

Aus der Hautklinik und Poliklinik
der Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Hautfunktionsmessung bei Patienten mit atopischer Dermatitis und Psoriasis vulgaris
– Gibt es Unterschiede?

Inauguraldissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der
Medizin
der Universitätsmedizin
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Vorgelegt von

Aikaterini Tsocharidou
aus Wiesbaden

Mainz, 2020

Tag der Promotion:

30. Juni 2020

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis.....	III
Tabellenverzeichnis.....	VII
Abkürzungsverzeichnis.....	XI
1 Einleitung und Ziel der Dissertation	1
2 Aktueller Stand der Wissenschaft.....	3
a.Pathophysiologische Hintergründe der atopischen Dermatitis	3
i. Klinik, Diagnose und Therapie der atopischen Dermatitis.....	6
ii. Ermittlung der Krankheitslast	11
b.Pathophysiologische Hintergründe der Psoriasis vulgaris.....	13
i. Klinik, Diagnose und Therapie der Psoriasis vulgaris	16
ii. Ermittlung der Krankheitslast	20
c.Stand der Forschung.....	21
i. Grundbegriffe der Hautfunktionsanalyse	21
ii. Veränderungen der Hautbarriere durch Erkrankungen	24
iii. Hautfunktionsanalyse bei atopischer Dermatitis und Psoriasis vulgaris	27
iv. Therapien und deren Einfluss auf die Hautfunktion.....	28
3 Materialien und Methoden	30
a.Materialliste	30
b.Methoden.....	30
i. Methodik des Projektes.....	30
ii. Ein- und Ausschlusskriterien	30
iii. Vorauswahl geeigneter Probanden/ Patienten	31
c.Objektive klinische Scores	34
i. SCORAD.....	35
ii. Psoriasis Area and Severity Index.....	35
d.Hautfunktionsmessung (Durchführung).....	36
i. Corneometrie	39
ii. TEWA-Meter	41
iii. Sebumetrie.....	43
iv. pH-Metrie	44
e.Fragebogen.....	46

i. Dermatology Life Quality Index	46
ii. Itchy Quality of Life.....	46
iii. Numeric Rating Scale.....	47
f.Statistische Methoden.....	48
4 Ergebnisse	50
a. Anthropometrische Daten.....	50
i. Vorerkrankungen, Medikamente, Allergien, Therapien und Scores	50
b.Hautfunktionsanalyse.....	54
i. Corneometrie	54
ii. TEWA-Meter	57
iii. Sebumetrie	60
iv. pH-Metrie	61
c.Fragebogen.....	64
d.Korrelationen.....	73
i. Atopische Dermatitis	73
ii. Psoriasis vulgaris	79
5 Diskussion	82
a.Studiendesign	82
b.Scores.....	83
c.Hautfunktionsmessung.....	86
d.Fragebogen.....	89
e.Klinische Relevanz und Ausblick.....	93
f.Zusammenfassung.....	96
Literaturverzeichnis	98
Anhang.....	118

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 Amplifikationszyklus der atopischen Hautentzündung (35)	5
Abbildung 2 Lokalisation der Ekzeme der aD in Abhängigkeit des Alters beim Kleinkind, Kind und Erwachsenen (35).....	6
Abbildung 3 Beugeseitiges Ekzem in typischer Lokalisation einer aD beim Kind (35)	7
Abbildung 4 Stufenschema zur Therapie der aD angelehnt an die deutsche Leitlinie Neurodermitis(2)	9
Abbildung 5 Wirkprinzip des humanen, monoklonalen Antikörpers Dupilumab.....	11
Abbildung 6 Erythemosquamöse Plaques bei einem Patienten mit Pv vom Plaque-Typ (93)	14
Abbildung 7 Schematische Darstellung der Immunpathogenese der Pv (99)	15
Abbildung 8 links: Prädilektionsstellen der Pv (114), rechts: Nagelbefall bei Pv mit Onycholysen und Ölflecken (94)	17
Abbildung 9 Schematische Darstellung des mikroskopischen Aufbaus der Hauts (114).....	22
Abbildung 10 Schematische Darstellung der epidermalen Schichtung mit Darstellung der schrittweisen Degradierung des Profilaggrins und Filaggrins zu natürlichen Feuchthaltefaktoren (NMF)(29).....	25
Abbildung 11 Einteilung der Kollektive PaD (n=33), PPv (n=17) und Kontrollen K (n=35) ausgehend von 86 Teilnehmern.....	32
Abbildung 12 Prozentualer Anteil der Teilnehmer in den Kollektiven PaD, PPv, K und Drop-out ausgehend von 86 Teilnehmern.....	32
Abbildung 13 Einschlussdiagnosen und Komorbidität von Patienten mit aD/Pv und Kontrollen in Prozent.....	34
Abbildung 14 Überblick der Systemtherapie/ systemischen Medikation von Patienten mit aD/Pv und Kontrollen in Prozent	34
Abbildung 15 Multi Probe Adapter MPA® Courage &Khazaka electronic GmbH mit Ambient Condition Sensor®.....	37
Abbildung 16 Schema und Ablauf der Projektdurchführung von der Rekrutierung der Teilnehmer bis zur Datenerhebung.....	38
Abbildung 17 Corneometer® CM 825 der Courage+Khazaka electronic GmbH.....	41
Abbildung 18 links: Aufbau der Sonde des Tewameter® TM 300 Courage &Khazaka electronic GmbH mit integriertem Sensorenpaar zur Erfassung des partiellen, atmosphärischen Wasserdampfdrucks und der Lufttemperatur; rechts: Messsonde des Tewameter® TM 300 Courage &Khazaka electronic GmbH	42
Abbildung 19 links: Prinzip der Fettfleck-Photometrie nach Courage& Khazaka electronic GmbH (194), rechts: Fettmesskassette von Courage & Khazaka electronic GmbH	43
Abbildung 20 pH-Meter® Sonde.....	45

Abbildung 21 Boxplots und Mediane der Corneometrie der oberen (OE) ($p=0,006$) und unteren Extremität (UE) ($p=0,077$) und des Dekolletés (DE) ($p=0,079$) für die Kollektive PaD ($n=33$), PPv ($n=17$) und K ($n=35$)	55
Abbildung 22 Boxplots und Mediane der Corneometrie der oberen (OE) ($p=0,830$) und unteren Extremität (UE) ($p=0,026$) und des Dekolletés (DE) ($p=0,452$) für die Kollektive PaDoS ($n=28$) und PaDmS ($n=5$).....	56
Abbildung 23 Boxplots und Mediane der Corneometrie der oberen (OE) ($p=0,527$) und unteren Extremität (UE) ($p=0,955$) und des Dekolletés (DE) ($p=0,715$) für die Kollektive PPv ohne ($n=8$) und mit Systemtherapie ($n=9$).....	57
Abbildung 24 Boxplots und Mediane des TEWL der oberen (OE) ($p<0,001$) und der unteren (UE) ($p=1,00$) Extremität und des Dekolletés (DE) ($p<0,001$) für die Kollektive PaD ($n=33$), PPv ($n=17$) und K ($n=35$)	58
Abbildung 25 Boxplots und Mediane des TEWL der oberen (OE) ($p=0,292$) und der unteren (UE) ($p=0,248$) Extremität und des Dekolletés (DE) ($p=0,163$) bei Patienten mit aD ohne ($n=28$) und mit Systemtherapie ($n=5$).....	59
Abbildung 26 Boxplots und Mediane des TEWL der oberen (OE) ($p=0,673$) und der unteren (UE) ($p=0,210$) Extremität und des Dekolletés (DE) ($p=0,438$) bei Patienten mit Pv ohne ($n=8$) und mit Systemtherapie ($n=9$).....	60
Abbildung 27 Boxplots und Mediane der pH-Werte der oberen (OE) ($p=0,028$) und unteren (UE) ($p=0,166$) Extremität und des Dekolletés (DE) ($p=0,010$) für die Kollektive PaD ($n=33$), PPv ($n=17$) und K ($n=35$)	62
Abbildung 28 Boxplots und Mediane der pH-Werte der oberen (OE) ($p=0,807$) und unteren (UE) ($p=0,941$) Extremität und des Dekolletés (DE) ($p=0,853$) für die Kollektive Patienten mit aD ohne ($n=28$) und mit Systemtherapie ($n=5$)	63
Abbildung 29 Boxplots und Mediane der pH-Werte der oberen (OE) ($p=0,671$) und unteren (UE) ($p=0,245$) Extremität und des Dekolletés (DE) ($p=0,553$) für die Kollektive Patienten mit Pv ohne ($n=8$) und mit Systemtherapie ($n=9$).....	64
Abbildung 30 Boxplots und Mediane des ItchyQoL und DLQI ($p<0,001$) für die Kollektive PaD ($n=33$), PPv ($n=17$) und K ($n=35$)	65
Abbildung 31 Boxplots und Mediane des ItchyQoL ($p=0,011$) und DLQI ($p=0,011$) für Patienten ohne ($n=28$) und mit Systemtherapie ($n=5$)	66
Abbildung 32 Mediane des ItchyQoL für Patienten mit aD ohne ($n=28$) und unter Systemtherapie ($n=5$) und mit Dupilumab-Therapie ($n=4$) mit einer besseren Bewertung der Lebensqualität unter Systemtherapie/Dupilumab	67
Abbildung 33 Mediane des DLQI für Patienten mit aD ohne ($n=28$) und unter Systemtherapie ($n=5$) und mit Dupilumab-Therapie ($n=4$) mit einer besseren Bewertung der Lebensqualität unter Systemtherapie/Dupilumab	67

Abbildung 34 Boxplots und Mediane des ItchyQoL ($p=0,021$) und DLQI ($p=0,004$) für Patienten mit Pv ohne ($n=8$) und mit Systemtherapie ($n=9$)	68
Abbildung 35 Boxplots und Mediane der NRS-Schlaf und NRS-Juckreiz ($p<0,001$), mit einer Skala von 0 (Kein Juckreiz/ sehr schlechter Schlaf) bis 10 (sehr starker Juckreiz/ sehr guter Schlaf) für die Kollektive PaD ($n=33$), PPv ($n=17$) und K ($n=35$)	69
Abbildung 36 Boxplots und Mediane der NRS-QoL und NRS-Hautzustand ($P<0,001$), mit einer Skala von 0 (sehr schlechte/r Lebensqualität/ Hautzustand) bis 10 (sehr gute/r Lebensqualität/ Hautzustand) für die Kollektive PaD ($n=33$), PPv ($n=17$) und K ($n=35$)	69
Abbildung 37 links: positive Korrelation zwischen SCORAD und TEWL der unteren Extremität (UE) ($r=0,412$, $p=0,026$) für PaD-Gesamt ($n=33$); rechts: positive Korrelation zwischen dem SCORAD und TEWL des Dekolletés (DE) ($r=0,589$, $p=0,001$) für PaD-Gesamt ($n=33$)	74
Abbildung 38 links: positive Korrelation zwischen SCORAD und dem TEWL der unteren Extremität ($r=0,433$, $p=0,024$) bei Patienten mit aD ohne Systemtherapie ($n=28$); rechts: positive Korrelation zwischen SCORAD und dem TEWL des Dekolletés ($r=0,629$, $p=0,001$) bei Patienten mit aD ohne Systemtherapie ($n=28$)	74
Abbildung 39 positive Korrelation für den TEWL der unteren Extremität mit dem DLQI ($r=0,393$, $p=0,038$) bei Patienten mit aD ohne Systemtherapie ($n=28$)	75
Abbildung 40 negative Korrelation zwischen SCORAD und Corneometrie des Dekolletés ($r=-0,378$, $p=0,043$) bei PaD-Gesamt ($n=33$)	75
Abbildung 41 negative Korrelation zwischen SCORAD und der Corneometrie des Dekolletés ($r=-0,411$, $p=0,041$) bei Patienten ohne Systemtherapie ($n=28$)	76
Abbildung 42 negative Korrelation zwischen SCORAD und der SC-Hydratation des Dekolletés ($r=-1,0$, $p=0,01$) bei Patienten mit aD mit Dupilumab ($n=4$)	76
Abbildung 43 positive Korrelation zwischen SCORAD und dem pH-Wert des Dekolletés ($r=0,358$, $p=0,039$) bei PaD-Gesamt ($n=33$)	77
Abbildung 44 positive Korrelation zwischen SCORAD und dem pH-Wert der oberen Extremität ($r=0,9$, $p=0,037$) bei Patienten mit aD mit Systemtherapie ($n=5$)	77
Abbildung 45 von links nach rechts: positive Korrelation zwischen SCORAD und dem pH-Wert der oberen Extremität ($r=1,0$, $p=0,01$) / unteren Extremität ($r=1,0$, $p=0,01$) bei Patienten mit Dupilumab ($n=4$)	77
Abbildung 46 negative Korrelation für den NRS-Schlaf mit dem pH-Wert des Dekolletés ($r=-1,0$, $p=0,01$) für Patienten mit aD mit Dupilumab-Therapie ($n=4$)	78
Abbildung 47 positive Korrelation für den TEWL der oberen Extremität mit dem PASI ($r=0,711$, $p=0,032$) bei Patienten mit Pv mit Systemtherapie ($n=9$)	79

Abbildung 48 von links nach rechts oben: positive Korrelationen für den NRS-Hautzustand und den pH-Wert OE ($r=0,620$, $p=0,014$) und pH-Wert UE ($r=0,584$, $p=0,035$) für Patienten mit Pv ($n=17$), unten: Korrelation für den NRS-Hautzustand mit dem pH-Wert DE ($r=0,568$, $p=0,027$) für Patienten mit Pv ($n=17$)	80
Abbildung 49 von links nach rechts: negative Korrelationen für den NRS-Hautzustand und den pH-Wert UE ($r=-1,0$, $p=0,01$) und NRS-Schlaf mit dem pH-Wert des DE ($r=-1,0$, $p=0,01$) für Patienten mit Pv und Biologika-Therapie ($n=4$)	80
Abbildung 50 negative Korrelation zwischen PASI und NRS-Hautzustand, ($p=0,027$, $r=-0,568$) für Patienten mit Pv ($n=17$)	81

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 Interpretation des Schweregrades der aD anhand des SCORAD	12
Tabelle 2 Ein- und Ausschlusskriterien.....	31
Tabelle 3 Anthropometrische Daten von Patienten und Kontrollen mit Mittelwerten und Standardabweichungen	33
Tabelle 4 Gemessene Parameter und erhobene Scores/ Fragebogen für jedes Kollektiv....	39
Tabelle 5 Interpretation des Signifikanzniveaus (210)	49
Tabelle 6 Interpretation des Korrelationskoeffizienten (211)	49
Tabelle 7 Einteilung der Vergleichsgruppen	50
Tabelle 8 Einteilung der Subgruppen	50
Tabelle 9 Anthropometrische Daten (Alter, Körpergröße, Körpergewicht und BMI) mit Signifikanzniveau, Mittelwert und Standardabweichung in Klammern für die Kollektive PaD (n=33), PPv (n=17) und K (n=35).....	50
Tabelle 10 Signifikanzniveaus des Post-Hoc-Tests für die anthropometrischen Daten Alter, BMI und Körpergewicht für den Vergleich PaD-PPv, PaD-K und PPv-K-P.....	51
Tabelle 11 Demographische und klinische Charakteristika der Patienten mit aD (n=33)	52
Tabelle 12 Demographische und klinische Charakteristika der Patienten mit Pv (n=17).....	53
Tabelle 13 Demographische und klinische Charakteristika der Kontrollgruppe (n=35).....	54
Tabelle 14 Stratum-corneum Hydratation aller Messareale mit Signifikanzniveau, Mittelwerten und Standardabweichung in Klammern für die Kollektive PaD (n=33), PPv (n=17) und K (n=35).....	54
Tabelle 15 Signifikanzniveaus des Post-Hoc-Tests für die Stratum-corneum Hydratation aller Messareale für den Vergleich Vergleich PaD-PPv, PaD-K und PPv-K.....	55
Tabelle 16 Stratum-corneum Hydratation aller Messareale mit Signifikanzniveau, Mittelwerten und Standardabweichung in Klammern für den Vergleich zwischen Patienten mit aD ohne (n=28) und mit Systemtherapie (n=5).....	55
Tabelle 17 Stratum-corneum Hydratation aller Messareale mit Signifikanzniveau, Mittelwerten und Standardabweichung in Klammern für den Vergleich zwischen Patienten mit aD unter (n=4) und ohne (n=28) Dupilumab-Therapie	56
Tabelle 18 Stratum-corneum Hydratation aller Messareale mit Signifikanzniveau, Mittelwerten und Standardabweichung in Klammern für den Vergleich zwischen Patienten mit Pv ohne (n=8) und mit Systemtherapie(n=9)	56
Tabelle 19 Stratum-corneum Hydratation aller Messareale mit Signifikanzniveau, Mittelwerten und Standardabweichung in Klammern für den Vergleich zwischen Patienten mit Pv mit Biologika (n=4) vs. Cyclosporin/MTX (n=5).....	57

Tabelle 20 TEWL aller Messareale mit Signifikanzniveau, Median und Interquartilabstand in Klammern für die Kollektive PaD (n=33), PPv (n=17) und K (n=33)	57
Tabelle 21 Signifikanzniveaus des Post-Hoc-Tests für den TEWL aller Messareale für den Vergleich PaD-PPv, PaD-K und PPv-K.....	58
Tabelle 22 TEWL aller Messareale mit Signifikanzniveau, Median und Interquartilabstand in Klammern für den Vergleich zwischen Patienten mit aD ohne (n=28) und mit Systemtherapie (n=5).....	59
Tabelle 23 TEWL aller Messareale mit Signifikanzniveau, Median und Interquartilabstand in Klammern für Patienten mit aD ohne (n=28, für das Messareal DE n=26) und mit Dupilumab-Therapie (n=4)	59
Tabelle 24 TEWL aller Messareale Signifikanzniveau, Median und Interquartilabstand für den Vergleich zwischen Patienten mit Pv ohne (n=8) und mit Systemtherapie (n=9)	59
Tabelle 25 TEWL aller Messareale mit Signifikanzniveau, Median und Interquartilabstand in Klammern im Vergleich zwischen Patienten mit Pv mit Biologika (n=4) und Cyclosporin/MTX (n=5).....	60
Tabelle 26 Sebum-Gehalt des Dekolletés Signifikanzniveau, Median und Interquartilabstand für die Kollektive PaD (n=33), PPv (n=17) und K (n=35)	60
Tabelle 27 Sebum-Gehalt des Dekolletés mit Signifikanzniveau, Median und Interquartilabstand in Klammern für den Vergleich zwischen Patienten mit aD ohne (n=28) und mit Systemtherapie (n=5)	61
Tabelle 28 Sebum-Gehalt mit Signifikanzniveau, Interquartilabstand und Signifikanzniveau in Klammern für den Vergleich zwischen Patienten mit aD ohne (n=26) und mit Dupilumab (n=4).....	61
Tabelle 29 Sebum-Gehalt Signifikanzniveau, Median und Interquartilabstand in Klammern für den Vergleich zwischen Patienten mit Pv ohne (n=8) und mit Systemtherapie (n=9)	61
Tabelle 30 Sebum- Gehalt mit Signifikanzniveau, Median und Interquartilabstand in Klammern für den Vergleich zwischen Patienten mit Pv und Biologika (n=4) und Cyclosporin/MTX (n=5)	61
Tabelle 31 pH-Wert aller Messareale mit Signifikanzniveau, Mittelwerten und Standardabweichung in Klammern für die Kollektive PaD (n=33), PPv (n=17) und K (n=35).....	61
Tabelle 32 Signifikanzniveaus des Post-Hoc-Tests für den pH-Wert aller Messareale für den Vergleich PaD-PPv, PaD-K und PPv-K.....	62
Tabelle 33 pH-Wert aller Messareale mit Signifikanzniveau, Mittelwerten und Standardabweichung in Klammern für den Vergleich zwischen Patienten mit aD ohne (n=28) und mit Systemtherapie (n=5)	62
Tabelle 34 pH-Wert aller Messareale mit Signifikanzniveau, Mittelwerten und Standardabweichung in Klammern für den Vergleich zwischen Patienten mit aD ohne (n=28) und mit Dupilumab (n=4).....	63

Tabelle 35 pH-Wert aller Messareale mit Signifikanzniveau, Mittelwerten und Standardabweichung für den Vergleich zwischen Patienten mit Pv ohne (n=8) und mit Systemtherapie (n=9).....	63
Tabelle 36 pH-Wert aller Messareale mit Signifikanzniveau, Mittelwerten und Standardabweichung in Klammern für den Vergleich zwischen Patienten mit Pv mit Biologika (n=4) und Cyclosporin/MTX (n=5)	64
Tabelle 37 DLQI und ItchyQoL mit Signifikanzniveau, Median und Interquartilabstand in Klammern für die Kollektive PaD (n=33), PPv (n=17) und K (n=35)	64
Tabelle 38 Signifikanzniveaus des Post-Hoc-Tests für die Ergebnisse des DLQI und ItchyQoL für den Vergleich PaD-PPv, PaD-K und PPv-K.....	65
Tabelle 39 DLQI und ItchyQoL mit Signifikanzniveau, Median und Interquartilabstand in Klammern für den Vergleich zwischen Patienten mit aD ohne (n=28) und mit Systemtherapie (n=5).....	66
Tabelle 40 DLQI und ItchyQoL mit Signifikanzniveau, Median und Interquartilabstand in Klammern für den Vergleich zwischen Patienten mit aD ohne (n=28) und mit Dupilumab-Therapie (n=4)	66
Tabelle 41 DLQI und ItchyQoL mit Signifikanzniveau, Median und Interquartilabstand in Klammern für den Vergleich zwischen Patienten mit Pv ohne (n=8) und mit Systemtherapie (n=9).....	67
Tabelle 42 DLQI und ItchyQoL mit Signifikanzniveau, Median und Interquartilabstand in Klammern für den Vergleich zwischen Patienten mit Pv mit Biologika (n=4) und Cyclosporin/MTX (n=5)	68
Tabelle 43 NRS-Juckreiz, NRS-Schlaf, NRS-Allgemeine Lebensqualität (NRS-QoL) und NRS-Hautzustand mit Signifikanzniveau, Median und Interquartilabstand in Klammern für die Kollektive PaD (n=33), PPv (n=17) und K (n=35).....	68
Tabelle 44 Signifikanzniveaus des Post-Hoc-Tests für die Ergebnisse der NRS-Juckreiz, NRS-Schlaf, NRS-Allgemeine Lebensqualität (NRS-QoL) und NRS-Hautzustand für den Vergleich PaD-PPv, PaD-K und PPv-K.....	70
Tabelle 45 NRS-Juckreiz, NRS-Schlaf, NRS-Allgemeine Lebensqualität (NRS-QoL) und NRS-Hautzustand Signifikanzniveau, Median und Interquartilabstand in Klammern für den Vergleich zwischen Patienten mit aD ohne (n=28) und mit Systemtherapie (n=5)	70
Tabelle 46 NRS-Juckreiz, NRS-Schlaf, NRS-Allgemeine Lebensqualität (NRS-QoL) und NRS-Hautzustand Signifikanzniveau, Median und Interquartilabstand in Klammern für den Vergleich zwischen Patienten mit aD ohne (n=28) und mit Dupilumab-Therapie (n=4)	70
Tabelle 47 NRS-Juckreiz, NRS-Schlaf, NRS-Allgemeine Lebensqualität (NRS-QoL) und NRS-Hautzustand mit Signifikanzniveau, Median und Interquartilabstand in Klammern für den Vergleich zwischen Patienten mit Pv ohne (n=8) und mit Systemtherapie (n=9)	71

Tabelle 48 NRS-Juckreiz, NRS-Schlaf, NRS-Allgemeine Lebensqualität (NRS-QoL) und NRS-Hautzustand mit Signifikanzniveau, Median und Interquartilabstand in Klammern für den Vergleich zwischen Patienten mit Pv mit Biologika (n=4) und Cyclosporin/MTX (n=5) ..	71
Tabelle 49 Patienten-berichtete Outcomes bezogen auf Hautzustand, Lebensqualität und itch-related Quality of Life für Patienten mit aD (n=33) ..	71
Tabelle 50 Patienten-berichtete Outcomes bezogen auf Lebensqualität (DLQI, ItchyQoL, NRS) und Hautzustand (NRS) für Patienten mit Pv (n=17) ..	72
Tabelle 51 Patienten-berichteter Juckreiz und Schlaflosigkeit nach NRS-Juckreiz, NRS-Schlaflosigkeit, ItchyQoL und DLQI für Patienten mit aD (n=33) ..	72
Tabelle 52 Patienten-berichteter Juckreiz und Schlaflosigkeit nach NRS-Juckreiz, NRS-Schlaflosigkeit, ItchyQoL und DLQI für Patienten mit Pv (n=17).....	73

Abkürzungsverzeichnis

µg	Mikrogramm
µm	Mikrometer
aD	atopische Dermatitis
ADAMTSL	A disintegrin and metalloprotease with thrombospondin-1-like-domains
ANOVA	einfaktorielle Varianzanalyse
AQP	Aquaporin
BMI	Body Mass Index
BSA	Body-Surface-Area-Index
C	Kapazität
cm	Zentimeter
DE	Dekolleté
DLQI	Dermatology Life and Quality Index
EASI	Eczema Area and Severity Index
EEMCO	European Group on Efficacy Measurement and Evaluation of Cosmetics and other Products
ETFAD	European Task Force on Atopic Dermatitis
g	Gramm
GerltychQoL	German Itchy Quality of Life Index
GWAS	Genomweite-Assoziationsstudien
h	Stunde
HLA	Humane-Leukozytenantigene
HOME	Harmonising Outcome Measurement for Eczema
IL	Interleukin
ISAAC	International Study of Asthma and Allergies in Childhood
ItchyQoL	Itchy Quality of Life Index
kg	Kilogramm
log	Logarithmus
m ²	Quadratmeter
MHz	Megahertz
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
MTX	Methotrexat
N	Newton
NF-kB	nuclear factor "kappa-light-chain-enhancer" of activated B-cells
NMF	natural moisturizing factor
NRS	Numeric Rating Scale
OE	Obere Extremität
PaD	Patienten mit atopischer Dermatitis

PaDoS	Patienten mit atopischer Dermatitis ohne Systemtherapie
PASI	Psoriasis Area and Severity Index
PGA	Physician Global Assessment Index
pH	potentia Hydrogenii
PPv	Patienten mit Psoriasis vulgaris
PPvoS	Patienten mit Psoriasis vulgaris ohne Systemtherapie
PSORS	Psoriasis-Suszeptibilitäts-Loci
PUVA	Psoralen-Ultraviolettstrahlung-A-Therapie
Pv	Psoriasis vulgaris
Q	Ladungsmenge
SCORAD	Scoring atopic Dermatitis Index
SNPs	single nucleotide peptides
Th2	Typ-2-T-Helferzelle
TNF- α	Tumornekrosefaktor- α
TCI	topischer Calcineurininhibitor
TREAT	Deutsches Neurodermitis Register TREATeczema
U	Spannung
UE	Untere Extremität
UV-A	Ultraviolettstrahlung-A
UV-B	Ultraviolettstrahlung-B
vs.	versus

1 Einleitung und Ziel der Dissertation

Die atopische Dermatitis (aD), welche synonym auch als Neurodermitis, atopisches oder endogenes Ekzem bezeichnet wird, ist eine chronische oder chronisch-rezidivierende, entzündliche Hauterkrankung, die typischerweise mit ausgeprägtem Juckreiz einhergeht (1). Das morphologische Bild der in Schüben verlaufenden aD variiert je nach Schweregrad der Erkrankung und Manifestationsalter, sodass leichte, mittelschwere und auch schwere Erscheinungsbilder möglich sind (2). Schwere Ausprägungen der aD gehen mitunter mit Komplikationen, wie viralen, bakteriellen und mykotischen Superinfektionen der vorgeschädigten Haut einher (2). Die direkten Auswirkungen der aD, allen voran der Juckreiz, sowie die genannten Komplikationen, können zu einer erheblichen Einschränkung der Lebensqualität und umfangreichen Einschränkungen im Alltag der Betroffenen führen (3). Ein gezieltes Management ist daher sehr wichtig. Ungefähr 10-20% der Kinder in Europa erkranken an einer aD, bei circa 60% manifestieren sich die ersten Symptome sogar vor Vollendung des 1. Lebensjahres (4). Epidemiologischen Untersuchungen zufolge ergibt sich immerhin eine ungefähre 1-Jahres-Prävalenz von circa 3% bei Erwachsenen (5). Die aD ist eine multifaktoriell bedingte Erkrankung, für deren Erstmanifestation sowohl eine genetische Prädisposition als auch verschiedene individuelle Auslösefaktoren von Bedeutung sind (2). Differentialdiagnostisch sind andere Hauterkrankungen, das allergische, irritative oder toxische Kontaktekzemen, Pyodermien, Mykosen und sehr selten auch sogenannte transiente Formen der Psoriasis vulgaris (Pv) gerade im Kindesalter abzugrenzen (6,7). In der Literatur wird der hohe transepidermale Wasserverlust als klinisch messbares Korrelat der komplexen Barrierestörung der aD als für die Erkrankung kennzeichnend hervorgehoben (8,9). Die komplexe Pathophysiologie der aD ist Gegenstand aktueller Forschung. Während genetische Polymorphismen und eine loss-of-function-Mutation des Filaggrin-Gens als fundamentale Ursache der Hautbarrierestörung bei vielen Patienten mit aD bekannt sind, werden pathologische Veränderungen in der Filaggrin-Expression in den letzten Jahren zunehmend auch bei der Pv diskutiert (1,9). Trotz den unterschiedlichen klinischen Krankheitsbildern scheinen Überlappungen in der Pathogenese zu bestehen, die zum besseren Verständnis der Erkrankungen zurzeit weiter untersucht werden.

Diese Arbeit soll anhand von Hautfunktionstestungen auf unbeeinträchtigter Haut bei Patienten mit aD und Pv zeigen, inwieweit hier Gemeinsamkeiten bestehen bzw. wie sich beide Krankheitsbilder unterscheiden im Vergleich zu einer hautgesunden Kontrollgruppe. Die Kernthesen dieser Arbeit sind:

1. Patienten mit atopischer Dermatitis zeigen auf unbeeinträchtigten Hautarealen gegenüber Hautgesunden Unterschiede in der Hautfunktionsanalyse
2. Patienten mit Psoriasis vulgaris zeigen auf unbeeinträchtigten Hautarealen gegenüber Hautgesunden Unterschiede in der Hautfunktionsanalyse
3. Hautfunktionsanalysen zeigen bei Patienten mit atopischer Dermatitis oder Psoriasis vulgaris auf unbeeinträchtigten Hautarealen ähnliche Ergebnisse
4. Das Ausmaß der Erkrankungsaktivität hat keinen Einfluss auf die Hautfunktion auf unbeeinträchtigten Hautarealen
5. Systemtherapien beeinflussen die Hautfunktion bei Patienten mit atopischer Dermatitis und Psoriasis vulgaris

Hautfunktionsanalysen könnten so in Zukunft als Biomarker zum besseren Verständnis der Krankheitsaktivität oder Vorhersehbarkeit des Krankheitsverlaufes oder des Ansprechens von Systemtherapien bei den chronisch-entzündlichen Hauterkrankungen aD und Pv führen (9,10). Basierend auf den in dieser Arbeit dargestellten Ergebnissen könnten in Zukunft weiterführende Analysen und Untersuchungen der Barrierestörung der Haut bei chronisch-entzündlichen Hauterkrankungen durchgeführt werden. Das bessere Verständnis der Pathogenese und der Auswirkungen auf die messbaren Hautfunktionen bei chronisch-entzündlichen Hauterkrankungen kann weiterhin zu einer Optimierung der Diagnostik und daraus resultierend des Patientenmanagements inklusive Therapie führen.

2 Aktueller Stand der Wissenschaft

a. Pathophysiologische Hintergründe der atopischen Dermatitis

Definition, Nomenklatur und Allgemeine Aspekte der atopischen Dermatitis

In der hier vorliegenden Arbeit wird einheitlich der Begriff „atopische Dermatitis“ verwendet. Definitionsgemäß handelt es sich bei der aD um eine chronische in Schüben verlaufende, nicht-kontagiöse, ekzematöse Hauterkrankung, die durch einen individuellen Verlauf und ein individuelles Erscheinungsbild gekennzeichnet ist (1,2,11). Die Erkrankung ist geprägt von einem starken Juckreiz, der zum Aufkratzen der Haut und damit einhergehenden Komplikationen führt (3). Zu diesen Komplikationen gehören bakterielle Sekundärinfektionen, insbesondere eine disseminierte Impetiginisation durch *Staphylokokkus aureus*, virale – bis hin zum lebensbedrohlichen Ekzema herpeticatum- sowie mykotische Infektionen (12,13). In Anlehnung an nationale und internationale Empfehlungen wird die aD in vier Krankheitsstadien eingeteilt, welche die Grundlage einer adaptierten Stufentherapie darstellen (2,14). Die familiär gehäufte und polygenetisch vermittelte Bereitschaft zur Atopie und die damit einhergehende Neigung zur Typ-I-Sensibilisierung gegenüber verschiedenen Allergenen wird als atopische Diathese bezeichnet. IgE (Immunglobulin E) -vermittelte Sensibilisierungen gegen Aero- und Nahrungsmittelallergene sind häufig (15). Neuere Forschungsansätze unterscheiden Sub – oder Phänotypen der aD, welche sich hinsichtlich verschiedener pathogenetischer und klinischer Aspekte, wie Ethnizität der Betroffenen, Alter, Filлагrin-Mutationen, zugrundeliegender molekularer Mechanismen, Autoreaktivität und Chronizität, unterscheiden (16–18). Die unabhängig vom Subtyp bestehende zumeist hohe psychische als auch physische Belastung durch die Erkrankung erfordert stufenadaptierte, multimodale Managementansätze (2,3,19). Die Belastung durch allergische (20), psychische (21) und somatische (22) Komorbidität sowie durch den meist stark ausgeprägten Juckreiz und damit einhergehender Schlaflosigkeit (23) führt zu einer ausgeprägten Einschränkung der Lebensqualität bei Betroffenen und Angehörigen (24).

Epidemiologie

Die Angaben zur Prävalenz der aD variieren je nach Land und untersuchter Altersgruppe (2). Regional teils erhebliche Unterschiede in der Prävalenz im Kindesalter konnten im Rahmen der ISAAC Studie (International Study of Asthma and Allergies in Childhood) gezeigt werden (25). Neueren Studien zufolge wird eine ungefähre Prävalenz von 20% im Kindesalter in Europa angenommen (4). Ungefähr bei 60 % der betroffenen Kinder manifestieren sich die ersten Symptome der Erkrankung sogar vor Vollendung des 1. Lebensjahres (4). Eine steigende Prävalenz wird nicht nur im Kindesalter, sondern auch im Erwachsenenalter beobachtet (20,26). Die Prävalenz von Erstmanifestationen der aD bei Erwachsenen scheint in den letzten Jahren gestiegen zu sein (5,27).

