhiambo, J.A., Williams, H.C., Clayton, T.O., Robertson, C.F. & Asher, M.I. (2009) Global variations in prevalence of eczema symptoms in children from ISAAC Phase Three. *J Allergy Clin Immunol*, **124**, 1251–1258.e23.
- Oksanen, A.J., Blanchet, F.G., Friendly, M., Kindt, R., Legendre, P., Mcglinn, D., Minchin, P.R., Hara, R.B.O., Simpson, G.L., Solymos, P., Stevens, M.H.H. & Szoecs, E. (2020) vegan: Community Ecology Package. R package version 2.5-7.
- Ong, P.Y. & Leung, D.Y.M. (2010) The infectious aspects of atopic dermatitis. *Immunol Allergy Clin North Am*, **30**, 309–321.
- Oranje, A.P., Glazenburg, E.J., Wolkerstorfer, A. & de Waard-van der Spek, F.B. (2007) Practical issues on interpretation of scoring atopic dermatitis: The SCORAD index, objective SCORAD and the three-item severity score. *Br J Dermatol*, **157**, 645–648.
- Paller, A.S., Kong, H.H., Seed, P., Naik, S., Scharschmidt, T.C., Gallo, R.L., Luger, T. & Irvine, A.D. (2019) The microbiome in patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*, **143**, 26–35.
- Palmer, C., Bik, E.M., DiGiulio, D.B., Relman, D.A. & Brown, P.O. (2007) Development of the human infant intestinal microbiota. *PLoS Biol*, **5**, e177.
- Palmer, C.N., Irvine, A.D., Terron-Kwiatkowski, A., Zhao, Y., Liao, H., Lee, S.P., Goudie, D.R., Sandilands, A., Campbell, L.E., Smith, F.J.D., O'Regan, G.M., Watson, R.M., Cecil, J.E., Bale, S.J., Compton, J.G., DiGiovanna, J.J., Fleckman, P., Lewis-Jones, S., Arseculeratne, G., Sergeant, A., Munro, C.S., El Houate, B., McElreavey, K., Halkjaer, L.B., Bisgaard, H., Mukhopadhyay, S. & McLean, W.H.I. (2006) Common loss-of-function variants of the epidermal barrier protein filaggrin are a major predisposing factor for atopic dermatitis. *Nat Genet*, **38**, 441–446.

- Park, Y.M., Lee, S.-Y., Kang, M.-J., Kim, B.-S., Lee, M.-J., Jung, S.S., Yoon, J.S., Cho, H.-J., Lee, E., Yang, S.-I., Seo, J.-H., Kim, H.-B., Suh, D.I., Shin, Y.H., Kim, K.W., Ahn, K. & Hong, S.-J. (2020) Imbalance of gut *Streptococcus*, *Clostridium*, and *Akkermansia* determines the natural course of atopic dermatitis in infant. *Allergy Asthma Immunol Res*, **12**, 322–337.
- Paternoster, L., Standl, M., Waage, J., Baurecht, H., Hotze, M., Strachan, D.P., Curtin, J.A., Bønnelykke, K., Tian, C., Takahashi, A., Esparza-Gordillo, J., Alves, A.C., Thyssen, J.P., den Dekker, H.T., Ferreira, M.A., Altmaier, E., Sleiman, P.M.A., Xiao, F.L., Gonzalez, J.R., Marenholz, I., Kalb, B., Pino-Yanes, M., Xu, C.-J., Carstensen, L., Groen-Blokhuis, M.M., Venturini, C., Pennell, C.E., Barton, S.J., Levin, A.M., Curjuric, I., Bustamante, M., Kreiner-Møller, E., Lockett, G.A., Bacelis, J., Bunyavanich, S., Myers, R.A., Matanovic, A., Kumar, A., Tung, J.Y., Hirota, T., Kubo, M., McArdle, W.L., Henderson, A.J., Kemp, J.P., Zheng, J., Smith, G.D., Rüschemdorf, F., Bauerfeind, A., Lee-Kirsch, M.A., Arnold, A., Homuth, G., Schmidt, C.O., Mangold, E., Cichon, S., Keil, T., Rodríguez, E., Peters, A., Franke, A., Lieb, W., Novak, N., Fölster-Holst, R., Horikoshi, M., Pekkanen, J., Sebert, S., Husemoen, L.L., Grarup, N., de Jongste, J.C., Rivadeneira, F., Hofman, A., Jaddoe, V.W. V, Pasmans, S.G.M.A., Elbert, N.J., Uitterlinden, A.G., Marks, G.B., Thompson, P.J., Matheson, M.C., Robertson, C.F., Ried, J.S., Li, J., Zuo, X.B., Zheng, X.D., Yin, X.Y., Sun, L.D., McAleer, M.A., O'Regan, G.M., Fahy, C.M.R., Campbell, L.E., Macek, M., Kurek, M., Hu, D., Eng, C., Postma, D.S., Feenstra, B., Geller, F., Hottenga, J.J., Middeldorp, C.M., Hysi, P., Bataille, V., Spector, T., Tiesler, C.M.T., Thiering, E., Pahukasahasram, B., Yang, J.J., Imboden, M., Huntsman, S., Vilor-Tejedor, N., Relton, C.L., Myhre, R., Nystad, W., Custovic, A., Weiss, S.T., Meyers, D.A., Söderhäll, C., Melén, E., Ober, C., Raby, B.A., Simpson, A., Jacobsson, B., Holloway, J.W., Bisgaard, H., Sunyer, J., Probst-Hensch, N.M., Williams, L.K., Godfrey, K.M., Wang, C.A., Boomsma, D.I., Melbye, M., Koppelman, G.H., Jarvis, D., McLean, W.H.I., Irvine, A.D., Zhang, X.J., Hakonarson, H., Gieger, C., Burchard, E.G., Martin, N.G., Duijts, L., Linneberg, A., Jarvelin, M.-R., Nöthen, M.M., Lau, S., Hübner, N., Lee, Y.-A., Tamari, M., Hinds, D.A., Glass, D., Brown, S.J., Heinrich, J., Evans, D.M. & Weidinger, S. (2015) Multi-ancestry genome-wide association study of 21,000 cases and 95,000 controls identifies new risk loci for atopic dermatitis. *Nat Genet*, **47**, 1449–1456.
- Patrizi, A., Ricci, G., Neri, I., Marzaduri, S., Bellini, F., Giacomini, F. & Masi, M. (2006) Nummular eczema in childhood: A retrospective study of 515 cases. *Eur J Pediatr Dermatol*, **16**, 21–24.
- Penders, J., Gerhold, K., Stobberingh, E.E., Thijs, C., Zimmermann, K., Lau, S. & Hamelmann, E. (2013) Establishment of the intestinal microbiota and its role for atopic dermatitis in early childhood. *J Allergy Clin Immunol*, **132**, 601–607.e8.
- Peng, W. & Novak, N. (2015) Pathogenesis of atopic dermatitis. *Clin Exp Allergy*, **45**, 566–574.
- Petersen, E.B.M., Skov, L., Thyssen, J.P. & Jensen, P. (2018) Role of the gut microbiota in atopic dermatitis: A systematic review. *Acta Derm Venereol*, **99**, 5–11.
- Pinnagoda, J., Tupkek, R.A., Agner, T. & Serup, J. (1990) Guidelines for transepidermal water loss (TEWL) measurement. *Contact Dermatitis*, **22**, 164–178.
- Proksch, E., Brandner, J.M. & Jensen, J.-M. (2008) The skin: An indispensable barrier. *Exp Dermatol*, **17**, 1063–1072.
- Proksch, E., Dähnhardt, D., S. Dähnhardt-Pfeiffer & Fölster-Holst, R. (2016) Epidermale Barrierestörung bei Dermatosen. *Hautarzt*, **67**, 907–921.
- Proksch, E., Fölster-Holst, R. & Jensen, J.-M. (2006) Skin barrier function, epidermal proliferation and differentiation in eczema. *J Dermatol Sci*, **43**, 159–169.
- Przybilla, B., Ring, J., Enders, F. & Winkelmann, H. (1991) Stigmata of atopic constitution in patients with atopic eczema or atopic respiratory disease. *Acta Derm Venereol*, **71**, 407–410.
- Pugliarello, S., Cozzi, A., Gisoni, P. & Girolomoni, G. (2011) Phenotypes of atopic dermatitis. *J*

- Dtsch Dermatol Ges*, **9**, 12–20.
- Pustišek, N., Vurnek Živković, M. & Šitum, M. (2016) Quality of life in families with children with atopic dermatitis. *Pediatr Dermatol*, **33**, 28–32.
- Reddel, S., Del Chierico, F., Quagliariello, A., Giancristoforo, S., Vernocchi, P., Russo, A., Focchi, A., Rossi, P., Putignani, L. & El Hachem, M. (2019) Gut microbiota profile in children affected by atopic dermatitis and evaluation of intestinal persistence of a probiotic mixture. *Sci Rep*, **9**, 4996.
- Reiger, M., Schwierzeck, V. & Traidl-Hoffmann, C. (2019) Atopisches Ekzem und Mikrobiom. *Hautarzt*, **70**, 407–415.
- Reiger, M., Traidl-Hoffmann, C. & Neumann, A.U. (2020) The skin microbiome as a clinical biomarker in atopic eczema: Promises, navigation, and pitfalls. *J Allergy Clin Immunol*, **145**, 93–96.
- Ring, J., Przybilla, B. & Ruzicka, T. (2006) *Handbook of Atopic Eczema*. Springer-Verlag, Berlin/Heidelberg.
- Salob, S.P. & Atherton, D.J. (1993) Prevalence of respiratory symptoms in children with atopic dermatitis attending pediatric dermatology clinics. *Pediatrics*, **91**, 8–12.
- Schmid-Grendelmeier, P., Simon, D., Simon, H., Akdis, C.A. & Wüthrich, B. (2001) Epidemiology, clinical features, and immunology of the “intrinsic” (non-IgE-mediated) type of atopic dermatitis (constitutional dermatitis). *Allergy*, **56**, 841–849.
- Schmitz, R., Thamm, M., Ellert, U., Kalcklösch, M. & Schlaud, M. (2014) Verbreitung häufiger Allergien bei Kindern und Jugendlichen in Deutschland. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*, **57**, 771–778.
- Schneider, A.M. & Nelson, A.M. (2019) Skin microbiota: Friend or foe in pediatric skin health and skin disease. *Pediatr Dermatol*, **36**, 815–822.
- Schoch, J.J., Monir, R.L., Satcher, K.G., Harris, J., Triplett, E. & Neu, J. (2019) The infantile cutaneous microbiome: A review. *Pediatr Dermatol*, **36**, 574–580.
- Schram, M.E., Tedja, A.M., Spijker, R., Bos, J.D., Williams, H.C. & Spuls, P.I. (2010) Is there a rural/urban gradient in the prevalence of eczema? A systematic review. *Br J Dermatol*, **162**, 964–973.
- Seidenari, S. & Giusti, G. (1995) Objective assessment of the skin of children affected by atopic dermatitis: A study of pH, capacitance and TEWL in eczematous and clinically uninvolved skin. *Acta Derm Venereol*, **75**, 429–433.
- Siegfried, E. & Hebert, A. (2015) Diagnosis of atopic dermatitis: Mimics, overlaps, and complications. *J Clin Med*, **4**, 884–917.
- Sigurs, N., Hattevig, G., Kjellman, B., Kjellman, N.-I.M., Nilsson, L. & Björkstén, B. (1994) Appearance of atopic disease in relation to serum IgE antibodies in children followed up from birth for 4 to 15 years. *J Allergy Clin Immunol*, **94**, 757–763.
- Silverberg, N.B. (2017) Typical and atypical clinical appearance of atopic dermatitis. *Clin Dermatol*, **35**, 354–359.
- Smith, F.J.D., Irvine, A.D., Terron-Kwiatkowski, A., Sandilands, A., Campbell, L.E., Zhao, Y., Liao, H., Evans, A.T., Goudie, D.R., Lewis-Jones, S., Arseculeratne, G., Munro, C.S., Sergeant, A., O’Regan, G., Bale, S.J., Compton, J.G., DiGiovanna, J.J., Presland, R.B., Fleckman, P. & McLean, W.H.I. (2006) Loss-of-function mutations in the gene encoding filaggrin cause ichthyosis vulgaris. *Nat Genet*, **38**, 337–342.

- Spergel, J.M. & Paller, A.S. (2003) Atopic dermatitis and the atopic march. *J Allergy Clin Immunol*, **112**, 118–127.
- Tham, E.H., Koh, E., Common, J.E.A. & Hwang, I.Y. (2020) Biotherapeutic approaches in atopic dermatitis. *Biotechnol J*, **15**, e1900322.
- Thyssen, J.P., Godoy-Gijon, E. & Elias, P.M. (2013) Ichthyosis vulgaris: The filaggrin mutation disease. *Br J Dermatol*, **168**, 1155–1166.
- Valenta, R., Seiberler, S., Natter, S., Mahler, V., Mossabeb, R., Ring, J. & Stingl, G. (2000) Autoallergy: A pathogenetic factor in atopic dermatitis? *J Allergy Clin Immunol*, **105**, 432–437.
- Wan, P. & Chen, J. (2020) A calm, dispassionate look at skin microbiota in atopic dermatitis: An integrative literature review. *Dermatol Ther (Heidelb)*, **10**, 53–61.
- Wang, M., Karlsson, C., Olsson, C., Adlerberth, I., Wold, A.E., Strachan, D.P., Martricardi, P.M., Åberg, N., Perkin, M.R., Tripodi, S., Coates, A.R., Hesselmar, B., Saalman, R., Molin, G. & Ahrné, S. (2008) Reduced diversity in the early fecal microbiota of infants with atopic eczema. *J Allergy Clin Immunol*, **121**, 129–134.
- Weidinger, S. & Novak, N. (2016) Atopic dermatitis. *Lancet*, **387**, 1109–1122.
- Weidinger, S., Illig, T., Baurecht, H., Irvine, A.D., Rodriguez, E., Diaz-Lacava, A., Klopp, N., Wagenpfeil, S., Zhao, Y. & Liao, H. (2006) Loss-of-function variations within the filaggrin gene predispose for atopic dermatitis with allergic sensitizations. *J Allergy Clin Immunol*, **118**, 214–219.
- Werfel, T., Aberer, W., Ahrens, F., Augustin, M., Biedermann, T., Diepgen, T., Fölster-Holst, R., Gieler, U., Heratizadeh, A., Kahle, J., Kapp, A., Nast, A., Nemat, K., Ott, H., Przybilla, B., Roecken, M., Schlaeger, M., Schmid-Grendelmeier, P., Schmitt, J., Schwennesen, T., Staab, D. & Worm, M. (2016) Leitlinie Neurodermitis [atopisches Ekzem; atopische Dermatitis]. *J Dtsch Dermatol Ges*, **14**, e1–e75.
- Werfel, T., Heratizadeh, A., Aberer, W., Ahrens, F., Augustin, M., Biedermann, T., Diepgen, T., Fölster-Holst, R., Kahle, J., Kapp, A., Nemat, K., Peters, E., Schlaeger, M., Schmid-Grendelmeier, P., Schmitt, J., Schwennesen, T., Staab, D., Traidl-Hoffmann, C., Werner, R., Wollenberg, A., Worm, M. & Ott, H. (2021) Update “Systemic treatment of atopic dermatitis” of the S2k-guideline on atopic dermatitis. *J Dtsch Dermatol Ges*, **19**, 151–168.
- Williams, H.C. (2005) Atopic dermatitis. *N Engl J Med*, **352**, 2314–2324.
- Williams, H. & Flohr, C. (2006) How epidemiology has challenged 3 prevailing concepts about atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*, **118**, 209–213.
- Williams, M.R. & Gallo, R.L. (2015) The role of the skin microbiome in atopic dermatitis. *Curr Allergy Asthma Rep*, **15**, 65.
- Wollenberg, A. (2003) Viral infections in atopic dermatitis: Pathogenic aspects and clinical management. *J Allergy Clin Immunol*, **112**, 667–674.
- Wüthrich, B. (1978) Serum IgE in atopic dermatitis. Relationship to severity of cutaneous involvement and course of disease as well as coexistence of atopic respiratory diseases. *Clin Allergy*, **8**, 241–248.
- Zeeuwen, P.L.J.M., Boekhorst, J., van den Bogaard, E.H., de Koning, H.D., van de Kerkhof, P.M.C., Saulnier, D.M., van Swam, I.I., van Hijum, S.A.F.T., Kleerebezem, M., Schalkwijk, J. & Timmerman, H.M. (2012) Microbiome dynamics of human epidermis following skin barrier disruption. *Genome Biol*, **13**, R101.
- Zheng, H., Liang, H., Wang, Y., Miao, M., Shi, T., Yang, F., Liu, E., Yuan, W., Ji, Z.-S. & Li, D.-K. (2016) Altered gut microbiota composition associated with eczema in infants. *PLoS One*, **11**,

e0166026.

Zhou, Y., Xu, H., Huang, H., Li, Y., Chen, H., He, J., Du, Y., Chen, Y., Zhou, Y. & Nie, Y. (2019)
Are there potential applications of fecal microbiota transplantation beyond intestinal disorders?
Biomed Res Int, **2019**, 1–11.