Pathogenese – genetische und immunologische Aspekte

Die Pathogenese der aD ist komplex und bis zum jetzigen Zeitpunkt nicht vollständig verstanden. Es ist bekannt, dass sowohl genetische Veränderungen, als auch immunologische Aspekte und exogene Auslösefaktoren bei der Erstmanifestation und der Chronifizierung der Erkrankung eine erhebliche Rolle spielen (16,27,28). Es zeigt sich eine bis zu 75%ige Konkordanz bei eineiigen Zwillingen und immerhin bis zu 23%ige Konkordanz bei heterozygoten Zwillingen (2). Eine familiäre Belastung hinsichtlich Erkrankungen des atopischen Formenkreises, wie der aD, der allergischen Rhinokonjunktivitis oder des allergischen Asthmas, gehen ebenfalls mit einem erhöhten Risiko für eine aD einher (2). Die Bedeutung verschiedener Mutationen und Polymorphismen, die Strukturproteine der Hautbarriere – insbesondere das Fillagrin-Gen-, betreffen, ist bei der Pathogenese der aD unumstritten (8,28,29). Auch Komponenten des adaptiven und angeborenen Immunsystems spielen bei der Pathogenese der aD eine Rolle. Eine gesteigerte Th2-Antwort, die mit einer vermehrten Interleukin 4 und 13 Produktion, sowie teils hohen IgE-Spiegeln einhergeht, ist ein wichtiger Baustein in der Pathogenese (30). Abgesehen von der loss-of-function Mutation im Fillagrin-Gen (31) scheinen weitere Faktoren, wie zum Beispiel der Einfluss von Th2-Zytokinen, der Interleukine 17A, 22, 25 und 31, eine gesteigerte Exposition gegenüber einer mechanischen Hautbelastung oder ein verändertes Methylierungsmuster im Fillagrin-Gen zu einer reduzierten Fillagrin-Expression zu führen (30–32).

Endogene und exogene Auslösefaktoren

Bekannte und häufige Provokationsfaktoren der aD sind unter anderem IgE-vermittelte Allergien auf Aeroallergene, wie Hausstaubmilben, Tierepithelien, Pollen, oder auf Nahrungsmittelallergene (2). Weitere Provokationsfaktoren sind Stress, hormonelle Einflüsse (Schwangerschaft oder Menstruation), klimatische und Umweltfaktoren – wie extreme Kälte, hohe Luftfeuchtigkeit oder auch extreme Trockenheit –, mikrobielle Faktoren und Irritationen der Haut (2,33). Insbesondere Textilien, wie Wolle, vermehrtes Schwitzen, beruflich bedingte Irritationen – beispielsweise Feuchtarbeiten- und eine falsche Hautreinigung können zu Hautirritationen führen, die eine Erstmanifestation aber auch eine klinische Verschlechterung der Erkrankung, sowie einen erneuten Schub hervorrufen können (2). In Abbildung 1 ist der Amplifikationszyklus der atopischen Hautentzündung dargestellt.

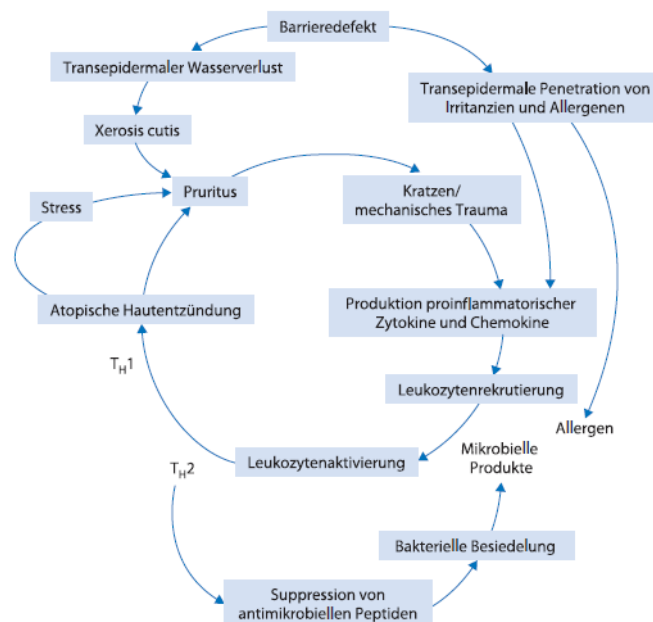


Abbildung 1 Amplifikationszyklus der atopischen Hautentzündung (35)

i. Klinik, Diagnose und Therapie der atopischen Dermatitis

Klinik

Die Klinik der aD ist durch ein sehr variables Erscheinungsbild gekennzeichnet. Dieses unterscheidet sich je nach Ausprägungsgrad und Stadium – akut oder chronisch – der Erkrankung, sowie nach Alter und Ethnizität (2). Im Alter von 0 bis 2 Jahren imponieren insbesondere Ekzeme im Gesicht, am Kapillitium, sowie streckseitig (36). Im Verlauf der Kindheit, sowie im Erwachsenenalter, ist eine beugeseitige Lokalisation typisch (1) (s. Abbildung 2).

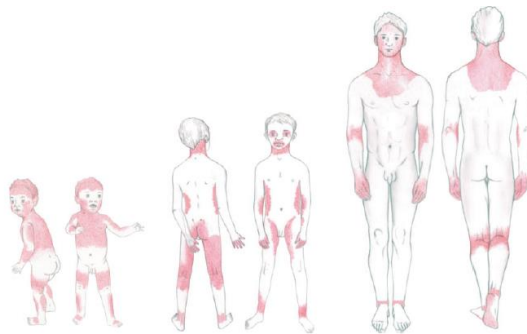


Abbildung 2 Lokalisation der Ekzeme der aD in Abhängigkeit des Alters beim Kleinkind, Kind und Erwachsenen (35)

Für die Lokalisation der Ekzeme ist die individuelle Hautbelastung von Bedeutung, sodass sich vor allem im Erwachsenenalter in Abhängigkeit hautbelastender Tätigkeiten häufig auch Handekzeme finden (2,37). Das klinische Erscheinungsbild ist geprägt von nässenden (akuten) und/oder trockenen (chronischen) Ekzemen, einer Vergrößerung des Hautbildes (Lichenifikation) und einer erhöhten Infektanfälligkeit der Haut begleitet von einem immensen Juckreiz (33,38). Als maximale Ausprägung der aD kann es selten zu einer Erythrodermie kommen, die mitunter lebensbedrohliche Folgen, wie eine Sepsis, Hypovolämie oder Elektrolytentgleisung haben kann (39).

Klinischer Verlauf

Es sind chronische, rezidivierende Verläufe typisch, die sich hinsichtlich der Dauer, Schwere und Frequenz der Krankheitsschübe unterscheiden (2). Bei bis zu 50% der Betroffenen persistiert eine aD mit Erstmanifestation in der Kindheit auch im Erwachsenenalter (20). Auch ein Wiederaufflammen nach einer langen, klinisch inapparenten Phase, sowie eine Spontanheilung der Erkrankung sind möglich (2). In Abbildung 3 ist ein typisches beugeseitiges Ekzem bei einem Kind mit aD dargestellt.



Abbildung 3 Beugeseitiges Ekzem in typischer Lokalisation einer aD beim Kind (35)

Diagnose

Die Diagnose der aD umfasst neben einer klinischen Untersuchung des gesamten Integuments, eine ausführliche Anamnese. Typische Beschwerden, sowie die häufig assoziierte Komorbidität aus dem atopischen Formenkreis, Rhinokonjunktivitis allergica, das allergische Asthma und Nahrungsmittelallergien stehen im Fokus der Anamnese (32,40,41). Die von Hanifin und Rajka 1980 publizierten Diagnosekriterien umfassen vier Haupt- und 27 Nebenkriterien (42). Die Diagnose einer aD ist zu stellen, wenn mindestens drei Haupt- und drei Nebenkriterien erfüllt sind (42). Williams et al. entwickelten validierte Diagnosekriterien, die ein Hauptkriterium und fünf Nebenkriterien umfassen (43). International werden vor allem die von Hanifin und Rajka publizierten Kriterien sowohl in Studien mit Kindern als auch Erwachsenen angewandt, gefolgt von den Kriterien nach Williams (2,44). Zur Objektivierung einer Sensibilisierung gegen häufige Allergene eignen sich bei entsprechender Anamnese Allergietests. Etabliert sind Bestimmungen spezifischer IgE-Antikörper und Prick-, sowie Epikutan-Tests (2,33). Die Objektivierung des Schweregrades, der Ausdehnung, sowie des Therapieerfolges erfolgt mittels validierter Scores. Etabliert sind in Deutschland, sowie in internationalen Studien, insbesondere der Scoring Atopic Dermatitis Index (SCORAD) und der Eczema Area and Severity Index (EASI) (2,45). Die Lebensqualität wird meist mittels des Dermatology Life and Quality Index (DLQI) erfasst (44,45).

Differentialdiagnosen

Differentialdiagnostisch sind andere Ekzemerkrankungen, wie das allergische, irritativ-toxische und mikrobielle Ekzem, von einer aD abzugrenzen (48,49). Im Säuglingsalter sind weiterhin das seborrhoische Ekzem, sowie die Gruppe der Ichthyosen als wichtige Differentialdiagnosen zu nennen (2,48). Weitere, wenn auch seltenere, Differentialdiagnosen des Kindesalters sind genetische- und Immundefekte, die mit

Ekzemen einhergehen, wie das Wiskott-Aldrich-, Netherton-, Hyper-IgE-, Dubowitz- und Omen-Syndrom, sowie Störungen im Biotin-Stoffwechsel (2). Im Erwachsenenalter ist auch an ein Ekzemstadium eines kutanen T-Zell-Lymphoms zu denken (2). Weiterhin sollten eine Skabies und eine Tinea bei unklarer Diagnose differentialdiagnostisch in Erwägung gezogen werden (49). Die Abgrenzung einer aD von einer Pv kann im Kindesalter schwierig sein (49). Abgesehen von den klinisch eindeutig voneinander abgrenzbaren Erscheinungsbildern beider Erkrankungen, hat sich in den letzten Jahren die Bezeichnung *psoriasiforme Dermatitis* für klinische Erscheinungsbilder etabliert, die sowohl Symptome der Pv als auch der aD zeigen (6). Gerade im Kindesalter kann sich das zunächst im Vordergrund stehende Ekzembild ändern zu einer Psoriasis. Die Existenz eines Overlaps der beiden Erkrankungen ist nicht umstritten, dennoch scheinen noch grundlegende pathogenetische Mechanismen nicht verstanden und genügend erforscht zu sein (50). In den letzten Jahren postulieren verschiedene Studien grundlegende Gemeinsamkeiten in der Pathogenese der aD und der Pv (50). Aufgrund dieser Gemeinsamkeiten in der Pathogenese existiert in neuerer Zeit auch die Hypothese, dass die aD und die Pv Varianten eines Krankheitsspektrums sind, sodass auch Overlaps plausibel erscheinen (51).

Therapiemanagement der atopischen Dermatitis

Die Therapie der aD ist individuell und multimodal. Eine kausale Therapie der komplexen Barrierestörung ist aktuell nicht möglich, sodass, abgesehen von einer Vermeidung von Provokationsfaktoren, einer täglichen Basistherapie, sowie additiv bei Bedarf, einer antiinflammatorischen Therapie eine besondere Bedeutung zukommt (2). Die Behandlung des Juckreizes und der damit nahezu regelhaft einhergehenden Schlafstörungen (23) gestaltet sich häufig als schwierig (52). Ein umfassendes Management in Form einer Patientenschulung, Ernährungsberatung und psychologischer Begleitung ist daher nötig (2). Da das Risiko für eine beruflich bedingte Exazerbation und Hautirritation bei einer atopischen Diathese sehr hoch ist, stellt die berufsdermatologische Beratung und Prävention einen wichtigen Grundpfeiler der Therapie berufstätiger Patienten und bei der Berufswahl dar (2,53). Die Therapie der aD erfolgt angepasst an ein Stufenschema (s. Abbildung 4), das die Krankheitsschwere und Chronizität berücksichtigt (13,53). Eine Kontrolle der Krankheitsaktivität gelingt bei den meisten Patienten mit einer topischen, antientzündlichen Therapie mit Glukokortikosteroiden und/ oder

Calcineurininhibitoren, begleitet von einer konsequenten Basistherapie mit fettenden und feuchtigkeitsspendenden Externa und dem Meiden individueller Triggerfaktoren (38). In der Therapie kommen weiterhin zusätzlich Antiseptika und Antipruriginosa zum Einsatz. Schwer betroffene Patienten, bei denen eine solche topische Therapie nicht ausreichend ist, werden additiv einer UV- oder Systemtherapie zugeführt (11,54).

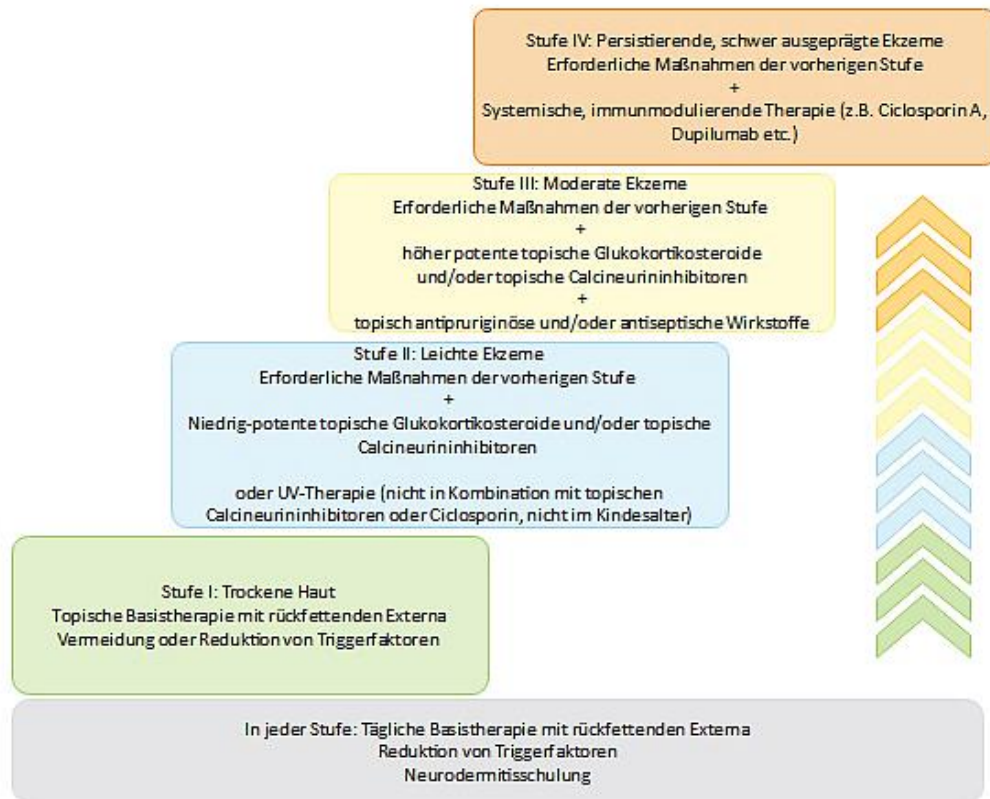


Abbildung 4 Stufenschema zur Therapie der atD angelehnt an die deutsche Leitlinie Neurodermitis(2)

Topische Therapie

Basistherapie: Eine Basispflege der Haut sollte täglich mit fettenden, hydratisierenden und pflegenden Externa erfolgen (54). Die richtige Basispflege reduziert Symptome, wie Erytheme, Lichenifikation, Juckreiz und die Verletzlichkeit der Haut (55). Sie reduziert außerdem den Bedarf an steroidhaltigen Externa (55–57) und kann bei einer milden Ausprägung der atD die einzige erforderliche Therapie sein (59).

Topische, medikamentöse Therapie: Eine topische, medikamentöse Therapie erfolgt als aktive oder proaktive Therapie mit topischen Glukokortikosteroiden und/ oder topischen Calcineurininhibitoren (2). Topische Glukokortikosteroide können anhand ihrer Wirkstärke in vier Klassen (im amerikanischen Raum in sieben Klassen (59)) eingeteilt werden. Niedrigpotente Glukokortikoide der Klasse I und mittelpotente Glukokortikoide der Klasse II sind in der Regel ausreichend, wohingegen die höherpotenten Klassen III und IV für wenige Tage zur Akuttherapie bei sehr stark

ausgeprägten Ekzemen eingesetzt werden (2). Ihre Wirkung beruht auf immunmodulierenden Effekten, unter anderem auf T-Lymphozyten, dendritische Zellen, Macrophagen und Monozyten, sowie auf einer Hemmung der Expression des Transkriptionsfaktors NF- κ B und einer damit einhergehenden Suppression proinflammatorischer Zytokine (60). Topische Glukokortikosteroide werden ein- bis zweimal täglich für einen Zeitraum von wenigen Tagen bis Wochen in der Akuttherapie ausgeprägter Ekzeme angewendet (59). Eine proaktive Therapie über die Ausheilung der betroffenen Stellen hinaus ist für einen begrenzten Zeitraum ebenfalls möglich (2). Zur wirkstoffhaltigen topischen Therapie sind weiterhin die Calcineurininhibitoren Tacrolimus und Pimecrolimus geeignet. Die Therapie mit topischen Calcineurininhibitoren (TCI) erfolgt ergänzend, wenn topische Glukokortikosteroide nicht einsetzbar oder bei einer zu langen Behandlungsdauer unerwünschte Nebenwirkungen zu erwarten wären (2). Sie eignen sich auch für eine proaktive Therapie über die Ausheilung der Ekzeme hinaus (59,61,62). TCIs wirken durch eine Calcineurin-abhängige Aktivierung von T-Zellen hemmend auf proinflammatorische Zytokine und Mediatoren (59,63).

Adjuvante Therapieverfahren

Zur adjuvanten Therapie besteht die Möglichkeit einer Phototherapie (UV-A-1-Therapie, UV-B-Schmalband, UVB Breitband, Balneo-Phototherapie) in akuten Krankheitsphasen (2,64). Hier müssen kumulative Dosen und die damit verbundenen Nebenwirkungen beachtet werden.

Systemtherapie

Eine Systemtherapie ist Patienten mit einer, trotz intensiver Anwendung einer Lokalthherapie, schweren Verlaufsform der aD vorbehalten (65). Bislang bestehen hier die längsten Erfahrungen mit systemischen Glukokortikosteroiden und Cyclosporin (2,11,66). Eine systemische Therapie mit Glukokortikosteroiden wird aufgrund eines schlechten Wirkungs-/ Nebenwirkungs-Profiles nicht für eine Langzeittherapie empfohlen, sodass Cyclosporin seit 1997 das einzige in Deutschland zugelassene Medikament für die Behandlung der aD war (2,11). Cyclosporin wirkt über eine calcineurinvermittelte Suppression proinflammatorischer Zytokine, wie Interleukin-2, und verschiedener Interferone und hemmt infolgedessen auch die T-Zell-Aktivierung (1,2). Ein Off-label-use von Methotrexat, Mycophenolat-Mofetil, Azathioprin, Alitretinoin und Leflunomid wird vereinzelt bei Patienten laut dem deutschen Behandlungsregister für schwer betroffene Patienten mit aD – TREAT-Register –

praktiziert, sofern eine First-Line-Therapie nicht möglich oder wirksam ist (38). Mit der Zulassung des ersten Biologikums Dupilumab im September 2017 steht eine neue, gezielte Therapiemöglichkeit für schwer betroffene Patienten zur Verfügung (11). Der humane, monoklonale Antikörper Dupilumab richtet sich gegen Bestandteile des Interleukin-4 und Interleukin-13 Rezeptors. Damit wird die von IL-4 und IL-13 ausgelöste Signalübertragung durch Dupilumab inhibiert. (11,67,68). Die genannten Zytokine nehmen eine wichtige Rolle in der Entzündungsreaktion von T-Helfer-Zellen des Typs 2 (TH-2-Zellen) ein (69). In Abbildung 5 ist das Wirkprinzip von Dupilumab vereinfacht in Anlehnung an Werfel et al. (11) dargestellt.

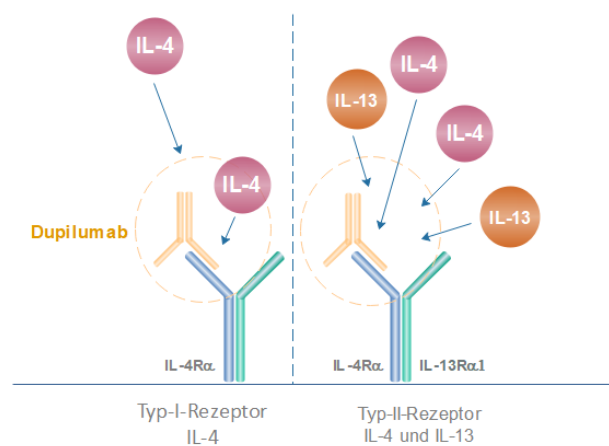


Abbildung 5 Wirkprinzip des humanen, monoklonalen Antikörpers Dupilumab

ii. Ermittlung der Krankheitslast

Die Krankheitslast ist definiert als das Ausmaß der Krankheitsaktivität plus die Beeinträchtigung der Lebensqualität (70).

Objektivierung der Krankheitsaktivität

Zur objektiven Einschätzung des Schweregrades der aD existieren verschiedene krankheitsspezifische Scores. Der in der vorliegenden Arbeit verwendete SCORAD wurde 1993 von der European Task Force on Atopic Dermatitis (ETFAD) entwickelt (45). Der Score berücksichtigt objektive klinische Symptome, die Ausdehnung des Krankheitsbefalls auf die gesamte Haut und subjektive Symptome des Patienten (71,72). Zur Erfassung des objektiven Schweregrads der Patienten, ist es nötig, ein reliables, valides und einfach in der klinischen Routine verfügbares Messinstrument zu finden, welches über eine zufriedenstellende Inter- und Intra-Rater-Reliabilität verfügt

(73,74). Der SCORAD erfüllt diese Anforderungen. Aufgrund der einfachen Interpretation des SCORAD kann ein Schweregrad der aD mit einer guten Verlässlichkeit abgeleitet werden kann (71). Gemäß Chopra et al. (75) wird dieser Schweregrad folgendermaßen interpretiert (s. Tabelle 1):

Tabelle 1 *Interpretation des Schweregrades der aD anhand des SCORAD*

Score	Interpretation
0,9-9	kein Befall
10,0-28,9	leicht
29,0-48,9	mittelschwer
49,0-103	schwer

Außer dem SCORAD existieren weitere validierte Messinstrumente zur Objektivierung der Krankheitsaktivität. Als krankheitsspezifischer Score ist der EASI zu nennen (2,73). Weitere in der klinischen Routine oft erhobene, aber nicht krankheitsspezifische Messinstrumente, sind der Physician Global Assessment Index (PGA) und der Body Surface Area Index (BSA) (76).

Subjektive Patienten-berichtete-Outcomes (PROs)

Hauterkrankungen – insbesondere chronisch-entzündliche- stellen eine Belastung für das Sozialleben (77), die eigene Lebensqualität, sowie die der Angehörigen (24), das psychischen Wohlbefinden (21) und die finanzielle Situation der Betroffenen (26,77) dar. Während noch vor einigen Jahren meist nur objektive klinische Scores und von Klinikern erfasste Outcomes – clinician-reported Outcomes – in klinischen Studien als Endpunkte erfasst wurden, nimmt die Bedeutung der Patienten-berichteten-Outcomes (PROs) in letzter Zeit immer mehr zu (50). In einer systematischen Übersichtsarbeit von Townshed et al. zeigte sich, dass in nur rund einem Viertel von 125 randomisiert kontrollierten dermatologischen Studien PROs erfasst wurden (78), obwohl gut validierte Messinstrumente zur Verfügung stehen (79). Um diese einheitlich und standardisiert in klinischen Studien und der klinischen Routine zu erfassen und damit auch eine evidenzbasierte und fundierte Entscheidungsbasis hinsichtlich des Therapiemanagements zu ermöglichen, wurde 2008 die Harmonising Outcome Measurement for Eczema-Initiative (HOME) gegründet (80). Gemäß den Empfehlungen der deutschen Leitlinie Neurodermitis (2) wurden in der vorliegenden Arbeit zur Erfassung der subjektiven Krankheitslast, der gut validierte Dermatology Life Quality Index (DLQI) (46,47) und die validierte Übersetzung des Itchy Quality of Life

Index (ItchyQoL) (81,82) erhoben. Weiterhin wurde der Numeric Rating Scale (NRS) genutzt, um eine Patienten-berichtete Bewertung der allgemeinen Lebensqualität, Schlaflosigkeit, des Juckreizes sowie des Hautzustandes zu erhalten.

b. Pathophysiologische Hintergründe der Psoriasis vulgaris

Definition, Nomenklatur und Allgemeine Aspekte der Psoriasis vulgaris

Bei der Pv handelt es sich um eine genetisch determinierte, nahezu immer chronisch verlaufende (82) Hauterkrankung, deren klassische klinische Manifestation erhabene Hautveränderungen, sogenannte erythematosquamöse Plaques, sind (s. Abbildung 6) (82). Es existieren auch noch andere, seltener vorkommende Subtypen der Psoriasis. Die Pv manifestiert sich in jedem Alter, zeigt jedoch eine bimodale Altersverteilung, mit einem Gipfel im Alter zwischen 20-35 und 50-60 Jahren (83). Die Erkrankung stellt für viele Betroffene eine große Belastung dar, die mit einer - je nach Krankheitsaktivität - erheblich eingeschränkten Lebensqualität einhergeht (46). Insbesondere die schwer ausgeprägte Pv führt zu einer enormen Einschränkung der Lebensqualität, sowohl im Hinblick auf physische als auch psychische Aspekte, die mit einer Einschränkung durch andere schwerwiegende Erkrankungen, wie zum Beispiel arterielle Hypertonie, Depressionen, Arthritis oder Herzerkrankungen, zu vergleichen ist (84). Die erhöhte Mortalität (85) bei einer schweren Pv, sowie die hohe Belastung durch Komorbidität, wie unter anderem Psoriasisarthritis, kardiovaskuläre Erkrankungen, Diabetes mellitus, metabolisches Syndrom und entzündliche Darmerkrankungen (86) machen eine adäquate Versorgung der Patienten unerlässlich (87). Eine gefürchtete Komplikation der Pv ist die Erythrodermie, die mit einer Hypothermie, Elektrolytentgleisung und einem hypovolämischen Schock einhergehen kann (83). Die Auffassung, dass es sich bei der Pv um eine entzündliche, immunologisch vermittelte Systemerkrankung handelt (87), hat sich in den letzten Jahren zunehmend etabliert. Mit dem wachsenden Verständnis der komplexen Pathophysiologie der Pv (89,90) haben sich die Therapiemöglichkeiten revolutioniert (91,92). Die Verfügbarkeit zahlreicher neuer Therapieoptionen, wie zum Beispiel Biologika/ Biosimilars aus unterschiedlichen Wirkstoffklassen, die den TNF- α -, IL-17-, IL12/23- und IL-23-Inhibitoren zugeordnet werden, ermöglichen eine gezielte Therapie, die in relevante pathophysiologische Signalwege der Psoriasis eingreift (87,93). Für die leichte Psoriasis stehen weiterhin topische Therapiemöglichkeiten zur Verfügung (87).

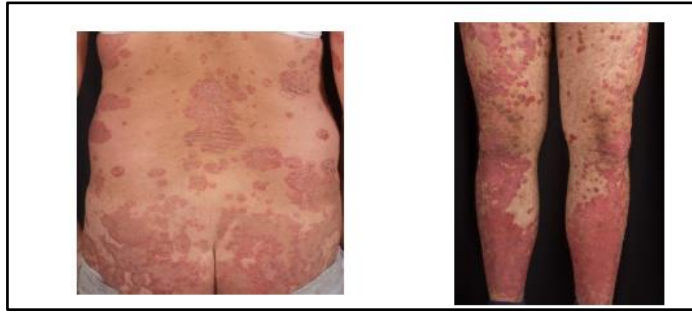


Abbildung 6 Erythemosquamöse Plaques bei einem Patienten mit Pv vom Plaque-Typ (93)

Epidemiologie

Die Psoriasis ist eine häufige Erkrankung, die mit einer ungefähren Prävalenz von 2-4% in den westlichen Industrienationen vertreten ist (87,95). Es finden sich regionale, altersassoziierte und ethnische Unterschiede in der Prävalenz der Psoriasis (95). Kinder sind seltener betroffen als Erwachsene und global gesehen finden sich niedrigere Prävalenzen in Ländern mit Nähe zum Äquator (95). Diese Beobachtung legt die Bedeutung genetischer und umweltassoziierter Faktoren in der Pathogenese und Ausprägung der Pv nahe. Die häufigste Form stellt mit rund 80% die Plaque-Psoriasis dar (87). In Deutschland findet sich eine Punktprävalenz von 21% und eine 1-Jahresprävalenz von 2,5% (96). Die Relevanz der Erkrankung ist daher mit nahezu 2 Millionen Erkrankten pro Jahr sowohl im dermatologischen als auch in anderen medizinischen Bereichen nicht von der Hand zu weisen (87,96). Etwa 75% der Betroffenen sind jünger als 60 Jahre alt (96).

Pathogenese – genetische und immunologische Aspekte

Die Pathogenese der Psoriasis ist komplex und begründet sich auf verschiedenen genetischen und immunologischen Veränderungen (89). Die Bedeutung genetischer Faktoren wird deutlich, wenn man die familiäre Häufung der Psoriasis betrachtet: Das Risiko an einer Psoriasis zu erkranken liegt bei circa 10-15%, wenn ein Elternteil betroffen ist, und bei bis zu 40%, wenn beide Elternteile betroffen sind (90). Bei eineiigen Zwillingen werden Konkordanzraten von 50-70% und bei zweieiigen Zwillingen von immerhin bis zu 20% angegeben (90,97,98). Es wurden mehrere Genloci identifiziert, die mit einer erhöhten Suszeptibilität für Psoriasis assoziiert sind. Ursprünglich wurden solche Genloci als Psoriasis-suszeptibilitäts- (PSORS)- Loci bezeichnet (90). In genomweiten Assoziationsstudien (GWAS), die auch Polymorphismen in einzelnen Nucleotiden – single nucleotide polymorphisms (SNPs) – mitberücksichtigen, konnten über 40 Suszeptibilitätsloki identifiziert werden (89,96,98,99). Die meisten dieser Gene codieren für Proteine der Antigenpräsentation

und des angeborenen sowie adaptiven Immunsystems (90). Die Assoziation zu verschiedenen Humanen-Leukozytenantigen-(HLA) Klasse-1 Typen, HLAC*06 und HLA-B*57 bei einer Pv oder HLA-B*27 und HLA-B*39 bei einer Psoriasis-Arthritis, spiegeln die enge Verzahnung der genetischen und immunologischen Aspekte in der Pathogenese der Psoriasis wieder (90,99). Die Erkennung körpereigener Peptide, wie des Keratin 17, des antimikrobiellen Peptids LL37 (101) und des melanozytären Antigens ADAMTSL5 (102) sind mit verschiedenen HLA-Genotypen, wie sie bei der Psoriasis zu finden sind, assoziiert (90). Weiterhin sind verschiedene Zytokine, allen voran, die Interleukine 12 und 23 (90), aber auch IL-4, 5, 13 und 17 (97), insbesondere die Isoform IL-17A (105), Transkriptionsfaktoren, wie NF- κ B (90) und T-Zellen (97) an der Pathogenese beteiligt (90,103,104). Interleukin-17 ist einer der Mediatoren, die zu einer Hyperplasie der Keratinozyten bei der Psoriasis führen (89). Die Immunpathogenese der Pv ist vereinfacht in Abbildung 7 dargestellt.

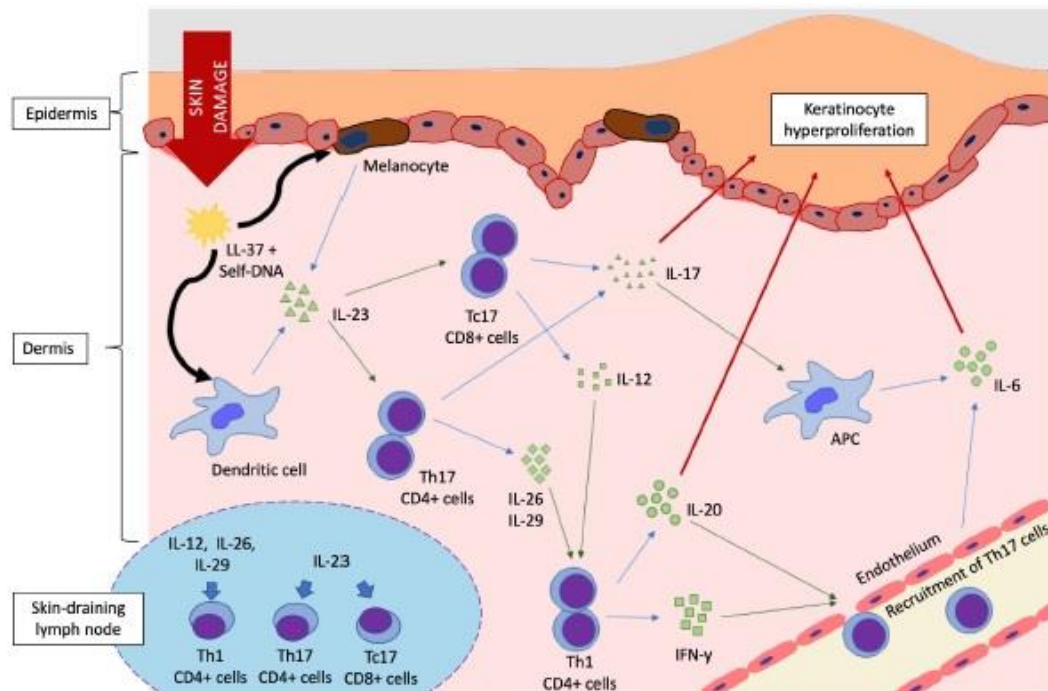


Abbildung 7 Schematische Darstellung der Immunpathogenese der Pv (99)

Auslöse- und Provokationsfaktoren der Psoriasis vulgaris

Auslösefaktoren einer Erstmanifestation der Pv sind kaum bekannt, es werden jedoch verschiedene Faktoren, wie Infektionen – vor allem mit Gruppe A Streptokokken – und die Einnahme von Medikamenten, wie Betablocker, beschrieben (87,90). Der isomorphe Reizeffekt -synonym Köbner-Phänomen- verdeutlicht die Rolle einer mechanischen Belastung auf die Haut als Trigger der typischen Psoriasis-Plaques (106).

Auch psychische Faktoren, wie Stress, und andere immunvermittelte Erkrankungen, wie der Morbus Crohn, spielen eine Rolle bei einer Manifestation oder Verschlechterung einer Pv (83).

i. Klinik, Diagnose und Therapie der Psoriasis vulgaris

Klinik, Diagnose und wichtige Subtypen der Psoriasis

Die Klinik der Pv ist typischerweise geprägt von erythemosquamösen Plaques, die mit Juckreiz einhergehen können (83). Weiterhin leiden viele Betroffene unter Schmerzen an den betroffenen Hautstellen (107). Mitunter bis zu 50% der Betroffenen leiden außerdem an einer Fatigue-Symptomatik, die nicht mit dem Schweregrad der Psoriasis assoziiert ist (108). Schlafstörungen und eine Einschränkung der Lebensqualität finden sich bei den Betroffenen, insbesondere bei zusätzlich bestehender Psoriasis-Arthritis, gehäuft (23,109). Die Psoriasis-Arthritis zeichnet sich durch einen strahlförmigen Gelenkbefall der kleinen Gelenke in den Fingern - Daktylitis -, schmerzhaften Enthesitiden und Synovialitiden aus (83). 95% der Betroffenen zeigen einen peripheren Gelenkbefall, während nur 5% einen rein axialen Befall der großen Gelenke, wie des Sakroiliakalgelenks, aufweisen (83). Bis zu 90% der Patienten mit einer Psoriasis-Arthritis haben weiterhin typische Nagelveränderungen, wie Tüpfelnägel oder Ölflecken (s. Abbildung 8) (83,110). Die Diagnose einer Psoriasis wird anhand klinischer und histologischer Befunde gestellt. Innerhalb der Psoriasis-Läsionen können in der klinischen Untersuchung drei Phänomene ausgelöst werden können, nämlich das Auspitz- und Kerzenwachsphänomen, sowie das Phänomen des letzten Häutchens (111). In der histopathologischen Untersuchung zeigen sich charakteristische Veränderungen, nämlich eine Akanthose, Parahyperkeratose und Papillomatose (112). Die klinische Hautmanifestation der anderen Psoriasisstypen unterscheidet sich wie folgt:

Plaque-Psoriasis

Die Plaque-Psoriasis ist mit 80% die häufigste klinische Form (87). Sie zeichnet sich durch scharf begrenzte, erhabene, erythematöse Plaques mit einer charakteristischen weißlichen Schuppung aus. Prädilektionsstellen sind sie Streckseiten der Extremitäten, die Glutealregion, die Kopfhaut und der Stamm (s. Abbildung 8). Die Plaques können solitär auftreten oder zu größeren Arealen konfluieren. Bei Betroffenheit der Handflächen und Fußsohlen im Sinne einer palmoplantaren Psoriasis kommt es zu erheblichen Einschränkungen im Alltag (113). Ein Befall der Nägel betrifft

circa 40-50% aller Patienten und sogar bis zu 80% der Patienten mit Psoriasis-Arthritis (94). Verfärbungen der Nagelplatte (Ölflecken), Onycholysen, Tüpfelnägel, eine Verdickung der Nagelmatrix und Druckschmerz über den betroffenen Nägeln sind typisch (s. Abbildung 8).

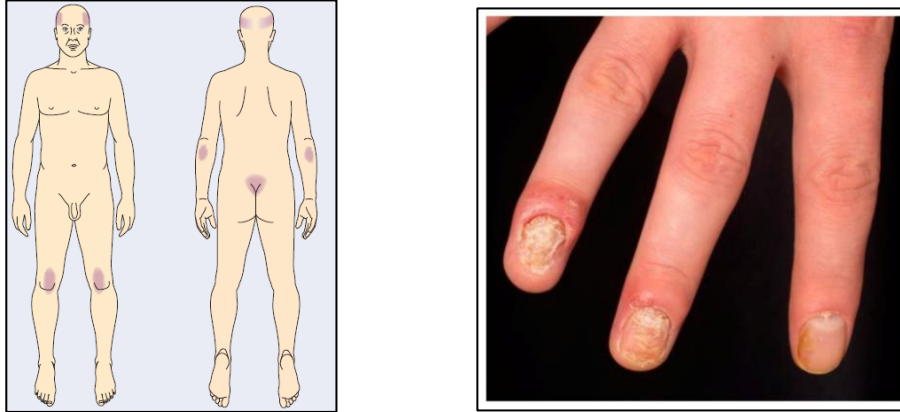


Abbildung 8 links: Prädispositionsstellen der Pv (114), rechts: Nagelbefall bei Pv mit Onycholysen und Ölflecken (94)

Psoriasis pustulosa

Bei einer pustulösen Psoriasis werden hauptsächlich 2 Subtypen unterschieden, nämlich eine generalisierte und eine lokalisierte Form an Handinnenflächen und/ oder Fußsohlen (83). Beide Formen sind gekennzeichnet durch das Auftreten steriler Pusteln in den psoriatischen Läsionen. Die generalisierte pustulöse Psoriasis kann als akutes Krankheitsbild mit Fieber, Abgeschlagenheit und einer systemischen Inflammation auftreten (83,115).

Psoriasis guttata

Die Psoriasis guttata ist gekennzeichnet durch das Auftreten von tropfenförmigen, multiplen, erythematösen Läsionen, die oft eine zarte Schuppung zeigen (83). Sie ist selten und betrifft hauptsächlich junge Patienten. Bei Kindern ist sie häufig assoziiert mit einem respiratorischen Streptokokkeninfekt (113).

Psoriasis inversa

Der Befall der Achseln, Leisten-, Perineal- und Glutealregion, des Genitale, und der submammären Hautareale ist typisch für eine Psoriasis inversa (83). Die erythematösen Hautveränderungen sind aufgrund des feuchten Milieus prädisponiert für eine sekundäre Pilzinfektion mit Candida-Spezies (83). Der Befall des Genitale geht mit einer erheblichen Einschränkung der Lebensqualität bedingt durch eine sexuelle Dysfunktion einher (116).

Differentialdiagnosen

In einigen Fällen kann sich die Pv atypisch präsentieren, sodass die klinische Diagnose nicht eindeutig ist. Differentialdiagnostisch kommen andere Erkrankungen, wie eine Tinea corporis, ein kutanes T-Zell-Lymphom oder ein subakut kutaner Lupus erythematoses in Frage. Im Kindesalter können zunächst ekzematöse Hautveränderungen im Vordergrund stehen (116).

Therapiemanagement der Psoriasis vulgaris

Die Therapie der Pv erfolgt adaptiert an den Schweregrad der Erkrankung (87). Die Krankheitslast der Pv wird zunächst anhand objektiver klinischer Scores, wie des Psoriasis Area and Severity Index (PASI) oder Body-Surface-Area Index (BSA) ermittelt, bezieht aber auch weitere Faktoren, wie die Lokalisation der Erkrankung, die Einschränkung der Lebensqualität (114) oder besondere Symptome wie Juckreiz (87) mit ein. Trotz eines milden Hautbefalles empfinden Patienten mit Pv ihre Erkrankung oft als sehr schwerwiegend (117–119). Die Erkrankung bedarf in der Regel einer Langzeittherapie, da chronische Verläufe häufig sind (87,94). Ein Therapieansprechen wird mittels PASI bestimmt, wobei heute als Therapieziel eine absolute Reduktion des PASI auf einen Wert unter 3 angestrebt wird (87,120) Es stehen sowohl topische als auch systemische Therapiemöglichkeiten zur Verfügung. Eine alleinige topische Therapie kommt für Patienten mit einer milden bis moderaten Ausprägung der Erkrankung in Frage (94). Ausnahmen bilden besondere Lokalisationen, wie beispielsweise das Genitale oder Gesicht, ein Gelenkbefall oder auch ein hoher Leidensdruck der Patienten (87,94,106). Systemische Therapien sind Patienten mit einer mittelschweren-schweren Pv vorbehalten (87). Während noch vor einigen Jahren ein Einsatz von Systemtherapien in Deutschland insbesondere in der Niederlassung eher zurückhaltend erfolgte, hat sich das Verständnis der Pathophysiologie und der Initiierung einer Systemtherapie in der letzten Zeit nahezu revolutioniert, nicht zuletzt aufgrund der Erkenntnis, dass das Ausmaß der Komorbidität mit der Aktivität der Pv korreliert. Die Versorgungssituation von moderat bis schwer betroffenen Patienten hat sich dadurch auch in Deutschland in den letzten Jahren enorm gebessert (121).

Topische Therapie

Eine topische Therapie kann bei einer milden bis moderaten Pv für eine zufriedenstellende Krankheitskontrolle ausreichend sein. Die topische Therapie

umfasst eine Basistherapie und eine topische medikamentöse Therapie. Die Basistherapie erfolgt mit wirkstofffreien fettenden und hydratisierenden Salbengrundlagen und mit keratolytisch wirkenden Inhaltsstoffen, wie Salicylsäure (3-10%) und/ oder Harnstoff (3-10%) (86,120–122) und sollte bei allen Patienten mit einer Pv unabhängig vom Schweregrad der Erkrankung erfolgen (87). Eine phasengerechte Anwendung der Basistherapie ist dabei sehr wichtig (122). Die Anwendung keratolytischer Topika, nämlich Salicylsäure und höher konzentriertem Harnstoff, erfolgt initial zur Abschuppung bei einer Pv, fettende und hydratisierende Zubereitungen werden täglich eingesetzt (122–124). Auch der Einsatz von Ölbädern hat sich in der Basistherapie bewährt (122). Für die topische medikamentöse Therapie der Pv stehen verschiedene Substanzen zur Verfügung. Eine Kombination aus Glukokortikoiden und Vitamin-D3-Derivaten, sowie der Einsatz von Dithranol und Retinoiden ist üblich (87). Ein „off-label use“ von topischen Calcineurininhibitoren ist ebenfalls möglich. Eine früher häufig angewandte Therapie mit Teerpräparaten findet heutzutage nahezu keine Anwendung mehr (87).

Adjuvante Therapien

Bestrahlungstherapien zählen auch heute noch zu den etablierten Therapieverfahren, wobei auch hier kumulative Dosen und die möglichen Nebenwirkungen zu bedenken sind (87,125). Unter den verschiedenen Therapiemodalitäten haben sich insbesondere die Balneophotochemotherapie, die auch als Bade-Psoralen-UV-A-Therapie (Bade-PUVA) bezeichnet wird, und die UV-B-Therapie bewährt (125).

Systemtherapie

In den letzten Jahren hat sich die Zahl an Patienten in Deutschland, die eine Systemtherapie bei einer Pv erhalten, gesteigert (87,121,126). Doch nicht nur die Zahl an Patienten mit Systemtherapie hat zugenommen, sondern auch die Zahl der zur Verfügung stehenden Medikamente, insbesondere der Biologika, ist enorm gestiegen (87,94). Traditionelle Medikamente, wie Methotrexat, Fumarsäureester, Cyclosporin A und orale Retinoide, haben sich in der Behandlung der moderaten bis schwer ausgeprägten Pv bewährt und finden auch heute als First-Line-Therapien in Deutschland gemäß der Leitlinie Anwendung (87). Ein neueres Medikament mit Second-Line-Zulassung, welches nicht den Biologika zuzuordnen ist, ist der Phosphodiesterase-4-Hemmer Apremilast. Ein Vorteil gegenüber den traditionellen Systemtherapien besteht vor allem in einem einfacheren Therapiemonitoring (87). Monoklonale Antikörper und Rezeptor-Fusions-Proteine zählen zu den sogenannten

Biologika, die sich als sehr wirksame Systemtherapien bei der Pv erwiesen haben (94). Man unterscheidet aktuell zwei Hauptsignalwege, in die Biologika bei der Pv eingreifen, nämlich den IL-23/Th-17- und den TNF- α -Signalweg (90,93,94). Während TNF- α -Inhibitoren, wie Infliximab, Adalimumab, Certolizumab und das Rezeptor-Fusions-Protein Etanercept, bereits seit Längerem in der Behandlung der Pv etabliert sind (87,93,94), stellen die IL-17-Inhibitoren Secucinumab, Ixekizumab und Brodalumab, die IL-23-Inhibitoren Guselkumab, Risankizumab und Tildrakizumab und der IL12/23-Inhibitor Ustekinumab neue Systemtherapeutika dar, die erst seit wenigen Jahren zugelassen sind (87,91,93). Mit der Markteinführung von Biosimilars, als Nachahmerprodukte der Biologika, ergeben sich weitere Möglichkeiten der Systemtherapie, die hinsichtlich ihrer Wirksamkeit und ihres Nebenwirkungsprofils untersucht werden müssen (87,127,128). In Deutschland wird dies über das Führen von Patientenregistern erreicht (87,129).

ii. Ermittlung der Krankheitslast

Psoriasis Area and Severity Index, Body Surface Area, Physician's Global Assessment

Es existieren verschiedene Messinstrumente zur Erfassung der Krankheitsschwere der Pv (130). An dieser Stelle sollen drei Messinstrumente vorgestellt werden, die vor allem im deutschsprachigen Raum, aber auch international, häufig erhoben werden (121,130,131). Eines dieser in der klinischen Routine etablierten Messinstrumente ist der Psoriasis Area and Severity Index (121,131). Der Score, welcher 1978 von Fredriksson und Petersson entwickelt wurde (132), ist einer der am häufigsten in klinischen Studien verwendete Score zur Einschätzung der Krankheitsschwere bei Pv (130). Gemäß einem europäischen Konsensus wird der Schweregrad der Pv anhand des PASI, wie folgt, interpretiert (133):

Mild \leq PASI 10

Moderat bis schwer $>$ PASI 10

Abgesehen von der rein statischen Bestimmung des PASI, geben die Werte PASI50, PASI75 und PASI90 als dynamische Parameter den Prozentsatz der Patienten an, der zu einem bestimmten Zeitpunkt und unter einer gewissen Therapie eine 50-, 75- und 90%ige Besserung des PASIs zum Vorwert erreicht haben (87). In der klinischen Praxis hat sich insbesondere der PASI75 als Parameter zur Einschätzung der

Effektivität einer Therapiemodalität etabliert (87,133). Eine andere, einfache und schnelle Methode die Ausdehnung der Läsionen zu objektivieren, ist die Erhebung der Body Surface Area (BSA), bei welcher die betroffene Körperoberfläche in % angegeben wird (130,134). Die Bestimmung der BSA sagt jedoch anders als der PASI nichts über die Ausprägung der Hautläsionen, sondern lediglich über den flächenmäßigen Befall der Körperoberfläche aus. Der Physician Global Assessment Index (PGA) ist ein ordinalskaliertes Score, der je nach Studie als 5-,6- oder 7-Punkt-Skala zwischen dem Minimalwert 0 (klar) und dem Maximalwert (sehr schwerwiegend) rangiert (130). Die einfache und intuitive Erhebung des Scores ist als Vorteil hervorzuheben, es ergeben sich aber aufgrund der fehlenden Aussage bezüglich der betroffenen Körperoberfläche als alleinstehendes Messinstrument Limitationen (135). In Anlehnung an die deutsche Leitlinie (87) und den europäischen Konsensus (133) wurde in der vorliegenden Arbeit zur Objektivierung der Krankheitsschwere der Patienten mit Pv daher der PASI erhoben. Zur Ermittlung der subjektiven Krankheitslast wurde der DLQI erfasst.

c. Stand der Forschung

i. Grundbegriffe der Hautfunktionsanalyse

Die Hautfunktionsanalyse untersucht mittels nicht-invasiver, biophysikalischer Messtechniken wichtige Surrogat-Marker für die Barrierefunktion der Haut (136,137). Diese Barrierefunktion setzt sich zusammen aus physikalischen und chemischen Komponenten (138,139). Die intakte Hautbarriere wird aus einem komplexen Zusammenspiel epidermaler Strukturproteine (6,135), der Keratinozyten (138), sowie der Bestandteile der interzellulären Matrix, gebildet. Zu den besagten Surrogat-Markern gehören der transepidermale Wasserverlust (TEWL) und die Stratum-corneum Hydratation (SC-Hydratation) als Korrelate der physikalischen, sowie der pH-Wert und die Sebumkonzentration als Korrelate der chemischen Hautbarriere (136,137). Die Messung in dem vorliegenden Projekt erfolgte mittels validierter Messsonden der Courage+Khazaka electronic GmbH. Die physikalischen Grundlagen der verwendeten Messsonden, sind unter dem Kapitel Methodik aufgeführt. In Abbildung 9 ist der mikroskopische Aufbau der Epidermis schematisch dargestellt (114).

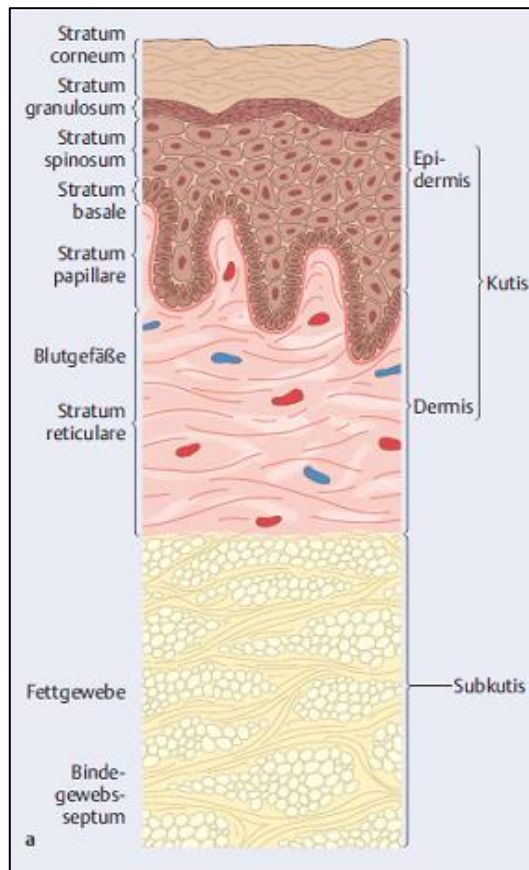


Abbildung 9 Schematische Darstellung des mikroskopischen Aufbaus der Haut (114)

Transepidermaler Wasserverlust

Der transepidermale Wasserverlust ist definiert als transkutaner Wasserverlust in Gramm pro Quadratmeter pro Stunde ($\text{g}/\text{m}^2/\text{h}$) bei fehlender Konvektion und zu vernachlässigender thermischer Diffusion (140). Die Fähigkeit der Haut, den Wasserverlust über die Epidermis zu regulieren, ist mit einer gesunden Hautbarriere assoziiert (137,138). Die Begrenzung des transepidermalen Wasserverlustes ist insbesondere von der Integrität des Stratum corneum, genauer des „cornified envelope“, einer membranartigen protektiven Schicht an der Innenseite der Zellmembran der Keratinozyten, abhängig (8,139). Der TEWL kann daher als Surrogat-Marker zur Beurteilung der Barrierefunktion der Epidermis herangezogen werden.

Stratum-corneum Hydratation

Das Stratum corneum ist maßgeblich an der Integrität der Hautbarriere beteiligt (139,141). Es stellt die oberflächlichste Schicht der Epidermis dar und bildet daher eine Schnittstelle des Hautorgans mit der Umwelt (138,142). Der spezielle Aufbau des Stratum corneum mit seinen zelloffenen Keratinozyten und einer hochkomplexen Anordnung und Zusammensetzung extrazellulärer Lipide (141,143,144), insbesondere

der Ceramide, des Cholesterols und freier Fettsäuren (138), verhindert eine übermäßige Permeabilität für Wasser nach außen, sowie für Schadstoffe nach innen (142). Bereits seit den 90er Jahren ist die Bedeutung der chemischen, und vor allem der strukturellen Zusammensetzung des Stratum corneum für die intakte Permeabilität der Epidermis und damit einhergehend der Hautbarriere bekannt (144,145). Als nicht-invasiver Parameter für die Beurteilung der Integrität des Stratum corneum steht die SC- Hydratation als biophysikalischer Messwert zur Verfügung (144).

Sebum

Auf der Oberfläche der gesunden Epidermis findet sich ein dünner, Hydrolipidfilm, der insbesondere aus Produkten der Talgdrüsen, Schweiß und Bestandteilen der Keratinozyten besteht (136,146). Dieser azide Film dient als biochemische Barriere (136), reguliert unter anderem das Mikrobiom der Haut (147) und erfüllt als regulatorische Komponente des Enzymstoffwechsels in der Epidermis, insbesondere im Stratum corneum (146), auch wichtige Funktionen in der physikalischen Hautbarriere. Sebum besteht überwiegend aus Squalenen, Triglyceriden, Wachsestern und zu einem geringeren Anteil aus freien Fettsäuren und Cholesterinbestandteilen (147). Die nicht-invasive Messung des Sebum-Gehaltes der Hautoberfläche kann daher als quantitativer Marker der Talgproduktion zur Beurteilung der Hautfunktion erhoben werden (146,148,149).

pH-Wert

Der pH-Wert der Hautoberfläche spielt eine wichtige Rolle für die Integrität der Hautfunktion und der Hautbarriere (139,147). Er kann nicht als direkter Oberflächen-pH-Wert gemessen werden. Daher werden die wasserlöslichen Komponenten, die den pH-Wert maßgeblich beeinflussen, gemessen (150). Diese setzen sich hauptsächlich zusammen aus Produkten der Talg- und Schweißdrüsen, freien Fettsäuren und Bestandteilen des Stratum corneum (146,150,151). Die Messung des pH-Wertes ist als Parameter der nicht-invasiven Hautfunktionsanalyse etabliert und eignet sich zur Beurteilung der aziden, epidermalen Oberfläche (136,148,151).

ii. Veränderungen der Hautbarriere durch Erkrankungen

Die Bedeutung der Hautbarriere in der Pathogenese von Hauterkrankungen ist bereits seit Langem Gegenstand der Forschung. Es ist bekannt, dass Störungen der Hautbarriere unterschiedlicher Art eine Rolle in der Entstehung von Hauterkrankungen, wie der aD, der Pv, der Ichthyosen oder auch anderer teils erblich bedingter Erkrankungen, spielen (141).

Veränderungen der Hautbarriere bei atopischer Dermatitis

Die aD wird nicht selten als komplexe Barrierestörung der Haut definiert, was sich auf genetische, immunologische und biochemische Faktoren zurückführen lässt (2,34,152). Mutationen im Filaggrin-Gen sind ein zentraler Bestandteil der Barrierestörung (32,152). Etwa 1/3 der Patienten in Europa weisen eine loss-of-function-Mutation im Filaggrin-Gen auf (34). Veränderungen dieses wichtigen epidermalen Strukturproteins führen nicht nur zu einer reduzierten Keratinozytenaggregation und damit zu strukturellen Veränderungen in der Epidermis, sondern auch zu einer reduzierten Reifung und Exkretion der lamellären Granula, einer verminderten Expression von tight-junctions und des natürlichen Feuchtigkeitsfaktors (NMF) sowie einer reduzierten Dichte des Corneodesmosins (2,34). Eine verminderte Konzentration von Urea und freien Aminosäuren in der Epidermis ist ebenfalls kennzeichnend für die aD (151). Diese Auswirkungen auf das Stratum corneum haben Folgen für die chemische Hautbarriere. Die Reduktion der sauren Metabolite führt zu einem Anstieg des Oberflächen-pH-Wertes (34,146). Die abnorme Zusammensetzung der Hautlipide bei der aD trägt additiv zu der Störung der chemischen Hautbarriere bei (2,34). Die komplexe Inflammation, welche aus einer Interaktion von Mastzellen, dendritischen Zellen, T-Zellen und proinflammatorischen Zytokinen, wie IL-17A, IL-22, IL-25 oder IL-31, resultiert, aggraviert die Barrierestörung weiter (2,34). Tatsächlich zeigt sich, dass nicht nur direkte Mutationen im Filaggrin-Gen, sondern auch inflammatorische Prozesse, Virusinfektionen und Veränderungen im Methylierungsmuster der DNA zu einer reduzierten Expression und Konzentration des Filaggrins führen (32,34). Das komplex regulierte Gleichgewicht der basalen Proliferation von Keratinozyten und einer apikalen Desquamation ist von immenser Bedeutung für die Integrität des Stratum corneum. Hansson et al. konnten im Maus-Model zeigen, dass Polymorphismen, in dem für die Serinprotease Stratum-corneum-chymotryptisches-Enzym codierenden Gen, mit der aD ähnlichen Hautveränderungen einhergehen (153). Eine Assoziation solcher Polymorphismen in der besagten

Serinprotease, welche wichtige Funktionen in der Regulation der Stratum corneum Proliferation und Desquamation einnimmt, mit dem Auftreten einer aD konnten Vasilopoulos et al. außerdem in einer Kohortenstudie nachweisen (2,154). Abbildung 10 stellt eine schematische Übersicht der Epidermis und Aspekte der Keratinozyten-Differenzierung dar (29).

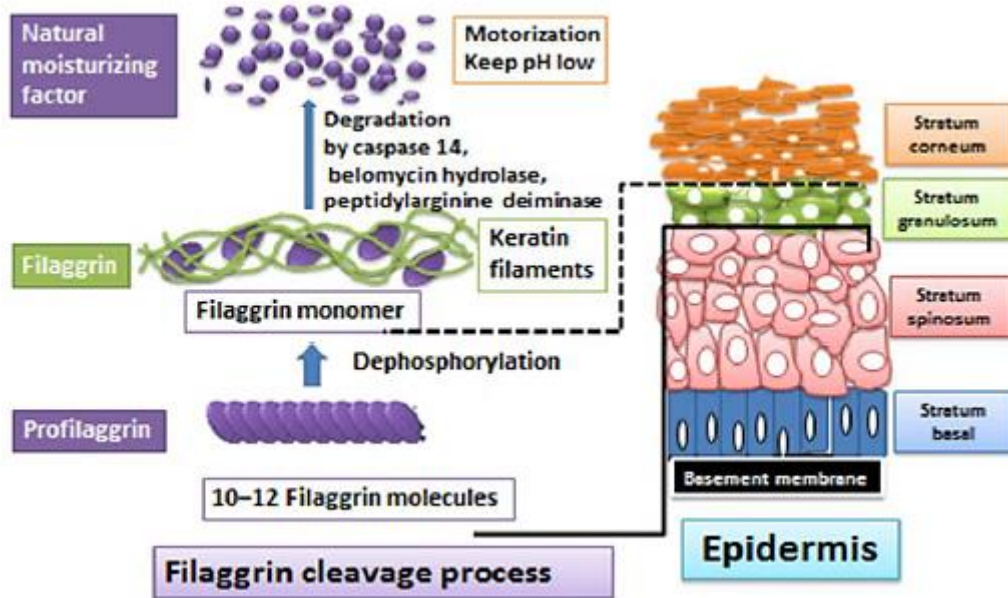


Abbildung 10 Schematische Darstellung der epidermalen Schichtung mit Darstellung der schrittweisen Degradierung des Profilaggrins und Filaggrins zu natürlichen Feuchthaltefaktoren (NMF)(29)

Veränderungen der Hautbarriere bei Psoriasis vulgaris

Die komplexe Pathophysiologie der Pv schließt Veränderungen der Hautbarriere mit ein (139). Es ist bekannt, dass eine gesteigerte Proliferationsrate von Keratinozyten einen Schlüsselmechanismus in der Entstehung psoriatischer Plaques darstellt (94). Doch nicht nur läsionale Haut ist von Veränderungen betroffen, sondern auch die Hautbarriere nicht-läsionaler Haut scheint bei einer Pv gestört zu sein (28,155). Ein komplexes Zusammenspiel immunologischer und genetischer Faktoren bedingen eine Störung der Hautbarriere. Veränderungen in der Filaggrin-Expression sind von pathophysiologischer Bedeutung (28), wobei eine Assoziation der Pv mit einer loss-of-function-Mutation im Filaggrin-Gen kontrovers diskutiert wird (156,157). Es findet sich eine gestörte Expression des Strukturproteins Loricrin, welches circa 80% der Gesamtmasse des „cornified envelope“ der Keratinozyten ausmacht (28). Diese gestörte Expression, welche sowohl in läsionaler als auch periläsionaler Haut zu finden ist, scheint ähnlich, wie die gestörte Filaggrin-Expression, durch inflammatorische Zytokine, unter anderem TNF- α , bedingt zu sein (28,155). Das Vorhandensein von

Deletionen in Genen, die für den „cornified envelope“ codieren, legen nahe, dass bei der Pv, ähnlich wie bei der aD, auch eine primäre Störung der Hautbarriere vorliegt (158,159). Eine komplexe kombinierte Störung wichtiger Differenzierungsfaktoren in der Korneozyten-Differenzierung, mit einer Überexpression früher und einer verminderten und gestörten Expression später Differenzierungsfaktoren, wie Filaggrin und Loricrin, ist demnach eine wichtige Grundlage der Barrierestörung (160). Additiv zu der verminderten Expression wichtiger Barriereproteine, konnte gezeigt werden, dass TNF- α die Expression von antimikrobiellen Peptiden in humanen Keratinozyten erhöht (28). Dieser Mechanismus könnte die erniedrigte Infektanfälligkeit der psoriatischen Hautbarriere erklären. TNF- α könnte darüber hinaus eine wichtige Rolle bei der verminderten Expression des Aquaporin 3 (AQP3) in der psoriatischen Epidermis spielen (161). Die geringere Dichte von AQP3 in der läsionalen und periläsionalen Epidermis beeinflusst den Transport von Glycerol, welches als natürlicher Feuchthaltefaktor fungiert, negativ (161). Obwohl die Datenlage bezüglich der genauen pathogenetischen Bedeutung des AQP3 nicht eindeutig ist, so ist zumindest eine gestörte Expression, sowie eine gestörte Lokalisation des Aquaporins bei Pv beschrieben (162).

Gemeinsamkeiten und Unterschiede der Barrierestörung bei atopischer Dermatitis und Psoriasis vulgaris

Die Bedeutung der Barrierestörung für die Pathogenese der aD steht schon seit Langem im wissenschaftlichen Fokus. Das immunologische Verständnis der Pathogenese der Pv wurde in den letzten Jahren revolutioniert. Mittlerweile wird auch bei der Pv ein Fokus auf die Barrierestörung gelegt (155,159,163). Während bei beiden Erkrankungen eine abnorme Expression epidermaler Strukturproteine maßgeblich an der Genese der Barrierestörung beteiligt ist, so scheinen die grundlegenden Mechanismen dieser gestörten Expression unterschiedlich zu sein. Eine Herunterregulierung des Filaggrins beruht bei rund 1/3 der Patienten mit aD auf einer loss-of-function-Mutation im Filaggrin-Gen (34). Obwohl auch immunologische Faktoren (34) die Expression epidermaler Strukturproteine bei der aD zusätzlich einschränken, so scheint dieser Mechanismus noch viel deutlicher bei der Pv ausgeprägt zu sein (28,89,155). Die Genloci, welche an der epidermalen Barrierestörung beteiligt sind, überlappen sich nur zum Teil bei beiden Erkrankungen, sodass bei der Pv vor allem Gene der späten epidermalen Differenzierung betroffen sind (155,157). Trotz der teils unterschiedlichen Genese der Barrierestörung bei

beiden Erkrankungen, scheint die klinische Manifestation letztendlich durch eine komplexe Immunantwort und die spezifische Migration unterschiedlicher T-Zell-Populationen in die Epidermis determiniert zu sein (164). In seltenen Fällen finden sich Overlap-Phänotypen, die spezifische Veränderungen der Hautbarriere, histopathologische Befunde und klinische Symptome beider Erkrankungen vereinen (6,50,51). Die Existenz sich als molekular und klinisch intermediär präsentierender Phänotypen der aD mit einer gleichzeitigen Th2- und Th17-Polarisation, lässt darauf schließen, dass beide Erkrankungen sich teilweise pathophysiologisch annähern (50,164,165).

iii. Hautfunktionsanalyse bei atopischer Dermatitis und Psoriasis vulgaris

Veränderungen der biophysikalischen Parameter der Hautfunktionsanalyse sind bei beiden Erkrankungen bekannt. Ein hoher TEWL und eine niedrige SC-Hydratation finden sich nicht nur in läsionaler Haut, sondern auch in klinisch erscheinungsfreier Haut bei Patienten mit aD, wobei die Werte extremer in läsionaler Haut pathologisch verändert sind (166–168). Diese Beobachtungen legen die Vermutung einer generalisierten Barrierestörung bei der aD, die auch klinisch erscheinungsfreie Haut miteinschließt, nahe. Auch Messungen des Sebum-Gehaltes und des pH-Wertes der Haut zeigen Unterschiede zu Gesunden (169,170). Mehrere Studien konnten einen reduzierten Sebum-Gehalt bei Patienten mit aD im Vergleich zu Gesunden zeigen (169,171). Bei der Messung des pH-Wertes finden sich uneinheitliche Ergebnisse in der Literatur. Einige Studien sprechen für einen erhöhten pH-Wert im Vergleich zu Gesunden (139,146,172). Es finden sich aber auch Ergebnisse in der Literatur, die in nicht-läsionaler Haut keinen signifikanten Unterschied zu Gesunden nachweisen können (169). Es sind nur wenige Studien vorhanden, die einen Zusammenhang der Ergebnisse der biophysikalischen Hautfunktionsmessung mit der objektiven Krankheitsschwere und der subjektiven Krankheitslast bei der aD untersuchen (173–175). Biophysikalische Hautfunktionsmessungen wurden in der Vergangenheit auch bei der Pv durchgeführt (161,176,177). Die Ergebnisse dieser Untersuchungen sind jedoch uneinheitlich. Während Einigkeit darüber besteht, dass psoriatische Plaques einen hohen TEWL und niedrige SC-Hydratation aufweisen (161,177,178), finden sich widersprüchliche Ergebnisse in Bezug auf die klinisch erscheinungsfreie Haut. Lee et al. konnten keinen Unterschied des TEWL und der SC-Hydratation zwischen nicht betroffener Haut von Patienten mit Pv im Vergleich zu Hautgesunden feststellen (161). In anderen Studien konnte ein signifikanter Unterschied des TEWL und der SC-

Hydratation von klinisch erscheinungsfreier Haut bei Patienten mit Pv und Gesunden festgestellt werden (176,177). Pershing et al. konnten einen erhöhten TEWL unbefallener Hautareale bei Psoriasis-Patienten zeigen (176), ähnliche Veränderungen beschrieben auch Nikam et al. (178). Es fehlen auch hier Studien, die die subjektive Krankheitslast und wichtige Informationen, wie Begleittherapien und klinische Scores, miteinfassen. Vergleiche der Hautfunktionsanalyse nicht-läsionaler und läsionaler Haut von Patienten mit aD und Pv ergeben unabhängig voneinander ähnliche Veränderungen, wie einen erhöhten TEWL, eine erniedrigte SC-Hydratation und erhöhte läsionale pH-Werte (166,169–171,174), direkte Vergleiche nicht-läsionaler Haut beider Erkrankungen mit einer gesunden Kontrollgruppe fehlen jedoch.

iv. Therapien und deren Einfluss auf die Hautfunktion

Aktuell existieren keine kurativen Therapiemöglichkeiten für die aD und die Pv, sodass eine Krankheitskontrolle das primäre Ziel der Therapie darstellt. Die Behandlungsansätze sind vielfältig und umfassen topische, sowie systemische Therapien. Eine Basistherapie mit fettenden und hydratisierenden Externa beeinflusst die Hautfunktion bei beiden Erkrankungen positiv. Grether-Beck et al. konnten nicht nur eine Verbesserung des TEWL nach Behandlung mit einer Urea-haltigen Formulierung zeigen, sondern auch eine erhöhte Expression antimikrobieller Peptide und epidermaler Strukturproteine, nämlich Filaggrin und Loricrin, nachweisen (179). Der positive Einfluss verschiedener Basistherapeutika konnte in mehreren Studien anhand einer Verbesserung der biophysikalischen Parameter in der Hautfunktionsmessung und einer klinischen Verbesserung der Symptomatik nachgewiesen werden (55,122,124,180,181). Die Integrität und Restitution der Hautfunktion wird ebenfalls durch den Einsatz antiinflammatorischer und immunmodulierender topischer Therapien positiv beeinflusst. Eine nachweisliche Besserung der SC-Hydratation und des TEWL konnte sowohl für den Einsatz topischer Kortikosteroide als auch TCIs für die Behandlung der aD nachgewiesen werden (182). Ebenso verbessern Vitamin-D-Derivate, die in der topischen Therapie der Pv eingesetzt werden, die Integrität der Hautbarriere (183), sowie den TEWL und die SC-Hydratation (184). Der Einfluss der verfügbaren Systemtherapie auf die Barrierefunktion und die Krankheitsaktivität ist komplex und Gegenstand aktueller Forschung. Während klassische Medikamente, wie Methotrexat und Cyclosporin, eine unspezifische Immunsuppression bewirken und damit einer Inflammation entgegenwirken (2, 94), sind in den letzten Jahren zunehmend zielgerichtete

Systemtherapien für beide Erkrankungen verfügbar. Die antagonistische Wirkung des monoklonalen Antikörpers Dupilumab auf die proinflammatorischen Interleukine 4 und 13 in der Epidermis, bietet einen gezielten Ansatz zur Behandlung der für die aD typischen Th-2-polarisierten Inflammation (11,67,68). Dupilumab fördert weiterhin die Expression epidermaler Struktur- und Barriereproteine, wie Filaggrin und Loricrin (185). Die gezielte Therapie der Pv richtet sich gegen unterschiedliche Zielstrukturen, z.B. TNF- α , IL-12/23, IL-17 und IL-23. Durch das Eingreifen in die systemische Inflammation und in relevante Signalwege, die maßgeblich die Störung der Barrierefunktion bei der Pv mit induzieren (27, 91, 93), wird eine Restitution der Haut gefördert.