7 Anhang

7.1 Votum der Ethikkommission

MEDIZINISCHE FAKULTÄT ^{+49 431 5973646}
 DER CHRISTIAN-ALBRECHTS-UNIVERSITÄT ZU KIEL

ETHIK-KOMMISSION



Universitäts-Kinderklinik · Schwänenweg 20 · 24105 Kiel

Prof. Dr. med. Regina Fölster-Holst
 Universitäts-Hautklinik
 UKSH, Campus Kiel
 Schittenhelmstraße 7
 24105 Kiel

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

Telefon 04 31 / 597-18 09
 Telefax 04 31 / 597-53 33
 ethikkomm@email.uni-kiel.de

Datum:

Vorab per Fax: 0431 597 5349

9.11.2015

AZ.: **A 118/15** (bitte stets angeben)
Vergleich des klassischen atopischen Ekzems (Beugenekzeme) mit der nummulären Form des atopischen Ekzems im Kindesalter hinsichtlich der Anamnese, der Klinik, des Immunsystems, der Molekulargenetik, der epidermalen Barriere und des Mikrobioms

Studienleiter und Antragsteller: Prof. Dr. med. R.Fölster-Holst, UKSH, Campus Kiel

Erst-Antrag: 13.7.2015 (Eingang 27.7.2015)
Überarb. Antrag: 2.11.2015 und 7.11.2015

Studienprotokoll überarbeitete Version per Email vom 2.11.2015;
 Elterninformation und Einwilligungserklärung für Eltern betroffener Kinder, überarbeitete Version per Email - aktuelle Version 5.11.2015;
 Elterninformation und Einwilligungserklärung für Eltern von Kindern der Kontrollgruppe, überarbeitete Version per Email - aktuelle Version 5.11.2015
 Informationen für betroffene Kinder und Kinder der Kontrollgruppe - Version 5.11.2015
 Angebot Wege-Unfallversicherung vom 4.11.2015

Votum

Die Ethik-Kommission der Medizinischen Fakultät der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel hat die zu dem obengenannten Antrag gemäß § 15 Berufsordnung (BO) der Ärztekammer Schleswig-Holstein eingereichten Unterlagen beraten. Die Kommission stimmt darin überein, dass gegen die Durchführung der Studie nunmehr keine Bedenken bestehen.

Die im Folgenden aufgeführten Hinweise müssen beachtet werden:

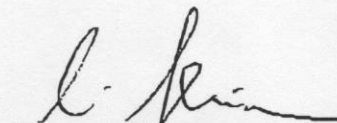
1. Es wird darauf hingewiesen, dass künftige Änderungen der Studie der Ethik-Kommission anzuzeigen sind und gegebenenfalls eine erneute Beratung erforderlich machen.
2. Die ethische und rechtliche Verantwortung für die Durchführung dieser Studie verbleibt bei dem Studienleiter und den an der Studie teilnehmenden Ärzten.
3. Gemäß Deklaration von Helsinki muss die Studie vor Beginn der Rekrutierung in einer öffentlich zugänglichen Datenbank registriert werden. Wir empfehlen die Registrierung im Deutschen Register für Klinische Studien (www.drks.de).

Seite 2 zum Az.: A 118/15

4. Die Ethik-Kommission weist darauf hin, dass für eventuell in Zukunft weitere teilnehmende Zentren eine berufsrechtliche Beratung bei der jeweils für sie zuständigen Ethik-Kommission erforderlich ist.

5. Gemäß Deklaration von Helsinki **muss** der Ethik-Kommission nach Studienende ein Abschlussbericht vorgelegt werden, der eine Zusammenfassung der Ergebnisse und Schlussfolgerungen der Studie enthält.


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


Dr. med. Christine Glinicke
Geschäftsführung der Ethik-Kommission

Nachfolgend sind die Mitglieder der Ethik-Kommission aufgeführt, die diese Studie im Umlaufverfahren beraten haben:

PD Dr. med. Marcus Both (Radiologie)
Prof. Dr. med. Alena Buyx (Medizinethik)
Dr. rer. nat. Amke Caliebe (Medizinische Informatik und Statistik)
Prof. Dr. jur. Andreas Hoyer (Rechtswissenschaften)
Prof. Dr. med. Maximilian Mehdorn (Neurochirurgie)
PD Dr. med. Heidi Nlehaus (Kardiochirurgie)
PD Dr. med. Dietfrid Proppe (Innere Medizin und Klinische Pharmakologie)
Dr. phil. Monika. Schwlge (Pröpstin i.R.)

7.2 Information für Eltern



UNIVERSITÄTSKLINIKUM Schleswig-Holstein, Campus Kiel
Universitäts-Hautklinik • Arnold-Heller-Straße 3, 24105 Kiel

**UNIVERSITÄTSKLINIKUM
Schleswig-Holstein**
Campus Kiel

**Klinik für Dermatologie, Venerologie
und Allergologie**

Direktor: Prof. Dr. med. Thomas Schwarz

Neurodermitis-, Kindersprechstunde
→ **Frau Prof. Dr. R. Fölster-Holst**
Oberärztin der Klinik

Tel.: (0431) 597-1596

Fax: (0431) 597-5349

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

Internet: www.dermatology.uni-kiel.de

Titel der Studie

Vergleich des klassischen atopischen Ekzems (Beugeneckzeme **der Neurodermitis**) mit der nummulären (**münzförmigen**) Form des atopischen Ekzems im Kindesalter hinsichtlich der Anamnese, der Klinik, des Immunsystems, der Molekulargenetik, der epidermalen Barriere und des Mikrobioms (**Gesamtheit aller den Menschen besiedelnden Mikroorganismen**).

(Zum besseren Verständnis wurden einige Begriffe erklärt, die hier markiert erscheinen)

Information für Eltern betroffener Kinder

Liebe Eltern

Im Folgenden werden teilweise medizinische Fachausdrücke benutzt, deren Bedeutung Sie am Ende dieser Studieninformation alphabetisch aufgeführt sehen.

Neurodermitis gehört zu den häufigsten chronischen Hauterkrankungen und ist vor allem aufgrund des Juckreizes mit einer erheblich beeinträchtigten Lebensqualität für Patient und Familie verbunden. Die Erkrankung zeigt sich an der Haut unterschiedlich. So können Patienten beispielsweise die klassischen Hauterscheinungen mit Beugeekzemen in den Ellenbeugen und Kniekehlen aufweisen, während sich die Neurodermitis bei anderen Kindern als nummuläre Form zeigt, bei dieser Form kommt es an unterschiedlichen Hautregionen zu münzförmigen Rötungen und Schuppungen, manchmal auch

Universitätsklinikum
Schleswig-Holstein
Anstalt des
öffentlichen Rechts

Vorstandsmitglieder:
Prof. Dr. Jens Scholz
Dipl.-Kfm. Peter Pansegrau
Christa Meyer



Knötchen und Bläschen. Warum Patienten mit Neurodermitis diese unterschiedlichen Formen ausbilden, ist völlig unklar. Die Betreuung der Patienten lehrt auch, dass die Ansprechraten auf Behandlungsmaßnahmen unterschiedlich sind.

Mit dieser Studie möchten wir diese beiden Formen der Neurodermitis hinsichtlich der folgenden Aspekte vergleichen: Anamnese, klinisches Bild, immunologische Parameter im Blut, Molekulargenetik im Blut, Hautbarriere und Mikrobiom des Darmes. Diese werden im Folgenden näher erklärt.

Anamnese

Hier interessieren wir uns v.a. für folgende Fragen: Zu welchem Zeitpunkt zeigten sich erstmals die Beugeneckzeme, zu welchem Zeitpunkt die nummulären Ekzeme? Unterscheiden sich die Formen im Vorliegen weiterer mit der Neurodermitis häufig zusammen auftretender Erkrankungen wie Asthma, Heuschnupfen und Nahrungsmittelallergien?

Klinisches Bild

Gibt es Unterschiede in der Schwere der Erkrankung, der Intensität des Juckreizes?

Immunologische Parameter im Blut

Im Blut kann man das Immunglobulin E bestimmen, das eine allgemeine Allergieneigung anzeigt. Zudem lassen sich Antikörper gegen Nahrungsmittelallergene (wie beispielsweise Nüsse oder Kuhmilch) und Allergene, die sich in der Luft befinden (Beispiele: Pollen, Hausstaubmilben), nachweisen. Außerdem gibt es hormonähnliche Substanzen, die von unterschiedlichen Zellen freigesetzt werden und erheblich zur Hautentzündung beitragen, zu diesen gehören u.a. Tumor Nekrose Faktor (TNF)- α und das Interleukin (IL)-4.

Molekulargenetik im Blut

Bisher wurden viele Gene gefunden, die beim Krankheitsbild der Neurodermitis eine Rolle spielen. Das wichtigste Gen ist das Filaggrin-Gen, das beim Aufbau einer funktionsfähigen Hautbarriere eine bedeutsame Rolle spielt. Vergleicht man Neurodermitis-Patienten mit Kontrollen, so zeigen die Neurodermitiker statistisch signifikant häufiger einen *Filaggrin*-Gendefekt. Ob es Unterschiede gibt zwischen den beiden zu untersuchenden Formen ist nicht bekannt.

Die Hautbarriere

Eine Störung der Hautbarriere ist bei der Neurodermitis bekannt. Der *Filaggrin*defekt, der oben schon

erwähnt wurde, erhöht das Risiko für die Entwicklung einer Neurodermitis um den Faktor 3. Diese Unfähigkeit der Hornschicht, eine funktionstüchtige Barriere aufzubauen, erleichtert den Umweltstoffen, unter anderem den Allergenen von Pollen, Katzenhaaren

und Hausstaubmilben den Eintritt in die Haut. Im weiteren Verlauf kommt es dann zu den typischen Entzündungen der Haut.

Einen gewissen Anhalt für die Hornschichtbarrierefunktion bietet die Messung der Hautfeuchtigkeit und des transepidermalen Wasserverlustes (Wasserverlust über die Haut).

Diese Messungen, die keinen operativen Eingriff mit Entnahme von der gesamten Haut erfordern, sind jedoch nicht so genau und deshalb nicht so zuverlässig. Die zuverlässigsten Ergebnisse zur Funktion der Hautbarriere sind durch elektronenmikroskopische Untersuchungen zu gewinnen, die jedoch bisher immer einen invasiven Eingriff erforderten (nach Spritzen eines örtlichen Betäubungsmittels wird mittels rundem Messer, auch als Stanze bezeichnet, ein Stück Haut herausgeschnitten).

Seit einigen Jahren gibt es für diese elektronenmikroskopischen Untersuchungen eine nicht-invasive Methode (Lipid barrier visualisation, *Hornschichtabrissmethode*), die im Labor der „Microscopy Services Dähnhardt GmbH“ entwickelt wurde. Erfreulicherweise ist die Qualität der elektronenmikroskopischen Darstellung mit der oben beschriebenen invasiven Methode vergleichbar. Dadurch, dass bei der neuen Methode lediglich Hornhautabrisse entnommen werden, sind Narbenbildungen nicht zu befürchten und Betäubungsmittel nicht erforderlich. Insofern hat die neue Methode viele Vorteile, zumal die Durchführung dieser Methode auch an Kindern keine Probleme darstellt.

Mikrobiom des Darmes und der Haut (Gesamtheit aller den Menschen besiedelnden Mikroorganismen im Darm und in der Haut)

Die Mikrobiomforschung ist erst in den Anfängen; jedoch wird eine gestörte Darmflora mit chronisch entzündlichen Erkrankungen in Verbindung gebracht. Die ersten Forschungsergebnisse zeigen, dass eine geringe Vielfalt des Mikrobioms mit der Schwere chronisch entzündlicher Erkrankungen wie der Neurodermitis korreliert, mit anderen Worten: Sind im Darm wenig unterschiedliche Bakterien vorhanden, so ist das für den Menschen eher ungünstig und mit Entzündungsneigung beispielsweise im Darm oder in der Haut verbunden; gibt es hingegen eine große Vielfalt von Bakterien, so wirkt sich dieses als entzündungshemmend aus .

An der Stuhlprobe Ihres Kindes führen wir molekulargenetische und biochemische Untersuchungen durch. Die Darmflora ist ein wichtiger Bestandteil des menschlichen Organismus und ihre Zusammensetzung verändert sich im erkrankten Individuum. Mit der Bereitstellung dieser Probe helfen Sie uns, bestimmte Merkmale der Darmflora und diagnostische Marker im Hinblick auf die Ursachen entzündlicher Erkrankungen wie auch einer möglichen Früherkennung dieser Erkrankungen zu untersuchen. Ebenso möchten wir die Hautflora untersuchen, die bei der Neurodermitis ebenfalls eine große Rolle spielt. Das erfordert lediglich einen Hautabstrich mittels sterilen Watteträgers.

Zusammenfassend sollen in der jetzt geplanten Studie der Schweregrad der Neurodermitis, die Intensität des Juckreizes, immunologische und genetische Parameter im Blut, die Hautfeuchtigkeit, der Wasserverlust über die Haut, elektronenmikroskopische Aufnahmen sowie das Mikrobiom im Stuhl und auf der Haut bei unterschiedlichen Formen der Neurodermitis (klassische Form mit Beugeneckzemen, münzförmige Form) im Vergleich zu Kindern ohne Neurodermitis untersucht werden.

Genauer Ablauf der Studie:

In die Studie werden 10 Kinder mit der münzförmigen Form und 10 Kinder mit der klassischen Form (Befall von Ellenbeugen und Kniekehlen) der Neurodermitis, jeweils im Alter von 1-10 Jahren, sowie 10 Kontrollen (Kinder von 1-10 Jahren ohne Neurodermitis) eingeschlossen.

Im Rahmen der Studie ist ein Untersuchungstermin vorgesehen, der insgesamt eine Stunde dauern wird.

Nach Erhebung der *Anamnese* sowie Bestimmung der *Lebensqualität* mittels standardisiertem Fragebogen werden der *Schweregrad der Neurodermitis* anhand einer Formel und die *Intensität des Juckreizes* anhand einer visuellen Analogskala (auf einer horizontalen Linie von 0=kein Juckreiz bis 10=stärkster Juckreiz wird das subjektive Empfinden des Juckreizes festgelegt) ermittelt. Es erfolgt eine *Blutabnahme* (zuvor wird ein Lokalanästhetikum-haltiges Pflaster benutzt, „EMLA-Pflaster“) zur Untersuchung der immunologischen Parameter (Parameter, die eine Allergieneigung anzeigen wie beispielsweise das Gesamt IgE) und des *Filaggrin*-Gens (insgesamt werden 8 ml abgenommen). Viele dieser Blutparameter erfolgen im Rahmen der Routine, eine zusätzliche Blutabnahme ist nicht erforderlich, da weitere zu untersuchende Faktoren auch aus dieser Blutprobe vorgenommen werden können.

Die *Hautfeuchtigkeit* und der *Wasserverlust über die Haut* (TEWL) werden mittels Corneometer (Fa. Courage & Khazsaka) gemessen. Hierbei handelt es sich um eine nicht-invasive Standardmethode in der Dermatologie.

Bei der *Hornschichtabrissmethode* (Lipid Barrier Visualisation) werden die Hornzellen (nur Hornzellen) mittels eines Klebstoffes (Ethylcyanoacrylat) entnommen. Diese Zellen werden für die Untersuchung im Elektronenmikroskop aufbereitet und anschließend beurteilt. Der Klebstoff wird auf einen Träger (Objektträger) aufgetragen und anschließend auf die zu untersuchende Hautstelle aufgelegt und leicht angedrückt, um eventuell Luftblasen zu vermeiden. Nach zwei bis drei Minuten wird der Objektträger gleichmäßig von der Haut abgezogen. Dabei haften die Zellen aus der Hornschicht auf dem Träger. Dieser Ablauf wird insgesamt bis zu dreimal am gleichen Hautareal wiederholt. Da wir vom Studienteam untereinander diese Methode auch angewandt haben, lässt sich sagen, dass das Abreißen eines Pflasters wesentlich schmerzhafter ist. Diese *Hornschichtabrissmethode* ist eher mit dem Abreißen eines Tesafilmstreifens von der Haut zu vergleichen.

Die Träger werden anschließend zusammen mit den anhaftenden Hornzellen fixiert und für die elektronenmikroskopische Untersuchung in Kunstharz eingebettet.

Von den eingebetteten Proben werden Ultradünnschnitte angefertigt und diese anschließend analysiert.

Abschließend folgt noch der oben beschriebene *Hautabstrich* mittels Wattestäbchen zur Bestimmung des *Mikrobioms* der Haut.

Die *Stuhlprobe* zur Untersuchung der Darmflora wird möglichst schon zu Hause vorbereitet und dann zum Untersuchungstermin mitgebracht.

Datenschutz

Alle Angaben zu den Untersuchungsergebnissen Ihres Kindes werden pseudonymisiert (das bedeutet so verschlüsselt, dass eine Zuordnung lediglich unter Zuhilfenahme eines Schlüssels möglich ist) dokumentiert. Daten und Identifikationsmerkmale werden getrennt aufbewahrt. Die Eingabe der Daten in den PC und die statistische Auswertung erfolgt anonymisiert, das bedeutet, dass eine Zuordnung zu Personen überhaupt nicht mehr möglich ist.

Die Ergebnisse der Untersuchung sollen veröffentlicht werden. Hierfür werden lediglich die anonymisierten Daten (somit ist eine Zuordnung zu einer Person nicht mehr möglich) benutzt.

Mögliche Komplikationen und/oder Risiken

Es erfolgen bis auf die Blutabnahmen **keine invasiven Maßnahmen wie beispielsweise eine Hautbiopsie**, bei der eine Operation notwendig wäre. Die Blutabnahme ist mit den seltenen Risiken von Nachblutungen, Infektionen sowie Nerven- und Gefäßverletzungen behaftet. Bei den Hornschicht-Hautabrissen sind diskrete Hautreizungen (leichte Rötungen, Entfernung von Schuppen) zu erwarten. Falls diese wider Erwarten stärker ausfallen sollten, wird die Haut entsprechend mit Cremes behandelt (je nach Befund wird lediglich eine Pflegecreme oder Cremes, die Kortison oder ein Antibiotikum enthalten, eingesetzt).

Welchen Nutzen haben Sie bzw. hat Ihr Kind von der Teilnahme an der Studie?

Der erwartete Nutzen besteht darin, dass bei den Patienten ein aktueller Hautstatus einschließlich der Qualität der Hautbarriere erhoben wird. Die Messungen der Hautfeuchte und des transepidermalen Wasserverlustes sowie die elektronenmikroskopische Untersuchung der Hautbarriere zählen zur Standarddiagnostik, die hauptsächlich im Rahmen von Studien und weniger im täglichen Praxisalltag durchgeführt werden. Daraus ergibt sich eine für den Patienten optimale Behandlung, die den Ergebnissen dieser Messungen angepasst werden.

Sie erhalten eine Aufwandsentschädigung von 50 Euro. Wir haben für Sie eine Wege- und Unfallversicherung abgeschlossen.

Sollten Sie noch weitere Fragen haben (jetzt oder auch im Verlauf der Studie), können Sie sich gern telefonisch an uns wenden.

Studienleitung:

Prof. Dr. med. R. Fölster-Holst

Dermatologie, Venerologie und Allergologie, UKSH, Campus Kiel Schittenhelmstr. 7, 24105 Kiel

Tel: 0431-597-1596; Fax: 0431-597-5349

E-mail: rfoelsterholst@dermatology.uni-kiel.de

Mitarbeiter der Studie:

Frau Dr. F. Thielking, Assistenzärztin

Dermatologie, Venerologie und Allergologie, UKSH, Campus Kiel Schittenhelmstr. 7, 24105 Kiel

Tel: 0431-597-1579; Fax: 0431-597-1610

Frau A. Rosenthal, Assistenzärztin

Dermatologie, Venerologie und Allergologie, UKSH, Campus Kiel Schittenhelmstr. 7, 24105 Kiel

Tel: 0431-597-1579; Fax: 0431-597-1610

Herr Dr. R. Panzer, Assistenzarzt

Dermatologie, Venerologie und Allergologie, UKSH, Campus Kiel Schittenhelmstr. 7, 24105 Kiel

Tel: 0431-597-1591; Fax: 0431-597-1509

Erklärung der benutzten Fachausdrücke

Atopisch: Die Atopie beinhaltet die Erkrankungen von Neurodermitis, Heuschnupfen, Asthma

Biochemisch: Die Biochemie beschreibt chemische Reaktionen, wie sie in unserem Körper bei jedem ablaufen

Ekzem: Entzündung der Haut, dazu gehört auch die Neurodermitis, die auch als atopisches Ekzem bezeichnet wird

Elektronenmikroskopie: Ein besonderes "Mikroskop", das jedoch wesentlich höhere Auflösungen und damit Vergrößerungen von Objekten, z.B. der Haut abbilden kann als in normales Mikroskop

Epidermale Hautbarriere: In unserer Hornschicht bilden Hornzellen und dazwischenliegende Fette die epidermale Hautbarriere, die unsere Haut schützt vor dem Eindringen von z.B. Allergenen oder Schadstoffen und auch vor einem Wasserverlust

Immunsystem: Ein biologisches Abwehrsystem, das aus Zellen und hormonähnlichen Stoffen besteht und in unterschiedlichen Organen zu finden ist

Klassisches atopisches Ekzem (Neurodermitis): Neurodermitis ist eine juckende Entzündung der Haut, die sich normalerweise am häufigsten im Bereich der Extremitätenbeugen (Ellenbeugen, Kniekehlen) zeigt, das wird auch als klassische Neurodermitis bezeichnet

Molekulargenetik: Genetische Verfahren, die sich mit der Erbinformation befassen, werden schon lange in der Medizin eingesetzt. Diese haben auch zum Verständnis der Neurodermitis beigetragen, bei der genetische- und Umweltfaktoren letztendlich eine bedeutsame Rolle spielen

Anmerkung: Die Eltern der Kinder, die als Kontrollen an der Studie teilnahmen, haben einen äquivalenten Aufklärungsbogen erhalten.

7.3 Einwilligungserklärung der Eltern



UNIVERSITÄTSKLINIKUM Schleswig-Holstein, Campus Kiel
Universitäts-Hautklinik • Arnold-Heller-Straße 3, 24105 Kiel

**UNIVERSITÄTSKLINIKUM
Schleswig-Holstein**
Campus Kiel

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

Neurodermitis-, Kindersprechstunde
→ Frau Prof. Dr. R. Fölster-Holst
Oberärztin der Klinik

Tel.: (0431) 597-1596
Fax: (0431) 597-5349
E-Mail: rfoelsterholst@dermatology.uni-kiel.de
Internet: www.dermatology.uni-kiel.de

Titel der Studie:

Vergleich des klassischen atopischen Ekzems (Beugenekzeme) mit der nummulären Form des atopischen Ekzems im Kindesalter hinsichtlich der Anamnese, der Klinik, des Immunsystems, der Molekulargenetik, der epidermalen Barriere und des Mikrobioms des Darmes

Einwilligungserklärung für Eltern betroffener Patienten

Ich habe eine schriftliche Information zur vorgesehenen Untersuchung erhalten und ausreichend Zeit gehabt, diese durchzulesen. Darüber hinaus wurde ich von einem Mitglied des Studienteams über die Bedeutung der vorgesehenen Untersuchung aufgeklärt.

Alle meine Fragen wurden in verständlicher Weise beantwortet. Ich habe im Moment keine weiteren Fragen. Ich weiß, dass ich jederzeit Fragen stellen kann, auch während und nach dieser Untersuchung.

Ich erkläre mein freiwilliges Einverständnis zur Teilnahme an der Untersuchung. Mir ist bekannt, dass ich jederzeit mein Einverständnis widerrufen kann und mir keine Nachteile entstehen. Ich bin mit dem im Rahmen der Untersuchung erfolgten Aufzeichnungen der Daten meines Kindes einverstanden.

Universitätsklinikum
Schleswig-Holstein
Anstalt des
öffentlichen Rechts

Vorstandsmitglieder:
Prof. Dr. Jens Scholz
Dipl.-Kfm. Peter Pansegrau
Christa Meyer



Ebenso erkläre ich mich damit einverstanden, dass die Daten in anonymisierter Form zur Datenverarbeitung und wissenschaftlichen Auswertung an autorisierte Fachkräfte weitergegeben werden. Schließlich erkläre ich auch mein Einverständnis zur wissenschaftlichen Veröffentlichung der Forschungsergebnisse unter Beachtung der datenschutzrechtlichen Bestimmungen.

Ort, Datum

Unterschrift der Mutter

Ort, Datum

Unterschrift des Vaters

Ort, Datum

Unterschrift der/des Erziehungsberechtigten

Ort, Datum

Unterschrift des betreuenden Arztes

UNIVERSITÄTSKLINIKUM Schleswig-Holstein, Campus Kiel,
Klinik für Dermatologie, Allergologie und Venerologie

Anmerkung: Die Eltern der Kinder, die als Kontrollen an der Studie teilnahmen, haben eine äquivalente Einwilligungserklärung erhalten.

7.4 SCORAD

SCORAD

Europäische Experten-Gruppe für Atopische Dermatitis

Patient: Name/Vorname	Geburtsdatum	Besuchsdatum																				
Eingesetztes topisches Steroid	Menge/Monat	Anzahl der Erytheme/Monat																				
<p>Die Zahlen in Klammern gelten für Kinder unter zwei Jahren.</p>																						
<p>A: Ausmaß</p> <p>Bitte geben Sie die Summe der betroffenen Hautareale an. </p>																						
<p>B: Intensität</p> <p>Bemessungswerte</p> <p>Angaben zur Intensität (üblicherweise typische Stellen)</p> <table border="0" style="width: 100%;"> <tr> <td style="width: 25%;">0 = keine</td> <td style="width: 25%;">1 = leicht</td> <td style="width: 25%;">2 = mäßig</td> <td style="width: 25%;">3 = stark</td> </tr> </table> <table border="0" style="width: 100%;"> <thead> <tr> <th style="width: 25%;">Kriterien</th> <th style="width: 25%;">Intensität</th> <th style="width: 25%;">Kriterien</th> <th style="width: 25%;">Intensität</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Erytheme</td> <td></td> <td>Exkoration</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Ödem/Papelbildung</td> <td></td> <td>Lichenifikation</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Nässen/Krustenbildung</td> <td></td> <td>Trockenheit</td> <td></td> </tr> </tbody> </table> <p><small>Die Hauttrockenheit wird an nicht betroffenen Stellen bewertet.</small></p>			0 = keine	1 = leicht	2 = mäßig	3 = stark	Kriterien	Intensität	Kriterien	Intensität	Erytheme		Exkoration		Ödem/Papelbildung		Lichenifikation		Nässen/Krustenbildung		Trockenheit	
0 = keine	1 = leicht	2 = mäßig	3 = stark																			
Kriterien	Intensität	Kriterien	Intensität																			
Erytheme		Exkoration																				
Ödem/Papelbildung		Lichenifikation																				
Nässen/Krustenbildung		Trockenheit																				
<p>C: Subjektive Symptome</p> <p>Pruritus und Schlaflosigkeit </p>		<p>SCORAD A/5+7B/2+C </p>																				
<p>Visuelle Analog-Skala (Durchschnitt für die letzten drei Tage oder Nächte)</p> <p> 0 10</p> <p>Pruritus (0–10)</p> <p> 0 10</p> <p>Schlaflosigkeit (0–10)</p>																						
Behandlung	Anmerkungen																					

Anmerkung: heruntergeladen am 18.04.2020 von www.gpau.de

7.5 Lebensqualitätsfragebögen

FRAGEBOGEN ZUR LEBENSQUALITÄT BEI KLEINKINDERN MIT EKZEM

Dieser Fragebogen soll dabei helfen, mehr über das Ekzem Ihres Kindes zu erfahren. Alle Fragen beziehen sich NUR auf die LETZTE WOCHE. Bitte beantworten Sie jede Frage.

Patienten-Nr:	Name:
Diagnose:	Adresse:
Alter:	
Datum der Beurteilung (tt/mm/jj):	IDQOL Score:

Schwere des Ekzems

Wie schwer trat das Ekzem Ihres Kindes in der letzten Woche nach Ihrer Einschätzung auf, d.h. wie rot, schuppig, entzündet oder ausgedehnt war es?

- Äusserst schwer
- Schwer
- Durchschnittlich
- Ziemlich leicht
- Kein Ekzem vorhanden

Fragebogen zur Lebensqualität

- Wie oft hat sich Ihr Kind in der letzten Woche **gekratzt**?
 - Ständig
 - Häufig
 - Manchmal
 - Überhaupt nicht
- Wie war die **Laune** Ihres Kindes in der letzten Woche?
 - Hat ständig geweint, äusserst schwierig
 - Sehr quengelig
 - Ein bisschen quengelig
 - Glücklich
- Wie **lange** dauerte es letzte Woche im Durchschnitt, **bis Ihr Kind abends eingeschlafen war**?
 - Mehr als 2 Std.
 - 1 – 2 Std.
 - 15 min. – 1 Std.
 - 0 – 15 min.
- Wie **lange** war in der letzten Woche der **Schlaf** Ihres Kindes im Durchschnitt jede Nacht **insgesamt gestört**?
 - 5 Std. oder mehr
 - 3 – 4 Std.
 - 1 – 2 Std.
 - Weniger als 1 Std.

5. Hat das Ekzem Ihr Kind in der letzten Woche beim **Spielen oder Planschen** gestört oder es daran gehindert?
- Sehr
Ziemlich
Ein bisschen
Überhaupt nicht
6. Hat das Ekzem Ihrem Kind die **Teilnahme** oder die **Freude an anderen Familienaktivitäten** erschwert oder unmöglich gemacht?
- Sehr
Ziemlich
Ein bisschen
Überhaupt nicht
7. Gab es in der letzten Woche wegen des Ekzems mit Ihrem Kind Probleme bei den **Mahlzeiten**?
- Sehr
Ziemlich
Ein bisschen
Überhaupt nicht
8. Gab es in der letzten Woche wegen der **Behandlung des Ekzems** Probleme mit Ihrem Kind?
- Sehr
Ziemlich
Ein bisschen
Überhaupt nicht
9. Hat das Ekzem Ihres Kindes in der letzten Woche dazu geführt, dass das **An-und Ausziehen** für das Kind **unangenehm** war?
- Sehr
Ziemlich
Ein bisschen
Überhaupt nicht
10. Gab es in der letzten Woche wegen des Ekzems Ihres Kindes Probleme beim täglichen Bad?
- Sehr
Ziemlich
Ein bisschen
Überhaupt nicht

Bitte überprüfen Sie, ob Sie alle Fragen beantwortet haben.

© M.S. Lewis-Jones, A.Y. Finlay, Oktober 1995. Vervielfältigung ohne Genehmigung der Autoren untersagt.

DERMATOLOGISCHER LEBENSQUALITÄTSFRAGEBOGEN FÜR KINDER (5 bis 16 Jahre)

Zentrum-Nr.:

Name:

Alter:



Adresse:

Diagnose:

Datum:

CDLQI
SCORE:

Mit diesem Fragebogen wollen wir herausfinden, wie sehr dich dein Hautproblem IN DER LETZTEN WOCHE gestört hat. Bitte kreuze ☒ zu jeder Frage nur ein Kästchen an.

- | | | | | |
|-----|---|--|--|--|
| 1. | Wie sehr hat deine Haut in der letzten Woche gejuckt , war wund oder hat weh getan? | Sehr
Ziemlich
Nur ein bisschen
Überhaupt nicht | <input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> | |
| 2. | Wie verlegen oder gehemmt , durcheinander oder traurig wegen deiner Haut warst du in der letzten Woche? | Sehr
Ziemlich
Nur ein bisschen
Überhaupt nicht | <input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> | |
| 3. | Wie sehr hat dein Hautproblem in der letzten Woche deine Freundschaften gestört? | Sehr
Ziemlich
Nur ein bisschen
Überhaupt nicht | <input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> | |
| 4. | Wie häufig hast du dich in der letzten Woche wegen deines Hautproblems umgezogen oder andere oder besondere Kleidung/Schuhe getragen? | Sehr häufig
Ziemlich häufig
Gelegentlich
Überhaupt nicht | <input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> | |
| 5. | Wie sehr hat dich dein Hautproblem in der letzten Woche beim Spielen , bei deinen Hobbys oder wenn du draußen etwas unternommen hast gestört oder dich daran gehindert? | Sehr
Ziemlich
Nur ein bisschen
Überhaupt nicht | <input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> | |
| 6. | Wie häufig hast du es in der letzten Woche wegen deines Hautproblems vermieden, zum Schwimmen oder einem anderen Sport zu gehen? | Sehr häufig
Ziemlich häufig
Gelegentlich
Überhaupt nicht | <input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> | |
| 7. | War die <u>letzte Woche</u> in der Schulzeit?  | Wenn in der Schulzeit: Wie sehr hat dein Hautproblem in der letzten Woche deine Mitarbeit in der Schule gestört? | Ich konnte deswegen nicht zur Schule
Sehr
Ziemlich
Nur ein bisschen
Überhaupt nicht | <input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> |
| | ODER | | | |
| | in der Ferienzeit?  | Wenn in den Ferien: Wie sehr hat dein Hautproblem in der letzten Woche deinen Spaß an den Ferien gestört? | Sehr
Ziemlich
Nur ein bisschen
Überhaupt nicht | <input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> |
| 8. | Wie sehr hat dir deine Haut in der letzten Woche Probleme gemacht, weil andere dir Schimpfnamen zugerufen, dich verspottet , dich geärgert , dir Fragen gestellt oder dich gemieden haben? | Sehr
Ziemlich
Nur ein bisschen
Überhaupt nicht | <input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> | |
| 9. | Wie sehr hat dich dein Hautproblem in der letzten Woche beim Schlafen gestört? | Sehr
Ziemlich
Nur ein bisschen
Überhaupt nicht | <input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> | |
| 10. | Wie sehr hat die Behandlung deiner Haut dir in der letzten Woche Probleme gemacht? | Sehr
Ziemlich
Nur ein bisschen
Überhaupt nicht | <input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> | |

Sieh bitte nach, ob du **JEDE** Frage beantwortet hast. **VIELEN DANK.**

©M.S. Lewis-Jones, A.Y. Finlay, Mai 1993. Vervielfältigung ohne Genehmigung der Autoren untersagt.

Dermatologie-Lebensqualitätsindex für Familien (FDLQI)

Name:

FDLQI-Ergebnis

Beziehung zu dem Patienten/der Patientin:

Diagnose des Patienten/

Datum:

der Patientin (falls bekannt):

- Die Fragen beziehen sich auf die Auswirkung der Hautkrankheit Ihres/Ihrer Angehörigen bzw. Ihres Partners/Ihrer Partnerin auf Ihre Lebensqualität in den letzten 4 Wochen.
- Bitte lesen Sie die Fragen sorgfältig durch und kreuzen Sie bei jeder Frage ein Kästchen an.

1. Wie viel emotionalen Stress hat die Hautkrankheit Ihres/Ihrer Angehörigen bzw. Ihres Partners/Ihrer Partnerin in den letzten 4 Wochen bei Ihnen ausgelöst (z. B. Sorgen, Depression, Scham, Frustration)?

Überhaupt keinen/nicht relevant Ein wenig Ziemlich viel Sehr viel

2. Wie sehr hat sich die Hautkrankheit Ihres/Ihrer Angehörigen bzw. Ihres Partners/Ihrer Partnerin in den letzten 4 Wochen auf Ihr körperliches Befinden ausgewirkt (z. B. Müdigkeit, Erschöpfung, hat zu schlechter Gesundheit beigetragen, Störungen des Schlafes/der Ruhephasen)?

Überhaupt nicht/nicht relevant Ein wenig Ziemlich Sehr stark

3. Wie sehr hat sich die Hautkrankheit Ihres/Ihrer Angehörigen bzw. Ihres Partners/Ihrer Partnerin in den letzten 4 Wochen auf Ihre persönliche Beziehung zu ihm/ihr oder zu anderen Menschen ausgewirkt?

Überhaupt nicht/nicht relevant Ein wenig Ziemlich Sehr stark

4. Inwieweit hatten Sie in den letzten 4 Wochen Probleme mit der Reaktion anderer Menschen auf die Hautkrankheit Ihres/Ihrer Angehörigen bzw. Ihres Partners/Ihrer Partnerin (z. B. Mobbing, Anstarren, Notwendigkeit, die Hautkrankheit anderen gegenüber erklären zu müssen)?