3 Materialien und Methoden

a. Materialliste

Chemische Substanzen
pH- Lösungen 4,01 und 7,00 für Skin-pH-Meter®
Kaliumchlorid-Lösung
Destilliertes Wasser
Geräte
Z0010/Z0011 Sebumeter®- Kassette mit Kalibriercheckkassette
Sondenhalter
Software MPA für Windows® und Gerätetreiber
Multi Probe Adapter MPA® (Courage-Khazaka, Köln, Deutschland)
Corneometer® CM 825 (Courage & Khazaka, Köln, Deutschland)
Skin-pH-Meter PH905 (Courage & Khazaka, Köln, Deutschland)
Sebumeter® SM 815 (Courage & Khazaka, Köln, Deutschland)
Tewameter® TM 300 (Courage & Khazaka, Köln, Deutschland)
Room Condition Sensor® (Courage & Khazaka, Köln, Deutschland)
Plastikdöschen
Software
BIAS11.10®, GraphPadPrism8®, SPSS23.0®
Fragebogen
DLQI, ItchyQol, NRS

b. Methoden

i. Methodik des Projektes

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine prospektive, nicht randomisierte, kontrollierte Querschnittsstudie. Die Messungen für die Studie fanden in den Jahren 2017 und 2018 in den Räumlichkeiten des klinischen Studienzentrums der Hautklinik der Universitätsmedizin Mainz statt. Die Studienteilnehmer wurden im Vorfeld der Studienteilnahme ausführlich schriftlich und mündlich über das Studiendesign aufgeklärt und erhielten eine schriftliche Einwilligungserklärung. Am Tag der Untersuchung wurden anamnestische Daten zum Gesundheitszustand, einer Medikation und aktuellen Therapien etwaiger Erkrankungen erhoben und protokolliert. Das Studiendesign wurde durch die medizinische Ethikkommission Rheinland-Pfalz genehmigt und folgt den Bestimmungen der Helsinki Declaration von 1964 und ihren späteren Ergänzungen.

ii. Ein- und Ausschlusskriterien

Einschlusskriterien

Es wurden Probanden und Patienten im Altersbereich von 20-45 Jahren untersucht. Zu den Einschlusskriterien zählten das Vorliegen eines Hauttyps I-IV, sowie die

Bereitschaft zur Durchführung einer klinischen Untersuchung und einer Anamnese. Für Patienten mit Hauterkrankungen wurde als aktuelle Diagnose eine aD oder eine Pv vorausgesetzt.

Ausschlusskriterien

Probanden/Patienten mit einem Hauttyp V-VI wurden von der Studienteilnahme ausgeschlossen. Weiterhin wurden akute Krankheiten zum Zeitpunkt des Screenings, wie Infektionen und Fieber, als Ausschlusskriterien definiert. Teilnehmer wurden ebenfalls nicht berücksichtigt, wenn sie unter einer Erythrodermie, einer manifesten Hautveränderung im Sinne eines Ekzems, einer Pv oder einer anderen akuten Hauterkrankung aller Messareale im Bereich der Oberarme, Oberschenkelinnenseiten oder des Dekolletés litten, oder eine aktuelle wirkstoffhaltige topischen Therapie im Bereich dieser Messareale zum Zeitpunkt der Messung bestand. Weitere Ausschlusskriterien waren ein übermäßiger Haarwuchs auf der Hautoberfläche im Messbereich, ein großflächiger Lichtschaden und jede akute oder chronische Erkrankung, die den Probanden oder Patienten hätte aussetzen oder die Ergebnisse der Studie beeinträchtigen können. Alle Ein- und Ausschlusskriterien wurden zur Übersicht in Tabelle 2 dargestellt.

Tabelle 2 *Ein- und Ausschlusskriterien*

Einschlusskriterien	Patienten	Kontrollen
Alter zwischen 20-45 Jahren	✓	✓
Aktuelle Diagnose Pv	✓	
Aktuelle Diagnose aD	✓	
Hauttyp I-IV	✓	✓
Ausschlusskriterien	Patienten	Kontrollen
Hauttyp V-VI	✓	✓
Akute Krankheit beim Screening	✓	✓
Erythrodermie	✓	✓
Haut im Bereich aller Messareale betroffen	✓	✓
Übermäßiger Haarwuchs im Bereich der Messareale	✓	✓
Aktuelle wirkstoffhaltige Therapie im Bereich der Messareale	✓	✓
Exazerbation einer akuten oder chronischen Erkrankung	✓	✓

iii. Vorauswahl geeigneter Probanden/ Patienten

Vorauswahl

Die Vorauswahl der Patienten wurde entsprechend der Ein- und Ausschlusskriterien getroffen. Die Akquirierung der Patienten erfolgte innerhalb eines Jahres über die

ambulanten Sprechstunden der Hautklinik der Universitätsmedizin Mainz, Kontrollen waren begleitende Hautgesunde oder Mitarbeiter der Universitätsmedizin.

Patientenkollektiv

Insgesamt wurden 51 Patienten mit aD oder Pv (Patienten P) voruntersucht. Von diesen 51 Patienten wurde ein Patient aufgrund eines Hautbefalls aller Messareale ausgeschlossen. 50 Patienten wurden in das Projekt aufgenommen. Sie wurden in zwei Gruppen, 33 Patienten mit der Diagnose aD (PaD) und 17 Patienten mit der Diagnose Pv (PPv), unterteilt. 35 hautgesunde Probanden wurden in die hautgesunde Kontrollgruppe (K) eingeschlossen. Es ergeben sich daraus folgende Kollektive (s. Abbildung 11 und 12).

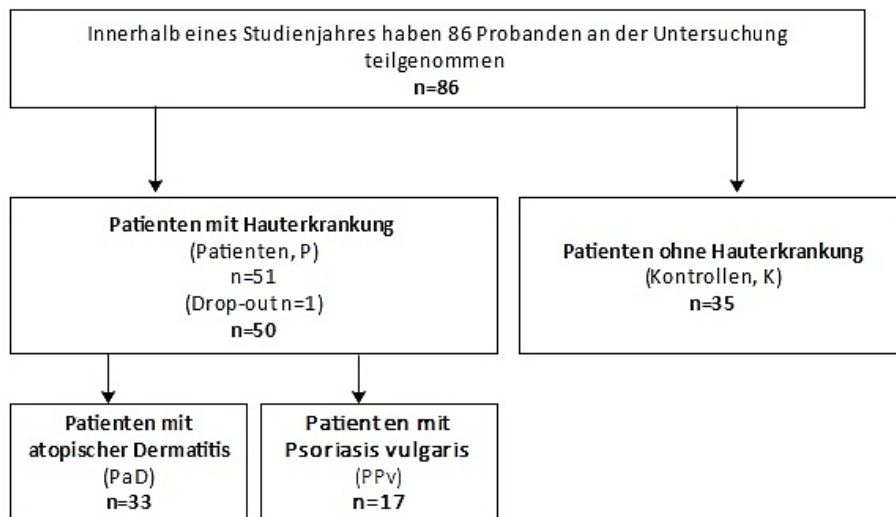


Abbildung 11 Einteilung der Kollektive PaD (n=33), PPv (n=17) und Kontrollen K (n=35) ausgehend von 86 Teilnehmern

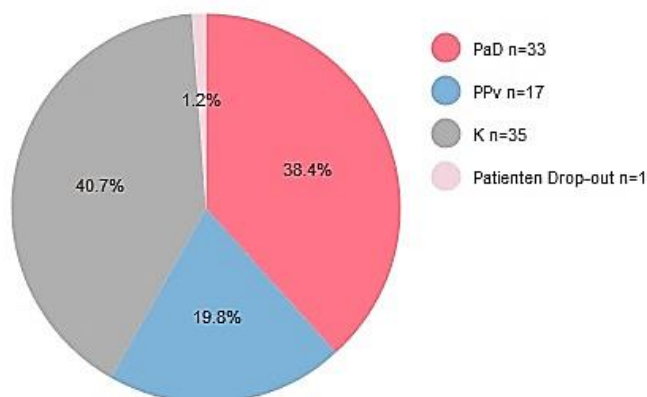


Abbildung 12 Prozentualer Anteil der Teilnehmer in den Kollektiven PaD, PPv, K und Drop-out ausgehend von 86 Teilnehmern

Das Durchschnittsalter der zu untersuchenden PaD betrug 30,5 Jahre bei einer Altersspanne von 20-45 Jahren. Der BMI der Patienten lag bei 25,3 kg/m² und befindet sich damit definitionsgemäß im Normbereich (186). Im Kollektiv der PPv betrug das durchschnittliche Alter 34,0 Jahre bei einer Altersspanne von 23 bis 45 Jahren. Der BMI lag mit 28,7 kg/m² definitionsgemäß im Bereich der Adipositas Grad I (186).

Kontrollkollektiv

Das Durchschnittsalter der zu untersuchenden hautgesunden Probanden betrug 28 Jahre bei einer Altersspanne von 22-24 Jahren. Es wurden 35 hautgesunde Probanden in die Kontrollgruppe (Kontrollen K) eingeschlossen. Der BMI befand sich mit einem Wert von 24,6 kg/m² definitionsgemäß im Normbereich (186). Die anthropometrischen Daten inklusive Alter, Körpergröße, Körpergewicht und BMI sind in Tabelle 3 abgebildet.

Tabelle 3 Anthropometrische Daten von Patienten und Kontrollen mit Mittelwerten und Standardabweichungen

Parameter	Patienten mit aD (n=33)	Patienten mit Pv (n=17)	Kontrollen (n=35)
Alter [Jahre]	30,5 (7,2)	34,0 (7,7)	28,4 (5,2)
Körpergröße[cm]	173,4 (8,7)	173,0 (8,6)	170,6 (10,0)
Körpergewicht[kg]	76,7 (15,9)	86,4 (17,1)	71,6 (12,2)
BMI [kg/m ²]	25,3 (4,4)	28,7 (4,8)	24,6 (4,3)

Die prozentuale Verteilung der Einschlussdiagnose und Komorbidität im Kontroll- und Patientenkollektiv sowie der additiven Medikamenteneinnahme sind in den Abbildungen 13 und 14 dargestellt.

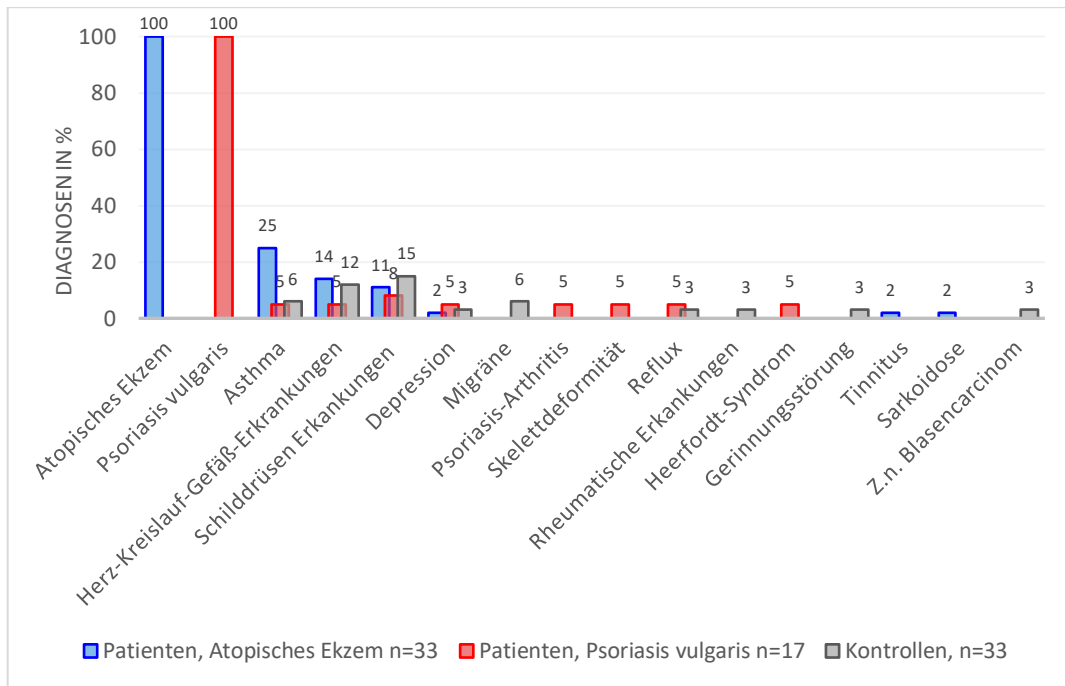


Abbildung 13 Einschlussdiagnosen und Komorbidität von Patienten mit aD/Pv und Kontrollen in Prozent

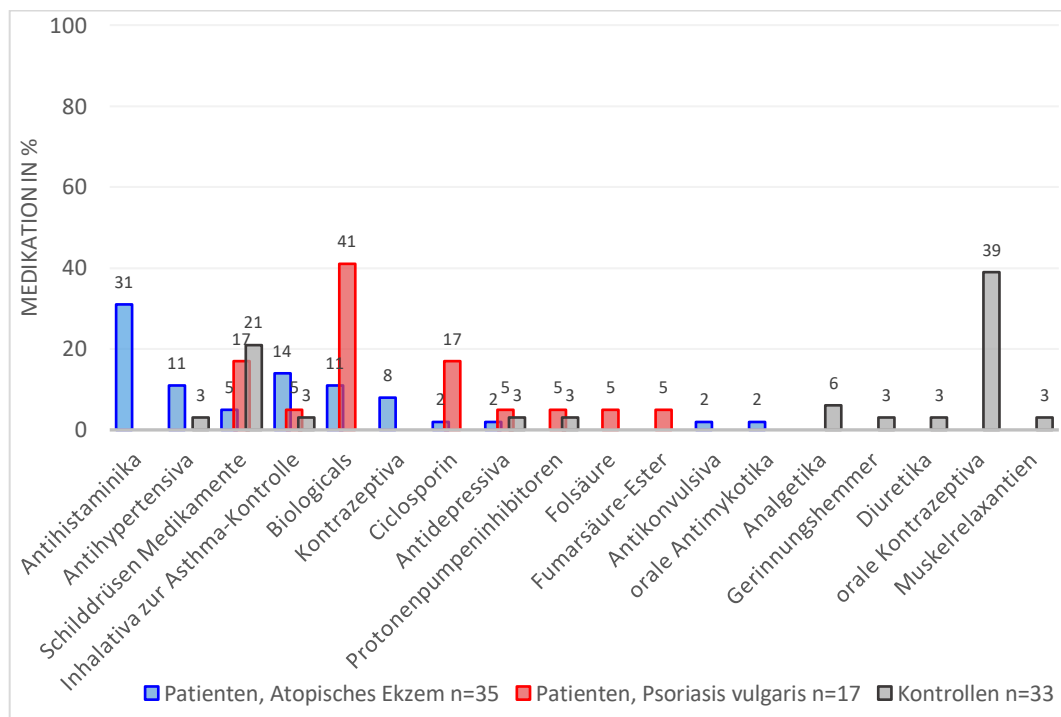


Abbildung 14 Überblick der Systemtherapie/ systemischen Medikation von Patienten mit aD/Pv und Kontrollen in Prozent

c. Objektive klinische Scores

Bei Patienten mit aD und Pv wurden objektive klinische Scores zur Beurteilung des objektiven Schweregrades erhoben. Die Scores wurden von Prüfärzten des Studienzentrums der Hautklinik der Universitätsmedizin Mainz erhoben und unter

Führung des Patienten- oder Probandenpseudonyms dokumentiert. Die Ergebnisse der Scores waren nicht bei der Durchführung der Hautfunktionsmessungen bekannt.

i. SCORAD

Der SCORAD –Scoring Atopic Dermatitis – wurde 1993 von der European Task Force on Atopic Dermatitis – ETFAD- zur objektiven Erfassung des Schweregrades der aD entwickelt (45). Seitdem wird der SCORAD als objektives Messinstrument zur Erfassung des klinischen Schweregrades regelhaft verwendet. Bei der Bestimmung des SCORAD werden objektive, klinische Symptome, die Ausdehnung des Krankheitsbefalls auf das Integument, sowie subjektive Symptome des Patienten (Juckreiz, Schlaf) berücksichtigt (71,72). Die Ausdehnung der Ekzeme wird anhand des Befalls der Körperoberfläche ermittelt. Verschiedene Körperregionen haben einen zugewiesenen Punktwert. Die Punkte werden je nach Befall addiert. Die Summe, die sich aus den einzelnen Punktwerten ergibt, wird in der Formel für die Errechnung des SCORAD mit *A* bezeichnet. Weiterhin werden sechs Kategorien objektiver Symptome untersucht und mit einem Punktwert von 0 bis 3 bewertet. Der Wert 0 spricht für die Abwesenheit des Symptoms, 1 für eine milde, 2 für eine moderate und 3 für eine starke Ausprägung. Erfasst werden die häufigen Symptome der aD: Erythem, Ödem, Papelbildung, Nässen, Krustenbildung, Exkoration, Lichenifikation und Trockenheit. Die Summe der Intensitätsgrade der objektiven Symptome wird mit *B* bezeichnet. Anhand einer visuellen Analog-Skala soll der Patient subjektiv seine vorhandene Schlaflosigkeit und den Juckreiz der vergangenen zwei Wochen bewerten. Dieser Wert geht als *C* in die Formel des SCORADs ein. Der SCORAD nimmt maximal einen Wert von 103 an und errechnet sich folgendermaßen:

$$\text{SCORAD} = \frac{A}{5} + \frac{7 \times B}{2} + C$$

Anhand Punktwertes (s. Klammern) kann die aD als mild (10-28,9), moderat (29-48,9) und schwer (49-103) eingestuft werden (75).

ii. Psoriasis Area and Severity Index

Zur Erfassung des objektiven Schweregrads bei Patienten mit Pv wurde der Psoriasis Area and Severity Index (PASI) erhoben. Dieser validierte Score erfasst den Schweregrad der Hautläsionen bei Pv anhand der Merkmale Erythem, Infiltration und Schuppung (132). In der klinischen Routine und im Rahmen klinischer Studien ist der PASI ein gut etablierter und validierter Score zur Erfassung der Krankheitsaktivität,

sowie zur Kontrolle eines Therapieerfolges (8). Es werden die Hautregionen Kopf/Hals, Arme, Rumpf und Beine beurteilt. Für jedes Merkmal kann ein Punktwert von 0 bis 4 angegeben werden. Der Wert 0 spricht für ein Fehlen des Symptoms, 1 für eine geringe, 2 für eine mittelgradige, 3 für eine starke und 4 für eine sehr starke Ausprägung. Jeder Körperregion ist ein Score zugeordnet, der sich anhand des prozentualen Befalls der Region errechnet. Ein 100%iger Befall der Arme ergibt beispielsweise einen Score von 6 für diese Region. Dieser Region-Score fließt als Multiplikator in den Gesamtscore hinein. Der PASI kann insgesamt einen Wert zwischen 0 und 72 einnehmen. Gemäß der europäischen Konsensus-Definition ergibt sich ein leichter Schweregrad bei einem Wert ≤ 10 und ein moderater bis schwerer Schweregrad bei einem Wert >10 (133).

d. Hautfunktionsmessung (Durchführung)

Nach sorgfältiger Prüfung der Ein- und Ausschlusskriterien wurden die Patienten bzw. Probanden über die Untersuchung informiert. Bei Interesse an einer Teilnahme erfolgte eine Terminvereinbarung zu einem Informationsgespräch. In diesem Gespräch wurden die Studienteilnehmer ausführlich über die Methodik und die Durchführung der Studie durch den Untersucher aufgeklärt. Der Patient/Proband unterzeichnete bei Einwilligung zur Studienteilnahme eine schriftliche Studienaufklärung. Ein weiteres Exemplar der unterzeichneten Studienaufklärung verblieb beim Untersucher. Bei unterzeichneter Einwilligungserklärung wurde ein Termin zur Hautfunktionsmessung im Studienzentrum der Hautklinik der Universitätsmedizin Mainz vereinbart. Alle Dokumentationsbögen für die folgenden Untersuchungen wurden pseudonymisiert, sodass ohne Kenntnis der Patienten- bzw. Probandenkodierung kein Rückschluss auf die jeweilige Patienten-/Probandenidentität möglich war. Die Hautfunktionsmessung wurde unter reproduzierbaren Bedingungen bei konstanter Raumtemperatur und Luftfeuchtigkeit in einem klimatisierten Untersuchungsraum des Studienzentrums der Hautklinik im Universitätsklinikum Mainz durchgeführt. Die Raumtemperatur betrug stets zwischen 18 und 22 °C bei einer Luftfeuchtigkeit von 40-60 %, gemäß den Herstellerangaben. Es wurde ein tragbares System aus einem Multi Probe Adapter MPA® (Courage-Khazaka, Köln, Deutschland) (s. Abbildung 15) und entsprechenden Messsonden verwendet.



Abbildung 15 Multi Probe Adapter MPA® Courage &Khazaka electronic GmbH mit Ambient Condition Sensor®

Patienten und Probanden wurden im Vorfeld der Messung angewiesen mindestens 12 Stunden, wenn möglich 24 Stunden, keine Cremes, Salben oder topische Arzneimittel zu verwenden, und 12 Stunden vor der Messung nur mit Wasser zu duschen. Vor der Durchführung der Messung hielten die Studienteilnehmer eine 30-minütige Anpassungszeit im klimatisierten Untersuchungsraum des Studienzentrums ein. Während der gesamten Untersuchungsdauer wurden die Teilnehmer vom Untersucher beaufsichtigt. Die Dauer der Untersuchung nach der Anpassungszeit betrug etwa 30 Minuten. Während der Anpassungszeit im Untersuchungsraum erhielt der Teilnehmer genügend Zeit, um die im Rahmen der Studie erhobenen Fragebogen auszufüllen. Dabei wurde stets die gleiche Reihenfolge eingehalten. Alle Probanden und Patienten füllten dieselben Fragebogen aus. Danach erfolgte eine Anamnese hinsichtlich Vorerkrankungen, Medikation und aktueller Therapien in Bezug auf bestehende Hauterkrankungen. Außerdem wurden Körpergröße und Gewicht der Probanden und Patienten dokumentiert. Anschließend wurde die Hautfunktionsmessung bei allen Teilnehmern an vorher definierten und makroskopisch gesunden Messarealen - an der Oberarminnenseite, der Oberschenkelinnenseite und am Dekolleté - durchgeführt. Der Parameter Sebum wurde nur am Messareal Dekolleté erhoben. Bei Ausfall eines Messareals aufgrund eines Krankheitsbefalls oder einer akuten andersartigen Hautveränderung konnte so auf die jeweils anderen Messareale ausgewichen werden. Die Reihenfolge der Messung – Corneometrie, Sebumetrie, Tewametrie, pH-Metrie – war immer gleich. Jeder Messwert wurde an der jeweiligen Messstelle drei Mal, in einer geringfügig veränderten Position, erhoben, sodass ein Mittelwert errechnet werden konnte. Die Corneometer-, sowie die TEWA-Meter-Sonde, wurden zwischen jedem Messwert mit

einem weichen Tuch gereinigt. Für die Messung des Talggehalts wurde für jeden Messwert ein neuer Folienabschnitt des Sebumeters verbraucht. Die pH-Sonde wurde zwischen jedem Messwert mit destilliertem Wasser gereinigt. Die Messwerte wurden sofort handschriftlich auf ein für jeden Probanden angelegtes Datenblatt übertragen und anschließend in eine Excel-Tabelle unter Verwendung des Probandenpseudonyms übertragen. Nach jedem Teilnehmer wurden die Geräte desinfiziert und bis zur nächsten Messung sachgemäß gelagert. Die pH-Meter-Sonde lagerte gemäß den Herstellerempfehlungen bei Nichtbenutzung in Kaliumchlorid-Lösung. Die Kalibrierung der Sonden erfolgte gemäß der Herstellerangaben. Die Messung erfolgte immer durch den gleichen Untersucher. In Abbildung 16 ist der Ablauf der Studiendurchführung schematisch dargestellt.

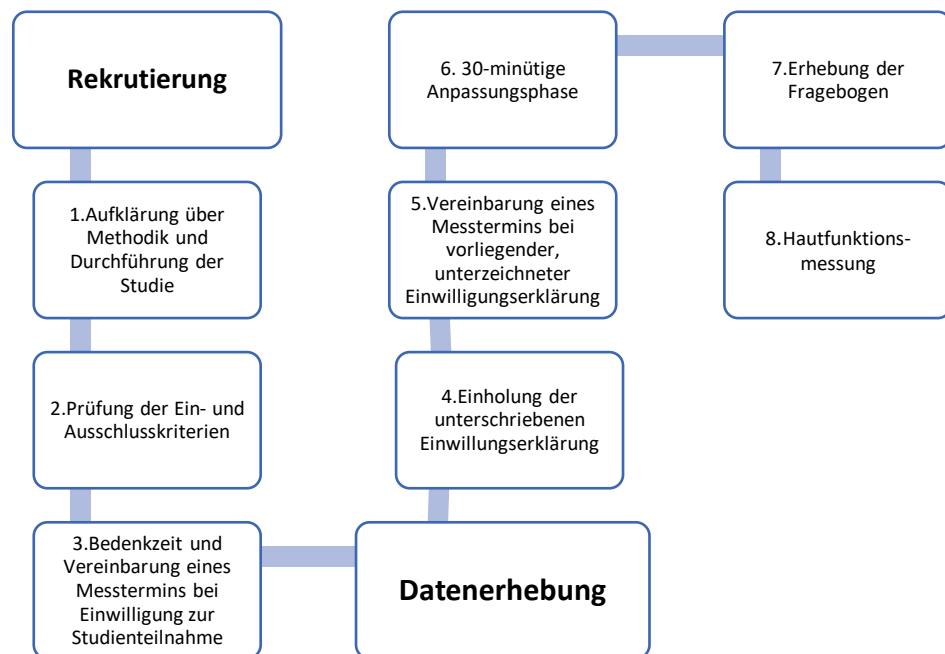


Abbildung 16 Schema und Ablauf der Projektdurchführung von der Rekrutierung der Teilnehmer bis zur Datenerhebung

Die Erhebung der klinischen Scores SCORAD und PASI wurden durch einen Prüfarzt erhoben und ebenfalls unter Verwendung des Probandenpseudonyms dokumentiert. In Tabelle 4 sind die jeweils erhobenen Parameter, Scores und Fragebogen der drei Kollektive übersichtlich dargestellt.

Tabelle 4 *Gemessene Parameter und erhobene Scores/ Fragebogen für jedes Kollektiv*

Parameter	K n=35	PaD n=33	PPv n=17
Einwilligungserklärung	x	x	X
DLQI	x	x	X
ItchyQoI	x	x	X
NRS	x	x	X
SCORAD		x	
PASI			X
TEWL	x	x	X
pH-Metrie	x	x	X
Corneometrie	x	x	X
Sebumetrie	x	x	X

i. Corneometrie

Für die Messung der Stratum-corneum Hydratation wurde das Corneometer® CM 825 der Courage+Khazaka electronic GmbH (s. Abbildung 17) verwendet. Die Sonde wurde an einen Multi Probe Adapter MPA® von Courage+Khazaka angeschlossen. Pro Messstelle wurden drei Einzelmessungen in geringfügig veränderter Lokalisation durchgeführt. Das Corneometer® ist ein weit verbreitetes und gut etabliertes Messinstrument zur Messung der Stratum-corneum Hydratation (187). Die physikalischen Grundlagen der Messung beruhen auf einer Kapazitätsmessung eines dielektrischen Mediums.

Messprinzip

Plattenkondensator: Ein Plattenkondensator besteht aus zwei Elektroden, an die sich zwei leitfähige metallische Platten anschließen, die von einem nichtleitenden Medium, beispielsweise Luft, getrennt werden. Dieses Medium bezeichnet man als Dielektrikum. Wenn man den Plattenkondensator an eine Spannungsquelle anschließt fließt aufgrund des Dielektrikums kein Strom. Es entsteht ein Elektronenfluss von einer Platte zu der Anderen, sodass sich ein negativer Pol mit einem Elektronenüberschuss und ein positiver Pol mit einem Elektronendefizit ausbildet. Auch bei Entfernen der Spannungsquelle bleibt dieses elektrische Feld bestehen. Das elektrische Feld ist dazu in der Lage das nichtleitende Dielektrikum zu polarisieren, sodass elektrische Dipole in den Ladungsträgern induziert werden.

Dielektrizitätskonstante: Die Dielektrizitätskonstante eines Dielektrikums ist die Eigenschaft, die Kapazität eines Kondensators in Relation zur Luft zu erhöhen.

Elektrische Kapazität: Bei der elektrischen Kapazität zwischen zwei voneinander isolierten, elektrischen Leitern handelt es sich um die Ladungsmenge Q , die auf diesen Leitern gespeichert ist, und der zwischen den Leitern herrschenden Spannung U . Daraus ergibt sich: $C = Q / U$. Diese elektrische Kapazität hängt unter anderem maßgeblich von der Dielektrizitätskonstante ab. Vereinfacht kann angenommen werden, dass eine höhere Dielektrizitätskonstante mit einer höheren Kapazität einhergeht, vorausgesetzt, der Abstand, die Fläche und die Länge der elektrischen Leiter sind konstant.

Die dargelegten physikalischen Grundlagen macht sich die Kapazitätsmessung der Stratum corneum Hydratation zu Nutze (188). Das Corneometer® besteht aus zwei Elektroden, die als Kondensator fungieren. Die Sonde ist 11 cm lang und verfügt über eine 49mm² große Messfläche. Diese Messfläche ist durch eine kleine Glasplatte von der Haut getrennt. Bei Druck der Sonde auf die Haut polarisiert der Kondensator das Stratum corneum. Das Stratum corneum fungiert in diesem Fall als dielektrisches Medium (189). Zwischen den zwei Elektroden können Kapazitätsänderungen, je nach Wassergehalt des Stratum corneum, erfasst werden. Da Wasser bei einer ungefähren Raumtemperatur von 18°C eine hohe Dielektrizitätskonstante von circa 81 hat, geht ein hoher Wassergehalt des Stratum corneum mit höheren Kapazitäten in der Messung einher (12). Analog dazu ergibt sich bei einer niedrigen Hydratation eine geringere Kapazität in der Messung. Die elektrische Kapazität des Kondensators ist daher annähernd proportional zu dem Hydratisierungsgrad des Stratum corneum (144). Das Corneometer® (s. Abbildung 17) misst mit einer Frequenz von 0,9 – 1,2 MHz. Eine eingebaute Feder gewährleistet einen konstanten Aufliegedruck von 1,0 N \pm 10 %. Die Messdauer beträgt circa eine Sekunde pro Messwert. Die kurze Messdauer verhindert Okklusionseffekte (190). Die Sonde erreicht eine Messtiefe von 10-20 μ m. Dadurch soll der Einfluss der Hydratation tieferer Hautschichten vermieden werden. Der Messwert der Hydratation wird in dimensionslosen Einheiten von 0-130 angegeben (190). Die Messgenauigkeit des Corneometer® wird mit einer Messunsicherheit von \pm 3% angegeben(190). Laut Hersteller sprechen Werte von 0-30 für eine sehr trockene Haut, Werte von 35-40 für eine trockene und Werte über 45 Einheiten für eine ausreichend hydrierte Haut (190). Die Werte unterliegen individuellen Schwankungen und können nur als grobe Orientierung dienen.



Abbildung 17 Corneometer® CM 825 der Courage+Khazaka electronic GmbH

ii. TEWA-Meter

Die Messung des transepidermalen Wasserverlustes (TEWL) wurde mit dem Tewameter® TM 300 der Courage+Khazaka electronic GmbH durchgeführt. Der Sondenkopf wurde ohne forcierten Druck ruhig auf die Messstelle gehalten, bis sich ein stabiler Wert einstellte. Das Gerät kennzeichnete diesen Zeitpunkt mit einem akustischen Signal. Im Durchschnitt ergab sich eine ungefähre Messdauer von 1 bis 2 Minuten pro Einzelwert. Zwischen jeder Einzelmessung wurde der Sondenkopf mit einem weichen Tuch gereinigt. Nach einer abgeschlossenen Messung und vor jedem neuen Probanden wurde das Tewameter® desinfiziert. Der transepidermale Wasserverlust wird durch das Tewameter® TM 300 als transkutaner Wasserverlust in Gramm pro Quadratmeter pro Stunde ($\text{g}/\text{m}^2/\text{h}$) bei fehlender Konvektion und zu vernachlässigender thermischer Diffusion gemessen (140,151).

Messprinzip

Die Messung des TEWL beruht auf einem System aus einem offenen Kunststoffzylinder, der zwei Sensorenpaare enthält. Diese Sensorenpaare sind in unterschiedlichem Abstand zur Hautoberfläche lokalisiert und messen den partiellen Wasserdampfdruck in der Atmosphäre, sowie die Lufttemperatur (191). Der Sondenkopf des Tewameter® TM 300 besteht aus einem Hohlzylinder, welcher 10 mm im Durchmesser misst und 20 mm hoch ist (192). In Abbildung 18 sind das verwendete Messgerät und die Sonde mit ihren integrierten Sensorenpaaren dargestellt.



Abbildung 18 links: Aufbau der Sonde des Tewameter® TM 300 Courage &Khazaka electronic GmbH mit integriertem Sensorenpaar zur Erfassung des partiellen, atmosphärischen Wasserdampfdrucks und der Lufttemperatur; rechts: Messsonde des Tewameter® TM 300 Courage &Khazaka electronic GmbH

Basierend auf dem Fick'schen Diffusionsgesetz kann aus den zwei Messpunkten der transepidermale Wasserverlust errechnet werden. Laut dem Fick'schen Diffusionsgesetz gilt in einer 10mm dicken Luftschicht über der Haut (193):

$$\frac{dm}{dt} = -D \times A \times \frac{dp}{dx}$$

Dabei ist A= Oberfläche (m²), m= diffundierte Wassermenge (g), t= Zeit (h), D= Diffusionskoeffizient von Wasser in Luft (0,0877g/m x h x mmHg), p= partieller atmosphärischer Wasserdampfdruck (mmHg), x= Entfernung der gemessenen Membran zum Messpunkt (m).