Überhaupt nicht/nicht relevant Ein wenig Ziemlich Sehr stark

5. Wie sehr hat sich die Hautkrankheit Ihres/Ihrer Angehörigen bzw. Ihres Partners/Ihrer Partnerin in den letzten 4 Wochen auf Ihr soziales Leben ausgewirkt (z. B. Ausgehen, Menschen besuchen oder einladen, unter Leute gehen)?

Überhaupt nicht/nicht relevant Ein wenig Ziemlich Sehr stark

(Bitte umblättern)

6. Wie sehr hat sich die Hautkrankheit Ihres/Ihrer Angehörigen bzw. Ihres Partners/Ihrer Partnerin in den letzten 4 Wochen auf Ihre Freizeitaktivitäten ausgewirkt (z. B. Urlaub, persönliche Hobbys, Fitnessstudio, Sport, Schwimmen, Fernsehen)?

Überhaupt nicht/nicht relevant Ein wenig Ziemlich Sehr stark

7. Wieviel Zeit haben Sie in den letzten 4 Wochen darauf verwendet, sich um Ihren/Ihre Angehörige bzw. Ihren Partner/Ihre Partnerin zu kümmern (z. B. Cremes auftragen, Medizin verabreichen oder Pflege der Haut)?

Überhaupt keine/nicht relevant Ein wenig Ziemlich viel Sehr viel

8. Wie viel zusätzliche Hausarbeit hatten Sie in den letzten 4 Wochen aufgrund der Hautkrankheit Ihres/Ihrer Angehörigen bzw. Ihres Partners/Ihrer Partnerin (z. B. Saubermachen, Staubsaugen, Waschen, Kochen)?

Überhaupt keine/nicht relevant Ein wenig Ziemlich viel Sehr viel

9. Wie sehr hat sich die Hautkrankheit Ihres/Ihrer Angehörigen bzw. Ihres Partners/Ihrer Partnerin in den letzten 4 Wochen auf Ihre Arbeit bzw. Ihr Studium ausgewirkt (z. B. dass Sie sich freinehmen mussten, nicht arbeiten konnten, weniger Arbeitsstunden, Probleme mit den Arbeitskollegen hatten)?

Überhaupt nicht/nicht relevant Ein wenig Ziemlich Sehr stark

10. Inwieweit hat die Hautkrankheit Ihres/Ihrer Angehörigen bzw. Ihres Partners/Ihrer Partnerin in den letzten 4 Wochen zu einem Anstieg Ihrer üblichen Haushaltsausgaben geführt (z. B. Fahrtkosten, Kauf spezieller Produkte wie Cremes und Kosmetika)?

Überhaupt nicht/nicht relevant Ein wenig Ziemlich Sehr stark

Vielen Dank für das Ausfüllen dieses Fragebogens.

7.6 Mikrobiom des Darmes

Tabelle 5 Alle im Darm nachgewiesenen Bakterienstämme und -gattungen bei den Probanden mit nummulärem atopischem Ekzem (NAE), klassischem atopischem Ekzem (KAE) und gesunden Kontrollen, ihre relativen Häufigkeiten (Anteil an der Gesamtheit nachgewiesener Stämme und Gattungen) sowie Angaben zur Anzahl der Probanden pro Gruppe, bei der die jeweilige Gattung nachgewiesen wurde. Fett und nicht-kursiv: **Stämme**; fett und kursiv: **Gattungen**; NA = keine Angabe möglich; Fam: Familie; Ord: Ordnung.

	NAE [%] (n = Anzahl)	KAE [%] (n = Anzahl)	Kontrollen [%] (n = Anzahl)
Firmicutes	45,20	39,96	35,83
<i>Faecalibacterium</i>	5,00 (n = 5/5)	6,67 (n = 10/10)	3,56 (n = 8/8)
<i>Ruminococcus</i>	0,84 (n = 4/5)	1,72 (n = 10/10)	1,01 (n = 7/8)
<i>Oscillibacter</i>	0,76 (n = 4/5)	1,55 (n = 7/10)	1,95 (n = 7/8)
<i>Clostridium IV</i>	1,64 (n = 3/5)	0,58 (n = 7/10)	0,50 (n = 5/8)
NA (Fam: <i>Ruminococcaceae</i>)	8,78 (n = 5/5)	4,68 (n = 9/10)	5,06 (n = 8/8)
<i>Lachnospiracea inc. sed.</i>	1,58 (n = 5/5)	2,76 (n = 10/10)	2,29 (n = 7/8)
<i>Roseburia</i>	5,14 (n = 4/5)	2,01 (n = 10/10)	1,08 (n = 6/8)
<i>Clostridium XIVa</i>	2,38 (n = 4/5)	0,49 (n = 10/10)	1,29 (n = 8/8)
NA (Fam: <i>Lachnospiraceae</i>)	2,18 (n = 5/5)	2,14 (n = 10/10)	2,68 (n = 8/8)
NA (Ord: <i>Clostridiales</i>)	2,78 (n = 5/5)	6,00 (n = 9/10)	4,39 (n = 7/8)
<i>Streptococcus</i>	0,78 (n = 5/5)	1,28 (n = 10/10)	0,66 (n = 6/8)
<i>Dialister</i>	11,06 (n = 5/5)	7,91 (n = 9/10)	9,90 (n = 6/8)
<i>Veillonella</i>	1,22 (n = 3/5)	0,39 (n = 7/10)	0,15 (n = 4/8)
NA (Stamm: <i>Firmicutes</i>)	1,06 (n = 5/5)	1,78 (n = 10/10)	1,31 (n = 8/8)
Bacteroidetes	34,16	42,62	44,56
<i>Bacteroides</i>	23,56 (n = 5/5)	24,14 (n = 10/10)	26,13 (n = 8/8)
<i>Alistipes</i>	7,68 (n = 5/5)	10,63 (n = 9/10)	9,16 (n = 8/8)
<i>Prevotella</i>	0,02 (n = 1/5)	4,01 (n = 6/10)	3,31 (n = 2/8)
<i>Parabacteroides</i>	0,42 (n = 2/5)	2,26 (n = 8/10)	2,93 (n = 7/8)
<i>Barnesiella</i>	2,02 (n = 2/5)	0,92 (n = 5/10)	2,00 (n = 4/8)
<i>Odoribacter</i>	0,46 (n = 3/5)	0,66 (n = 7/10)	1,03 (n = 7/8)
Proteobacteria	12,76	7,35	9,82
<i>Parasutterella</i>	5,16 (n = 3/5)	1,42 (n = 5/10)	1,70 (n = 5/8)
<i>Sutterella</i>	-	1,27 (n = 6/10)	1,70 (n = 6/8)
<i>Escherichia / Shigella</i>	0,80 (n = 3/5)	1,20 (n = 4/10)	3,63 (n = 4/8)
<i>Haemophilus</i>	6,02 (n = 5/5)	2,54 (n = 8/10)	0,14 (n = 4/8)
NA (Fam: <i>Enterobacteriaceae</i>)	0,78 (n = 4/5)	0,92 (n = 7/10)	2,65 (n = 6/8)
Verrucomicrobia	1,06	1,03	1,03
<i>Akkermansia</i>	1,06 (n = 4/5)	1,03 (n = 8/10)	1,03 (n = 5/8)
NA	1,30	0,67	1,09
NA	1,30 (n = 1/5)	0,67 (n = 7/10)	1,09 (n = 4/8)
Andere	5,52	8,37	7,67

Tabelle 6 Bakteriengattungen mit erhöhten respektive erniedrigten Anteilen im Darmmikrobiom von Probanden mit nummulärer Form (NAE) und mit klassischer Form (KAE) des atopischen Ekzems sowie der Kontrollen; > : Anteil mindestens doppelt so groß, <: Anteil höchstens halb so groß; NA = keine Angabe möglich; Ord: Ordnung.

	Gattung	NAE[%] (n = Anzahl)	KAE[%] (n = Anzahl)	Kontrollen [%] (n = Anzahl)
Anteil NAE > Anteil KAE	<i>Clostridium IV</i>	1,64 (n = 3/5)	0,58 (n = 7/10)	0,50 (n = 5/8)
	<i>Roseburia</i>	5,14 (n = 4/5)	2,01 (n = 10/10)	1,08 (n = 6/8)
	<i>Clostridium XIVa</i>	2,38 (n = 4/5)	0,49 (n = 10/10)	1,29 (n = 8/8)
	<i>Veillonella</i>	1,22 (n = 3/5)	0,39 (n = 7/10)	0,15 (n = 4/8)
	<i>Barnesiella</i>	2,02 (n = 2/5)	0,92 (n = 5/10)	2,00 (n = 4/8)
	<i>Parasutterella</i>	5,16 (n = 3/5)	1,42 (n = 5/10)	1,70 (n = 5/8)
	<i>Haemophilus</i>	6,02 (n = 5/5)	2,54 (n = 8/10)	0,14 (n = 4/8)
Anteil NAE < Anteil KAE	<i>Ruminococcus</i>	0,84 (n = 4/5)	1,72 (n = 10/10)	1,01 (n = 7/8)
	<i>Oscillibacter</i>	0,76 (n = 4/5)	1,55 (n = 7/10)	1,95 (n = 7/8)
	NA (Ord: <i>Clostridiales</i>)	2,78 (n = 5/5)	6,00 (n = 9/10)	4,39 (n = 7/8)
	<i>Prevotella</i>	0,02 (n = 1/5)	4,01 (n = 6/10)	3,31 (n = 2/8)
	<i>Parabacteroides</i>	0,42 (n = 2/5)	2,26 (n = 8/10)	2,93 (n = 7/8)
	<i>Sutterella</i>	-	1,27 (n = 6/10)	1,70 (n = 6/8)

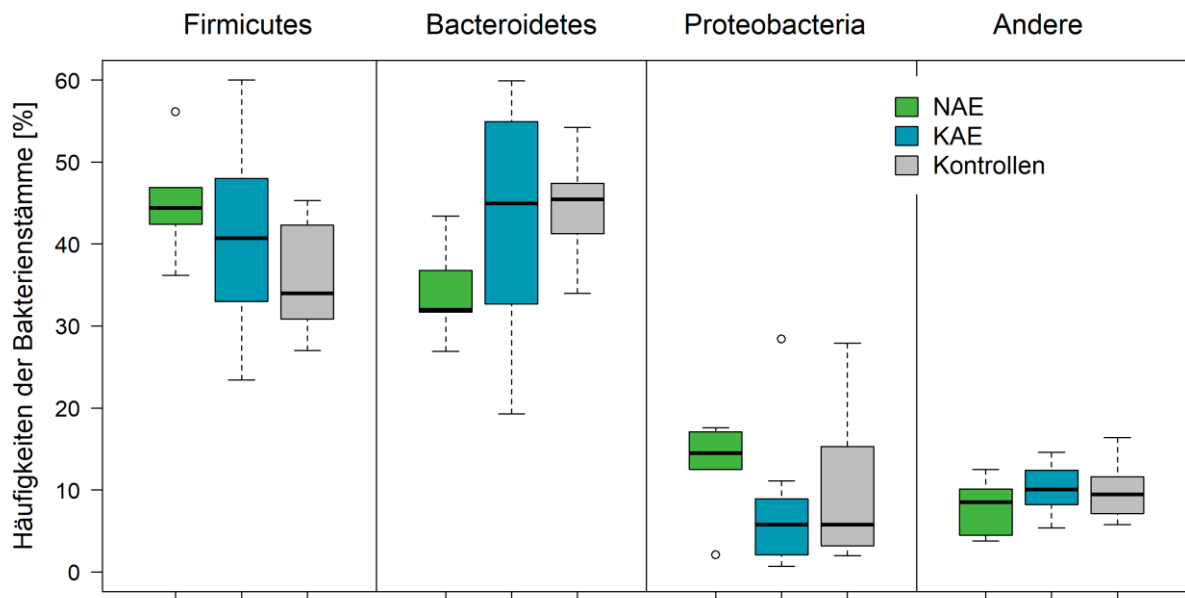


Abbildung 19 Relative Anteile der häufigsten Bakterienstämme an der Gesamtheit nachgewiesener Bakterienstämme im Darmmikrobiom der Probanden mit nummulärer Form (NAE, n = 5) und klassischer Form (KAE, n = 10) des atopischen Ekzems sowie der Kontrollen (n = 8).

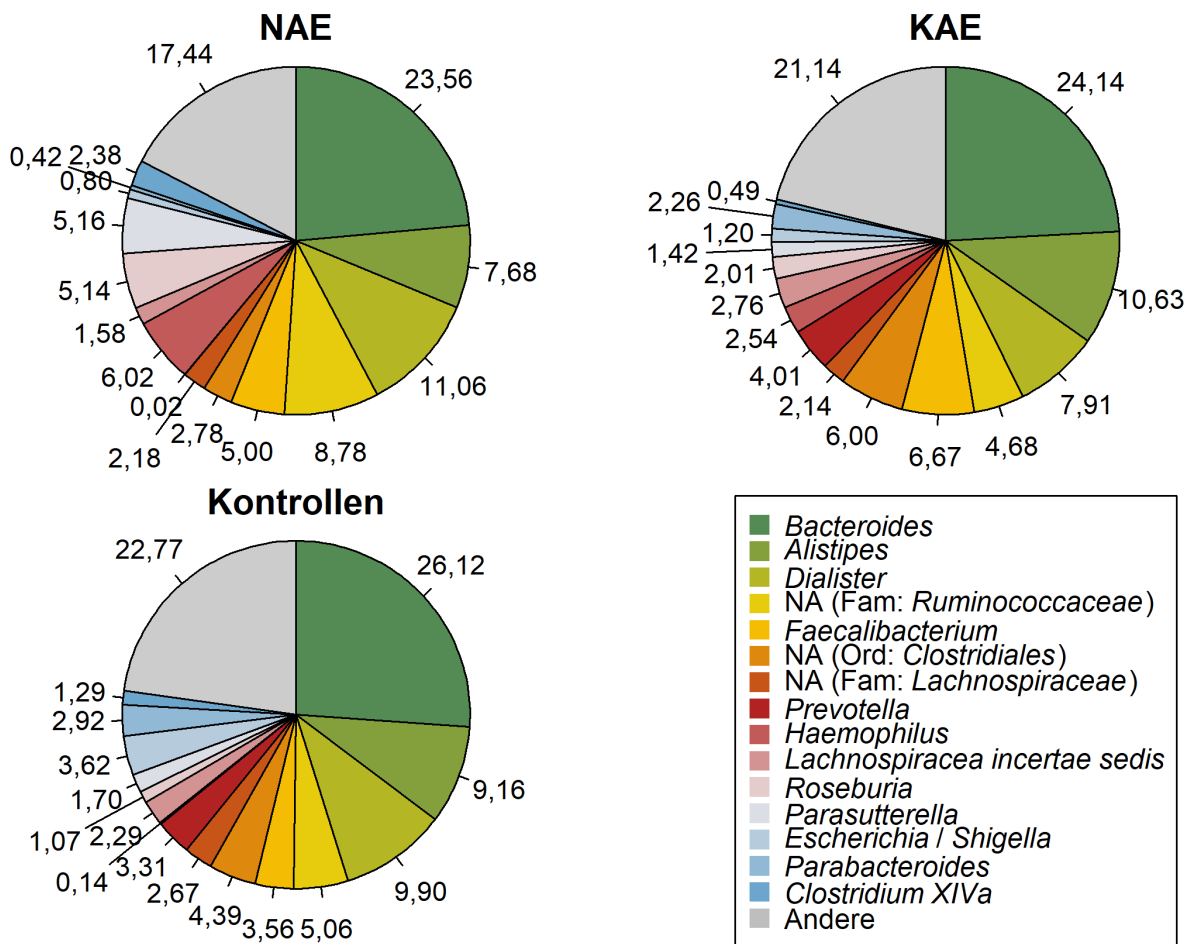


Abbildung 20 Relative Anteile der jeweils zehn häufigsten Bakteriengattungen an der Gesamtheit nachgewiesener Gattungen im Darmmikrobiom der Probanden mit nummulärer Form (NAE, n = 5) und klassischer Form (KAE, n = 10) des atopischen Ekzems sowie der Kontrollen (n = 8); NA = keine Angabe möglich; Fam: Familie; Ord: Ordnung.

Tabelle 7 Verschiedene Studienergebnisse zu erhöhten (>) respektive erniedrigten (<) Anteilen in Bakteriengattungen (je nach Studie unterschiedlich definiert) im Darmmikrobiom bei Patienten mit atopischem Ekzem im Vergleich zu gesunden Kontrollen, Angaben zu Diversität des Darmmikrobioms sowie Alter und Anzahl der Probanden. Mit aufgeführt sind die Ergebnisse der Probanden unserer Studie mit nummulärer Form (NAE) und klassischer Form (KAE) des atopischen Ekzems (> : Anteil mindestens doppelt so groß, < : Anteil höchstens halb so groß). Grün gekennzeichnet sind Gattungen mit Bakterien, die kurzkettige Fettsäuren produzieren.

Studie	Anteil bei AE > Anteil bei Kontrollen	Anteil bei AE < Anteil bei Kontrollen	Diversität bei AE	Alter der Probanden	Anzahl Probanden
Abrahamsson et al. 2012	<i>Enterococcus</i> <i>Peptostreptococcus inc. sed.</i> <i>Eggerthella</i> <i>Coprobacillus</i> <i>Peptoniphilus</i>	<i>Sutterella</i> <i>Fusobacterium</i>	erniedrigt	12 Monate*	AE: 20 Kontrollen: 20
Candela et al. 2012	<i>Enterobacteriaceae</i>	<i>Clostridium IV</i> <i>Faecalibacterium prausnitzii</i> <i>Akkermansia muciniphila</i>	keine Angabe	4 - 14 Jahre	AE: 19 Kontrollen: 12
Nylund et al. 2013	<i>Clostridium XIVa</i> <i>Clostridium IV</i>	keine Angabe	erhöht	keine Angabe	AE: 15 Kontrollen: 19
Song et al. 2016	<i>Faecalibacterium</i> <i>Parabacteroides</i> <i>Ruminococcus</i>	<i>Escherichia/Shigella</i>	kein Unterschied	< 1 Jahr**	AE: 90 Kontrollen: 42
Zheng et al. 2016	<i>Escherichia / Shigella</i> <i>Veillonella</i> <i>Faecalibacterium</i> <i>Lachnospiraceae inc. sed.</i> <i>Clostridium XIVa</i>	<i>Bifidobacterium</i> <i>Megasphaera</i> <i>Haemophilus</i> <i>Streptococcus</i>	kein Unterschied	12 - 13 Monate	AE: 50 Kontrollen: 51
Reddel et al. 2019	<i>Faecalibacterium</i> <i>Oscillospira</i> <i>Bacteroides</i> <i>Parabacteroides</i> <i>Sutterella</i>	<i>Bifidobacterium</i> <i>Blautia</i> <i>Coprococcus</i> <i>Eubacterium</i> <i>Propionibacterium</i>	erniedrigt (Chao 1), Shannon nicht signifikant	0 - 6 Jahre	AE: 19 Kontrollen: 18
NAE-Probanden unserer Studie	<i>Clostridium IV</i> <i>Roseburia</i> <i>Veillonella</i> <i>Parasutterella</i> <i>Haemophilus</i>	<i>Oscillibacter</i> <i>Prevotella</i> <i>Parabacteroides</i> <i>Odoribacter</i> <i>Sutterella</i> <i>Escherichia / Shigella</i> NA (Fam: <i>Enterobacteriaceae</i>)	leicht vermindert (nicht signifikant)	1 - 9 Jahre	AE: 5 Kontrollen: 8
KAE-Probanden unserer Studie	<i>Haemophilus</i> <i>Veillonella</i>	<i>Clostridium XIVa</i> <i>Barnesiella</i> <i>Escherichia / Shigella</i> NA (Fam: <i>Enterobacteriaceae</i>)	kein Unterschied	1 - 10 Jahre	AE: 10 Kontrollen: 8

Legende: *Peptoniphilus: 1 Monat; **Faecalibacterium: auch 1 bis 6 Jahre

7.7 Mikrobiom der Haut

Tabelle 8 Alle auf der Haut nachgewiesenen Bakterienstämme und -gattungen bei den Probanden mit nummulärem atopischem Ekzem (NAE), klassischem atopischem Ekzem (KAE) und gesunden Kontrollen, ihre relativen Häufigkeiten (Anteil an der Gesamtheit nachgewiesener Stämme und Gattungen) sowie Angaben zur Anzahl der Probanden pro Gruppe, bei der die jeweilige Gattung nachgewiesen wurde. Fett und nicht-kursiv: **Stämme**; fett und kursiv: **Gattungen**; NA = keine Angabe möglich; Fam: Familie; Ord: Ordnung.

	NAE läsional [%] (n = Anzahl)	NAE nicht-läsional [%] (n = Anzahl)	KAE läsional [%] (n = Anzahl)	KAE nicht-läsional [%] (n = Anzahl)	Kontrollen [%] (n = Anzahl)
Firmicutes	54,03	57,73	42,92	42,27	43,27
<i>Staphylococcus</i>	10,5 (n = 7/7)	18,76 (n = 6/7)	22,6 (= 10/10)	18,03 (= 8/10)	11,98 (= 6/8)
<i>Streptococcus</i>	12,59 (n = 5/7)	9,16 (n = 6/7)	12,63 (= 10/10)	10,92 (= 8/10)	21,09 (= 6/8)
<i>Anaerococcus</i>	8,33 (n = 4/7)	4,67 (n = 6/7)	3,49 (= 6/10)	0,99 (= 4/10)	2,76 (= 6/8)
NA (Fam: <i>Ruminococcaceae</i>)	1,94 (n = 4/7)	0,2 (n = 3/7)	-	-	0,11 (= 2/8)
<i>Peptoniphilus</i>	4,5 (n = 3/7)	3,03 (n = 5/7)	1,23 (= 6/10)	1,98 (= 5/10)	0,11 (= 2/8)
<i>Ruminococcus</i>	2,66 (n = 2/7)	4,11 (n = 4/7)	-	-	-
<i>Fingoldia</i>	1,52 (n = 4/7)	1,6 (n = 4/7)	1,02 (= 8/10)	2,44 (= 6/10)	0,65 (= 3/8)
<i>Gemella</i>	2,74 (n = 4/7)	1,17 (n = 6/7)	0,99 (= 4/10)	1,38 (= 4/10)	1,01 (= 2/8)
<i>Leuconostoc</i>	-	-	0,18 (= 2/10)	5,21 (= 1/10)	0,1 (= 2/8)
<i>Lactococcus</i>	2,03 (n = 3/7)	4,44 (n = 4/7)	-	-	0,15 (= 1/8)
<i>Granulicatella</i>	2,13 (n = 3/7)	1,13 (n = 2/7)	-	-	1,71 (= 4/8)
<i>Blautia</i>	1,76 (n = 6/7)	1,27 (n = 5/7)	-	-	0,19 (= 1/8)
<i>Clostridium sensu stricto</i>	0,73 (n = 1/7)	2,46 (n = 5/7)	-	-	0,03 (= 1/8)
<i>Dolosigranulum</i>	0,33 (n = 2/7)	1,23 (n = 3/7)	0,78 (= 1/10)	1,32 (= 2/10)	-
<i>Veillonella</i>	1,34 (n = 3/7)	0,43 (n = 3/7)	-	-	0,06 (= 2/8)
<i>Bacillus</i>	-	-	-	-	1,86 (= 3/8)
<i>Aerococcus</i>	-	1,39 (n = 4/7)	-	-	0,3 (= 2/8)
<i>Intestinibacter</i>	0,39 (n = 1/7)	1,37 (n = 2/7)	-	-	-
<i>Terrisporobacter</i>	0,54 (n = 1/7)	1,31 (n = 2/7)	-	-	-
<i>Exiguobacterium</i>	-	-	-	-	1,16 (= 2/8)
Actinobacteria	15,4	19,79	31,97	24,42	18,25
<i>Micrococcus</i>	6,33 (n = 5/7)	6,84 (n = 4/7)	15,01 (= 7/10)	13,14 (= 7/10)	2,89 (= 5/8)
<i>Corynebacterium</i>	1,33 (n = 6/7)	7,7 (n = 7/7)	9,81 (= 10/10)	6,78 (= 8/10)	4,09 (= 6/8)
<i>Rothia</i>	3 (n = 5/7)	1,91 (n = 5/7)	2,34 (= 7/10)	1,75 (= 6/10)	3,28 (= 6/8)
<i>Kocuria</i>	1,21 (n = 4/7)	0,44 (n = 3/7)	2,26 (= 7/10)	1,55 (= 6/10)	4,38 (= 5/8)
<i>Actinomyces</i>	2,69 (n = 4/7)	0,09 (n = 2/7)	1,28 (= 8/10)	0,65 (= 6/10)	0,6 (= 5/8)
NA (Ord: <i>Actinomycetales</i>)	0,84 (n = 7/7)	1,01 (n = 3/7)	1,27 (= 7/10)	0,55 (= 4/10)	0,51 (= 3/8)
<i>Actinomycetospora</i>	-	1,8 (n = 1/7)	-	-	0,05 (= 2/8)
<i>Propionibacterium</i>	-	-	-	-	1,3 (= 2/8)
<i>Brevibacterium</i>	-	-	-	-	1,15 (= 3/8)
Proteobacteria	4,92	0,11	2,96	12,02	9,17
NA (Fam: <i>Moraxellaceae</i>)	-	-	0,8 (= 5/10)	3,25 (= 8/10)	3,29 (= 6/8)
NA (Fam: <i>Rhodobacteraceae</i>)	-	-	0,03 (= 1/10)	4,59 (= 3/10)	0,125 (= 2/8)
<i>Comamonas</i>	-	-	0,13 (= 1/10)	1,26 (= 4/10)	2,53 (= 5/8)
<i>Neisseria</i>	3,33 (n = 1/7)	-	-	-	1,43 (= 5/8)
<i>Pseudomonas</i>	-	-	0,47 (= 4/10)	1,38 (= 3/10)	1,15 (= 7/8)
<i>Lautropia</i>	1,59 (n = 1/7)	0,11 (n = 2/7)	1,31 (= 1/10)	0,1 (= 1/10)	-
<i>Acinetobacter</i>	-	-	0,22 (= 4/10)	1,44 (= 4/10)	0,64 (= 3/8)
Bacteroidetes	1,8	0,39	0,86	1,62	3,64
<i>Bacteroides</i>	1,8 (= 4/7)	0,39 (= 3/7)	0,86 (= 6/10)	1,62 (= 4/10)	0,33 (= 2/8)
<i>Chryseobacterium</i>	-	-	-	-	1,78 (= 5/8)
<i>Flavobacterium</i>	-	-	-	-	1,53 (= 2/8)
Deinococcus-Thermus	-	-	-	-	1,25
<i>Deinococcus</i>	-	-	-	-	1,25 (= 4/8)
Andere	22,75	21,98	21,29	19,67	24,42

Tabelle 9 Gattungen, die nur bei den Probanden mit nummulärer Form (NAE) und klassischer Form (KAE) des atopischen Ekzems und / oder den Kontrollen auf der Haut nachweisbar waren. Die Zuordnung zu den Stämmen ist farblich markiert: *Firmicutes*, *Actinobacteria*, *Proteobacteria*, *Bacteroidetes*, *Deinococcus-Thermus*. NA = keine Angabe möglich; Fam: Familie.

	nur NAE	nur NAE und Kontrollen	nur KAE und Kontrollen	nur NAE und KAE	nur Kontrollen
Gattungen	<i>Ruminococcus</i>	<i>Lactococcus</i>	<i>Leuconostoc</i>	<i>Dolosigranulum</i>	<i>Exiguobacterium</i>
	<i>Intestinibacter</i>	<i>Granulicatella</i>	<i>Comamonas</i>	<i>Lautropia</i>	<i>Propionibacterium</i>
	<i>Terrisporobacter</i>	<i>Blautia</i>	<i>Pseudomonas</i>		<i>Brevibacterium</i>
		<i>Clostridium sensu stricto</i>	<i>Acinetobacter</i>		<i>Chryseobacterium</i>
		<i>Veillonella</i>	NA (Fam: <i>Moraxellaceae</i>)		<i>Flavobacterium</i>
		<i>Aerococcus</i>	NA (Fam: <i>Rhodobacteraceae</i>)		<i>Deinococcus</i>
		NA (Fam: <i>Ruminococcaceae</i>)			
		<i>Actinomycetospira</i>			
		<i>Neisseria</i>			

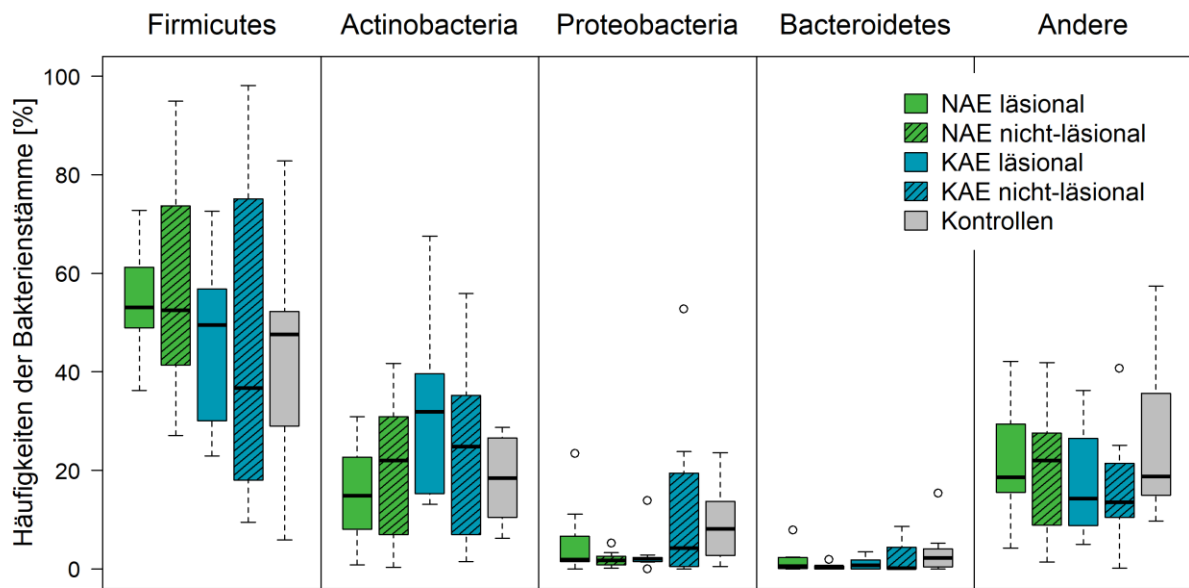


Abbildung 21 Relative Anteile der häufigsten Bakterienstämme an der Gesamtheit nachgewiesener Bakterienstämme im Hautmikrobiom der Probanden mit nummulärer Form (NAE, n = 7) und klassischer Form (KAE, n = 10) des atopischen Ekzems sowie der Kontrollen (n = 8); für NAE und KAE jeweils getrennte Darstellung nach läsional und nicht-läsional.

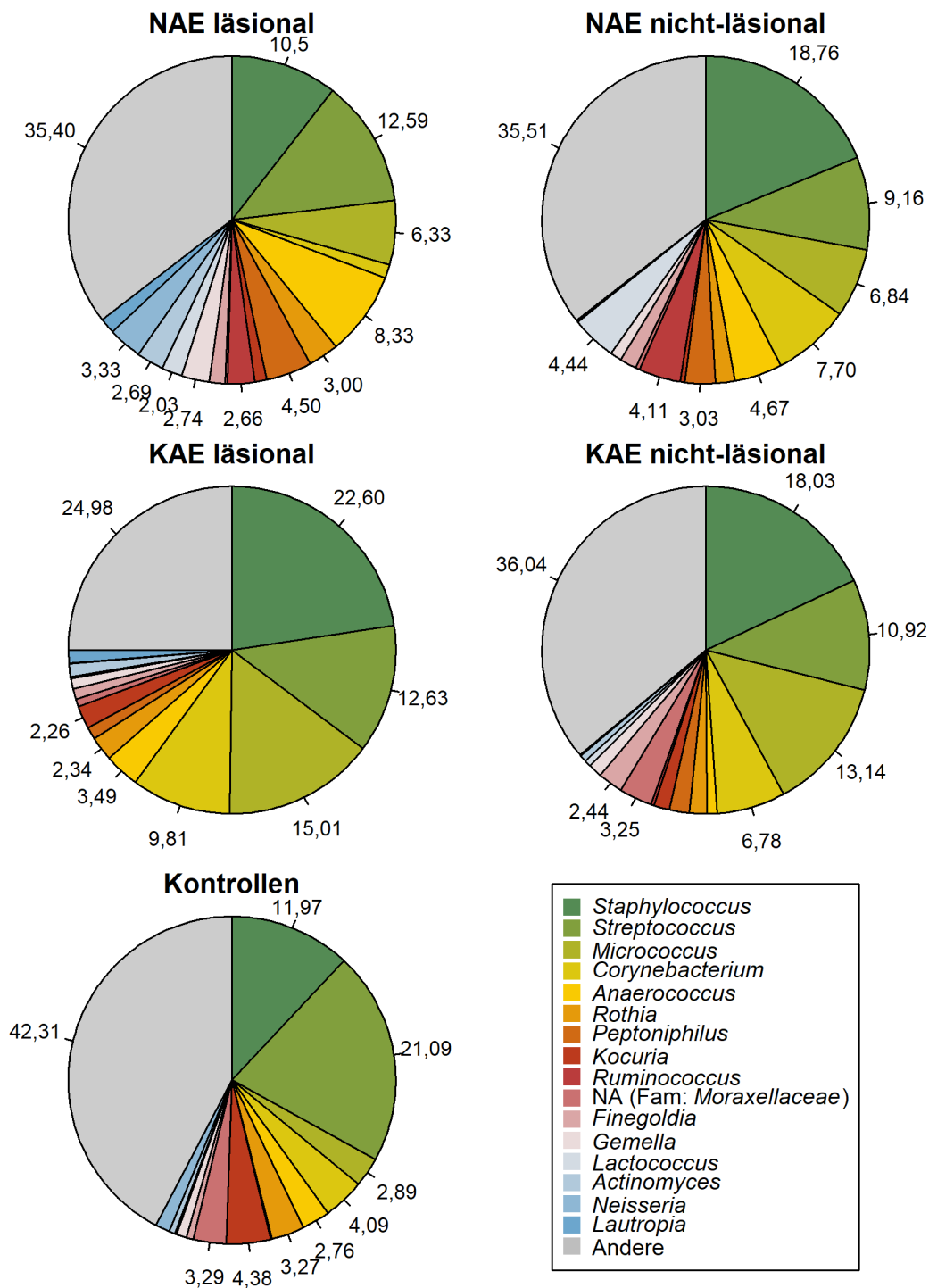


Abbildung 22 Relative Anteile der jeweils acht häufigsten Bakteriengattungen an der Gesamtheit nachgewiesener Gattungen im Hautmikrobiom der Probanden mit nummulärer Form (NAE, n = 7) und klassischer Form (KAE, n = 10) des atopischen Ekzems sowie der Kontrollen (n = 8); für NAE und KAE jeweils getrennte Darstellung nach läsional und nicht-läsional; NA = keine Angabe möglich; Fam: Familie; aus Gründen der besseren Übersicht sind nur Prozentangaben bei Anteilen > 2,00 % dargestellt; für genaue Angaben zu den weiteren Gattungen siehe auch **Tabelle 8**.