Der Quotient dm/dt stellt die diffundierte Wassermenge in Gramm pro Zeit (Stunden) in Abhängigkeit des Diffusionskoeffizienten (D), der Fläche in Quadratmeter (A) und des Konzentrationsgradienten dp/dx dar. Der Konzentrationsgradient setzt sich aus dem partiellen Wasserdampfdruck in der Atmosphäre in mmHg und dem Abstand zur Hautoberfläche in Metern zusammen. Durch Umformen der Gleichung erhält man den transepidermalen Wasserverlust als diffundierte Wassermenge in Gramm (dm) pro Zeit (dt) pro Fläche (1/ A in Quadratmetern):

$$\frac{1}{A} \times \frac{dm}{dt} = -D \times \frac{dp}{dx}$$

Der Diffusionskoeffizient wurde experimentell bestimmt und als bekannter Wert - 0.0877 g/m(h(mmHg))- festgelegt (192). Bei bekannter Fläche (A) und konstantem Abstand (dx) zwischen der Hautoberfläche und den Sensorenpaaren lässt sich der transepidermale Wasserverlust durch die Messung des Konzentrationsgefälles zwischen zwei Messpunkten bezogen auf den partiellen Wasserdampfdruck in der Atmosphäre berechnen (191).

iii. Sebumetrie

Die Messung des Talggehalts der Haut erfolgte durch das Sebumeter® SM 815 der Courage+Khazaka electronic GmbH. Zu Beginn der Messung wurde die Messkassette in eine Messeinheit eingeführt und so kalibriert. Nach diesem Nullabgleich wurde die Folie zügig für 30 Sekunden – das Gerät zählt mit – auf die gewünschte Messstelle gedrückt. Nach Ablauf der Messzeit wurde die Kassette in den Messschacht eingeführt. Zwischen jeder Einzelmessung wurde ein neuer Folienabschnitt mit dem dafür vorgesehenen, seitlich am Gerät befindlichen Messschieber eingestellt. Die Messung wurde jeweils drei Mal in leicht veränderter Lokalisation am Dekolleté durchgeführt. Die Messung beruht auf dem Verfahren der Fettfleck-Photometrie.

Messprinzip

In Abbildung 19 sind das Prinzip der Messung, sowie die verwendete Fettmesskassette dargestellt:

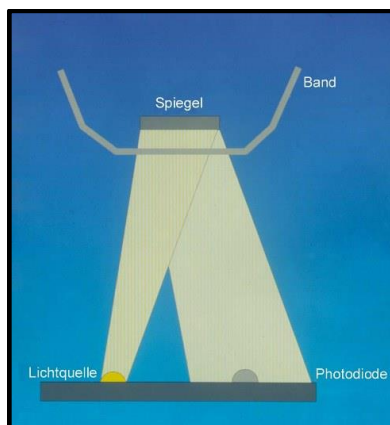


Abbildung 19 links: Prinzip der Fettfleck-Photometrie nach Courage & Khazaka electronic GmbH (194), rechts: Fettmesskassette® von Courage & Khazaka electronic GmbH

Das Messgerät enthält ein circa 0,1 mm starkes, mattiertes Kunststoffband, das bei Kontakt zu Talg lichtdurchlässig wird. Durch eine 64 mm² große Messfläche wird bei jeder Messung ein gleich großer Abschnitt des Kunststoffbandes freigegeben. Unterhalb dieser Messeinheit befindet sich ein Spiegel, der mit der Folie circa 1 mm aus dem Messkopf herausragt (194). Eine integrierte Feder verbindet den Spiegel mit der Messkassette und gewährleistet einen konstanten Aufliegedruck der Messeinheit auf der Haut. Nach Ablauf der Messzeit wird die Kassette in den Messschacht eingeführt. Dort wird der Talggehalt photometrisch bestimmt. Eine Lichtquelle im Messschacht entsendet Licht, welches durch den Spiegel hinter der Messeinheit reflektiert wird.

Je nach Talggehalt ist das Kunststoffband mehr oder weniger lichtdurchlässig. Das reflektierte Licht trifft auf der Seite des Messschachtes auf eine Photodiode. Die Werte werden in Sebometer®-Einheiten angegeben, die zwischen 0-350 betragen können (194). Näherungsweise entsprechen die Werte dem Talggehalt in $\mu\text{g}/\text{cm}^2$.

iv. pH-Metrie

Die Messung des pH-Werts erfolgte jeweils drei Mal an den definierten Messarealen. Der Sondenkopf wurde dabei senkrecht ohne forcierten Druck auf die Messstelle aufgedrückt und nach Erklängen des akustischen Signals wieder entfernt. Es wurden Einzelwerte, sowie die Mittelwerte der drei Areale notiert. Nach einer abgeschlossenen Messreihe und vor der Messung eines neuen Probanden wurde die Messfläche desinfiziert. Die Messung des pH-Wertes wurde gemäß den Vorgaben der EEMCO – European Group on Efficacy Measurement and Evaluation of Cosmetics and other Products- durchgeführt (148). Zwischen jeder Einzelmessung wurde der Glaszylinder mit destilliertem Wasser abgewaschen und benetzt. Nach jeder Messreihe wurde das pH-Meter® in einem dafür vorgesehenen Gefäß in Kaliumchlorid-Lösung gelagert. Die Messfläche konnte so potentialneutral und leitfähig gehalten werden. Vor der erstmaligen Messung eines jeden Probanden und nach längerer Nichtbenutzung erfolgte eine Kalibrierung des pH-Meters mit zwei Referenzpufferlösungen (Lösung 1= pH 7,0; Lösung 2= pH 4,1) gemäß den Herstellerangaben (195).

Messprinzip

Der pH-Wert ist ein Maß für die saure oder basische Aktivität einer wässrigen Lösung. Per Definition handelt es sich bei dem pH-Wert um den negativen dekadischen Logarithmus der Wasserstoff-Ionen-Aktivität (196): $\text{pH} = -\log_{10}a(\text{H}^+)$

Er wird in einer dimensionslosen Zahl angegeben. Vereinfacht wird H^+ als Wasserstoffion angegeben. Wasserstoffionen liegen stets in assoziierter Form als Oxoniumionen (H_3O^+) oder als hydratisierte Hydroniumionen H_9O_4^+ - präziser – $\text{H}_3\text{O}^+ \cdot 3 \text{H}_2\text{O}$ - vor. Bei der oben aufgeführten Formel handelt es sich also um eine Näherungsformel. Näherungsweise kann in einer verdünnten Lösung angenommen werden, dass sich die Aktivität der Wasserstoffionen der Konzentration angleicht. In neutralem Wasser beträgt die Konzentration der Wasserstoffionen 10^{-7}mol/l . Daraus ergibt sich:

$$\text{pH} = -\log c(\text{H}^+) \rightarrow \text{pH} = -\log c(10^{-7}) \rightarrow \text{pH} = 7$$

Analog dazu ist der pOH-Wert als negativer dekadischer Logarithmus der Hydroxidionen-Aktivität definiert. Näherungsweise ergibt sich in verdünnten Lösungen bei Raumtemperatur folgender Zusammenhang:

$$-\log_{10}K_w = \text{pH} + \text{pOH}$$

Die Gleichgewichtskonstante K_w für die Gleichgewichtsreaktion zwischen Wasserstoffionen und Hydroxidionen beträgt 10^{-14} , sodass gilt:

$$14 = \text{pH} + \text{pOH}$$

Je nachdem, welche Ionenaktivität überwiegt, resultiert ein saurer ($\text{pH} < 7$), neutraler ($\text{pH} = 7$) oder basischer ($\text{pH} > 7$) Wert. Für die Messung des pH-Wertes wurde das Skin-pH-Meter®PH905 (s. Abbildung 20) der Courage+Khazaka electronic GmbH verwendet. Die Messung beruht auf dem Prinzip der Potentiometrie.



Abbildung 20 pH-Meter® Sonde

Die Konstruktion des Glaszylinders mit zwei darin enthaltenen Elektroden – eine Mess- und eine Referenzelektrode – bezeichnet man als Einstabglasmesskette. Die Messelektrode ist eine Glaselektrode, die Referenzelektrode, welche sich in einer separaten Innenkammer befindet, besteht aus Silberchlorid(195). Über das Diaphragma erhält die Referenzelektrode Kontakt zur Haut. Die Messelektrode erhält direkten Anschluss zur Hautoberfläche über eine Glasmembran. Nach Benetzung des Glaszylinders mit destilliertem Wasser kann die Messelektrode das elektrische Potenzial auf der Hautoberfläche erfassen. Das Gerät vergleicht dieses Grenzflächenpotential mit dem Potential einer bekannten Referenzlösung in der Referenzelektrode. In diesem Fall handelt es sich dabei um Kaliumchlorid-Lösung. Es entsteht eine Potentialdifferenz zwischen der Hautoberfläche und der Referenzelektrode, aus der der pH-Wert ermittelt wird (195). Der pH-Wert wird anschließend auf dem Bildschirm des Multi-Probe Adapters® angezeigt und abgelesen.

e. Fragebogen

Zur Erfassung der subjektiven Krankheitslast wurden verschiedene Fragebogen verwendet. Die Fragebogen wurden von allen Teilnehmern (Patienten, gesunde Kontrollgruppe) vor der Hautfunktionsmessung ausgefüllt. Die Ergebnisse der Fragebogen wurden unter Führung des jeweiligen Probanden-/Patientenpseudonyms dokumentiert. Die Auswertung der Fragebogen erfolgte nach der Hautfunktionsmessung, sodass die Angaben der Teilnehmer vor der Messung nicht bekannt waren. Es wurden ausschließlich validierte Messinstrumente verwendet. Die verwendeten Fragebogen sind im Anhang beigefügt.

i. Dermatology Life Quality Index

Der Dermatology Life Quality Index (DLQI) ist ein validierter Fragebogen zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Patienten mit dermatologischen Erkrankungen. Seine Aussagekraft wurde in mehreren Studien validiert (19). Der DLQI ist kein krankheitsspezifischer Fragebogen und eignet sich zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität verschiedener Hautkrankheiten (70,197). Im Management der aD und Pv ist der DLQI ein gut etablierter Fragebogen (198,199). Der standardisierte Fragebogen besteht aus zehn Fragen, die die Lebensqualität in sechs verschiedenen Bereichen des alltäglichen Lebens abbilden soll. Dazu gehören alltägliche Aktivitäten, Beruf/Schule, Freizeit, Gefühle/Symptome, persönliche Beziehungen und die Therapie der Erkrankung. Pro Frage können die Teilnehmer eine von vier Antwortmöglichkeiten (gar nicht, wenig, viel/stark, sehr viel/sehr stark) auswählen. Die dazugehörigen Punktwerte reichen von 0 bis 3. Anhand der Schwere der Beeinträchtigung können minimal 0 Punkte (gar keine Beeinträchtigung) und maximal 30 Punkte (maximale Beeinträchtigung) erreicht werden. Die Lebensqualität verhält sich umgekehrt zum Punktwert des Gesamtscores. Je niedriger der Score, desto höher ist die Lebensqualität des Probanden (70).

ii. Itchy Quality of Life

Der Itchy Quality of Life (ItchyQoL) ist ein spezialisierter Fragebogen zur Erfassung der Lebensqualität in Abhängigkeit des Juckreizes (200). Juckreiz ist ein subjektives Symptom, das Patienten verschiedener dermatologischer, aber auch internistischer Erkrankungen betrifft und große Auswirkungen auf die Lebensqualität haben kann. Zur Erfassung der Beeinträchtigung der Lebensqualität durch Juckreiz existieren keine objektiven Messverfahren, weshalb patientenabhängige Messinstrumente, wie der

ItchyQoL, wichtig sind (81). Der ItchyQoL wurde aus dem Englischen in die deutsche Sprache übersetzt und geringfügig an den deutschen Sprachgebrauch - GermanItchyQoL (GerItchyQoL)- angepasst (82). Auch der GerItchyQoL ist ein validierter Fragebogen und mit dem Originalscore vergleichbar (82). Es werden vier Kategorien, nämlich Juckreiz, Beeinträchtigungen im Alltag (Funktionen), Emotionen und das Selbstwertgefühl des Patienten in Bezug auf den Juckreiz mit insgesamt 22 Items abgefragt. Pro Item können die Patienten eine Bewertung von 1 bis 5 abgeben. Bei einem Zahlenwert von 1 stimmt der Patient der Aussage nie zu, bei einem Zahlenwert von 5 hingegen trifft die Aussage jederzeit zu. Die Mittelwerte jeder Kategorie können einzeln betrachtet werden. Der Gesamtscore aus allen Kategorien wird errechnet als Summe der Werte für jedes einzelne Item. Es ergibt sich somit ein minimaler Wert von 22 und ein maximaler Wert von 110.

iii. Numeric Rating Scale

Die personenabhängigen Parameter Juckreiz, Schlaf, allgemeine Lebensqualität und Hautzustand in der vergangenen Woche wurden mittels vier numerischer Rating Skalen (NRS) analysiert. Jeder Parameter kann auf einer Skala von 0 (= kein Juckreiz, sehr schlechte/r Schlaf/allgemeine Lebensqualität/ Hautzustand) bis 10 (= sehr starker Juckreiz, sehr gute/r Schlaf/allgemeine Lebensqualität /Hautzustand) bewertet werden – das Ausfüllen dauert nur wenige Sekunden. Es werden bei Angabe der Endpunkte extreme Zustände abgebildet, deren Graduierung sich im Verlauf der Skala abbilden lässt. Es handelt sich um ein Messinstrument mit Differenzskalenniveau. Die hier verwendeten NRS sind 11-Punkt-NRS, für die Phan et al. bei der Bewertung des Juckreizes in einer großen Übersichtsarbeit von 2012 eine gute Validität zeigen konnten (201). Auch für die Bewertung des Schmerzes ist die NRS ein gut validiertes Messinstrument (202). Die NRS konnte bereits in mehreren Studien als valides Messinstrument zur Beurteilung der personenbezogenen Parameter Juckreiz, Schlaf, Hautzustand und Lebensqualität in Bezug auf die Hauterkrankung verwendet werden (202,203).

f. Statistische Methoden

Die statistische Auswertung erfolgte mittels SPSS 23.0® (IBM Statistics, Stanford, UK). Im Vorfeld der Datenerhebung erfolgte eine Fallzahlberechnung mittels BIAS 11.10® für Windows, welcher ein Zweistichproben-T-test zugrunde liegt. Unter Annahme folgender Parameter ergab sich eine Fallzahl von $n=31$ für die Hauptgruppen Patienten mit aD und Kontrollgruppe bei (204):

zweiseitige Irrtumswahrscheinlichkeit $\alpha = 0,0500$

Irrtumswahrscheinlichkeit $\beta = 0,2000$

Schätzung für die Standardabweichung $\sigma = 10,000$

minimale relevante Differenz $\delta = 7,2700$

Die Teilnehmerdaten wurden mittels deskriptiver Statistik beschrieben. Eine Prüfung auf Normalverteilung erfolgte unter Verwendung des Kolmogorov-Smirnov Test modifiziert nach Lilliefors (205). Für die Fragebogen, Scores und die Parameter Sebum und TEWL aller Messareale lag keine eindeutige Normalverteilung vor. Für die anthropometrischen Daten, die Corneometrie und den pH-Wert aller Messareale wurde eine Normalverteilung gefunden. Daher wurde für die Fragebogen, Scores und die Parameter Sebum und TEWL aller Messareale der nicht-parametrische Kruskal-Wallis-Test (206) (bei mehreren unabhängigen Stichproben) sowie der Mann-Whitney-U-Test (207) (bei 2 Stichproben) verwendet. Für die anthropometrischen Daten, die Corneometrie und den pH-Wert aller Messareale wurde die einfaktorielle Varianzanalyse (ANOVA) (208) (bei mehreren unabhängigen Stichproben) und der Student-T-Test (209) (bei 2 Stichproben) verwendet. Bei signifikanten Werten im Globaltest wurde bei Notwendigkeit eine post-hoc-Testung durchgeführt, um herauszufinden, welche Gruppen sich signifikant unterscheiden. Als post-Hoc-Test wurde der Bonferroni-Holm-Test bei nicht-parametrischen Testverfahren, sowie der Bonferroni- oder Games-Howell-Test bei der einfaktoriellen Varianzanalyse (ANOVA) durchgeführt. Bei den parametrischen Testverfahren wurden das arithmetische Mittel, sowie die Standardabweichung zur statistischen Darstellung der Daten berechnet. Für die verteilungsfreien, nicht-parametrischen Testverfahren wurde der Median und Interquartilabstand dargestellt. Als Signifikanzniveau wurde $p < 0,05$ definiert und allen statistischen Berechnungen zugrunde gelegt. Zur besseren Übersicht wurden statistisch signifikante Ergebnisse in tabellarischer Darstellung fettgedruckt und grau hinterlegt.

Ein statistischer Trend wurde ebenfalls zur leichteren Auffindbarkeit mit einer grauen Hinterlegung gekennzeichnet. Die nachfolgende Tabelle 5 dient als Interpretationsgrundlage des Signifikanzniveaus für die vorliegende Arbeit (210).

Tabelle 5 *Interpretation des Signifikanzniveaus (210)*

Irrtumswahrscheinlichkeit [p]	> 0,1	0,1 – 0,05	< 0,05	< 0,001
	nicht signifikant	statistischer Trend	signifikant	hoch-signifikant

Die Korrelation nach Spearman wurde verwendet, um Zusammenhänge zwischen den Parametern aufzufinden und darzustellen. Die Interpretation der Korrelationskoeffizienten nach Spearman ist in Tabelle 6 dargestellt (211):

Tabelle 6 *Interpretation des Korrelationskoeffizienten (211)*

Korrelationskoeffizient [r]	Zusammenhang
$0,0 \leq r \leq 0,2$	kein bis geringer
$0,2 < r \leq 0,5$	schwacher bis mäßiger
$0,5 < r \leq 0,8$	deutlicher
$0,8 < r \leq 1,0$	hoher bis perfekter

4 Ergebnisse

Die Darstellung der Ergebnisse erfolgt geordnet nach den Untersuchungsmethoden und den jeweils zugrundeliegenden Vergleichsgruppen (s. Tabelle 7 und 8).

Tabelle 7 Einteilung der Vergleichsgruppen

Gruppen	Unterteilung des Kollektivs
Gruppe 1	Patienten mit aD (PaD) vs. Patienten mit Pv (PPv) vs. Kontrollen (K)

Tabelle 8 Einteilung der Subgruppen

Subgruppen	Unterteilung des Kollektivs
Gruppe 2	Patienten mit aD ohne (PaDoS) vs. mit Systemtherapie (PaDmS)
Gruppe 3	Patienten mit Pv ohne (PPvoS) vs. mit Systemtherapie (PPvmS)

a. Anthropometrische Daten

i. Vorerkrankungen, Medikamente, Allergien, Therapien und Scores

Die Altersspanne der Patienten und Kontrollen beträgt 20-44 Jahre, mit einem Mittelwert für Patienten mit aD von 30,5 Jahren, für Patienten mit Pv von 34 Jahren und für Kontrollen mit 28,4 Jahren. In Tabelle 9 sind die Mittelwerte der anthropometrischen Daten mit Standardabweichung und Signifikanzniveau dargestellt.

Tabelle 9 Anthropometrische Daten (Alter, Körpergröße, Körpergewicht und BMI) mit Signifikanzniveau, Mittelwert und Standardabweichung in Klammern für die Kollektive PaD (n=33), PPv (n=17) und K (n=35)

Parameter	PaD (n=33)	PPv (n=17)	Kontrollen (n=35)	p-Wert
Alter	30,52 (7,22)	34,06 (7,76)	28,40 (5,22)	0,028
Körpergröße	173,45(8,77)	173,06 (8,61)	170,63 (10,06)	0,447
Körpergewicht	76,79 (15,96)	86,41 (17,14)	71,63 (12,24)	0,010
BMI	25,37 (4,43)	28,78 (4,83)	24,69 (4,33)	0,018

Der paarweise Vergleich der Gruppen im Post-Hoc-Test (s. Tabelle 10) ergab einen statistisch signifikanten Unterschied des Alters ($p=0,031$), Körpergewichts ($p=0,011$) und BMIs ($p=0,016$) bei Patienten mit Pv und Kontrollen. Es zeigte sich ein statistischer Trend ($p=0,054$) für den BMI im Vergleich zwischen Patienten mit aD und Pv und ein statistisch signifikanter Unterschied ($p=0,016$) zwischen Patienten mit Pv und Kontrollen. Die Verteilung der Geschlechter ist in den Tabellen 11-13 angeführt. Diesbezüglich ergab sich kein relevanter Unterschied.

Tabelle 10 Signifikanzniveaus des Post-Hoc-Tests für die anthropometrischen Daten Alter, BMI und Körpergewicht für den Vergleich PaD-PPv, PaD-K und PPv-K-P

Parameter	p-Wert	p-Werte		Post-Hoc-Test
	Globaltest	PaD- PPv	PaD-K	PPv- K
Alter	0,028	0,275	0,359	0,031
Körpergewicht	0,010	0,149	0,303	0,011
BMI	0,018	0,054	0,797	0,016

Die demographischen und klinischen Charakteristika der Patienten sind in den Tabellen 11-13 aufgeführt.

Demographische und klinische Charakteristika im Kollektiv atopische Dermatitis

In Tabelle 11 sind die demographischen und klinischen Charakteristika inklusive allergischer Komorbidität, Systemtherapie, Lokal- sowie Basistherapie im Kollektiv aD dargestellt.

Tabelle 11 *Demographische und klinische Charakteristika der Patienten mit aD (n=33)*

Parameter	Wert
Alter, in Jahren, Mittelwert (SD)	30,5 (7,2)
Geschlecht, n (%)	
Männlich	16 (48,5)
Weiblich	17 (51,2)
Raucher, n (%)	7 (21,2)
Hauttyp, n (%)	
Typ I	1 (3,0)
Typ II	31 (93,9)
Typ III	1 (3,0)
Typ IV	0
Alter zum Zeitpunkt der Diagnose, n (%)	
<5 Jahre	28 (84,5)
5-9 Jahre	1 (3,0)
10-19	2 (6,0)
20-29	2 (6,0)
>30	0
Aktuelle atopische/allergische Komorbidität, n (%)	
Asthma	5 (15,2)
Allergische Rhinitis	25 (75,8)
Allergische Konjunktivitis	25 (75,8)
Andere Allergien	24 (75,8)
Systemtherapie für AD, n (%)	
Im letzten Jahr	5 (15,2)
Dupilumab zum Zeitpunkt der Messung	4 (12,1)
Cyclosporin zum Zeitpunkt der Messung	1 (3,0)
Systemische Steroide im letzten Jahr	2 (6,0)
Lokaltherapie, n (%)	
Topische Kortikosteroide b.B.	5 (15,15)
Topische Kortikosteroide, 1x/ Woche	2 (6,06)
Topische Kortikosteroide, 2-3x/Woche	9 (27,27)
Topische Kortikosteroide, 4-5x/Woche	1 (3,03)
Topische Kortikosteroide, tgl.	3 (9,09)
Proaktive Therapie mit TCI	12 (36,36)
Keine	5 (15,15)
Basistherapie, n (%)	
1-2x Täglich	
Kokosöl	1 (3,03)
Melkfett	1 (3,03)
Nivea® -Bodylotion	2 (6,06)
Cetaphil®	2 (6,06)
Hans-Karrer-Lipolotio®	6 (18,18)
Linola® -Salbe	2 (6,06)
Optiderm®	1 (3,03)
UEA	2 (6,06)
Eucerin®	1 (3,03)
Siriderma®	1 (3,03)
DAC-Basiscreme	2 (6,06)
DAC-Basiscreme mit 5% Glycerin	1 (3,03)
Drogerie-Lotion, nicht näher bezeichnet	3 (9,09)
2-3x/Woche, n (%)	
Kokosöl	1 (3,03)
DAC-Basiscreme	2 (6,06)
Eucerin® mit Urea	1 (3,03)
Drogerie-Lotion, nicht näher bezeichnet	3 (9,09)
Keine, n (%)	1 (3,03)
SCORAD, Mittelwert (SD)	35,66 (18,39)

Demographische und klinische Charakteristika im Kollektiv Psoriasis vulgaris

Die demographischen und klinischen Charakteristika im Kollektiv Pv inklusive Systemtherapie, Lokal- und Basistherapie sind in Tabelle 12 dargestellt.

Tabelle 12 *Demographische und klinische Charakteristika der Patienten mit Pv (n=17)*

Parameter	Wert
Alter, in Jahren, Mittelwert (SD)	34,0 (7,7)
Geschlecht, n (%)	
Männlich	8 (47,1)
Weiblich	9 (52,9)
Raucher, n (%)	8 (47,1)
Hauttyp, n (%)	
Typ I	0 (0,0)
Typ II	12 (70,1)
Typ III	5 (29,4)
Typ IV	0
Alter zum Zeitpunkt der Diagnose, n (%)	
<5 Jahre	0 (0,0)
5-9 Jahre	2 (11,8)
10-19	6 (35,3)
20-29	6 (35,3)
30-39	3 (17,6)
Systemtherapie für Psoriasis, n (%)	
Im letzten Jahr, n (%)	9 (52,9)
Anti-IL-17, n (%)	2 (11,8)
Anti-IL-12/23, n (%)	1 (5,9)
MTX, n (%)	4 (23,5)
Anti-TNF- α , n (%)	1 (5,9)
Cyclosporin, n (%)	1 (5,9)
Lokaltherapie, n (%)	
2x Täglich	
Daivobet®	2 (11,8)
1x Täglich	
Daivobet®	1 (5,9)
Ecural®	1 (5,9)
Enstilar®-Schaum	1 (5,9)
2-3 x/ Woche	
Daivobet®	3 (17,6)
Daivonex®	1 (5,9)
Ecural®	1 (5,9)
Enstilar®-Schaum	1 (5,9)
Triamcinolonacetonid	1 (5,9)
2-3x / Woche, nur Kopfhaut	
Enstilar®-Schaum	1 (5,9)
Keine	6 (35,3)
Basistherapie, n (%)	
1x Täglich	
Drogerie-Bodylotion	1 (5,9)
DAC-Basiscreme mit 5% Urea	1 (5,9)
Eucerin®	1 (5,9)
2-3 x/ Woche	
Drogerie-Bodylotion	3 (17,6)
3-4x/ Woche	
Kokosöl	1 (5,9)
Totes-Meer-Badesalz	1 (5,9)
Keine	10 (58,8)
Allergien, n (%)	
Gegen Medikamente, n (%)	1 (5,9)
Gegen Nahrungsmittel, n (%)	2 (11,8)
Gegen Hausstaub, Pollen, n (%)	5 (29,4)
Tierhaare, n (%)	2 (11,8)
Nickel, n (%)	1 (5,9)
Psoriasis-Arthritis, n (%)	1 (5,9)
Nagelbefall, n (%)	4 (23,5)
PASI, Mittelwert (SD)	6,16 (2,9)

Demographische und klinische Charakteristika der Kontrollgruppe

In Tabelle 13 sind die klinischen und demographischen Charakteristika der Kontrollgruppe dargestellt.

Tabelle 13 *Demographische und klinische Charakteristika der Kontrollgruppe (n=35)*

Parameter	Wert
Alter, in Jahren, Mittelwert (SD)	28,4 (5,2)
Geschlecht, n (%)	
Männlich	13 (37,1)
Weiblich	22 (62,9)
Raucher, n (%)	8 (22,9)
Hauttyp, n (%)	
Typ I	3 (8,6)
Typ II	26 (74,3)
Typ III	6 (17,1)
Typ IV	0 (0,0)
Allergien, n (%)	
Gegen Medikamente, n (%)	5 (14,3)
Gegen Nahrungsmittel, n (%)	2 (5,7)
Gegen Hausstaub, Pollen, n (%)	9 (25,7)
Allergisches Asthma, n (%)	2 (5,7)
Sonstige Allergien, n (%)	3 (8,6)

b. Hautfunktionsanalyse

Die Parameter SC-Hydratation, TEWL und pH-Wert wurden in den drei Kollektiven an drei Messarealen - Oberarm, Oberschenkel und Dekolleté - gemessen. Der Parameter Sebum wurde nur am Dekolleté erhoben.

i. Corneometrie

Gruppe 1: Atopische Dermatitis vs. Psoriasis vulgaris vs. Kontrollen

Die Gruppen unterschieden sich hinsichtlich der SC-Hydratation signifikant voneinander. Es zeigte sich ein statistisch signifikantes Ergebnis für die SC-Hydratation der oberen Extremität ($p=0,006$) im Globaltest, sowie ein statistischer Trend für die SC-Hydratation der unteren Extremität ($p=0,077$) und des Dekolletés ($p=0,079$) (s. Tabelle 14). Die Boxplots und Mediane der SC-Hydratation aller Messareale in den Kollektiven PaD, PPv und K sind in Abbildung 21 dargestellt.

Tabelle 14 *Stratum-corneum Hydratation aller Messareale mit Signifikanzniveau, Mittelwerten und Standardabweichung in Klammern für die Kollektive PaD (n=33), PPv (n=17) und K (n=35)*

Parameter	PaD (n=33)	PPv (n=17)	K (n=35)	p-Wert
SC-Hydratation OE	24,47 (8,34)	31,08 (5,86)	29,22 (7,05)	0,006
SC-Hydratation UE	22,26 (9,10)	24,40 (4,77)	26,97 (7,68)	0,077
SC-Hydratation DE	35,67 (16,72)	45,14 (15,11)	41,11 (11,16)	0,079

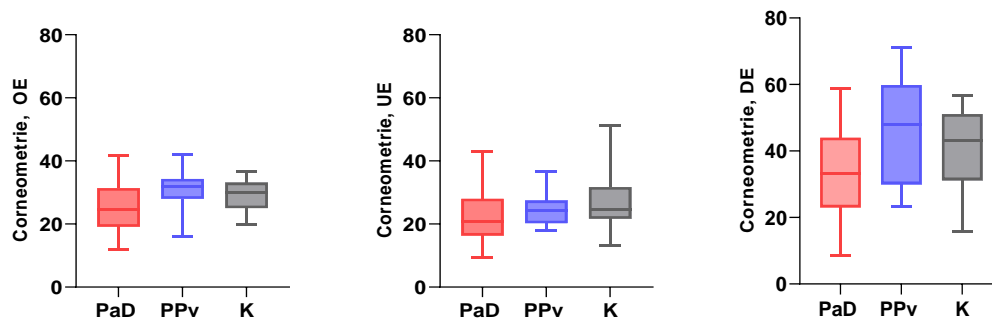


Abbildung 21 Boxplots und Mediane der Corneometrie der oberen (OE) ($p=0,006$) und unteren Extremität (UE) ($p=0,077$) und des Dekolletés (DE) ($p=0,079$) für die Kollektive PaD ($n=33$), PPv ($n=17$) und K ($n=35$)

Der Post-Hoc-Test (s. Tabelle 15) ergab ein statistisch signifikantes Ergebnis für die SC-Hydratation der oberen Extremität im paarweisen Vergleich zwischen Patienten mit aD und Pv und zwischen Patienten mit aD und Kontrollen. Patienten mit aD wiesen dabei eine statistisch signifikant, niedrigere SC-Hydratation als Patienten mit Pv und gesunde Kontrollen auf. Es zeigte sich ein statistischer Trend für die SC-Hydratation der unteren Extremität zwischen Patienten mit aD und Kontrollen, sowie für die SC-Hydratation des Dekolletés zwischen Patienten mit aD und Pv.

Tabelle 15 Signifikanzniveaus des Post-Hoc-Tests für die Stratum-corneum Hydratation aller Messareale für den Vergleich PaD-PPv, PaD-K und PPv-K

Parameter	p-Werte Post-Hoc-Test			
	Globaltest	PaD-PPv	PaD-K	PPv-K
SC-Hydratation OE	0,006	0,006	0,017	0,499
SC-Hydratation UE	0,077	0,534	0,063	0,319
SC-Hydratation DE	0,079	0,093	0,388	1,00

Gruppe 2: Patienten mit atopischer Dermatitis unter vs. ohne Systemtherapie

Fünf Patienten erhielten zum Zeitpunkt der Messung eine Systemtherapie (4 x Dupilumab, 1 x Cyclosporin). Patienten unter Systemtherapie wiesen signifikant ($p<0,026$) niedrigere Werte in der Corneometrie der UE auf als Patienten ohne Systemtherapie. Für die anderen Messareale ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied. In Tabelle 16 und Abbildung 22 sind die Mediane und p-Werte für die SC-Hydratation aller Messareale in den Kollektiven Patienten mit aD ohne und mit Systemtherapie abgebildet.

Tabelle 16 Stratum-corneum Hydratation aller Messareale mit Signifikanzniveau, Mittelwerten und Standardabweichung in Klammern für den Vergleich zwischen Patienten mit aD ohne ($n=28$) und mit Systemtherapie ($n=5$)

Parameter	PaDoS ($n=28$)	PaDmS ($n=5$)	p-Wert
SC-Hydratation OE	23,67 (8,44)	23,67 (8,66)	0,830
SC-Hydratation UE	22,29 (9,39)	16,53 (4,43)	0,026
SC-Hydratation DE	33,96 (13,83)	44,53 (27,99)	0,452

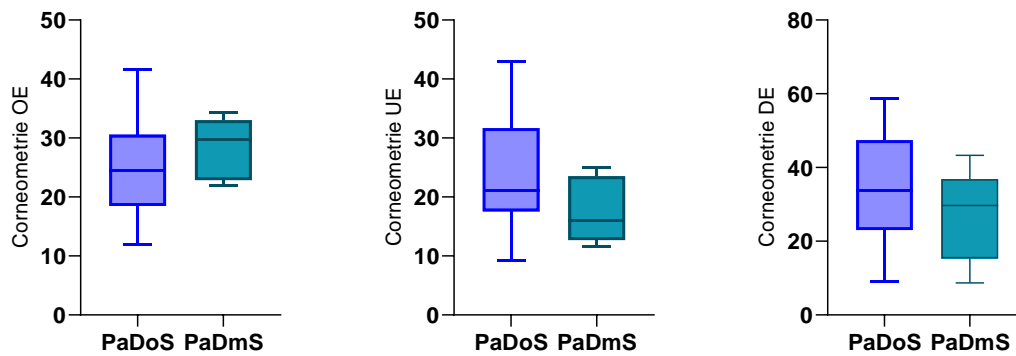


Abbildung 22 Boxplots und Mediane der Corneometrie der oberen (OE) ($p=0,830$) und unteren Extremität (UE) ($p=0,026$) und des Dekolletés (DE) ($p=0,452$) für die Kollektive PaDoS ($n=28$) und PaDmS ($n=5$)

Zwischen Patienten mit Dupilumab und ohne Systemtherapie zeigten sich Unterschiede mit einer niedrigeren SC-Hydratation bei Patienten mit Dupilumab im Vergleich zu keiner Systemtherapie, die aber aufgrund der Fallgröße von 4 Patienten keine Signifikanz zeigten (s. Tabelle 17).

Tabelle 17 *Stratum-corneum Hydratation aller Messareale mit Signifikanzniveau, Mittelwerten und Standardabweichung in Klammern für den Vergleich zwischen Patienten mit aD unter ($n=4$) und ohne ($n=28$) Dupilumab-Therapie*

Parameter	PaDoS ($n=28$)	PaDmD ($n=4$)	p-Wert
SC-Hydratation OE	24,61 (8,44)	21,0 (7,25)	0,424
SC-Hydratation UE	23,29 (9,39)	16,67 (5,10)	0,181
SC-Hydratation DE	33,96 (13,83)	33,08 (13,06)	0,906

Gruppe 3: Patienten mit Psoriasis vulgaris unter vs. ohne Systemtherapie

Neun Patienten erhielten zum Zeitpunkt der Messung eine Systemtherapie, davon vier mit Biologika (2x Ixekizumab, 1x Infliximab, 1x Ustekinumab) und fünf mit klassischen Immunsuppressiva (3x MTX, 2x Cyclosporin). Im Vergleich zwischen Patienten mit Pv ohne Systemtherapie und mit Systemtherapie zeigte sich für die SC-Hydratation kein statistisch signifikanter Unterschied (s. Tabelle 18). Die Boxplots und Mediane der Corneometrie aller Messareale bei Patienten mit Pv ohne und mit Systemtherapie sind in Abbildung 23 dargestellt.