7.8 Übersichtstabelle mit allen erhobenen Daten

Tabelle 10 Übersicht über alle in dieser Arbeit erhobenen Daten (ausgenommen Mikrobiomdaten, welche in **Anhang 7.6** und **Anhang 7.7** aufgeführt wurden), angegeben als Mittelwert \pm Standardabweichung, sofern nicht anders vermerkt. IDQOL = „The Infants’ Dermatitis Quality of Life Index“; CDLQI = „Children’s Dermatology Life Quality Index“; FDLQI = „Family Dermatology Life Quality Index“; SCORAD = „Severity Scoring Of Atopic Dermatitis“; CE = relative Corneometer-Einheiten; TEWL = transepidermaler Wasserverlust; TEM = Transmissionselektronenmikroskop; nICLL = normalisierte interzelluläre Lipidlamellenlänge; OTU = „operational taxonomic unit“.

	NAE	KAE	Kontrollen
Anzahl Probanden	10	14	10
männlich:weiblich	8:2	8:6	4:6
Alter [Jahre]	4,50 (\pm 2,37)	5,07 (\pm 2,84)	5,40 (\pm 3,1)
Alter der Erstmanifestation [Monate]	16,3 (\pm 15,36)	5,43 (\pm 4,11)	-
Veränderung des Ekzems in Lokalisation oder Form [% der Probanden]	70	7	-
Begleiterkrankungen [% der Probanden]			
Allergisches Asthma bronchiale	0	21	-
Allergische Rhinitis	20	21	-
Nahrungsmittelallergie	10	7	-
Atopische Erkrankungen in der Familie [% der Probanden]			
Atopisches Ekzem bei mind. einem erstgradig Verwandten	50	29	-
Allergisches Asthma bronchiale bei mind. einem erstgradig Verwandten	30	14	-
Allergische Rhinitis bei mind. einem erstgradig Verwandten	60	43	40
Lebensqualität			
IDQOL	7,40 (\pm 3,29)	9,29 (\pm 4,54)	-
CDLQI	7,40 (\pm 4,28)	4,29 (\pm 2,43)	-
FDLQI	6,00 (\pm 4,06)	6,14 (\pm 4,13)	-
SCORAD			
SCORAD gesamt	36,29 (\pm 12,17)	41,84 (\pm 13,70)	-
Erythem [Ausprägung 0 - 3]	1,90 (\pm 0,57)	1,93 (\pm 0,48)	-
Ödem/ Papeln/ Infiltration [Ausprägung 0 - 3]	1,70 (\pm 0,48)	1,79 (\pm 0,43)	-
Nässen/ Krusten [Ausprägung 0 - 3]	0,90 (\pm 0,99)	1,00 (\pm 0,88)	-
Exkoration [Ausprägung 0 - 3]	1,50 (\pm 0,53)	1,14 (\pm 0,53)	-
Lichenifikation [Ausprägung 0 - 3]	0,50 (\pm 0,71)	1,36 (\pm 0,93)	-
Trockenheit [Ausprägung 0 - 3]	1,10 (\pm 0,74)	1,43 (\pm 0,85)	-
Ausdehnung [% der Körperoberfläche]	19,95 (\pm 12,76)	21,86 (\pm 19,60)	-
Intensität [Summe Hauterscheinungen]	7,60 (\pm 2,41)	8,64 (\pm 2,65)	-
Juckreiz [Ausprägung 0 - 10]	4,10 (\pm 2,85)	4,07 (\pm 2,84)	-
Schlafverlust [Ausprägung 0 - 10]	1,60 (\pm 2,22)	3,14 (\pm 2,45)	-

Atopie-Stigmata

Dennie-Morgan-Falte [Ausprägung 0 - 3]	1,10 (± 0,88)	1,36 (± 0,84)	1,00 (± 0,82)
Hertoghe-Zeichen [Ausprägung 0 - 3]	0,20 (± 0,42)	0,43 (± 0,76)	0,10 (± 0,32)
Ichthyosis-Hand [Ausprägung 0 - 3]	1,50 (± 1,08)	1,50 (± 1,02)	0,70 (± 0,68)
Xerose [Ausprägung 0 - 3]	1,00 (± 0,82)	1,29 (± 0,83)	0,90 (± 0,88)
Keratosi pilaris [Ausprägung 0 - 3]	0,90 (± 0,88)	0,07 (± 0,27)	0,20 (± 0,42)

Biophysikalische Messungen

Hydratation läsional [CE]	24,57 (± 10,17)	22,41 (± 12,22)	-
Hydratation nicht-läsional [CE]	38,84 (± 9,82)	36,39 (± 12,64)	38,18 (± 8,96)
TEWL läsional [g/h/m ²]	32,80 (± 18,27)	30,28 (± 10,63)	-
TEWL nicht-läsional [g/h/m ²]	8,42 (± 2,79)	11,39 (± 3,93)	9,70 (± 2,66)

TEM-Analyse

nICLL läsional [nm/1000 nm ²]	68,40 (± 33,2)	33,10 (± 5,8)	-
nICLL nicht-läsional [nm/1000 nm ²]	161,90 (± 44,1)	182,40 (± 32,9)	198,50 (± 21,5)

Darmmikrobiom

Shannon-Index Gattungsebene	2,58 (± 0,13)	2,57 (± 0,09)	2,61 (± 0,24)
Shannon-Index OTU-Ebene	3,38 (± 0,18)	3,58 (± 0,14)	3,54 (± 0,32)
Anzahl der Beobachtungen auf Gattungsebene	34,20 (± 3,83)	37,20 (± 2,74)	40,00 (± 7,71)
Anzahl der Beobachtungen auf OTU-Ebene	91,40 (± 16,56)	107,70 (± 15,33)	107,38 (± 24,95)

Hautmikrobiom

Shannon-Index Gattungsebene läsional	2,59 (± 0,40)	2,28 (± 0,50)	-
Shannon-Index Gattungsebene nicht-läsional	2,41 (± 0,95)	2,08 (± 0,70)	2,55 (± 0,75)
Shannon-Index OTU-Ebene läsional	3,15 (± 0,36)	2,85 (± 0,56)	-
Shannon-Index OTU-Ebene nicht-läsional	2,77 (± 1,06)	2,52 (± 0,77)	3,22 (± 0,76)
Anzahl der Beobachtungen auf Gattungsebene läsional	36,00 (± 9,35)	34,40 (± 12,83)	-
Anzahl der Beobachtungen auf Gattungsebene nicht-läsional	37,57 (± 17,14)	29,00 (± 18,96)	39,75 (± 33,01)
Anzahl der Beobachtungen auf OTU-Ebene läsional	56,43 (± 17,52)	52,90 (± 23,13)	-
Anzahl der Beobachtungen auf OTU-Ebene nicht-läsional	58,29 (± 33,15)	48,10 (± 36,33)	69,75 (± 74,47)

8 Eidesstattliche Versicherung

Hiermit versichere ich, Folke Hüppop, geboren am 31.03.1990 auf Helgoland, dass ich die vorliegende Dissertation selbstständig verfasst und mich keiner anderen als der von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel bedient habe.

Ort, Datum

Folke Hüppop

9 Publikationen

Kongressbeitrag

22.-25.09.2021 Posterpräsentation auf dem „14th World Congress of Paediatric Dermatology“ (WCPD) in Edinburgh. Abstract veröffentlicht im „WCPD 2021 abstract book“.

Characterization of two common forms of atopic dermatitis (classic flexor eczema, nummular eczema) in childhood with regard to anamnestic, clinical and epidermal barrier aspects.

Folke Hüppop¹, Stephan Dähnhardt-Pfeiffer², Regina Fölster-Holst¹

1 Department of Dermatology, Venereology and Allergology, University Hospital Schleswig-Holstein, Campus Kiel, Kiel, Germany

2 Microscopy Services Dähnhardt GmbH, Flintbek, Germany

Fachzeitschrift

08.03.2022 Acta Dermato-Venereologica. 2022 Mar 8;102:adv00664. doi: 10.2340/actadv.v101.979.

Characterization of classical flexural and nummular forms of atopic dermatitis in childhood with regard to anamnestic, clinical and epidermal barrier aspects.

Folke Hüppop¹, Stephan Dähnhardt-Pfeiffer², Regina Fölster-Holst¹

1 Department of Dermatology, Venereology and Allergology, University Hospital Schleswig-Holstein, Campus Kiel, Kiel, Germany

2 Microscopy Services Dähnhardt GmbH, Flintbek, Germany

9.1 Kongressbeitrag



Characterization of two common forms of atopic dermatitis (classical flexural eczema, nummular eczema) in childhood with regard to anamnestic, clinical and epidermal barrier aspects

Folke Hüppop¹, Stephan Dähnhardt-Pfeiffer², Regina Fölster-Holst¹

¹Department of Dermatology, Venereology and Allergology, University Hospital Schleswig-Holstein, Campus Kiel, Kiel, Germany

²Microscopy Services Dähnhardt GmbH, Flintbek, Germany

Introduction

- The **nummular** (coin-shaped) and **classical** (flexural) **atopic dermatitis** differ morphologically (Fig. 1), but other distinguishing features are not known so far
- Aim of the study:** uncover differences and similarities of both variants in children (classical flexural eczema = CAD, nummular eczema = NAD)



Fig. 1. NAD (left) and CAD (right) in children. Photos: Department of Dermatology, Venereology and Allergology, University Hospital Schleswig-Holstein, Campus Kiel, Kiel.

Methods

Clinical examinations: evaluation of AD severity (SCORAD) and expression of atopy stigmata (degree 0-3)

Biophysical measurements: hydration and transepidermal water loss (TEWL) measured lesional and non-lesional

Subjects:

- 10 children with NAD (mean age 4.5 years)
- 14 children with CAD (mean age 5.1 years)
- 10 healthy controls (mean age 5.4 years)

Detailed interviews regarding medical history

Electron microscopic analyses: Collection of lesional and non-lesional stratum corneum samples according to the Lipbarvis® method and subsequent length measurement of the intercellular lipid lamellae (niCLL)¹

Results

- NAD affected more boys than girls, based on the entire pool of patients at the Department of Dermatology, University Hospital Schleswig-Holstein, Campus Kiel: 74% males with NAD (n = 114) vs 58% males with CAD (n = 283)
- NAD manifested less frequently (50%) within the first year of life than CAD (86%)
- Localization, distribution and morphology of the eczema varied more over time in NAD (70% of patients) than in CAD (7% of patients)
- Expression of keratosis pilaris was more severe in NAD (mean degree ± sd: 0.90 ± 0.88) than in CAD (0.07 ± 0.27)
- Both disease groups (NAD and CAD) showed reduced hydration, increased TEWL and reduced intercellular lipid lamellae in lesional skin areas compared with non-lesional areas and controls (Fig. 2)

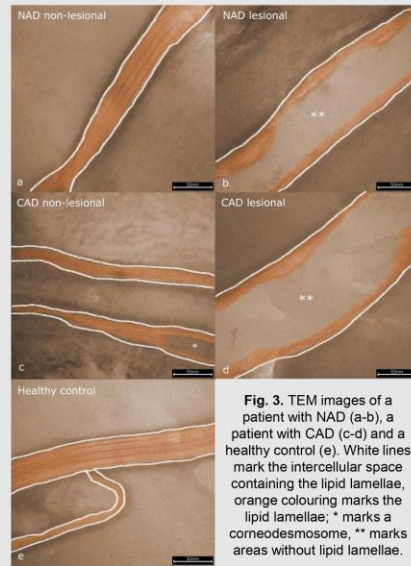


Fig. 3. TEM images of a patient with NAD (a-b), a patient with CAD (c-d) and a healthy control (e). White lines mark the intercellular space containing the lipid lamellae, orange colouring marks the lipid lamellae; * marks a corneodesmosome, ** marks areas without lipid lamellae.

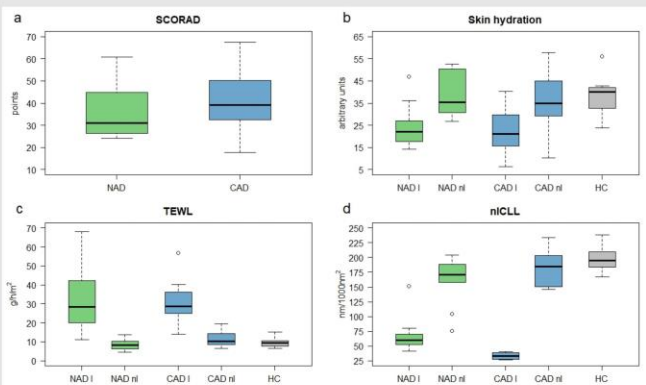


Fig. 2. Measurements from patients with NAD and CAD (a-d) and healthy controls (HC) (b-d). a: SCORAD. b: Skin hydration. c: TEWL. d: niCLL. b - d: All measurements for NAD and CAD patients on lesional (l) and non-lesional (nl) skin. For a - c: n = 10 in NAD group, n = 14 in CAD group, n = 10 in HC group; for d: n = 9 in all groups.

Conclusions

- First differences between NAD and CAD were found regarding gender ratio, initial manifestation, variability over time, and expression of keratosis pilaris
- Skin barrier impairment known for CAD is also measurable in NAD (by hydration, TEWL, niCLL)
- Results underline the separate classification of both variants → motivate for follow-up studies with a larger number of patients and further investigations (genetics, immunology and microbiome)

Reference: 1 Dähnhardt-Pfeiffer S, Surber C, Wilhelm KP, Dähnhardt D, Springmann G, Böttcher M, Fölster-Holst R. Noninvasive Stratum Corneum Sampling and Electron Microscopical Examination of Skin Barrier Integrity: Pilot Study with a Topical Glycerin Formulation for Atopic Dermatitis. Skin Pharmacol Physiol 2012; 25(3): 155–161.



Contact: rfoelsterholst@dermatology.uni-kiel.de

Abbildung 23 Posterpräsentation auf dem „14th World Congress of Paediatric Dermatology“ in Edinburgh, 22.-25.09.2021.

9.2 Publikation Fachzeitschrift

ActaDV

Acta Dermato-Venerologica

ActaDV

Advances in dermatology and venereology

1/7

ORIGINAL ARTICLE

Characterization of Classical Flexural and Nummular Forms of Atopic Dermatitis in Childhood with Regard to Anamnestic, Clinical and Epidermal Barrier Aspects

Folke HÜPPOP¹, Stephan DÄHNHARDT-PFEIFFER² and Regina FÖLSTER-HOLST¹

¹Department of Dermatology, Venereology and Allergology, University Hospital Schleswig-Holstein, Campus Kiel, Kiel, Germany, and ²Microscopy Services Dähnhardt GmbH, Flintbek, Germany

Nummular (coin-shaped) and classical (flexural) atopic dermatitis differ morphologically, but no other distinguishing features are known. The aim of this study was to determine differences and similarities of both variants in children. Detailed interviews, clinical examinations, biophysical measurements and electron microscopic analyses were performed on 10 children with nummular atopic dermatitis, 14 with classical atopic dermatitis and 10 healthy controls. Nummular atopic dermatitis affected more boys than girls and manifested less frequently within the first year of life than classical atopic dermatitis. Localization, distribution and morphology of the eczema varied more over time, and expression of keratosis pilaris was more severe in children with nummular atopic dermatitis. Both disease groups showed reduced hydration, increased transepidermal water loss and reduced intercellular lipid lamellae in lesional skin areas compared with non-lesional areas. These findings underline the separate classification of both variants. Further research is necessary to investigate the potential of diverging therapeutic approaches.

Key words: atopic dermatitis; nummular eczema; children; epidermal barrier.

Accepted Dec 22, 2021; Epub ahead of print Dec 22, 2021

Acta Derm Venereol 2022; 102: adv00664.

DOI: 10.2340/actadv.v101.979

Corr: Regina Fölster-Holst, Department of Dermatology, Venereology and Allergology, University Hospital Schleswig-Holstein, Campus Kiel, Arnold-Heller Str. 3, DE-24105 Kiel, Germany. E-mail: rfoelsterholst@dermatology.uni-kiel.de

Atopic dermatitis (AD) is a chronic, inflammatory skin disease with globally high prevalence. In Europe, the 1-year prevalence of doctor-diagnosed AD in children ranges from 1.8% to 18.6% (e.g. 8.4% in Germany, 18.6% in Spain), varying by study and region (1, 2). It usually begins in early childhood and often leads to a severe reduction in the quality of life of patients and their relatives (3, 4). Clinically, AD is usually characterized by dry skin, severe pruritus, and recurrent eczematous lesions (acute or chronic). The morphology of these skin lesions is highly heterogeneous (5, 6). The classical variant of AD (CAD) manifests in the form of an eczema in the flexures. In contrast, the nummular variant

SIGNIFICANCE

Compared with the classical variant of atopic dermatitis with flexural eczema, the nummular subtype with coin-shaped lesions has received little attention. To uncover differences and similarities, this study compared both variants, with a focus on the skin barrier, using biophysical measurements and electron microscopy. It was found that the impaired integrity of the epidermal barrier known to occur in the classical variant can also be detected in the nummular variant. Differences occurred in sex ratio, initial manifestation, variability over time, and expression of keratosis pilaris. These results underline the need to distinguish the nummular variant of atopic dermatitis from the classical one.

(NAD) manifests with coin-shaped lesions, primarily on the legs, and less commonly on the trunk and arms (7–9). Clinical experience shows that NAD is more often refractory to therapy than is CAD (8). Thus, there may also be differences between both variants, for example, in medical history (including initial manifestation, temporal changes, comorbidities and family history), in other clinical characteristics (including atopic stigmata) or in the structure and function of the epidermal barrier. However, apart from morphology, it is unclear how NAD differs from CAD.

The key factors in the multifactorial pathophysiology of AD, in general, are a dysfunctional skin barrier, dysregulation of the immune system (including TH2-lymphocyte-dominated cutaneous inflammation), and a dysbiosis of the microbiome. The complex interplay of these mechanisms is substantially influenced by genetic and environmental factors (5). The impaired epidermal barrier results from altered expression of epidermal barrier proteins, such as filaggrin and other cornified envelope proteins. In addition, changes in lipid composition, such as altered content and composition of ceramides, and disruption of intercellular lipid lamellar organization in the stratum corneum (SC) play a role (5, 10–12). Skin barrier defects in AD are reflected by decreased skin hydration and increased transepidermal water loss (TEWL). Furthermore, electron microscopy can be used to visualize the disturbed integrity of the skin barrier (10, 13, 14).

2/7 F. Hüppop et al. "Nummular and classical atopic dermatitis in childhood"

The aim of this study was to identify characteristics in addition to morphology to distinguish between NAD and CAD, and to identify possible differences in the underlying pathomechanisms. For this purpose, anamnestic, clinical and epidermal barrier aspects were compared between children with NAD and CAD as well as healthy controls (HC). A better understanding of the characteristics of NAD and CAD is the basis for deriving more targeted diagnostics and more precise therapies adapted to the different variants of AD.

MATERIALS AND METHODS

Subjects and study design

The investigation was conducted on 10 children with NAD (age 1–9 years, mean \pm standard deviation (SD): 4.50 years \pm 2.37, 2 females and 8 males), 14 children with CAD (age 1–10 years, mean \pm SD: 5.07 \pm 2.84 years, 6 females and 8 males) and 10 healthy controls (age 1–10 years, mean \pm SD: 5.40 years \pm 3.1, 6 females and 4 males). Patients were selected with consideration for an even age distribution in all study groups, while the sex distribution in the groups was random. The patients were recruited from the patient registry of the Department of Dermatology, Venereology and Allergology, University Hospital Schleswig-Holstein (UKSH), Campus Kiel, Kiel, Germany. The diagnosis of AD was based on the criteria of Hanifin & Rajka from 1980 (15). Subsequently, patients were classified into groups with NAD and CAD, based on the morphology of the eczema (nummular vs flexural). Because the forms of eczema occur on different parts of the body, the examinations had to be performed at different body sites: for the NAD group at the lower leg, thigh, back, lower forearm and gluteal; for the CAD group on the inner sides of arms and legs, mostly in the flexors; for the HC group examinations were carried out at the lower forearm. Biophysical measurements and sampling for electron microscopic examinations were performed on both lesional and non-lesional skin areas directly next to each other (representative images of the investigated skin regions are shown in Fig. 1). Patients were instructed to stop topical treatment with glucocorticoid or calcineurin inhibitor-containing products on the day of investigation. Furthermore, they were instructed that the skin should not be washed with soap or treated with skin care products on this day. The study was carried out at the Department of Dermatology, Venereology and Allergology, University Hospital Schleswig-Holstein, Campus Kiel, Kiel between November 2015 and May 2016. Written and informed consent was

obtained from the parents of the participants before starting the examinations. The study was approved by the local ethics committee of the medical faculty of the Christian-Albrechts-University of Kiel on 9 November 2015.

Medical history

Personal data, such as sex, age and body measurements, were collected from all patients. Regarding the patients' medical history, information about the initial manifestation of AD and changes in localization, distribution and morphology of the eczema over the patient's lifetime was requested. In addition, patients were asked about doctor-diagnosed atopic comorbidities, such as allergic asthma, allergic rhinitis and food allergies, as well as the family history. For evaluating the disease-related quality of life, we used the age-related quality of life questionnaires (IDQOL, CDLQI) and the family quality of life questionnaire (FDLQI), developed by the Department of Dermatology, Cardiff University (16–18). All questionnaires have a maximum score of 30, equivalent to the greatest possible impairment of quality of life.

Clinical examination

For assessing disease severity, "Severity Scoring of Atopic Dermatitis" (SCORAD) was used. Application of the SCORAD includes the evaluation of spread and intensity of AD as objective parameters, as well as pruritus and sleep loss due to the eczema as subjective parameters (19). The manifestation of atopic stigmata as Hertoghe's sign, Dennie-Morgan-fold or keratosis pilaris was measured in a severity degree from 0 (not present) to 3 (maximal manifestation).

Skin hydration and transepidermal water loss

The function of the epidermal barrier was investigated by instrumental measurements (20, 21): the Corneometer® CM 825 (Courage & Khazaka, Cologne, Germany) was used to determine the hydration of the SC and the Tewameter® TM 300 (Courage & Khazaka, Cologne, Germany) was used to measure the TEWL. For both methods, the conditions recommended by the manufacturers were considered.

Morphometric analysis of intercellular lipid lamellae

Non-invasive SC sampling using the Lipbarvis® method, sample preparation and analysis by transmission electron microscopy (TEM) were performed as described by Dähnhardt-Pfeiffer et al. in 2012 (14). The area of the intercellular space (ICS) and the length

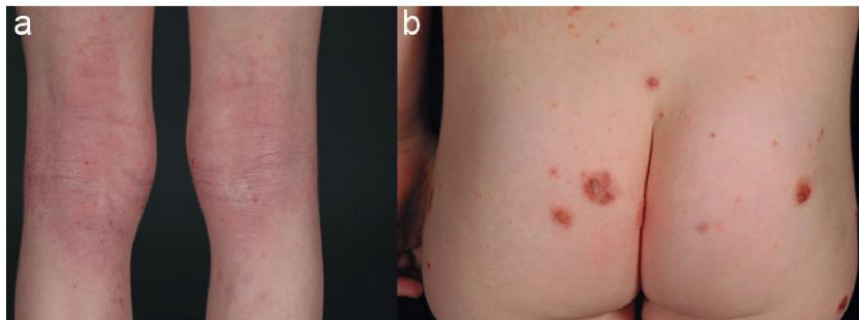


Fig. 1. (a) Classical (flexural) form and (b) nummular form of atopic dermatitis in children. Photographs from the Department of Dermatology, Venereology and Allergology, University Hospital Schleswig-Holstein, Campus Kiel, Kiel.

of the contained lipid lamellae (ICLL) were measured in nm² and nm, respectively. Subsequently, the ratio of ICLL to ICS was normalized to an area of 1,000 nm² to allow comparability of the samples (then labelled normalized ICLL=nICLL). Samples from 9 patients were analysed for all study groups (NAD, CAD, HC).

Statistical analysis

Statistical analysis and generation of graphs were performed using R 3.2.4 (R Core Team 2019) and SPSS Statistics 24 (IBM SPSS Inc. and IBM Co., Chicago, IL, USA). The χ^2 test and Fisher's exact test (if the expected frequency per cell was not > 5) were used to test for differences between nominal variables. To test for differences between 2 study groups, the 2-sample *t*-test for unpaired samples was used if normal distribution (tested with Shapiro-Wilk test and QQ plots) and homogeneity of variance (Bartlett test) of the compared data sets were given. The Mann-Whitney *U* test was used for not normally distributed data, and the Welch test was performed if variance of homogeneity was not given. In order to test for differences between lesional and non-lesional values within a study group, the 2-sample *t*-test for paired samples was carried out for normally distributed data, and the Wilcoxon test for not normally distributed data. Differences between 3 or more study groups were examined with an analysis of variance (ANOVA) when normal distribution and homogeneity of variance were given or with the Kruskal-Wallis test if the requirements were not met. All statistical tests were conducted 2-sided and at a significance level of 5%. Highly significant results are presented with $p < 0.001$. Mean values are always given with standard deviation (SD), unless otherwise stated.

RESULTS

Medical history

There was a sex imbalance in patients with NAD. Among the patients randomly selected in terms of sex, the proportion of males ($n=8$) was higher than that of females ($n=2$). This imbalance also exists in the total number of patients with diagnosed NAD in the pool of patients at the Department of Dermatology of UKSH (74% males, $n=114$). In contrast, for the CAD, there was a more balanced sex ratio, both among the patients in the study (8 males, 6 females) and among the total number of patients with diagnosed CAD in the patient registry (58% males, $n=283$). The difference in the sex ratio between NAD and CAD patients in the entire pool of patients was statistically significant ($p=0.003$, χ^2 test).

The mean age of the first manifestation of AD was lower in patients with CAD (7.79 ± 9.07 months) than in patients with NAD (16.30 ± 15.36 months), but no significant difference was found between both groups ($p=0.164$, Mann-Whitney *U* test). However, while in 12 of 14 CAD children AD manifested within the first year of life, in the NAD group only 5 of 10 children developed eczema within this period. When comparing whether the first manifestation was reported before or after completion of the first year of life, the difference between the NAD and CAD patients was significant ($p=0.028$, Fisher's exact test).

Patients with NAD showed significantly more frequent changes in the localization, distribution, and

morphology of eczema over time than patients with CAD ($p < 0.001$, Fisher's exact test). The appearance of the eczema had changed in 9 of 10 patients with NAD over time since the first manifestation: on the one hand in the morphology of the eczema (e.g. earlier in life more extensive eczema or flexural eczema), on the other hand in the localization (e.g. first arms and chest area affected, later the legs and at the time of examination exclusively back and face). In the CAD group, in only 1 of 14 patients did the appearance of the eczema change over time (in localization).

With regard to atopic comorbidities and the family history, there were no significant differences between the patients in the NAD and CAD groups. The survey of disease-related quality of life also showed similar results in both groups without significant differences (Table S1).

Clinical examination

The mean severity of AD, measured by the SCORAD, was, only slightly lower in patients with NAD (36.29 ± 12.17) than in patients with CAD (41.84 ± 13.70) with no significant difference between the 2 groups (Fig. 2).

In the survey of atopic stigmata, 6 of 10 patients with NAD and only 1 of 14 patients with CAD had a keratosis pilaris, but the frequency of occurrence was not significantly different. However, in the degree of keratosis pilaris, the patients with NAD were significantly more affected (0.90 ± 0.88) than the patients with CAD (0.07 ± 0.27 ; $p=0.005$, Mann-Whitney *U* test). In the manifestation of the other atopic stigmata, there was no significant difference between the groups.

Skin hydration and transepidermal water loss

In both the NAD and the CAD groups, skin capacitance was significantly reduced at lesional regions compared with non-lesional regions (NAD lesional: 24.57 ± 10.17 AU, NAD non-lesional: 38.84 ± 9.82 , $p=0.001$; CAD lesional: 22.41 ± 12.22 , CAD non-lesional: 36.39 ± 12.64 , $p < 0.001$, *t*-tests for paired samples) and to the HC group (38.18 ± 8.96 , NAD: $p=0.005$, CAD: $p < 0.001$, *t*-tests for unpaired samples). TEWL was significantly higher for both NAD and CAD patients in the lesional areas than in the non-lesional areas (NAD lesional: 32.80 ± 18.27 g/h/m², NAD non-lesional: 8.42 ± 2.79 g/h/m², $p=0.001$; CAD lesional: 30.28 ± 10.63 g/h/m², CAD non-lesional: 11.39 ± 3.93 g/h/m², $p < 0.001$, *t*-tests for paired samples) and compared with the HC group (9.70 ± 2.66 g/h/m², NAD: $p=0.003$, CAD: $p < 0.001$, Welch tests). There were no significant differences when comparing skin capacitance and TEWL of the lesional regions from the NAD and CAD patients. Furthermore, there were no significant differences in skin capacitance and TEWL between the non-lesional areas of the NAD and CAD patients compared with the HC group (Fig. 2).

4/7 F. Hüppop et al. "Nummular and classical atopic dermatitis in childhood"

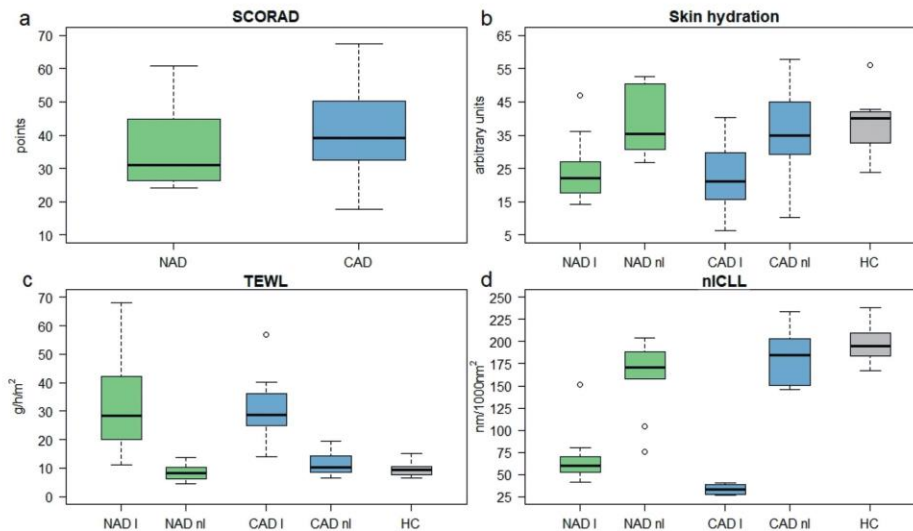


Fig. 2. Measurements from patients with nummular (NAD) and classical (CAD) form of atopic dermatitis (a–d) and healthy controls (HC) (b–d). (a) Severity of atopic dermatitis (SCORAD). (b) Skin hydration. (c) Transepidermal water loss (TEWL). (d) Normalized intercellular lipid lamellae length (niCLL). (b–d) All measurements for NAD and CAD patients on lesional (I) and non-lesional (nl) skin. For (a–c) $n = 10$ in NAD group, $n = 14$ in CAD group, $n = 10$ in HC group; for (d) $n = 9$ in all groups.

Morphometric analysis of intercellular lipid lamellae

The length of intercellular lipid lamellae (niCLL) was significantly reduced in the samples of lesional areas of both NAD and CAD groups compared with the corresponding non-lesional skin areas (NAD lesional: 68.40 ± 33.24 nm/1,000 nm², NAD non-lesional: 161.90 ± 44.12 nm/1,000 nm², $p = 0.008$; CAD lesional: 33.10 ± 5.84 nm/1,000 nm², CAD non-lesional: 182.40 ± 32.87 nm/1,000 nm², $p = 0.008$, Wilcoxon tests). Comparing lesional skin areas, niCLL lengths were significantly more reduced in patients with CAD than in patients with NAD ($p < 0.001$, Mann–Whitney U test). The length of niCLL in non-lesional skin in patients with NAD was significantly lower compared with HC subjects (198.50 ± 21.53 nm/1,000 nm², $p = 0.040$, t -test for unpaired samples). There were no differences in the lengths of niCLL between non-lesional skin of patients with NAD and patients with CAD, and between CAD non-lesional skin and HC subjects (Fig. 2). TEM images of the NAD, CAD and HC subjects are shown in Fig. 3.

All data for the results described are listed in Table SI.

DISCUSSION

Medical history

Based on the large patient register of the Department of Dermatology of UKSH, the results of this study emphasize that boys are slightly more affected by NAD than girls. As far as we know, no comparative data analysis

exists for NAD in the literature. However, it is known that the sex ratio in AD is, in general, approximately balanced (22), which was also observed for the patients with CAD in the current study. Thus, the sex imbalance in patients with NAD could be a distinguishing feature of both variants, and further studies are needed to determine the underlying reasons. For other atopic diseases, such as allergic rhinitis and allergic bronchial asthma, a more frequent occurrence in boys has also been reported (23).

AD manifestation in the current study was more frequent within the first year of life in children with CAD than in those with NAD. Thereby, the initial manifestation of patients with CAD is, on average, earlier, and that of patients with NAD slightly later, than the general average reported for AD with a frequency of first manifestation of AD in the first year of life of 60% (24). Specific data on the initial manifestation of NAD do not exist in the literature.

Changes in localization, distribution or morphology of the eczema over time (since first manifestation) were reported to occur more frequently in the patients with NAD than in those with CAD. On the one hand, the current results suggest greater variability in the appearance of NAD compared with CAD. On the other hand, some variability in AD in general (especially with respect to age) is not uncommon (25).

The fact that the patients in both groups (NAD and CAD) also had other atopic diseases (allergic rhinitis, allergic asthma) with approximately the same frequency

5/7 F. Hüppop et al. "Nummular and classical atopic dermatitis in childhood"

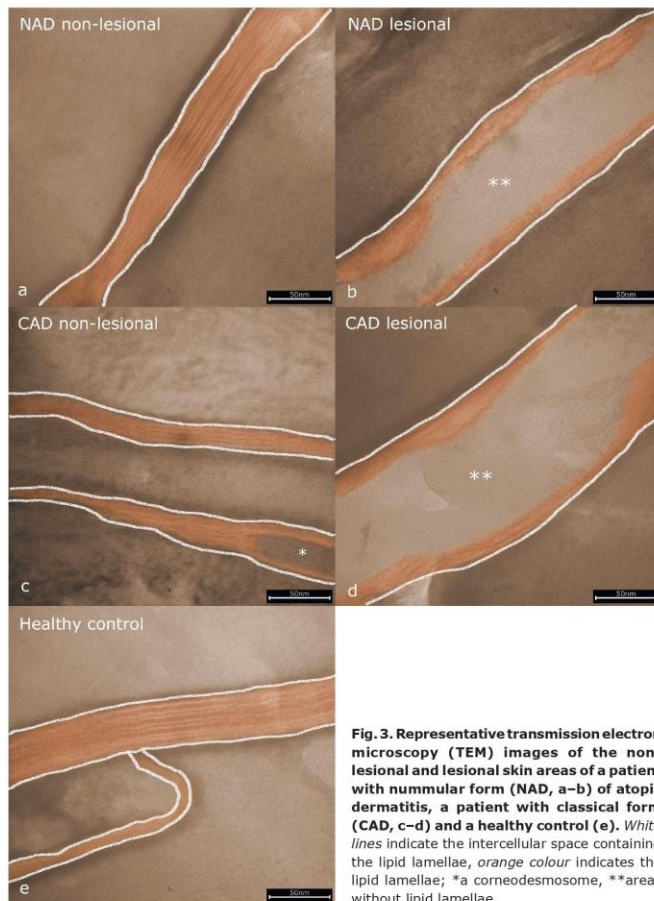


Fig. 3. Representative transmission electron microscopy (TEM) images of the non-lesional and lesional skin areas of a patient with nummular form (NAD, a–b) of atopic dermatitis, a patient with classical form (CAD, c–d) and a healthy control (e). White lines indicate the intercellular space containing the lipid lamellae, orange colour indicates the lipid lamellae; *a corneodesmosome, **areas without lipid lamellae.

and also had first-degree relatives with AD or other atopic diseases with a similar frequency underlines the common background of both disease manifestations and the clear affiliation of nummular eczema in childhood with atopy.