Tabelle 18 *Stratum-corneum Hydratation aller Messareale mit Signifikanzniveau, Mittelwerten und Standardabweichung in Klammern für den Vergleich zwischen Patienten mit Pv ohne ($n=8$) und mit Systemtherapie($n=9$)*

Parameter	PPvoS($n=8$)	PPvmS($n=9$)	p-Wert
SC-Hydratation OE	30,08 (6,81)	31,96 (5,12)	0,527
SC-Hydratation UE	24,48 (6,39)	24,33 (3,48)	0,955
SC-Hydratation DE	46,63 (17,36)	43,81 (13,74)	0,715

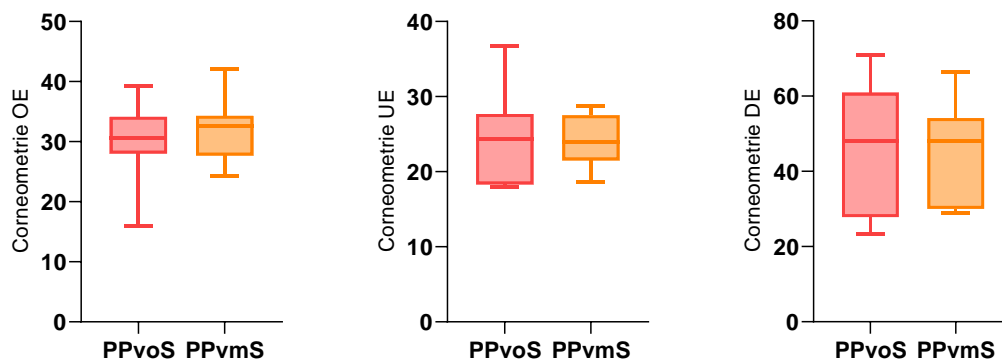


Abbildung 23 Boxplots und Mediane der Corneometrie der oberen (OE) ($p=0,527$) und unteren Extremität (UE) ($p=0,955$) und des Dekolletés (DE) ($p=0,715$) für die Kollektive PPv ohne ($n=8$) und mit Systemtherapie ($n=9$)

Im Vergleich zwischen Patienten mit Pv mit Biologika vs. Cyclosporin/MTX-Therapie zeigte sich kein signifikanter Unterschied für die SC-Hydratation (s. Tabelle 20).

Tabelle 19 *Stratum-corneum Hydratation aller Messareale mit Signifikanzniveau, Mittelwerten und Standardabweichung in Klammern für den Vergleich zwischen Patienten mit Pv mit Biologika ($n=4$) vs. Cyclosporin/MTX ($n=5$)*

Parameter	Biologika($n=4$)	Cyclosporin/MTX($n=5$)	p-Wert
SC-Hydratation OE	34,83 (4,788)	29,67 (4,527)	0,141
SC-Hydratation UE	23,83 (4,087)	24,73 (3,361)	0,727
SC-Hydratation DE	50,92 (16,27)	38,13 (9,388)	0,180

ii. TEWA-Meter

Gruppe 1: Atopische Dermatitis vs. Psoriasis vulgaris vs. Kontrollen

Für die Ergebnisse der TEWL-Messung zeigten sich statistisch signifikante Unterschiede im Globaltest für den TEWL der oberen Extremität ($p<0,001$) und des Dekolletés ($p<0,001$). In Tabelle 20 sind der Median, der Interquartilabstand und die Signifikanzniveaus der TEWL-Messung aller Messareale für die Kollektive PaD, PPv und K dargestellt. Abbildung 24 stellt die Boxplots und Mediane der TEWL-Messung aller Messareale für die Kollektive PaD, PPv und K dar.

Tabelle 20 *TEWL aller Messareale mit Signifikanzniveau, Median und Interquartilabstand in Klammern für die Kollektive PaD ($n=33$), PPv ($n=17$) und K ($n=33$)*

Parameter	PaD ($n=33$)	PPv ($n=17$)	K ($n=35$)	p-Wert
TEWL OE	9,88 (7,31)	4,68 (3,01)	5,91 (3,25)	<0,001
TEWL UE	9,97 (5,19)	5,91 (2,85)	6,05 (2,88)	1,00
TEWL DE	10,25 (10,49)	4,55 (2,84)	5,69 (2,50)	<0,001

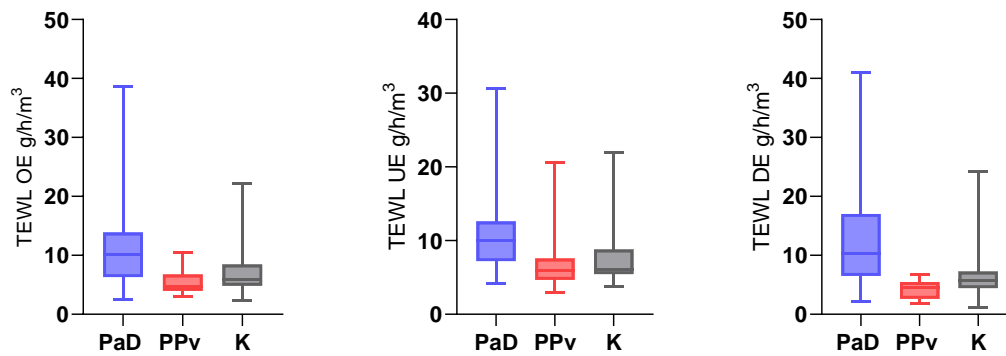


Abbildung 24 Boxplots und Mediane des TEWL der oberen (OE) ($p < 0,001$) und der unteren (UE) ($p = 1,00$) Extremität und des Dekolletés (DE) ($p < 0,001$) für die Kollektive PaD ($n = 33$), PPv ($n = 17$) und K ($n = 35$)

Der Post-Hoc-Test ergab ein hoch signifikantes Ergebnis für den TEWL der oberen Extremität im paarweisen Vergleich bei Patienten mit aD und Pv ($p < 0,001$) und bei Patienten mit aD vs. Kontrollen ($p < 0,001$). Es zeigte sich ergänzend ein statistisch hoch signifikantes Ergebnis für den TEWL des Dekolletés im paarweisen Vergleich bei Patienten mit aD und Pv ($p < 0,001$), sowie ein statistisch signifikantes Ergebnis bei Patienten mit aD und Kontrollen ($p = 0,002$) (s. Tabelle 21). Die Ergebnisse des Post-Hoc-Tests im paarweisen Vergleich für den TEWL der unteren Extremität bei Patienten mit aD und Pv ($p = 0,004$), sowie bei Patienten mit aD und Kontrollen ($p = 0,004$) waren ebenfalls statistisch signifikant. Patienten mit aD wiesen einen signifikant höheren TEWL in allen Messarealen auf als Patienten mit Pv und Kontrollen.

Tabelle 21 Signifikanzniveaus des Post-Hoc-Tests für den TEWL aller Messareale für den Vergleich PaD-PPv, PaD-K und PPv-K

Parameter	p-Wert	p-Werte Post-Hoc-Test		
	Globaltest	PaD-PPv	PaD-K	PPv-K
TEWL OE	<0,001	<0,001	0,003	0,29
TEWL UE	1,00	0,004	0,004	1,00
TEWL DE	<0,001	<0,001	0,002	0,12

Gruppe 2: Patienten mit atopischer Dermatitis unter vs. ohne Systemtherapie

Für die Ergebnisse der TEWL-Messung im Subgruppenvergleich zwischen Patienten mit aD unter und ohne Systemtherapie ergab sich ein Unterschied mit höheren Werten für den TEWL aller Messareale unter Systemtherapie im Vergleich zu keiner Systemtherapie, der aber statistisch nicht signifikant war (s. Tabelle 22). Die Boxplots und Mediane der TEWL-Messung bei Patienten mit aD unter und ohne Systemtherapie sind in Abbildung 25 dargestellt.

Tabelle 22 TEWL aller Messareale mit Signifikanzniveau, Median und Interquartilabstand in Klammern für den Vergleich zwischen Patienten mit aD ohne (n=28) und mit Systemtherapie (n=5)

Parameter	PaDoS (n=28)	PaDmS (n=5)	p-Wert
TEWL OE	8,26 (7,37)	12,27 (3,83)	0,292
TEWL UE	9,47 (4,45)	12,6 (7,16)	0,248
TEWL DE	8,3633 (11,60)	14,52 (6,21)	0,163

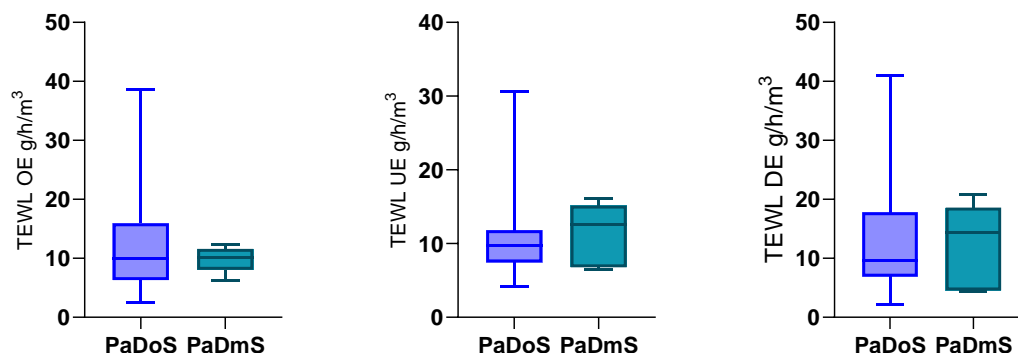


Abbildung 25 Boxplots und Mediane des TEWL der oberen (OE) ($p=0,292$) und der unteren (UE) ($p=0,248$) Extremität und des Dekolletés (DE) ($p=0,163$) bei Patienten mit aD ohne ($n=28$) und mit Systemtherapie ($n=5$)

Für Patienten mit Dupilumab im Vergleich zu keiner Systemtherapie zeigte sich für den TEWL der oberen Extremität und des Dekolletés kein statistisch signifikanter Unterschied. Es zeigte sich ein statistischer Trend ($p=0,072$) für den TEWL der unteren Extremität mit niedrigeren Werten bei Patienten ohne Systemtherapie (s. Tabelle 23).

Tabelle 23 TEWL aller Messareale mit Signifikanzniveau, Median und Interquartilabstand in Klammern für Patienten mit aD ohne ($n=28$, für das Messareal DE $n=26$) und mit Dupilumab-Therapie ($n=4$)

Parameter	PaDoD (n OE/UE=28 DE=26)	PaDmD (n=4)	p-Wert
TEWL OE	8,26 (7,37)	11,86 (4,98)	0,424
TEWL UE	9,47 (4,45)	13,37 (5,41)	0,072
TEWL DE	8,36 (11,60)	14,48 (4,52)	0,123

Gruppe 3: Patienten mit Psoriasis vulgaris unter und ohne Systemtherapie

Es wurden neun Patienten mit Systemtherapeutika behandelt, davon fünf mit Biologika und vier mit MTX oder Cyclosporin. Es zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede für den TEWL im Subgruppenvergleich zwischen Patienten mit Pv unter und ohne Systemtherapie (s. Tabelle 24)

Tabelle 24 TEWL aller Messareale Signifikanzniveau, Median und Interquartilabstand für den Vergleich zwischen Patienten mit Pv ohne ($n=8$) und mit Systemtherapie ($n=9$)

Parameter	PPvoS (n=8)	PPvmS (n=9)	p-Wert
TEWL OE	4,68 (7,30)	4,32 (4,81)	0,673
TEWL UE	4,83 (6,94)	6,61(17,70)	0,210
TEWL DE	4,03 (4,76)	4,99 (4,79)	0,438

In Abbildung 26 sind die Boxplots und Mediane der TEWL-Messung aller Messareale für die Kollektive Patienten mit Pv ohne und mit Systemtherapie dargestellt.

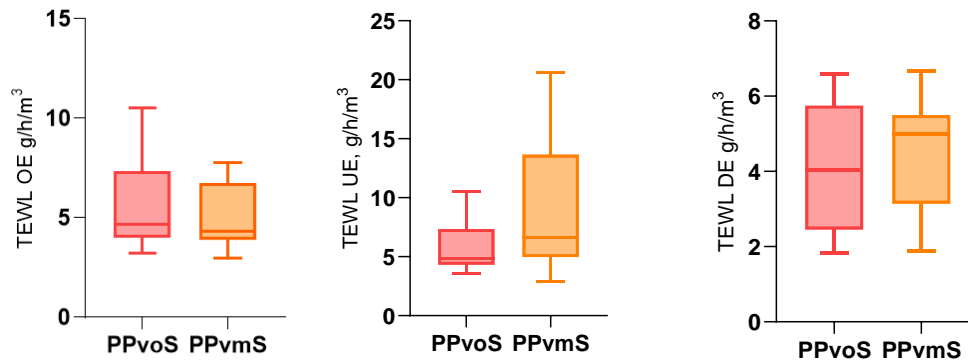


Abbildung 26 Boxplots und Mediane des TEWL der oberen (OE) ($p=0,673$) und der unteren (UE) ($p=0,210$) Extremität und des Dekolletés (DE) ($p=0,438$) bei Patienten mit Pv ohne ($n=8$) und mit Systemtherapie ($n=9$)

Es zeigte sich kein Unterschied im Vergleich zwischen Patienten mit Biologika- vs. Cyclosporin/MTX-Therapie (s. Tabelle 25).

Tabelle 25 TEWL aller Messareale mit Signifikanzniveau, Median und Interquartilabstand in Klammern im Vergleich zwischen Patienten mit Pv mit Biologika ($n=4$) und Cyclosporin/MTX ($n=5$)

Parameter	Biologika ($n=4$)	Cyclosporin/MTX($n=5$)	p-Wert
TEWL OE	5,03 (3,04)	4,32 (3,46)	0,905
TEWL UE	5,82 (3,81)	7,56 (14,45)	0,286
TEWL DE	4,94 (2,24)	4,99 (3,36)	0,905

iii. Sebumetrie

Gruppe 1: Atopische Dermatitis vs. Psoriasis vulgaris vs. Kontrollen

Für die Messung des Sebum-Gehaltes der Hautoberfläche zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Kollektiven aD, Pv und Kontrollen. In Tabelle 26 sind der Median, Interquartilabstand und das Signifikanzniveau des Globaltests der Sebumetrie dargestellt.

Tabelle 26 Sebum-Gehalt des Dekolletés Signifikanzniveau, Median und Interquartilabstand für die Kollektive PaD ($n=33$), PPv ($n=17$) und K ($n=35$)

Parameter	PaD ($n=33$)	PPv ($n=17$)	K ($n=35$)	p-Wert
Sebum DE	11,0 (51,32)	13,33 (23,33)	15,83 (19,67)	0,750

Gruppe 2: Patienten mit atopischer Dermatitis unter vs. ohne Systemtherapie

Für die Messung des Sebum-Gehaltes der Hautoberfläche zeigte sich bei ausbleibender statistischer Signifikanz ein Unterschied zwischen den Gruppen mit einem niedrigeren Sebum-Gehalt bei Patienten mit Systemtherapie/mit Dupilumab im Vergleich zu keiner Systemtherapie. In Tabelle 27 sind der Median, Interquartilabstand

und das Signifikanzniveau dargestellt für den Vergleich zwischen Patienten unter und ohne Systemtherapie, in Tabelle 28 für den Vergleich zwischen Patienten mit und ohne Dupilumab, dargestellt.

Tabelle 27 *Sebum-Gehalt des Dekolletés mit Signifikanzniveau, Median und Interquartilabstand in Klammern für den Vergleich zwischen Patienten mit aD ohne (n=28) und mit Systemtherapie (n=5)*

Parameter	PaDoS (n=28)	PaDmS (n=5)	p-Wert
Sebum DE	12,50 (53,67)	10,0 (18,17)	0,195

Tabelle 28 *Sebum-Gehalt mit Signifikanzniveau, Interquartilabstand und Signifikanzniveau in Klammern für den Vergleich zwischen Patienten mit aD ohne (n=26) und mit Dupilumab (n=4)*

Parameter	PaDoD (n=26)	PaDmD (n=4)	p-Wert
Sebum DE	12,50 (53,67)	5,83 (11,33)	0,123

Gruppe 3: Patienten mit Psoriasis vulgaris unter vs. ohne Systemtherapie

Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied für die Messung des Sebum-Gehaltes zwischen den Gruppen (s. Tabelle 30).

Tabelle 29 *Sebum-Gehalt mit Signifikanzniveau, Median und Interquartilabstand in Klammern für den Vergleich zwischen Patienten mit Pv ohne (n=8) und mit Systemtherapie (n=9)*

Parameter	PPvoS (n=8)	PPvmS (n=9)	p-Wert
Sebum DE	20,67 (41,33)	10,67 (18,50)	0,673

Im Vergleich zwischen Patienten mit Biologika vs. Cyclosporin/MTX zeigte sich kein signifikanter Unterschied (s. Tabelle 30).

Tabelle 30 *Sebum- Gehalt mit Signifikanzniveau, Median und Interquartilabstand in Klammern für den Vergleich zwischen Patienten mit Pv und Biologika (n=4) und Cyclosporin/MTX (n=5)*

Parameter	Biologika (n=4)	Cyclosporin/MTX(n=5)	p-Wert
Sebum DE	20,67 (41,33)	10,67 (18,50)	0,673

iv. pH-Metrie

Gruppe 1: Atopische Dermatitis vs. Psoriasis vulgaris vs. Kontrollen

Es zeigten sich im Globaltest für die Messung des pH-Wertes der oberen Extremität ($p=0,028$) und des Dekolletés ($p=0,010$) statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Kollektiven aD, Pv und Kontrollen (s. Tabelle 31 und Abbildung 27).

Tabelle 31 *pH-Wert aller Messareale mit Signifikanzniveau, Mittelwerten und Standardabweichung in Klammern für die Kollektive PaD (n=33), PPv (n=17) und K (n=35)*

Parameter	PaD (n=33)	PPv (n=17)	K (n=35)	p-Wert
pH-Wert OE	5,26 (0,57)	5,15 (0,49)	5,50 (0,48)	0,028
pH-Wert UE	5,58 (0,57)	5,30 (0,55)	5,60 (0,57)	0,166
pH-Wert DE	4,96 (0,57)	4,80 (0,49)	5,27 (0,54)	0,010

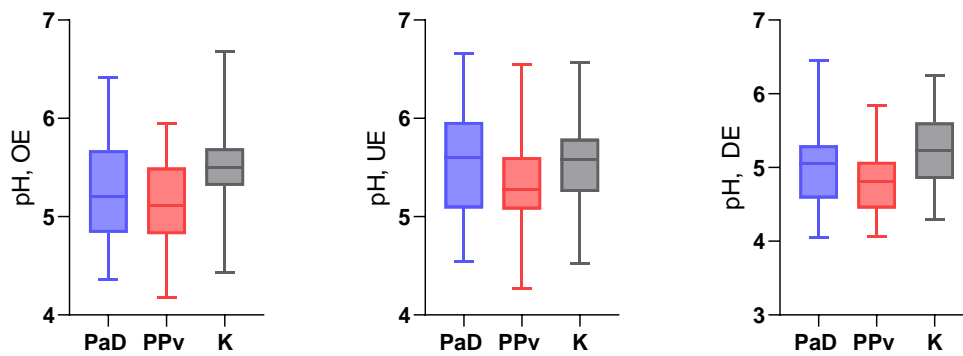


Abbildung 27 Boxplots und Mediane der pH-Werte der oberen (OE) ($p=0,028$) und unteren (UE) ($p=0,166$) Extremität und des Dekolletés (DE) ($p=0,010$) für die Kollektive PaD ($n=33$), PPv ($n=17$) und K ($n=35$)

Der Post-Hoc-Test ergab ein statistisch signifikantes Ergebnis für die Messung des pH-Wertes der oberen Extremität ($p=0,034$) und des Dekolletés ($p=0,015$) im paarweisen Vergleich bei Patienten mit Pv vs. Kontrollen mit einem niedrigeren pH-Wert für Pv. Es zeigte sich ein statistischer Trend für den pH-Wert des Dekolletés ($p=0,082$) im paarweisen Vergleich zwischen Patienten mit aD und Kontrollen (s. Tabelle 33) mit einem niedrigeren pH-Wert für aD.

Tabelle 32 Signifikanzniveaus des Post-Hoc-Tests für den pH-Wert aller Messareale für den Vergleich PaD-PPv, PaD-K und PPv-K

Parameter	p-Werte Post-Hoc-Test			
	Globaltest	PaD-PPv	PaD-K	PPv-K
pH-Wert OE	0,028	0,869	0,201	0,034
pH-Wert UE	0,166	0,311	1,000	0,210
pH-Wert DE	0,010	0,976	0,082	0,015

Gruppe 2: Patienten mit atopischer Dermatitis unter vs. ohne Systemtherapie

Es zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede in der Messung des pH-Wertes zwischen Patienten mit aD unter vs. ohne Systemtherapie (s. Tabelle 33 und Abbildung 28).

Tabelle 33 pH-Wert aller Messareale mit Signifikanzniveau, Mittelwerten und Standardabweichung in Klammern für den Vergleich zwischen Patienten mit aD ohne ($n=28$) und mit Systemtherapie ($n=5$)

Parameter	PaDoS ($n=28$)	PaDmS ($n=5$)	p-Wert
pH-Wert OE	5,25 (0,55)	5,33 (0,67)	0,807
pH-Wert UE	5,57 (0,54)	5,60 (0,79)	0,941
pH-Wert DE	4,97 (0,60)	4,92 (0,45)	0,853

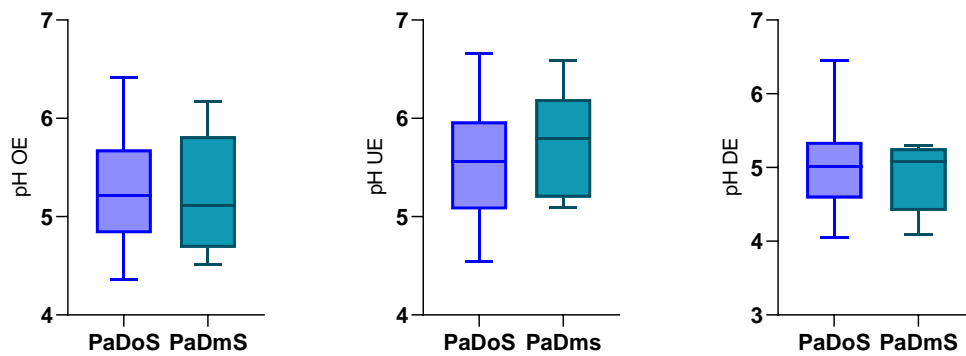


Abbildung 28 Boxplots und Mediane der pH-Werte der oberen (OE) ($p=0,807$) und unteren (UE) ($p=0,941$) Extremität und des Dekolletés (DE) ($p=0,853$) für die Kollektive Patienten mit aD ohne ($n=28$) und mit Systemtherapie ($n=5$)

Es zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede in der Messung des pH-Wertes zwischen Patienten mit aD unter Dupilumab vs. ohne Systemtherapie (s. Tabelle 34).

Tabelle 34 pH-Wert aller Messareale mit Signifikanzniveau, Mittelwerten und Standardabweichung in Klammern für den Vergleich zwischen Patienten mit aD ohne ($n=28$) und mit Dupilumab ($n=4$)

Parameter	PaDoD ($n=28$)	PaDmD ($n=4$)	p-Wert
pH-Wert OE	5,25 (0,55)	5,30 (0,77)	0,857
pH-Wert UE	5,57 (0,54)	5,55 (0,91)	0,950
pH-Wert DE	4,97 (0,60)	4,89 (0,51)	0,794

Gruppe 3: Patienten mit Psoriasis vulgaris unter vs. ohne Systemtherapie

Für die Messung des pH-Wertes zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Patienten mit Pv unter vs. ohne Systemtherapie (s. Tabelle 35 und Abbildung 29).

Tabelle 35 pH-Wert aller Messareale mit Signifikanzniveau, Mittelwerten und Standardabweichung für den Vergleich zwischen Patienten mit Pv ohne ($n=8$) und mit Systemtherapie ($n=9$)

Parameter	PPvoS ($n=8$)	PPvmS ($n=9$)	p-Wert
pH-Wert OE	5,16 (0,55)	5,05 (0,47)	0,671
pH-Wert UE	5,48 (0,60)	5,15 (0,49)	0,245
pH-Wert DE	4,88 (0,59)	4,97 (0,40)	0,553

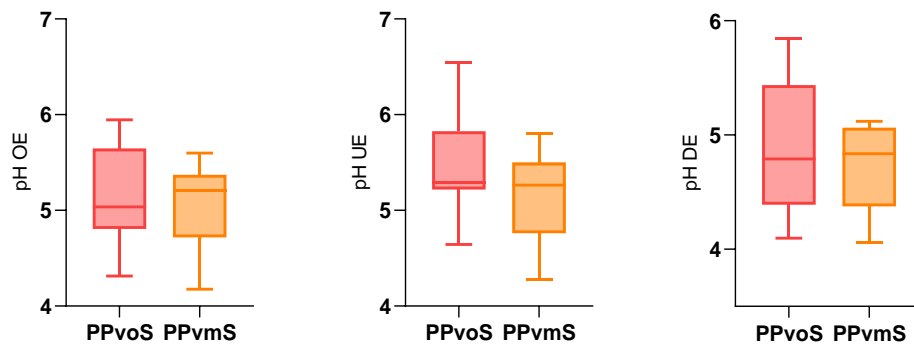


Abbildung 29 Boxplots und Mediane der pH-Werte der oberen (OE) ($p=0,671$) und unteren (UE) ($p=0,245$) Extremität und des Dekolletés (DE) ($p=0,553$) für die Kollektive Patienten mit Pv ohne ($n=8$) und mit Systemtherapie ($n=9$)

Für den pH-Wert der OE und UE zeigten sich statistisch signifikante Unterschiede im Vergleich zwischen Patienten mit Biologika und Cyclosporin/MTX-Therapie. Patienten mit Biologika-Therapie wiesen signifikant höhere pH-Werte an der OE ($p=0,041$) und UE ($p=0,035$) als Patienten mit Cyclosporin/MTX auf (s. Tabelle 36).

Tabelle 36 pH-Wert aller Messareale mit Signifikanzniveau, Mittelwerten und Standardabweichung in Klammern für den Vergleich zwischen Patienten mit Pv mit Biologika ($n=4$) und Cyclosporin/MTX ($n=5$)

Parameter	Biologika ($n=4$)	Cyclosporin/MTX($n=5$)	p-Wert
pH-Wert OE	5,39 (0,16)	4,78 (0,47)	0,041
pH-Wert UE	5,52 (0,23)	4,86 (0,45)	0,035
pH-Wert DE	4,91 (0,16)	4,59 (0,50)	0,235

c. Fragebogen

DLQI und ItchyQoL

Gruppe 1: Patienten mit atopischer Dermatitis vs. Psoriasis vulgaris vs. Kontrollen

In den Fragebogen DLQI und ItchyQoL konnten statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Kollektiven aD, Pv und Kontrollen gefunden werden (s. Tabelle 37 und Abbildung 30).

Tabelle 37 DLQI und ItchyQoL mit Signifikanzniveau, Median und Interquartilabstand in Klammern für die Kollektive PaD ($n=33$), PPv ($n=17$) und K ($n=35$)

Parameter	PaD ($n=33$)	PPv ($n=17$)	K ($n=35$)	p-Wert
DLQI	8,00 (8)	10,00 (10)	0,00 (0,00)	<0,001
ItchyQoI	72,00 (13)	65,00(42)	22,00(3)	<0,001

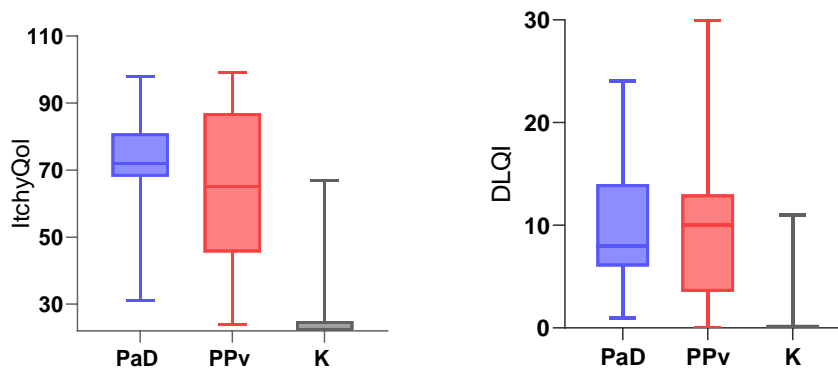


Abbildung 30 Boxplots und Mediane des ItchyQoL und DLQI ($p < 0,001$) für die Kollektive PaD ($n=33$), PPv ($n=17$) und K ($n=35$)

Im Post-Hoc-Test zeigte sich, dass sich Patienten mit aD und Pv jeweils signifikant von den Kontrollen unterscheiden. Patienten mit aD weisen signifikant ($p < 0,001$) höhere Werte (Median 8,00) im DLQI im Vergleich zu Kontrollen (Median 0,00) auf, ebenso auch Patienten mit Pv (Median 10,00) im Vergleich zu Kontrollen (Median 0,00). Es besteht in diesem Vergleich ein hoch signifikanter Unterschied ($p < 0,001$) zwischen den Kollektiven. Im Vergleich zwischen Patienten mit aD und Pv konnte kein signifikanter Unterschied ($p = 1,000$) für den DLQI gezeigt werden. Patienten in beiden Kollektiven geben eine subjektiv gleich hohe Einschränkung ihrer Lebensqualität in Bezug auf ihre Hauterkrankung im Fragebogen an. Es zeigten sich statistisch hoch signifikante Unterschiede beim ItchyQoL zwischen Patienten mit aD und Kontrollen ($p < 0,001$) und Patienten mit Pv und Kontrollen ($p < 0,001$). Patienten mit aD (Median 72,00) und Pv (Median 65,00) weisen dabei höhere Werte als Kontrollen (Median 22,00) auf. Zwischen Teilnehmern mit aD und Pv zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede ($p = 0,793$). Patienten beider Erkrankungen gaben eine gleich hohe Einschränkung ihrer auf den Juckreiz bezogene Lebensqualität im Fragebogen an. Die Signifikanzniveaus des Post-Hoc-Tests für beide Fragebogen sind in Tabelle 38 dargestellt.

Tabelle 38 Signifikanzniveaus des Post-Hoc-Tests für die Ergebnisse des DLQI und ItchyQoL für den Vergleich PaD-PPv, PaD-K und PPv-K

Parameter	p-Werte Post-Hoc-Test			
	Globaltest	PaD-PPv	PaD-K	PPv-K
DLQI	<0,001	1,000	<0,001	<0,001
ItchyQoL	<0,001	0,793	<0,001	<0,001

Gruppe 2: Patienten mit atopischer Dermatitis unter vs. ohne Systemtherapie

Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied im DLQI ($p=0,004$) und ItchyQoL ($p=0,011$) zwischen Patienten mit aD unter vs. ohne Systemtherapie. Patienten unter Systemtherapie wiesen einen signifikant niedrigeren Wert im DLQI (3,0) und ItchyQoL (54,0) auf als Patienten ohne Systemtherapie (DLQI 9,5; ItchyQoL 73,5) (s. Tabelle 39 und Abbildung 31).

Tabelle 39 DLQI und ItchyQoL mit Signifikanzniveau, Median und Interquartilabstand in Klammern für den Vergleich zwischen Patienten mit aD ohne ($n=28$) und mit Systemtherapie ($n=5$)

Parameter	PaDoS ($n=28$)	PaDmS ($n=5$)	p-Wert
DLQI	9,50(9,0)	3,0 (6,0)	0,004
ItchyQoL	73,5(17,0)	54,0(32,0)	0,011

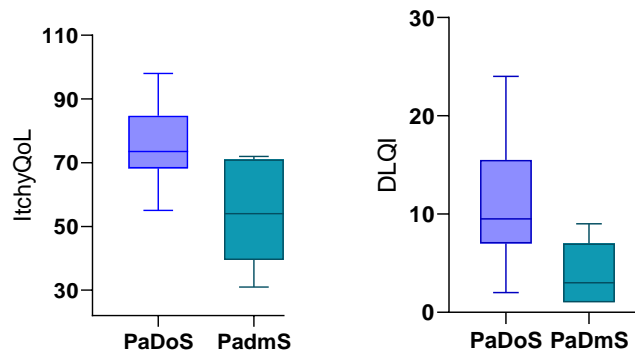


Abbildung 31 Boxplots und Mediane des ItchyQoL ($p=0,011$) und DLQI ($p=0,011$) für Patienten ohne ($n=28$) und mit Systemtherapie ($n=5$)

Im Vergleich zwischen Patienten mit Dupilumab und keiner Systemtherapie waren die beobachteten Unterschiede extremer mit einer besseren Bewertung der Lebensqualität im DLQI und ItchyQoL (s. Tabelle 40).

Tabelle 40 DLQI und ItchyQoL mit Signifikanzniveau, Median und Interquartilabstand in Klammern für den Vergleich zwischen Patienten mit aD ohne ($n=28$) und mit Dupilumab-Therapie ($n=4$)

Parameter	PaDoD ($n=28$)	PaDmD ($n=4$)	p-Wert
DLQI	9,50 (9)	2,0 (4,0)	<0,001
ItchyQoL	73,5 (17,0)	51,0(31,0)	0,004

In Abbildung 32 und 33 sind die Mediane des ItchyQoL für Patienten mit aD unter und ohne Systemtherapie, sowie unter Dupilumab-Therapie dargestellt.