The examination of quality of life did not reveal any differences between NAD and CAD patients. Compared with data from the literature (available only for AD in general, not specifically for NAD), the levels of the quality of life indices of the NAD and CAD patients (IDQOL and CDLQI) were similar to those of other patients with AD (16, 17, 26, 27). Due to the different morphology, distribution and localization of the 2 forms of AD, as well as the partly different response to therapy, more different degrees of impairment of quality of life could have been suspected. However, the results imply that children with both variants suffer similarly from AD.

Acta Derm Venereol 2022

Clinical examination

The comparably high SCORAD scores in NAD and CAD patients indicate that children with both variants have similar severity of AD. At the same time, this improves the comparability of our other study results, as many of the parameters collected may be influenced by the severity of the AD. For example, severe AD is known to lead to greater impairment of quality of life (27) or biophysical parameters (28) than mild AD.

Patients with NAD had a more severe expression of keratosis pilaris than did patients with CAD. Keratosis pilaris is a keratinization disorder of the hair follicles, which is typical for AD as an atopy stigma, but not specific (7). The cause of the increased incidence of keratosis pilaris in NAD remains unclear for now, and requires further investigation. In particular, a filaggrin gene analysis could be informative, since an association of keratosis pilaris with mutations of the filaggrin gene is also known in ichthyosis vulgaris as well as in AD (29).

Skin hydration and transepidermal water loss

Decreased hydration and increased TEWL in the lesional areas of both NAD and CAD patients could be expected as an expression of a disturbed skin barrier compared

with the non-lesional areas and the HC subjects (28, 30). However, to our knowledge, measurements specifically on patients with NAD were performed for the first time in this study. Surprisingly, not only the patients with AD showed dry skin in Corneometer® measurements, but also the controls. Here, a normal hydration state of the skin with values >40 arbitrary units would have been expected (31). This effect could be due to increased skin dryness caused by the climate in winter (7, 32). It might also be that the differences in both hydration and TEWL between non-lesional skin of patients with AD and skin of healthy controls are not yet as pronounced in children as in adults. A study by Eberlein-König et al. in 2000 (33), which was also performed in children, was also unable to show these differences. Most other comparative studies, which often showed differences between non-lesional skin of patients with AD and healthy skin,

were performed on adults (28, 30, 34, 35). Finally, the more intensive skin care in patients with AD (NAD and CAD) compared with HC subjects may have masked a potential difference in measurements.

It should be noted that various influencing factors can affect the measurements of hydration and TEWL (36). Efforts were made to reduce the effect of confounding factors, such as room temperature and humidity, in this study. However, even small variations, which are unavoidable in everyday practice, can lead to measurement inaccuracies. For both hydration and TEWL, a dependence on body site has also been described (37–39). Due to the different distribution patterns of NAD and CAD, performing the measurements on different body regions was unavoidable. At least with regard to TEWL, the deviations described predominantly concern the areas of palm, sole of foot, forehead or axilla. However, for the investigation areas mainly chosen in this study, i.e. forearm, upper arm, lower leg, thigh and back, largely comparable measured values are to be expected (38, 40).

The results show that decreased hydration and increased TEWL, as an expression of a disturbed integrity of the epidermal barrier, are as pronounced in NAD as in CAD.

Morphometric analysis of intercellular lipid lamellae

For healthy skin, mean nICLL values are reported as 200 nm/1,000 nm² (14) and are consistent with the results of the HC group in the current study. The NAD and CAD groups both had reduced nICLL lengths on lesional skin, as has been shown on atopic skin in previous studies (14, 41). These nICLL values were slightly higher in patients with NAD and slightly lower in those with CAD than the comparative values from the literature (40 nm/1,000 nm² to 50 nm/1,000 nm²).

The reduction in intercellular lipid lamellae in both variants probably contributes to increased water loss through the skin and associated reduced hydration, as also shown by the measured hydration and TEWL values in the patients in the current study. The lower nICLL values in lesional than in non-lesional skin in NAD and CAD patients correspond to the results of biophysical measurements, which also show a greater impairment in lesional than in non-lesional skin for both groups.

Decreased nICLL values at non-lesional skin compared with the HC group have been shown only in NAD patients, not in CAD patients, although, in AD, damage to the epidermal barrier is generally assumed to occur not only in lesional skin, but also in non-lesional skin (13). It would be conceivable that differences in SC structure in paediatric patients with AD are not yet as obvious in TEM as in adulthood, because the damage to the skin by eczema has not yet lasted long enough. In principle, the results of the Lipbarvis® method are considered

transferable from adults to children (14). A dependence of the method on different body sites does not seem to exist, in contrast to other measurement methods such as hydration and TEWL (14).

This study shows, for the first time, that the disrupted intercellular lipid lamellar organization known for AD in general is also detectable in NAD.

Strengths and limitations

The main strength of the current study is the focus on the nummular form of AD, which has hardly been studied before. New insights into this variant could be gained, and it was shown how great is the need for further research in this field. However, this pilot study has some limitations. Firstly, since it is difficult to recruit children for studies, the major limitation of this study was the small sample size. Secondly, since children need a special protection in clinical trials, not all patients were able to completely abstain from their therapy before the studies were conducted. Therefore, an influence of the previous treatment on the results cannot be excluded. Only on the day of the examination itself, no topical treatment was applied to any of the test patients. Thirdly, not all factors necessary for a more profound understanding of NAD could be considered in the current study. An additional investigation of the genetic level (e.g. role of the filaggrin gene), the immunological level (e.g. influence of immunological mechanisms) and the role of the microbiome could lead to further insights.

Conclusion

To our knowledge, NAD was extensively investigated in comparison with CAD in children for the first time. The current study highlights differences between both variants of AD in addition to morphology. For example, there was more frequent occurrence of NAD in boys and a greater variability of localization, distribution and morphology of eczema in NAD over time. Furthermore, the skin barrier impairment known to occur in CAD was also measurable in NAD. Since this is a pilot study, no diagnostic or therapeutic consequences can be drawn. Nevertheless, the results underline the separate classification of both variants. Follow-up studies are necessary, with a larger number of patients and investigations into genetics, immunology and microbiome.

ACKNOWLEDGEMENTS

The authors thank the patients and healthy volunteers for participating in this study. Furthermore, the authors would like to thank the staff of the AD outpatient department of UKSH Kiel for their support.

The authors have no conflicts of interest to declare.

REFERENCES

- Bylund S, Kobyletzki LB, Svalstedt M, Svensson Å. Prevalence and incidence of atopic dermatitis: a systematic review. *Acta Derm Venereol* 2020; 100: 320–329.
- Silverberg JI, Barbarot S, Gadkari A, Simpson EL, Weidinger S, Mina-Osorio P, et al. Atopic dermatitis in the pediatric population: a cross-sectional, international epidemiologic study. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2021; 126: 417–428.
- Lewis-Jones MS. Quality of life and childhood atopic dermatitis: the misery of living with childhood eczema. *Int J Clin Pract* 2006; 60: 984–992.
- 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: 26–30.
- Langan SM, Irvine AD, Weidinger S. Atopic dermatitis. *Lancet* 2020; 396: 345–360.
- Bieber T, D'Erme AM, Akdis CA, Traidl-Hoffmann C, Lauener R, Schäppi G, et al. Clinical phenotypes and endophenotypes of atopic dermatitis: where are we, and where should we go? *J Allergy Clin Immunol* 2017; 139: S58–S64.
- Ring J, Przybilla B, Ruzicka T, editors. *Handbook of atopic eczema*. Berlin/Heidelberg: Springer; 2006.
- Fölster-Holst R. Neurodermitis. *Ophthalmologe* 2017; 114: 498–503.
- Silverberg NB. Typical and atypical clinical appearance of atopic dermatitis. *Clin Dermatol* 2017; 35: 354–359.
- Proksch E, Dähnhardt D, Dähnhardt-Pfeiffer S, Fölster-Holst R. Epidermale Barriestörung bei Dermatosen. *Hautarzt* 2016; 67: 907–921.
- Janssens M, van Smeden J, Gooris GS, Bras W, Portale G, Caspers PJ, et al. Lamellar lipid organization and ceramide composition in the stratum corneum of patients with atopic eczema. *J Invest Dermatol* 2011; 131: 2136–2138.
- Elias PM, Steinhoff M. "Outside-to-inside" (and now back to "outside") pathogenic mechanisms in atopic dermatitis. *J Invest Dermatol* 2008; 128: 1067–1070.
- Proksch E, Brandner JM, Jensen JM. The skin: an indispensable barrier. *Exp Dermatol* 2008; 17: 1063–1072.
- Dähnhardt-Pfeiffer S, Surber C, Wilhelm KP, Dähnhardt D, Springmann G, Böttcher M, et al. Noninvasive stratum corneum sampling and electron microscopical examination of skin barrier integrity: pilot study with a topical glycerin formulation for atopic dermatitis. *Skin Pharmacol Physiol* 2012; 25: 155–161.
- Hanifin JM, Rajka G. Diagnostic features of atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol* 1980; 92: 44–47.
- Lewis-Jones MS, Finlay AY, Dykes PJ. The Infants' Dermatitis Quality of Life Index (IDQOL). *Br J Dermatol* 2001; 144: 104–110.
- Basra MKA, Sue-Ho R, Finlay AY. The Family Dermatology Life Quality Index: measuring the secondary impact of skin disease. *Br J Dermatol* 2007; 156: 528–538.
- Kunz B, Oranje AP, Labrèze L, Stalder JF, Ring J, Taïeb A. Clinical validation and guidelines for the SCORAD index: consensus report of the European Task Force on Atopic Dermatitis. *Dermatology* 1997; 195: 10–19.
- Fischer TW, Wigger-Alberti W, Elsner P. Assessment of "dry skin": current bioengineering methods and test designs. *Skin Pharmacol Appl Skin Physiol* 2001; 14: 183–195.
- Berardesca E, Loden M, Serup J, Masson P, Rodrigues LM. The revised EEMCO guidance for the in vivo measurement of water in the skin. *Skin Res Technol* 2018; 24: 351–358.
- Langen U, Schmitz R, Steppuhn H. Häufigkeit allergischer Erkrankungen in Deutschland. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 2013; 56: 698–706.
- Schmitz R, Thamm M, Ellert U, Kalcklösch M, Schlaud M. Verbreitung häufiger Allergien bei Kindern und Jugendlichen in Deutschland: Ergebnisse der KiGGS-Studie - Erste Folgebefragung (KiGGS Welle 1). *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 2014; 57: 771–778.
- Werfel T, Aberer W, Ahrens F, Augustin M, Biedermann T, Diepgen T, et al; Association of Scientific Medical Societies of Germany. Leitlinie Neurodermitis [atopisches Ekzem; atopische Dermatitis]. *J Dtsch Dermatol Ges* 2016; 14: e1–e75.
- Weidinger S, Novak N. Atopic dermatitis. *Lancet* 2016; 387: 1109–1122.
- Gånemo A, Svensson Å, Lindberg M, Wahlgren C. Quality of life in Swedish children with eczema. *Acta Derm Venereol* 2007; 87: 345–349.
- Kim DH, Li K, Seo SJ, Jo SJ, Yim HW, Kim CM, et al. Quality of life and disease severity are correlated in patients with atopic dermatitis. *J Korean Med Sci* 2012; 27: 1327–1332.
- De Marchi F, Piacentini GL, Piazza M, Sandri M, Boner AL, Peroni DG. Correlation of skin barrier impairment in atopic dermatitis with aeroallergen sensitization. *Allergy Asthma Proc* 2015; 36: 127–133.
- Novak N, Baurecht H, Schäfer T, Rodriguez E, Wagenpfeil S, Klopp N, et al. Loss-of-function mutations in the flaggrin gene and allergic contact sensitization to nickel. *J Invest Dermatol* 2008; 128: 1430–1435.
- Seidenari S, Giusti G. Objective assessment of the skin of children affected by atopic dermatitis: a study of pH, capacitance and TEWL in eczematous and clinically uninvolved skin. *Acta Derm Venereol* 1995; 75: 429–433.
- Heinrich U, Koop U, Leneveu-Duchemin MC, Osterrieder K, Bielfeldt S, Chkarnat C, et al. Multicentre comparison of skin hydration in terms of physical-, physiological- and product-dependent parameters by the capacitive method (Corneometer CM 825). *Int J Cosmet Sci* 2003; 25: 45–53.
- Engelbrechtsen KA, Johansen JD, Kezic S, Linneberg A, Thyssen JP. The effect of environmental humidity and temperature on skin barrier function and dermatitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2016; 30: 223–249.
- Eberlein-König B, Schäfer T, Huss-Marp J, Darsow U, Möhrenschrager M, Herbert O, et al. Skin surface pH, stratum corneum hydration, trans-epidermal water loss and skin roughness related to atopic eczema and skin dryness in a population of primary school children. *Acta Derm Venereol* 2000; 80: 188–191.
- Loden M, Olsson H, Axell T, Linde YW. Friction, capacitance and transepidermal water loss (TEWL) in dry atopic and normal skin. *Br J Dermatol* 1992; 126: 137–141.
- Jensen JM, Fölster-Holst R, Baranowsky A, Schunck M, Winoto-Morbach S, Neumann C, et al. Impaired sphingomyelinase activity and epidermal differentiation in atopic dermatitis. *J Invest Dermatol* 2004; 122: 1423–1431.
- Alexander H, Brown S, Danby S, Flohr C. Research techniques made simple: Transepidermal water loss measurement as a research tool. *J Invest Dermatol* 2018; 138: 2295–2300.
- Conti A, Schiavi ME, Seidenari S. Capacitance, transepidermal water loss and causal level of sebum in healthy subjects in relation to site, sex and age. *Int J Cosmet Sci* 1995; 17: 77–85.
- Kottner J, Lichtenfeld A, Blume-Peytavi U. Transepidermal water loss in young and aged healthy humans: a systematic review and meta-analysis. *Arch Dermatol Res* 2013; 305: 315–323.
- Kleesz P, Darlenski R, Fluhr JW. Full-body skin mapping for six biophysical parameters: Baseline values at 16 anatomical sites in 125 human subjects. *Skin Pharmacol Physiol* 2012; 25: 25–33.
- Pinnagoda J, Tupkek RA, Agner T, Serup J. Guidelines for transepidermal water loss (TEWL) measurement. A report from the Standardization Group of the European Society of Contact Dermatitis. *Contact Dermatitis* 1990; 22: 164–178.
- Dähnhardt-Pfeiffer S, Dähnhardt D, Buchner M, Walter K, Proksch E, Fölster-Holst R. Comparison of effects of tacrolimus ointment and mometasone furoate cream on the epidermal barrier of patients with atopic dermatitis. *J Dtsch Dermatol Ges* 2013; 11: 437–443.

10 Danksagung

Mein größter Dank gilt Frau Prof. Dr. Regina Fölster-Holst für die Möglichkeit, unter ihrer Betreuung zum atopischen Ekzem forschen und meine Dissertation verfassen zu können. Ich bin sehr dankbar, dass sie mir allzeit mit Rat und Tat zur Seite stand und mir großes Vertrauen entgegenbrachte. Ihre unermüdliche Begeisterung für die pädiatrische Dermatologie und unsere Studie war stets motivierend und inspirierend.

Weiterhin danke ich dem gesamten Team der Neurodermitis-Ambulanz der Hautklinik des UKSH Kiel für die tatkräftige Unterstützung während der Datenerhebung.

Den Kooperativ-Partnern unserer Studie danke ich für die freundliche und unkomplizierte Zusammenarbeit: den Mitarbeitern des Dienstleistungsunternehmens Microscopy Services[®] Dähnhardt GmbH, insbesondere Herrn Stephan Dähnhardt-Pfeiffer, und dem Team der Arbeitsgruppe um Frau Dr. Femke-Anouska Heinsen vom IKMB Kiel.

Bei den Probanden unserer Studie und ihren Angehörigen bedanke ich mich für das Vertrauen in unsere Arbeit und die investierte Zeit.

Meiner Freundin und Kollegin Katja König danke ich für die Zusammenarbeit bei der Untersuchung unserer Probanden ebenso wie für die mentale Unterstützung während dieser Zeit.

Ein großer Dank gilt meiner Familie, meinen Eltern, meiner Schwester Wienke und auch der Familie meines Partners für Ihr Interesse an meiner Arbeit und Ihre ausdauernde Motivation während der Erstellung der Dissertation. Meinen Eltern danke ich insbesondere für das gründliche Korrekturlesen dieser Arbeit und ihre konstruktiven Anregungen.

Meinem wundervollen Sohn Gustav danke ich von Herzen für die ständigen Erheiterungen zwischendurch und seine Geduld, stundenlang in der Babytrage auszuharren, während ich diese Arbeit fertigstellte.

Ein ganz besonderer Dank gilt meinem Partner Reinhard, der sehr viel Zeit und Mühe investiert hat, mich mit seinen umfassenden Statistikenkenntnissen bei der Datenauswertung und der Erstellung der Graphiken zu unterstützen und die Arbeit außerdem Korrektur zu lesen. Ebenso bin ich für seine beständige Fürsorge sowie seinen Glauben an mich und diese Dissertation von ganzem Herzen dankbar.

11 Lebenslauf

Aus datenschutzrechtlichen Gründen wird der Lebenslauf nicht veröffentlicht.