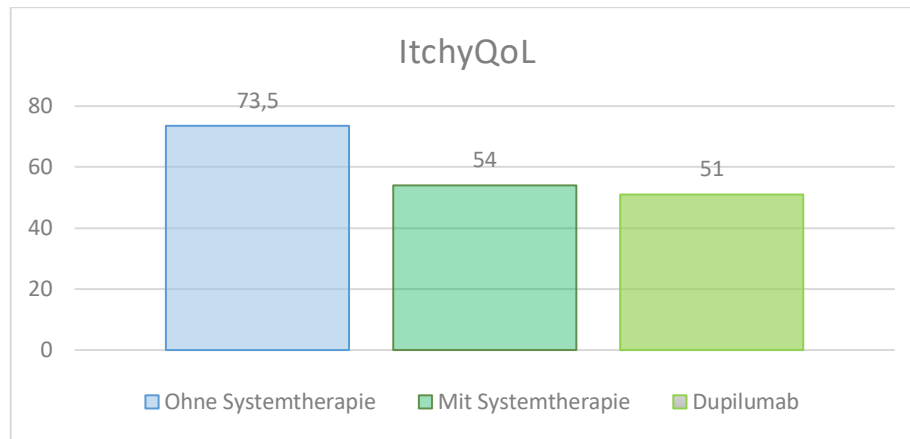


Abbildung 32 Mediane des ItchyQoL für Patienten mit aD ohne (n=28) und unter Systemtherapie (n=5) und mit Dupilumab-Therapie (n=4) mit einer besseren Bewertung der Lebensqualität unter Systemtherapie/Dupilumab

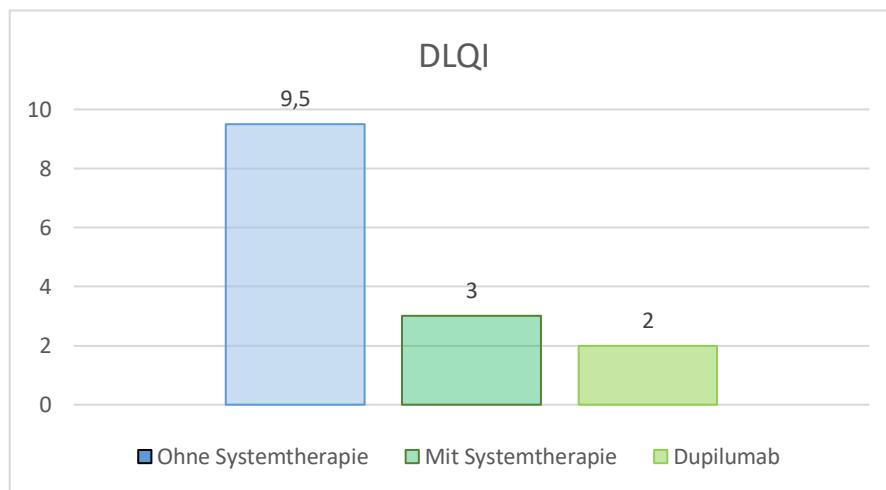


Abbildung 33 Mediane des DLQI für Patienten mit aD ohne (n=28) und unter Systemtherapie (n=5) und mit Dupilumab-Therapie (n=4) mit einer besseren Bewertung der Lebensqualität unter Systemtherapie/Dupilumab

Gruppe 3: Patienten mit Psoriasis vulgaris unter vs. ohne Systemtherapie

Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied im DLQI ($p=0,004$) und ItchyQoL ($p=0,021$) zwischen Patienten mit Pv unter vs. ohne Systemtherapie. Patienten mit Systemtherapie wiesen einen signifikant niedrigeren Wert im DLQI (5,0) und ItchyQoL (46,0) auf als Patienten ohne Systemtherapie (DLQI 13,0; ItchyQoL 81,0) (s. Tabelle 41 und Abbildung 34).

Tabelle 41 DLQI und ItchyQoL mit Signifikanzniveau, Median und Interquartilabstand in Klammern für den Vergleich zwischen Patienten mit Pv ohne (n=8) und mit Systemtherapie (n=9)

Parameter	PPvoS (n=8)	PPvmS (n=9)	p-Wert
DLQI	13,0 (6,0)	5,0 (9,0)	0,004
ItchyQoL	81,0 (28,0)	46,0(38,0)	0,021

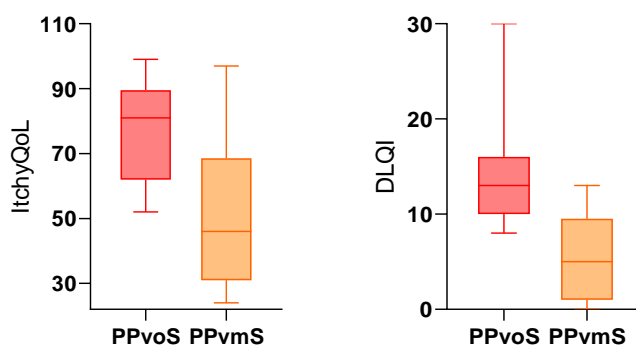


Abbildung 34 Boxplots und Mediane des ItchyQoL ($p=0,021$) und DLQI ($p=0,004$) für Patienten mit Pv ohne ($n=8$) und mit Systemtherapie ($n=9$)

Für den DLQI und ItchyQoL zeigten sich keine Unterschiede zwischen Patienten mit Biologika vs. Cyclosporin/MTX (s. Tabelle 42).

Tabelle 42 DLQI und ItchyQoL mit Signifikanzniveau, Median und Interquartilabstand in Klammern für den Vergleich zwischen Patienten mit Pv mit Biologika ($n=4$) und Cyclosporin/MTX ($n=5$)

Parameter	Biologika ($n=4$)	Cyclosporin/MTX ($n=5$)	p-Wert
DLQI	2,0 (5,0)	6,0 (10,0)	0,286
ItchyQoL	36,0 (25,0)	65,0(44,0)	0,190

Numeric Rating Scale

Gruppe 1: Atopische Dermatitis vs. Psoriasis vulgaris vs. Kontrollen

Die Erfassung des Schweregrades des Juckreizes, der Qualität des Schlafes, der allgemeinen Lebensqualität und des Hautzustandes erfolgte mittels NRS. Dabei zeigten sich bei allen vier NRS hoch signifikante Unterschiede zwischen den Kollektiven. Die p-Werte des Globaltests, sowie die Mediane und Interquartilabstände sind in Tabelle 43 dargestellt. Die Bewertung der Parameter erfolgte dabei auf einer Skala von 0 (= kein Juckreiz, sehr schlechte/r Schlaf/allgemeine Lebensqualität/Hautzustand) bis 10 (= sehr starker Juckreiz, sehr gute/r Schlaf/allgemeine Lebensqualität /Hautzustand). Die Boxplots und Mediane für den NRS-Schlaf und NRS-Juckreiz sind in Abbildung 35, für den NRS-QoL und NRS-Hautzustand in Abbildung 36 dargestellt.

Tabelle 43 NRS-Juckreiz, NRS-Schlaf, NRS-Allgemeine Lebensqualität (NRS-QoL) und NRS-Hautzustand mit Signifikanzniveau, Median und Interquartilabstand in Klammern für die Kollektive PaD ($n=33$), PPv ($n=17$) und K ($n=35$)

Parameter	PaD ($n=33$)	PPv ($n=17$)	K ($n=35$)	p-Wert
NRS-Juckreiz	7 (3)	7 (4)	0 (1)	<0,001
NRS-Schlaf	5 (4)	6 (5)	8 (3)	<0,001
NRS-QoL	6 (4)	6 (5)	8 (3)	<0,001
NRS-Hautzustand	5 (4)	4 (4)	9 (3)	<0,001

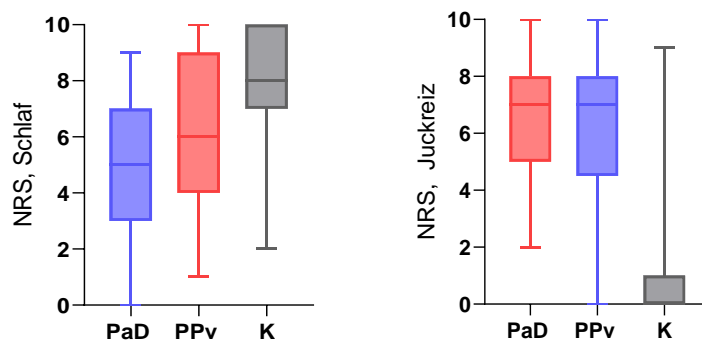


Abbildung 35 Boxplots und Mediane der NRS-Schlaf und NRS-Juckreiz ($p < 0,001$), mit einer Skala von 0 (Kein Juckreiz/ sehr schlechter Schlaf) bis 10 (sehr starker Juckreiz/ sehr guter Schlaf) für die Kollektive PaD ($n=33$), PPv ($n=17$) und K ($n=35$)

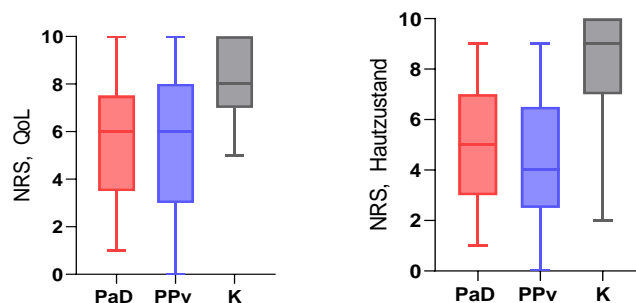


Abbildung 36 Boxplots und Mediane der NRS-QoL und NRS-Hautzustand ($P < 0,001$), mit einer Skala von 0 (sehr schlechte/r Lebensqualität/ Hautzustand) bis 10 (sehr gute/r Lebensqualität/ Hautzustand) für die Kollektive PaD ($n=33$), PPv ($n=17$) und K ($n=35$)

Die Ergebnisse des Post-Hoc-Tests ergaben statistisch hoch signifikante Unterschiede für die Ergebnisse des NRS-Juckreiz ($p < 0,001$), NRS-Schlaf ($p < 0,001$), NRS-Allgemeine Lebensqualität ($p < 0,001$) und NRS-Hautzustand ($p < 0,001$) im Vergleich zwischen Patienten mit aD und Kontrollen. Patienten mit aD wiesen dabei einen signifikant höheren Juckreiz (7 ± 3), eine schlechtere Qualität ihres Schlafes (5 ± 4), eine höhere Einschränkung ihrer Lebensqualität (6 ± 4) und eine schlechtere Bewertung ihres Hautzustandes (5 ± 4) auf als Kontrollen. Es zeigten sich statistisch hoch signifikante Unterschiede für den NRS-Juckreiz ($p < 0,001$), NRS-Allgemeine Lebensqualität ($p = 0,005$) und NRS-Hautzustand ($p < 0,001$) zwischen Patienten mit Pv und Kontrollen. Patienten mit Pv gaben dabei im NRS ebenfalls einen signifikant höheren Juckreiz (7 ± 4), eine höhere Einschränkung der Lebensqualität (6 ± 5) und eine schlechtere Bewertung ihres Hautzustandes (4 ± 4) an. Im NRS-Schlaf zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen Patienten mit Pv und Kontrollen ($p = 0,228$). Weiterhin zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied im NRS-Juckreiz ($p = 1,000$), NRS-Schlaf ($p = 0,230$), NRS-Allgemeine Lebensqualität ($p = 1,000$) und

NRS-Hautzustand ($p=0,983$) zwischen Patienten mit aD und Pv. In beiden Kollektiven bewerten die Patienten ihren Juckreiz gleich schwerwiegend (PaD 7 ± 3 ; PPv 7 ± 4) und ihre allgemeine Lebensqualität gleich (PaD 6 ± 4 ; PPv 6 ± 5), sowie ihren Hautzustand (PaD 5 ± 4 ; PPv (4 ± 4)) und ihren Schlaf (PaD 5 ± 4 ; PPv 6 ± 5) ähnlich. In Tabelle 44 sind die Signifikanzniveaus des Post-Hoc-Tests dargestellt.

Tabelle 44 Signifikanzniveaus des Post-Hoc-Tests für die Ergebnisse der NRS-Juckreiz, NRS-Schlaf, NRS-Allgemeine Lebensqualität (NRS-QoL) und NRS-Hautzustand für den Vergleich PaD-PPv, PaD-K und PPv-K

Parameter	p-Wert		p-Werte Post-Hoc-Test	
	Globaltest	PaD-PPv	PaD-K	PPv-K
NRS-Juckreiz	<0,001	1,000	<0,001	<0,001
NRS-Schlaf	<0,001	0,230	<0,001	0,228
NRS-QoL	<0,001	1,000	<0,001	0,005
NRS-Hautzustand	<0,001	0,983	<0,001	<0,001

Gruppe 2: Patienten mit atopischer Dermatitis unter vs. ohne Systemtherapie

Es zeigte sich kein Unterschied für den NRS-Juckreiz, NRS-Schlaf, NRS-QoL und NRS-Hautzustand zwischen den Kollektiven Patienten mit aD ohne und mit Systemtherapie (s. Tabelle 45).

Tabelle 45 NRS-Juckreiz, NRS-Schlaf, NRS-Allgemeine Lebensqualität (NRS-QoL) und NRS-Hautzustand Signifikanzniveau, Median und Interquartilabstand in Klammern für den Vergleich zwischen Patienten mit aD ohne ($n=28$) und mit Systemtherapie ($n=5$)

Parameter	PaDoS ($n=28$)	PaDmS ($n=5$)	p-Wert
NRS-Juckreiz	7,0 (3,0)	6,0(6,0)	0,509
NRS-Schlaf	4,5 (4,0)	6,0 (6,0)	0,789
NRS-QoL	6,0 (3,0)	9,0 (7,0)	0,509
NRS-Hautzustand	5,0 (4,0)	6,0(6,0)	0,827

Im Vergleich zwischen Patienten unter Dupilumab und ohne Systemtherapie zeigte sich kein Unterschied (s. Tabelle 46).

Tabelle 46 NRS-Juckreiz, NRS-Schlaf, NRS-Allgemeine Lebensqualität (NRS-QoL) und NRS-Hautzustand Signifikanzniveau, Median und Interquartilabstand in Klammern für den Vergleich zwischen Patienten mit aD ohne ($n=28$) und mit Dupilumab-Therapie ($n=4$)

Parameter	PaDoD ($n=28$)	PaDmD ($n=4$)	p-Wert
NRS-Juckreiz	7,0 (3,0)	4,5 (7,0)	0,424
NRS-Schlaf	4,5 (4,0)	6,5 (6,0)	0,361
NRS-QoL	6,0 (3,0)	9,0 (5,0)	0,151
NRS-Hautzustand	5,0 (4,0)	7,0 (4,0)	0,332

Gruppe 3: Psoriasis vulgaris unter vs. ohne Systemtherapie

Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Patienten mit Pv unter vs. ohne Systemtherapie für den NRS-Juckreiz ($p=0,036$) und NRS-allgemeine-Lebensqualität ($p=0,006$) (s. Tabelle 47). Patienten unter Systemtherapie geben weniger starken Juckreiz im NRS (5 ± 7) an als Patienten ohne Systemtherapie ($7,5 \pm 3$).

Im NRS-QoL bewerten Patienten unter Systemtherapie ihre allgemeine Lebensqualität besser (8 ± 4) als Patienten ohne Systemtherapie ($4,5\pm 6$). Es zeigte sich ein statistischer Trend ($p=0,074$) für den NRS-Schlaf mit einer besseren Bewertung unter Systemtherapie (8 ± 5) im Vergleich zu keiner Systemtherapie (5 ± 6). Für den NRS-Hautzustand zeigte sich kein Unterschied zwischen beiden Gruppen.

Tabelle 47 NRS-Juckreiz, NRS-Schlaf, NRS-Allgemeine Lebensqualität (NRS-QoL) und NRS-Hautzustand mit Signifikanzniveau, Median und Interquartilabstand in Klammern für den Vergleich zwischen Patienten mit Pv ohne ($n=8$) und mit Systemtherapie ($n=9$)

Parameter	PPvoS ($n=8$)	PPvmS ($n=9$)	p-Wert
NRS-Juckreiz	7,5 (3,0)	5,0(7,0)	0,036
NRS-Schlaf	5,0 (6,0)	8,0 (5,0)	0,074
NRS-QoL	4,5 (6,0)	8,0 (4,0)	0,006
NRS-Hautzustand	4,5 (6,0)	3,0 (3,0)	0,606

Im Vergleich zwischen Patienten mit Biologika vs. Cyclosporin/MTX zeigte sich ein statistischer Trend für den NRS-Hautzustand mit einer besseren Bewertung des Hautzustandes unter Biologika-Therapie (s. Tabelle 48).

Tabelle 48 NRS-Juckreiz, NRS-Schlaf, NRS-Allgemeine Lebensqualität (NRS-QoL) und NRS-Hautzustand mit Signifikanzniveau, Median und Interquartilabstand in Klammern für den Vergleich zwischen Patienten mit Pv mit Biologika ($n=4$) und Cyclosporin/MTX ($n=5$)

Parameter	Biologika ($n=4$)	Cyclosporin/MTX ($n=5$)	p-Wert
NRS-Juckreiz	2,0 (6,0)	7,0 (5,0)	0,190
NRS-Schlaf	7,5 (5,0)	8,0 (4,0)	0,905
NRS-QoL	8,0 (2,0)	7,0 (6,0)	0,413
NRS-Hautzustand	5,5 (5,0)	3,0 (2,0)	0,063

Deskriptive Statistik der Patienten-berichteten Outcomes

In den Tabellen 49-52 sind die Ergebnisse der PROs in den Kollektiven PaD und PPv dargestellt. Tabelle 49 und 50 beschreiben die PROs bezogen auf den Hautzustand, die allgemeine und die auf den Juckreiz bezogene Lebensqualität für Patienten mit aD und Pv.

Tabelle 49 Patienten-berichtete Outcomes bezogen auf Hautzustand, Lebensqualität und itch-related Quality of Life für Patienten mit aD ($n=33$)

Parameter	Wert
DLQI, Mittelwert (SD)	10,03 (5,88)
ItchyQoL, Mittelwert (SD)	73,70 (14,60)
NRS-Hautzustand, Mittelwert (SD)	
Schlimmster Wert	1,00 (2,15)
Durchschnittlicher Wert	5,21 (2,15)
NRS- Allgemeine Lebensqualität, Mittelwert (SD)	
Schlimmster Wert	1,00 (2,44)
Durchschnittlicher Wert	5,51 (2,44)

Tabelle 50 *Patienten-berichtete Outcomes bezogen auf Lebensqualität (DLQI, ItchyQoL, NRS) und Hautzustand (NRS) für Patienten mit Pv (n=17)*

Parameter	Wert
DLQI, Mittelwert (SD)	9,59 (7,43)
ItchyQoL, Mittelwert (SD)	63,41 (23,87)
NRS-Hautzustand, Mittelwert (SD)	
Schlimmster Wert	0,00 (2,58)
Durchschnittlicher Wert	4,18 (2,58)
NRS- Allgemeine Lebensqualität, Mittelwert (SD)	
Schlimmster Wert	0,00 (3,28)
Durchschnittlicher Wert	5,58 (3,28)

In Tabelle 51 und 52 sind der Patienten-berichtete Juckreiz und die Schlaflosigkeit im NRS, ItchyQoL und DLQI dargestellt.

Tabelle 51 *Patienten-berichteter Juckreiz und Schlaflosigkeit nach NRS-Juckreiz, NRS-Schlaflosigkeit, ItchyQoL und DLQI für Patienten mit aD (n=33)*

Parameter	Wert
Pruritus NRS, Mittelwert (SD)	
Durchschnittlicher Wert	6,30 (2,4)
Schlimmster Wert	10,0 (2,4)
Schweregrad des Juckreizes nach DLQI, n (%)	
Sehr stark	4 (12,12)
Stark	14 (42,42)
Etwas	15 (45,45)
Gar nicht	0 (0,0)
Bewertung des Juckreizes nach ItchyQoL, mean (SD)	
Gesamt-Score, durchschnittlicher Wert	73,70 (14,60)
Schlimmster Wert	98 (14,60)
Schlaflosigkeit NRS, Mittelwert (SD)	
Durchschnittlicher Wert	4,76 (2,48)
Schlimmster Wert	0 (2,48)
Schweregrad der Schlaflosigkeit nach ItchyQoL, n (%)	
1	1 (3,03)
2	1 (3,03)
3	6 (18,18)
4	12 (36,36)
5	13 (39,39)

Tabelle 52 *Patienten-berichteter Juckreiz und Schlaflosigkeit nach NRS-Juckreiz, NRS-Schlaflosigkeit, ItchyQoL und DLQI für Patienten mit Pv (n=17)*

Parameter	Wert
Pruritus NRS, Mittelwert (SD)	
Durchschnittlicher Wert	5,88 (3,08)
Schlimmster Wert	10,0 (3,08)
Schweregrad des Juckreizes nach DLQI, n 15 (%)	
Sehr stark	3 (20,0)
Stark	7 (46,67)
Etwas	2 (13,33)
Gar nicht	3 (20,0)
Bewertung des Juckreizes nach ItchyQoL, mean (SD)	
Gesamt-Score, durchschnittlicher Wert	63,41 (23,87)
Schlimmster Wert	99 (23,87)
Schlaflosigkeit NRS, Mittelwert (SD)	
Durchschnittlicher Wert	6,18 (2,92)
Schlimmster Wert	1,00 (2,92)
Schweregrad der Schlaflosigkeit nach ItchyQoL, n (%)	
1	4 (23,5)
2	2 (11,76)
3	5 (29,41)
4	3 (17,65)
5	3 (17,65)

d. Korrelationen

Für beide Erkrankungen – aD und Pv- und alle Subgruppen – mit und ohne Systemtherapie- wurden Korrelationen zwischen den objektiven und subjektiven Scores, sowie der Hautfunktionsmessung untersucht. Korrelationen wurden, wenn nicht anders angegeben, bei statistischer Signifikanz abgebildet. Zur besseren Übersicht wurden nicht-signifikante Korrelationen nicht abgebildet.

i. Atopische Dermatitis

TEWL

Es findet sich eine schwache bis mäßige positive Korrelation für den SCORAD mit dem TEWL der unteren Extremität ($r=0,412$, $p=0,026$) (s. Abbildung 37), nicht dagegen der oberen Extremität. Für die Korrelation des SCORAD mit dem TEWL des Dekolletés kann eine positive Korrelation festgestellt werden ($r=0,589$, $p=0,001$). Je höher der SCORAD, desto höher ist auch der TEWL der unteren Extremität und des Dekolletés bei Patienten mit aD.

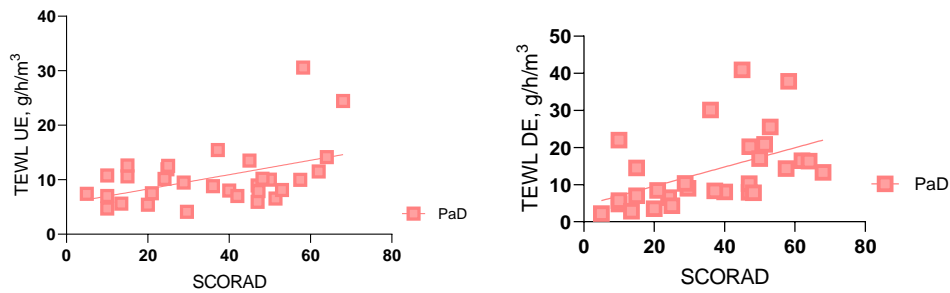


Abbildung 37 links: positive Korrelation zwischen SCORAD und TEWL der unteren Extremität (UE) ($r=0,412$, $p=0,026$) für PaD-Gesamt ($n=33$); rechts: positive Korrelation zwischen dem SCORAD und TEWL des Dekolletés (DE) ($r=0,589$, $p=0,001$) für PaD-Gesamt ($n=33$)

Der TEWL der unteren Extremität ($r= 0,433$, $p=0,024$) und des Dekolletés ($r=0,629$, $p=0,001$) bei Patienten ohne Systemtherapie korrelieren signifikant positiv mit dem SCORAD (s. Abbildung 38). Ein höherer SCORAD geht bei Patienten mit aD ohne Systemtherapie mit einem höheren TEWL der unteren Extremität und des Dekolletés einher.

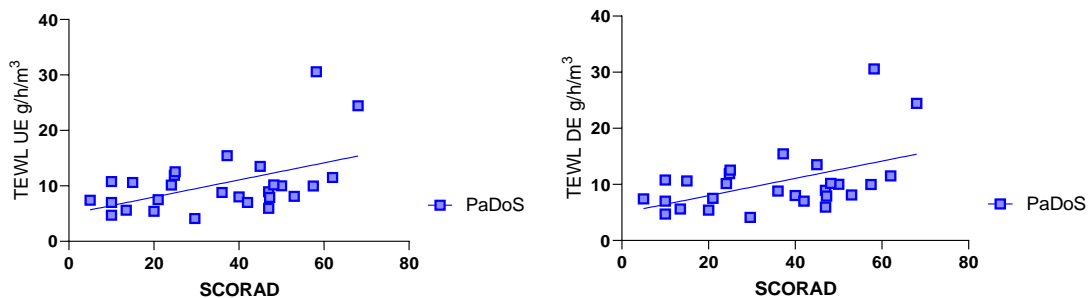


Abbildung 38 links: positive Korrelation zwischen SCORAD und dem TEWL der unteren Extremität ($r=0,433$, $p=0,024$) bei Patienten mit aD ohne Systemtherapie ($n=28$); rechts: positive Korrelation zwischen SCORAD und dem TEWL des Dekolletés ($r=0,629$, $p=0,001$) bei Patienten mit aD ohne Systemtherapie ($n=28$)

Für den TEWL der UE findet sich eine positive Korrelation mit dem DLQI ($p=0,038$, $r=0,393$) bei Patienten ohne Systemtherapie (s. Abbildung 39). Je schlechter die Bewertung der eigenen Lebensqualität im DLQI, desto höher ist der TEWL der unteren Extremität bei Patienten mit aD ohne Systemtherapie.

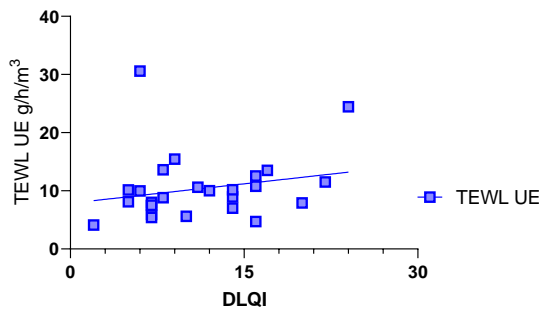


Abbildung 39 positive Korrelation für den TEWL der unteren Extremität mit dem DLQI ($r=0,393$, $p=0,038$) bei Patienten mit aD ohne Systemtherapie ($n=28$)

Es findet sich eine bewertbare, positive Korrelation für den TEWL des Dekolletés mit dem ItchyQoL ($r=0,9$; $p=0,037$) bei Patienten mit Systemtherapie. Je schlechter die Bewertung der auf den Juckreiz bezogenen Lebensqualität im ItchyQoL, desto höher ist der TEWL der unteren Extremität bei Patienten mit aD und Systemtherapie.

Weitere Korrelationen können nicht festgestellt werden.

Corneometrie

Für den Zusammenhang zwischen SCORAD und Corneometrie des Dekolletés im gesamten Kollektiv PaD findet sich eine schwache bis mäßige, negative Korrelation ($r=-0,378$, $p=0,043$) (s. Abbildung 40). Ein höherer SCORAD geht mit einer niedrigeren Stratum-corneum Hydratation des Dekolletés bei Patienten mit aD einher.

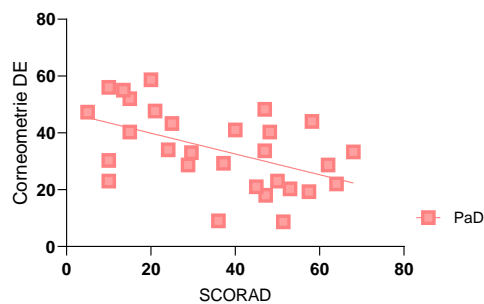


Abbildung 40 negative Korrelation zwischen SCORAD und Corneometrie des Dekolletés ($r=-0,378$, $p=0,043$) bei PaD-Gesamt ($n=33$)

Die SC-Hydratation des Dekolletés korreliert negativ mit dem SCORAD ($p=0,041$, $r=-0,411$) bei Patienten ohne Systemtherapie (s. Abbildung 41). Bei Patienten mit aD ohne Systemtherapie geht ein höherer SCORAD mit einer niedrigeren SC-Hydratation des Dekolletés einher.

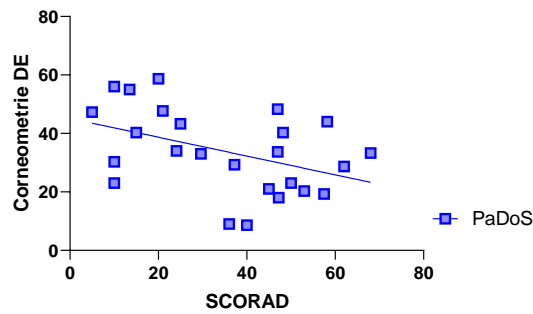


Abbildung 41 negative Korrelation zwischen SCORAD und der Corneometrie des Dekolletés ($r=-0,411$, $p=0,041$) bei Patienten ohne Systemtherapie ($n=28$)

Es konnten keine weiteren Korrelationen für den SCORAD mit den Parametern der Hautfunktionsanalyse für Patienten mit aD ohne Systemtherapie gefunden werden. Eine negative Korrelation findet sich für den SCORAD und die SC-Hydratation des Dekolletés ($r=-1,0$, $p=0,01$) bei Patienten mit aD mit Dupilumab (s. Abbildung 42). Je höher der SCORAD, desto niedriger ist die SC-Hydratation des Dekolletés bei Patienten mit aD und Dupilumab-Therapie.

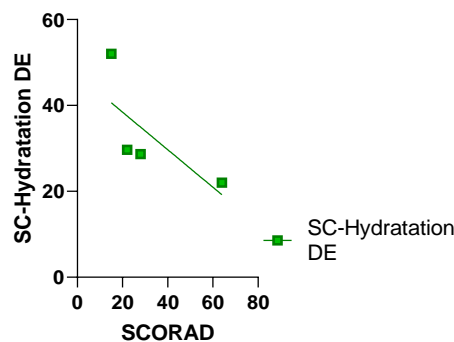


Abbildung 42 negative Korrelation zwischen SCORAD und der SC-Hydratation des Dekolletés ($r=-1,0$, $p=0,01$) bei Patienten mit aD mit Dupilumab ($n=4$)

Es finden sich keine weiteren bewertbaren Korrelationen für den SCORAD mit den Parametern der Hautfunktionsanalyse für Patienten mit aD und Dupilumab-Therapie. Weitere Korrelationen können nicht festgestellt werden.

Sebum

Der Parameter Sebum korreliert im gesamten Kollektiv der aD und allen Subgruppen der aD nicht mit den subjektiven und objektiven klinischen Scores.

pH-Wert

Der pH-Wert des Dekolletés korreliert schwach bis mäßig, positiv mit dem SCORAD ($r=0,358$, $p=0,039$) im Kollektiv Patienten mit aD (s. Abbildung 43). Je höher der SCORAD ist, desto höher ist auch der pH-Wert des Dekolletés der Patienten mit aD.

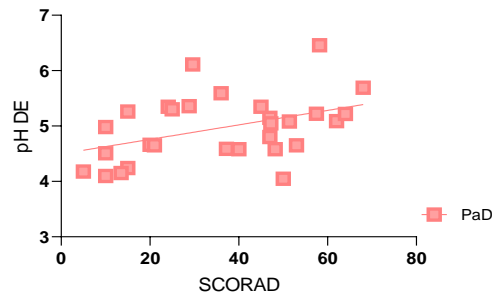


Abbildung 43 positive Korrelation zwischen SCORAD und dem pH-Wert des Dekolletés ($r=0,358$, $p=0,039$) bei PaD-Gesamt ($n=33$)

Der pH-Wert OE ($p=0,037$, $r=0,9$) und pH-Wert UE ($p=0,037$, $r=0,9$) korrelieren positiv mit dem SCORAD bei Patienten mit aD unter Systemtherapie (s. Abbildung 44). Ein höherer SCORAD geht mit einem höheren pH-Wert der oberen und unteren Extremität bei Patienten mit aD unter Systemtherapie einher.

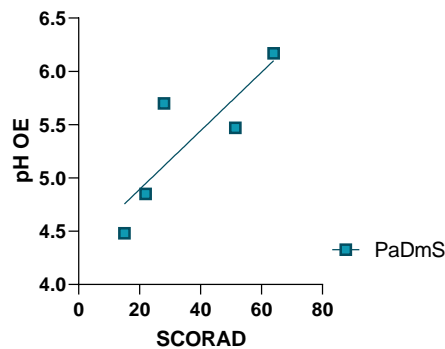


Abbildung 44 positive Korrelation zwischen SCORAD und dem pH-Wert der oberen Extremität ($r=0,9$, $p=0,037$) bei Patienten mit aD mit Systemtherapie ($n=5$)

Für den pH-Wert der OE und UE finden sich bewertbare positive Korrelationen ($p=0,01$, $r=1,0$) mit dem SCORAD bei Patienten mit Dupilumab (s. Abbildung 45). Je höher der SCORAD, desto höher ist auch der pH-Wert der oberen und unteren Extremität.

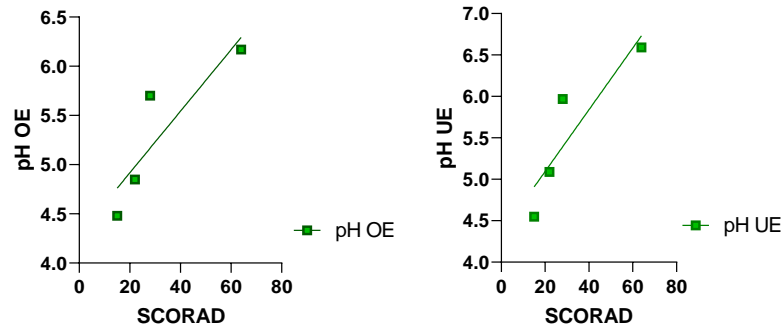


Abbildung 45 von links nach rechts: positive Korrelation zwischen SCORAD und dem pH-Wert der oberen Extremität ($r=1,0$, $p=0,01$) / unteren Extremität ($r=1,0$, $p=0,01$) bei Patienten mit Dupilumab ($n=4$)

Es findet sich eine bewertbare negative Korrelation für den NRS-Schlaf mit dem pH-Wert des Dekolletés ($p=0,01$, $r=-1,0$) bei Patienten mit Dupilumab (s. Abbildung 46). Je höher der pH-Wert des Dekolletés, desto schlechter wird der Schlaf im NRS-Schlaf bei Patienten mit aD unter Dupilumab-Therapie bewertet, was mit dem Ausmaß der Erkrankung korreliert.

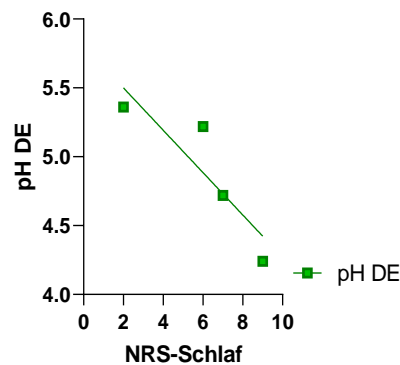


Abbildung 46 negative Korrelation für den NRS-Schlaf mit dem pH-Wert des Dekolletés ($r=-1,0$, $p=0,01$) für Patienten mit aD mit Dupilumab-Therapie ($n=4$)

Weitere Korrelationen für den pH-Wert mit den subjektiven und objektiven Scores im gesamten Kollektiv der aD und den Subgruppen der aD finden sich nicht.

Korrelationen zwischen dem SCORAD und den subjektiven Scores

Es finden sich im gesamten Kollektiv der aD und allen Subgruppen der aD keine Korrelationen für den SCORAD mit den subjektiven Scores.

ii. Psoriasis vulgaris

TEWL

Für den TEWL der OE besteht eine bewertbare, positive Korrelation ($p=0,032$) mit dem PASI ($r=0,711$) bei Patienten mit Pv mit Systemtherapie (s. Abbildung 47). Ein hoher PASI geht mit einem hohen TEWL der oberen Extremität bei Patienten mit Pv mit Systemtherapie einher.

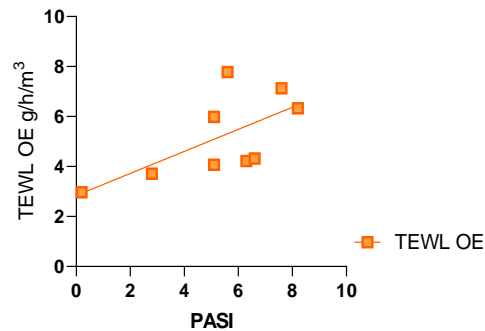


Abbildung 47 positive Korrelation für den TEWL der oberen Extremität mit dem PASI ($r=0,711$, $p=0,032$) bei Patienten mit Pv mit Systemtherapie ($n=9$)

Es finden sich keine weiteren bewertbaren Korrelationen für den TEWL mit den objektiven und subjektiven Scores für das gesamte Kollektiv der Pv, sowie alle Subgruppen der Pv.

Corneometrie

Für die SC-Hydratation im gesamten Kollektiv der Pv, sowie in der Subgruppe „Patienten ohne Systemtherapie“ zeigten sich keine bewertbaren Korrelationen mit den subjektiven und objektiven Scores.

pH-Wert

Es konnten im Kollektiv der Patienten mit Psoriasis vulgaris deutliche, positive Korrelationen für den pH-Wert der oberen Extremität ($r=0,620$, $p=0,014$), der unteren Extremität ($r=0,584$, $p=0,035$) und des Dekolletés ($r=0,568$, $p=0,027$) mit dem NRS-Hautzustand gefunden werden (s. Abbildung 48). Je besser der Hautzustand im NRS-Hautzustand bewertet ist, desto höher ist der pH-Wert bei Patienten im Gesamtkollektiv Pv.

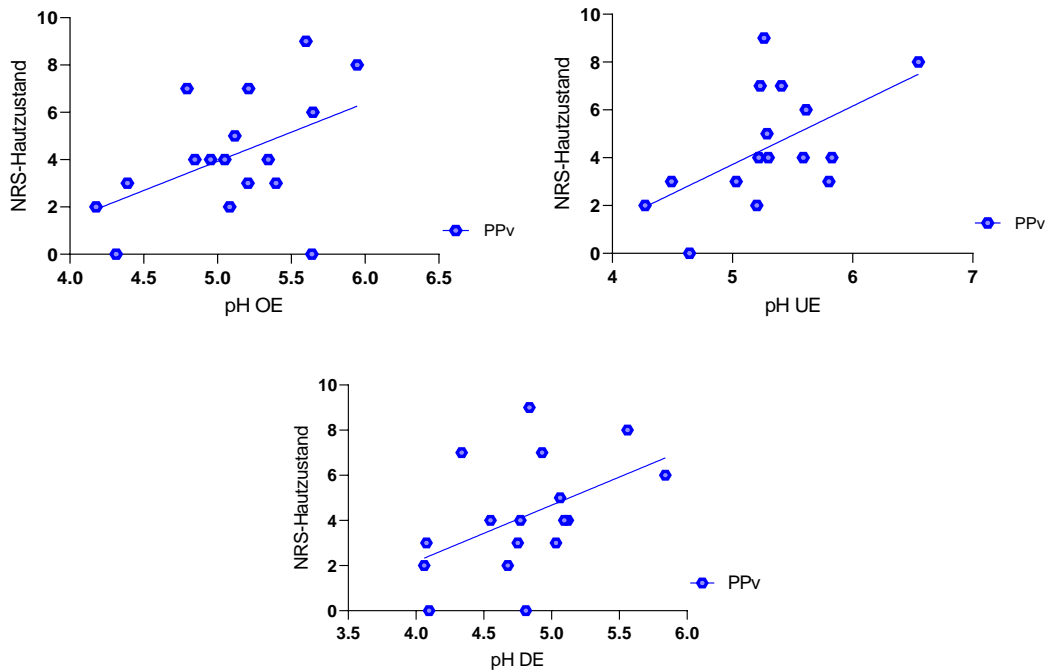


Abbildung 48 von links nach rechts oben: positive Korrelationen für den NRS-Hautzustand und den pH-Wert OE ($r=0,620$, $p=0,014$) und pH-Wert UE ($r=0,584$, $p=0,035$) für Patienten mit Pv ($n=17$), unten: Korrelation für den NRS-Hautzustand mit dem pH-Wert DE ($r=0,568$, $p=0,027$) für Patienten mit Pv ($n=17$)

Für Patienten mit Pv unter Biologika-Therapie zeigte sich eine deutliche negative Korrelation zwischen dem pH-Wert der unteren Extremität mit dem NRS-Hautzustand ($r=-1,0$, $p=0,01$) und dem pH-Wert des Dekolletés mit dem NRS-Schlaf ($r=-1,0$, $p=0,01$) (s. Abbildung 49). Eine gute Bewertung des Hautzustandes im NRS-Hautzustand geht mit einem niedrigen pH-Wert bei Patienten mit Pv unter Biologika-Therapie einher. Je besser die Schlafqualität im NRS-Schlaf, desto niedriger ist der pH-Wert bei Patienten mit Pv unter Biologika-Therapie.

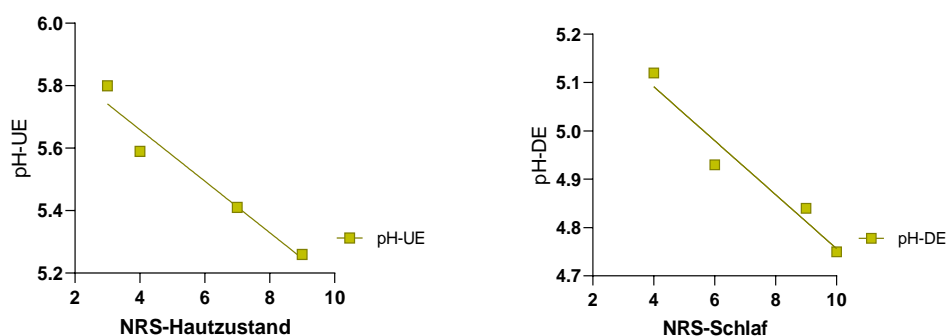


Abbildung 49 von links nach rechts: negative Korrelationen für den NRS-Hautzustand und den pH-Wert UE ($r=-1,0$, $p=0,01$) und NRS-Schlaf mit dem pH-Wert des DE ($r=-1,0$, $p=0,01$) für Patienten mit Pv und Biologika-Therapie ($n=4$)

Korrelationen zwischen dem PASI und den subjektiven Scores

Für den Zusammenhang zwischen PASI und NRS-Hautzustand besteht im gesamten Kollektiv mit Pv eine deutliche, negative Korrelation ($r=-0,568$, $p=0,027$) (s. Abbildung 50). Je höher der PASI, desto schlechter ist der Hautzustand im NRS-Hautzustand bei Patienten mit Pv. Ansonsten finden sich keine bewertbaren Korrelationen in dem Gesamt-Kollektiv Patienten mit Pv.

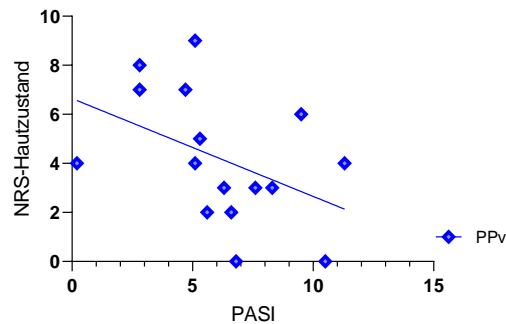


Abbildung 50 negative Korrelation zwischen PASI und NRS-Hautzustand, ($p=0,027$, $r=-0,568$) für Patienten mit Pv ($n=17$)

In den Subgruppen (Patienten unter und ohne Systemtherapie) mit Pv finden sich keine bewertbaren Korrelationen für den PASI mit den subjektiven Scores.

Korrelation zwischen Hautfunktionsmessung und Patienten-berichteten-Outcomes bei Patienten mit Psoriasis vulgaris

Es ergaben sich ansonsten keine statistisch signifikanten, bewertbaren Korrelationen für die Hautfunktionsmessung und die PROs in dem Gesamt-Kollektiv der Pv.

5 Diskussion

Die vorliegende Untersuchung von 85 Probanden und Patienten mithilfe der nicht-invasiven Hautfunktionsanalyse, der Erhebung validierter Fragebogen und objektiver, sowie subjektiver Scores sollte relevante Gemeinsamkeiten und Unterschiede in der Barrierestörung und der Hautfunktion bei Patienten mit aD und Pv untersuchen und einem gesunden Kontrollkollektiv gegenüberzustellen. Das Hauptaugenmerk der Untersuchung lag auf dem Vergleich zwischen Hautgesunden und Patienten mit aD. In diesem Zusammenhang sollten objektivierbare und subjektivierbare Scores betrachtet und so die objektive und subjektive Krankheitslast in Relation zur Hautfunktion näher untersucht werden. Da viele Patienten unter Systemtherapien waren, führten wir ergänzend Subgruppenanalysen durch, um einen möglichen Einfluss von Systemtherapien auf die Hautfunktion und die erhobenen Scores und Fragebogen zu ermitteln.

a. Studiendesign

Bei der vorliegenden prospektiven, kontrollierten Querschnittsstudie wurden insgesamt 86 Personen voruntersucht, von denen 85 Studienteilnehmer anhand definierter Ein- und Ausschlusskriterien in die Studie eingeschlossen werden konnten. Die Kollektive erwiesen sich hinsichtlich anamnestischer und anthropometrischer Daten als vergleichbar und weitestgehend homogen. Patienten mit Pv wiesen einen signifikant höheren BMI, ein höheres Gewicht und ein höheres Alter im Mittel auf als das gesunde Kontrollkollektiv. Das höhere Gewicht, sowie der höhere, im Definitionsbereich der Adipositas liegende, BMI sind plausibel, da die Pv mit dem Auftreten eines metabolischen Syndroms assoziiert ist (86,95). Das mittlere Alter der Patienten mit Pv lag mit 34 Jahren zwar statistisch signifikant über dem mittleren Alter der Kontrollen mit 28 Jahren, jedoch handelt es sich dabei nicht um einen für die vorliegende Untersuchung relevanten Altersunterschied. Nach Luebberding et al. zeigen sich in der hier untersuchten Altersspanne zwischen 20 und 45 Jahren keine relevanten Unterschiede in der Hautfunktion (136). Um einen Einfluss des Schweregrades der Erkrankung auf die Hautfunktion zu untersuchen, wurden validierte und im klinischen Alltag etablierte Scores – für die aD der SCORAD und für die Pv der PASI – erhoben. Den Empfehlungen der HOME Initiative für die aD folgend (71,80) wurden mehrere Patienten-berichtete Outcomes wie Juckreiz, Schlaf, Krankheitszustand und allgemeine Lebensqualität erfasst. Diese wurden auch für das

Kontrollkollektiv und die Patienten mit Pv erhoben, sodass auch die subjektive Krankheitslast mit der objektiven Krankheitsschwere und der Hautfunktionsmessung verglichen werden konnten. Die Erhebung der Fragebogen erfolgte stets vor der Anamnese, um eine Beeinflussung der Ergebnisse durch das Patienten-/Probandengespräch auszuschließen. Die Ergebnisse der Fragebogen waren nicht vor der apparativen Untersuchung der Hautfunktion bekannt, sodass dadurch das Risiko einer Beeinflussung des Untersuchers reduziert wurde. Im Vorfeld der Untersuchung wurde eine Fallzahl für die Hauptvergleichsgruppe Patienten mit aD und Kontrollen erhoben, die mit jeweils 33 und 35 Patienten je Kollektiv erfüllt wurde. Für die Untersuchung der Patienten mit Pv wurde eine annehmbare Fallzahl von 17 erreicht.

Schwächen

In künftigen Untersuchungen sollten Analysen mit höheren Fallzahlen erfolgen, um aussagekräftigere Ergebnisse zu erzielen. Insbesondere für die Subgruppenanalysen ergeben sich so Grenzen der statistischen Aussagekraft, denen mit höheren Fallzahlen begegnet werden kann. In der vorliegenden Untersuchung unterschieden sich die Kollektive Pv und Kontrollen hinsichtlich ihres Alters signifikant voneinander. Obwohl dieser Unterschied für die Aussagekraft dieser Untersuchung und die erhobenen Parameter keine oder allenfalls eine vernachlässigbare Rolle spielt, sollte in künftigen Untersuchungen auf eine weitestgehende Homogenität der Kollektive geachtet werden.

b. Scores

Die Veränderung der Hautfunktion bei Patienten mit aD und Pv ist nur wenig in der klinischen Praxis untersucht. Es fehlen vor allem differenzierte Untersuchungen, die den objektiven, sowie subjektiven Schweregrad der Erkrankung zuverlässig und möglichst präzise miteinbeziehen. In der vorliegenden Untersuchung wurden daher objektive Messinstrumente zur Erfassung des Schweregrades der Erkrankung verwendet.

Atopische Dermatitis

Gemäß den Empfehlungen der deutschen Leitlinie Neurodermitis (2) und basierend auf der zuverlässigen und einfachen Interpretation des Schweregrades (71) wurde der SCORAD als Messinstrument für die aD erhoben. Da unterschiedliche Prüfärzte an der Erhebung der Scores beteiligt waren, war es wichtig, ein Messinstrument zu finden, das sowohl eine gute Intra- als auch Inter-Rater-Reliabilität aufweist. Diese

Anforderungen erfüllt der SCORAD (73). Es zeigte sich für Patienten mit aD ein mittlerer SCORAD von 35,7, welcher gemäß Chopra et al. für einen moderaten Schweregrad spricht (75). Es konnte in der vorliegenden Untersuchung gezeigt werden, dass der SCORAD mit einigen Parametern der Hautfunktionsanalyse des untersuchten Kollektivs korreliert. Ein erhöhter TEWL zweier Messareale korrelierte positiv mit dem SCORAD im Gesamt-Kollektiv der aD. Für die SC-Hydratation des Dekolletés hingegen zeigte sich eine negative Korrelation mit dem SCORAD im Gesamt-Kollektiv der aD. Dieser Zusammenhang zwischen erhöhtem Wasserverlust (TEWL) und erniedrigter SC-Hydratation (Corneometrie) ist sinnvoll und stützt die Annahme einer klinisch manifesten Barriestörung in der unbeeinträchtigten Haut bei aD, die bei erhöhter Krankheitsaktivität höher zu sein scheint. Die Korrelation beider Parameter mit dem SCORAD ist für die unbeeinträchtigte Haut nach bestem Wissen noch nicht beschrieben. Obwohl es in der Literatur Ansätze zur Untersuchung des Zusammenhanges zwischen dem klinischen Schweregrad der aD und der Hautfunktion gibt (173–175), ergeben sich dabei bedeutende Limitationen. Hon et al. untersuchten den Zusammenhang der apparativen Hautfunktionsanalyse und der objektiven Krankheitsaktivität, dabei wurden aber nur Kinder untersucht (174). Im Gegensatz zu der vorliegenden Untersuchung durften die Patienten bis zu drei Stunden vor der Messung noch topische, wirkstoffhaltige Therapien und Basistherapien anwenden. Es wurde außerdem nicht zwischen unbeeinträchtigter und beeinträchtigter Haut differenziert, sodass zwar eine positive Korrelation des SCORAD mit dem TEWL und eine negative Korrelation mit der SC-Hydratation beobachtet wurde, es aber nicht auszuschließen ist, dass dieses Ergebnis aufgrund eines Hautbefalles zustande gekommen ist (174). Der Einfluss von Systemtherapien auf die Hautfunktion wurde ebenfalls in der zitierten Studie nicht untersucht. Auch in einer Studie von Holm et al., die ebenfalls den Zusammenhang der objektiven Krankheitsaktivität mit der Hautfunktionsmessung untersucht hat, ergeben sich gravierende Unterschiede zu der hier vorliegenden Untersuchung (173). In der zitierten Studie wurden Patienten der Altersgruppe zwischen 3 und 63 Jahren mit aD und gesunde Kontrollen im Alter von 4 bis 79 Jahren untersucht. Eine altersspezifische Auswertung erfolgte nicht, obwohl bei dieser extremen Altersspanne ein Einfluss des Alters auf die Hautfunktion zu erwarten ist (136). Da auch in dieser Studie keine Unterscheidung zwischen unbeeinträchtigter und beeinträchtigter Haut erfolgte, kann keine Aussage über die Barriestörung in klinisch unbeeinträchtigter Haut getroffen werden. Ein bedeutender Unterschied zu dem

vorliegenden Projekt ergibt sich auch hier dadurch, dass Systemtherapien und ihr Einfluss auf die Hautfunktion in der zitierten Studie von Holm et al. nicht untersucht wurden. In einer Studie von Kim et al. mit ähnlichem Versuchsaufbau wurde der klinische Schweregrad anhand eines anderen lokalen Scoring-Systems erhoben; die Hautfunktionsanalyse erfolgte an fünf Messarealen, für die zuvor auch der Score erhoben wurde, sodass es sich um befallene Hautareale handelte (175). Hier wurden ebenfalls keine Angaben über Systemtherapien gemacht. Die Ergebnisse der vorliegenden Untersuchung fügen nach bestem Wissen neue Erkenntnisse zu der bereits bestehenden Datenlandschaft hinzu. Der objektive Schweregrad der Erkrankung scheint mit einer schwerwiegenderen Einschränkung der Hautbarriere auch der unbefallenen Haut bei aD einherzugehen. Dieser Zusammenhang ist als klinisches Korrelat der pathophysiologischen Veränderungen der Hautbarriere bei aD anzusehen, welche nicht nur in befallener Haut, sondern eben auch in klinisch unbefallener Haut zu finden sind. Die Untersuchung des pH-Wertes unbefallener Hautareale zeigte eine positive Korrelation mit dem SCORAD. Patienten mit höherem SCORAD wiesen auch höhere pH-Werte der unbefallenen Haut in diesem Messareal auf. Unter Dupilumab-Therapie zeigte sich eine deutlichere Korrelation für den pH-Wert mit dem SCORAD. Ein höherer SCORAD ging bei Dupilumab-Patienten mit einem hohen pH-Wert der unbefallenen Haut einher. Obwohl Patienten unter Dupilumab-Therapie mit einer Verbesserung ihres makroskopischen Hautzustandes ansprechen, könnte dieser Zusammenhang auf eine Beeinflussung der Hautfunktion unter Dupilumab hinweisen. Im direkten Vergleich zwischen Patienten mit und ohne Dupilumab-Therapie konnte zwar kein Unterschied im pH-Wert der Haut festgestellt werden, es ergeben sich jedoch auch Grenzen der statistischen Aussagekraft aufgrund der sehr kleinen Fallzahl mit vier Dupilumab-Patienten.

Psoriasis vulgaris

Die objektive Krankheitsschwere bei Patienten mit Pv wurde anhand des PASI ermittelt. Dabei folgt die vorliegende Untersuchung den Empfehlungen der deutschen Leitlinie „Therapie der Psoriasis vulgaris“ (87). In der vorliegenden Untersuchung zeigte sich ein mittlerer PASI von 6,2, sodass die Patienten im Mittel einen milden Schweregrad gemäß der hier zugrundeliegenden Interpretation des PASI nach dem Europäischen Konsensus (133) aufwiesen. Der Zusammenhang zwischen dem objektiven Schweregrad der Pv und der Hautfunktion ist bisher nicht oder nur unvollständig untersucht. Obwohl es Studien gibt, die eine Hautfunktionsanalyse bei

Patienten mit Pv durchgeführt haben (161,176–178), finden sich keine Studien, die zusätzlich den objektiven Schweregrad der Erkrankung in Form des PASIs erfasst hätten. Es fehlen daher gänzlich Informationen darüber, ob der Schweregrad der Pv einen Einfluss oder zumindest eine Korrelation mit den Parametern der Hautfunktionsanalyse zeigt. In der vorliegenden Arbeit wurde dies untersucht. Es zeigte sich dabei keine signifikante Korrelation zwischen dem PASI und der Hautfunktionsmessung im Gesamt-Kollektiv der Pv. Interessanterweise zeigte sich in der Subgruppenanalyse eine positive Korrelation für den PASI mit dem TEWL der UE für Patienten mit Systemtherapie. Ein objektiv ausgedehnterer Hautbefall korreliert mit einem hohen TEWL unbeeinträchtigter Hautareale. Die Patienten in der vorliegenden Untersuchung erhielten als Systemtherapien Biologika, Cyclosporin oder Methotrexat. Es wäre zu erwarten, dass insbesondere die Biologika-Therapie durch den spezifischen Antagonismus pathophysiologisch relevanter Interleukine zu einer Restitution der Hautbarriere führen. Da jedoch die Hautbarriere sehr komplex reguliert wird, ist es denkbar, dass es unter anderem auch unter einer Systemtherapie zu einer negativen Beeinflussung der Hautbarriere kommt.

Schwächen

Da zunächst die Gesamtpopulation im Vordergrund stand und nicht die Differenzierung der Subgruppen sind die Gruppengrößen sehr unterschiedlich. Weitere Untersuchungen sollten hier folgen. Weiterhin wäre es sinnvoll Untersuchungen vor Einsatz der Systemtherapie und während Systemtherapie zu ergänzen, um den möglichen Einfluss auf die Hautfunktion zu verifizieren.

c. Hautfunktionsmessung

Der aD liegt pathophysiologisch eine komplexe Barrierestörung der Haut zugrunde (2,9,34). Es ist bekannt, dass die läsionale Haut bei Betroffenen pathologische Veränderungen in den Parametern TEWL, SC- Hydratation, Sebum und pH-Wert aufweist. Auch für nicht-läsionale Haut sind in der Literatur zwar Veränderungen beschrieben, es finden sich aber uneinheitliche Ergebnisse. Mehrere Autoren beschreiben einen erhöhten TEWL, sowie eine erniedrigte SC-Hydratation auch in nicht-läsionaler Haut (166–168). Diese Ergebnisse konnte die vorliegende Untersuchung bestätigen. Es zeigte sich ein signifikant höherer TEWL und eine niedrigere SC- Hydratation bei Patienten mit aD auf unbeeinträchtigter Haut im Vergleich zu gesunden Kontrollen. Auch im Vergleich zwischen aD und Pv gab es Unterschiede.

Patienten mit aD wiesen signifikant niedrigere Werte in der SC- Hydratation der oberen Extremität auf als Patienten mit Pv. Für das Messareal des Dekolletés zeigte sich ein statistischer Trend. Die vorliegende Untersuchung zeigt, dass sich die klinische Hautfunktion zwischen beiden Erkrankungen in unbeeinträchtigter Haut unterscheidet. Für den Vergleich zwischen Patienten mit Pv und Kontrollen zeigte sich kein signifikanter Unterschied in den Parametern SC- Hydratation und TEWL. In der Literatur finden sich diesbezüglich uneinheitliche Ergebnisse. Während Lee et al. (161) ebenfalls keinen Unterschied zwischen unbeeinträchtigter Haut bei Patienten mit Pv und gesunden Kontrollen feststellen konnten, ergaben sich in anderen Studien gegenteilige Ergebnisse (176,177). Auch Nikam et al. beschrieben einen erhöhten TEWL und eine erniedrigte SC-Hydratation in unbeeinträchtigter Haut bei Pv (178). Interessanterweise beobachteten wir einen niedrigeren Median des TEWLs aller drei Messareale bei Patienten mit Pv im Vergleich zur Kontrollgruppe. Diese Beobachtung ergab sich bereits während der Messungen. Die Tendenz der vorliegenden Untersuchung spricht dafür, dass auch bei Patienten mit Pv Veränderungen in der Hautbarriere vorhanden sind, die sich klinisch diagnostisch anders als bei Patienten mit aD in der Hautfunktionsanalyse präsentieren. Es erscheint jedoch plausibel, da auch pathophysiologisch grundlegende Unterschiede zwischen beiden Erkrankungen bestehen. Der im Vergleich niedrige TEWL bei Pv in unbeeinträchtigten Hautarealen könnte zurückzuführen sein auf eine abnorme Expression epidermaler Strukturproteine und Aquaporine (161,162). Auch in den genannten Studien wurden kleine Fallzahlen und teils inhomogene Kollektive untersucht, sodass weitere Untersuchungen der Hautfunktion bei Patienten mit Pv weiterhin von wissenschaftlichem Interesse sein sollten. Für die Messung des Sebum-Gehaltes zeigte sich zwischen den drei Kollektiven Patienten mit aD, Pv und Kontrollen kein signifikanter Unterschied. In der Subgruppe der Patienten mit aD und Dupilumab zeigte sich jedoch eine interessante Beobachtung. Patienten unter Dupilumab wiesen einen sehr viel niedrigeren Sebum-Gehalt auf als Patienten ohne Systemtherapie. Klinisch ist unter Dupilumab-Therapie nicht selten eine Trockenheit der Haut zu beobachten. Inwieweit dadurch auch der pH-Wert beeinflusst ist, sollte in weiteren Untersuchungen festgestellt werden. Ein niedriger Sebum-Gehalt als Korrelat der klinischen Trockenheit in der Hautfunktionsmessung erscheint daher erklärbar. Die Messung des pH-Wertes ergab interessante Ergebnisse in den Kollektiven. Patienten mit aD und Kontrollen unterschieden sich hinsichtlich ihres pH-Wertes in allen drei Messarealen nicht. Damit steht das vorliegende Ergebnis in Widerspruch zu einigen in

der Literatur publizierten Ergebnissen, die erhöhte pH-Werte in nicht-läsionaler Haut von Patienten mit aD feststellen konnten (139,146,172). Firooz et al. beobachteten jedoch ebenfalls keinen Unterschied zwischen nicht-läsionaler Haut bei aD und gesunden Kontrollen. Obwohl erhöhte Haut-pH-Werte bei aD bekannt sind, erscheint das hier beobachtete Ergebnis trotzdem als plausibel. Durch die konsequente Verwendung von Basistherapien lässt sich eine Stabilisierung des Haut-pH-Wertes im gesunden Bereich erzielen (55,124,180). 97% der Patienten in dem vorliegenden Kollektiv verwenden regelmäßig eine Basispflege, 71% der Patienten sogar ein bis zwei Mal täglich. Ein pH-Wert im gesunden Bereich bei Patienten mit aD auf klinisch nicht-betroffener Haut ist daher durchaus möglich. Interessanterweise zeigte sich, dass Patienten mit Pv einen niedrigeren Haut-pH-Wert in den Messarealen der oberen Extremität (Pv $5,15 \pm 0,49$; K $5,50 \pm 0,48$) und des Dekolletés (Pv $4,80 \pm 0,49$; K $5,27 \pm 0,54$) aufwiesen als Kontrollen. Für beide Kollektive sind diese Ergebnisse als normwertig einzustufen. Erhöhte läsionale pH-Werte bei Patienten mit Pv sind in der Literatur bekannt (172), anders ist es jedoch für die nicht-läsionale Haut bei Patienten mit Pv. Die vorliegende Untersuchung spricht dafür, dass sich der pH-Wert bei Pv im unteren Normbereich befindet. Dieses Ergebnis könnte für Veränderungen in der Hautbarriere bei Pv sprechen, die auch den aziden Schutzmantel der Haut betreffen. Inwiefern, dies von pathogenetischer und klinischer Bedeutung ist, sollte anhand weiterer Studien untersucht werden. Es wurden weiterhin Subgruppen-Analysen durchgeführt, die untersuchen sollten, ob Systemtherapien bei aD und Pv die Hautfunktion nachweislich beeinflussen. Es zeigte sich eine signifikant niedrigere SC-Hydratation der unteren Extremität bei Patienten mit aD mit Systemtherapie – davon vier Patienten mit Dupilumab und ein Patient mit Cyclosporin- ($16,53$) im Vergleich zu Patienten ohne Systemtherapie ($22,29$). Bei alleiniger Betrachtung der Patienten unter Dupilumab-Therapie zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied, obwohl diese ebenfalls einen deutlich niedrigeren Mittelwert ($16,67$) der SC-Hydratation aufwiesen als Patienten ohne Systemtherapie. Die fehlende statistische Signifikanz dieser Subgruppenanalyse ist am ehesten durch eine zu geringe Fallzahl zu begründen mit nur vier Dupilumab-Patienten. Die Untersuchung des TEWL ergab einen statistischen Trend für den TEWL der UE mit einem höheren TEWL für Patienten unter Dupilumab ($13,37$) im Vergleich zu Patienten ohne Systemtherapie ($9,47$). Dieses Ergebnis ist plausibel in Zusammenschau mit der niedrigen SC-Hydratation desselben Messareals unter Systemtherapie und deutet auf eine negative

Beeinflussung der Hautfunktion unter Dupilumab-Therapie hin. Bei Betrachtung der anderen Messareale des TEWLs zeigt sich zwar kein statistisch signifikantes Ergebnis, doch auch hier fallen die Mediane unter Dupilumab als wesentlich höher auf im Vergleich zu keiner Systemtherapie. Eine negative Beeinflussung der Hautfunktion unter Dupilumab ist aktuell noch nicht bekannt, jedoch ist klinisch nicht selten eine Trockenheit der Haut unter Dupilumab-Therapie zu beobachten. Es ist fraglich, ob eine Beeinflussung der Hautfunktion unter Dupilumab-Therapie in der Phase der klinischen Abheilung der Ekzeme oder sogar darüber hinaus stattfindet. Die vorliegende Untersuchung konnte außerdem einen signifikanten Unterschied des pH-Wertes im Vergleich zwischen Patienten mit Pv unter Biologika- und MTX- oder Cyclosporin-Therapie zeigen. Patienten unter Biologika-Therapie wiesen höhere pH-Werte auf als Patienten unter Cyclosporin- und MTX-Therapie. Dieses Ergebnis ist interessant und nach bestem Wissen neu und stellt einen Ansatzpunkt für künftige Untersuchungen dar.

Schwächen

Insbesondere in den Subgruppen ergeben sich Grenzen der statistischen Aussagekraft aufgrund niedriger Fallzahlen. Interessant wäre eine Untersuchung eines größeren Kollektives mit Dupilumab-Patienten, die neben periläsionalen auch läsionale Parameter und unterschiedliche Messzeitpunkte, wie vor und während Therapie erfasst, um einen Einfluss auf die Hautfunktion differenzierter beurteilen zu können. Auch für die Subgruppe Pv mit Systemtherapie sind höhere Fallzahlen notwendig, um den Einfluss auf die Hautfunktion differenzierter beurteilen zu können.

d. Fragebogen

Obwohl gut validierte Messinstrumente zur Erfassung der PROs zur Verfügung stehen (79), werden sie trotz klarer Empfehlungen nur in rund 25% der klinischen, dermatologischen Studien erhoben (78). Anders als in Vorgängerstudien, die eine Hautfunktionsmessung bei beiden Erkrankungen durchführten, legt die vorliegende Untersuchung einen bewussten Fokus auf die Untersuchung dieser PROs in Zusammenhang mit der objektiven Krankheitsschwere und der apparativen Hautfunktionsanalyse. Bei der Erfassung des DLQI und ItchyQoL zeigten sich, wie erwartet, Unterschiede zwischen aD und Kontrollen, sowie zwischen Pv und Kontrollen. Patienten mit beiden Hauterkrankungen wiesen dabei eine stärkere Einschränkung ihrer auf den Juckreiz bezogenen Lebensqualität im ItchyQoL und ihrer

Lebensqualität in Bezug auf ihre Hauterkrankung im DLQI als gesunde Kontrollen auf. Dieses Ergebnis war zu erwarten und ist plausibel. Interessanterweise zeigte sich jedoch kein Unterschied im Vergleich zwischen den beiden Erkrankungen. Patienten beider Erkrankungen gaben eine ähnlich schwere Einschränkung ihrer Lebensqualität in beiden Fragebogen an. Dieses Ergebnis zeigte sich auch bei der Betrachtung der NRS. In allen NRS konnte kein Unterschied zwischen Patienten mit Pv und aD gezeigt werden. Patienten mit aD und Pv gaben einen gleich hohen Juckreiz im NRS mit einem Median von 7 an. Für die aD ist der häufig quälende und starke Juckreiz bezeichnend (2,52) - für die Pv wurde der Einfluss des Juckreizes lange Zeit unterschätzt. In der deutschen Leitlinie zur Therapie der Psoriasis wird der Juckreiz als besonderes Symptom (87) angeführt. Historisch wurde die Pv, im Gegensatz zur aD, als nicht-juckende Dermatose klassifiziert (212). Die Relevanz des Juckreizes für die Krankheitsschwere der Pv und damit einhergehend auch Forschungsbemühungen in Richtung einer antipruriginösen Therapie bei Patienten mit Pv wurden in der Vergangenheit vernachlässigt. Gerade in den letzten Jahren finden sich Ansätze in der Forschung, die den Juckreiz bei der Pv mehr in den Fokus stellen (212–214). Dennoch wird der Juckreiz oftmals im Rahmen von Studien und der alltäglichen Behandlung der Erkrankung vernachlässigt, obwohl in einer groß-angelegten Studie von Lebwohl et al. sogar Juckreiz als das am stärksten belastende Symptom von Patienten mit Pv angegeben wurde (117). Die vorliegende Untersuchung bestätigt diesen Trend in der Forschung und fügt neue Erkenntnisse hinzu. Es konnte gezeigt werden, dass 56,67% der Patienten mit Pv ihren Juckreiz im DLQI mit stark bis sehr stark angaben. Im Kollektiv mit aD waren es 54,34 %. In der Subgruppenanalyse der Patienten mit aD zeigten sich eine höhere Einschränkung der Lebensqualität im DLQI für Patienten ohne Systemtherapie im Vergleich zu einer Systemtherapie. Ebenso zeigte sich ein relevanter Unterschied des ItchyQoL mit besseren Ergebnissen für Patienten mit Systemtherapie im Vergleich zu keiner Systemtherapie. Diese Ergebnisse zeigen, dass Patienten hinsichtlich der auf ihren Juckreiz und ihre Hauterkrankung bezogenen Lebensqualität von der Systemtherapie profitieren. Dieser Unterschied wird noch deutlicher bei alleiniger Betrachtung der Dupilumab-Patienten. Systemtherapien bei Pv beeinflussten die Ergebnisse des DLQI und ItchyQoL ebenfalls positiv, sodass bessere Ergebnisse unter als ohne Systemtherapie erzielt wurden. Die Evaluation der NRS ergab ähnliche Ergebnisse. Zwischen den Kollektiven aD und Pv zeigte sich kein Unterschied im NRS der allgemeinen Lebensqualität. Es ist interessant, dass

Patienten beider Erkrankungen eine gleich starke Einschränkung ihrer Lebensqualität empfinden, ebenso verhielt es sich beim NRS des Hautzustandes und des Schlafes. Patienten beider Erkrankungen empfinden ihre Krankheit als vergleichbar schwerwiegend und zeigen in Fragebogen, die Aspekte ihrer Lebensqualität, ihres Alltages und ihrer Beschwerden abfragen, ähnliche und vergleichbare Ergebnisse. In der Subgruppenanalyse für Patienten mit aD unter Systemtherapie verglichen zu keiner Systemtherapie zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen. Patienten mit Systemtherapie bewerteten im NRS ihren Juckreiz als milder, sowie ihre Lebensqualität als besser im Vergleich zu keiner Systemtherapie. Für den Parameter Schlaf zeigte sich zumindest ein Trend mit einer besseren Bewertung unter Systemtherapie. Die wesentlich mildere Bewertung des Juckreizes unter Systemtherapie und die damit einhergehende Besserung der Lebensqualität, trotz keiner subjektiven Besserung des Hautzustandes, verdeutlicht die Relevanz des Juckreizes für die Pv. Die Bedeutung der PROs für das klinische Monitoring wird noch deutlicher, wenn man diese mit den objektiven Scores korreliert. Es fand sich in den untersuchten Kollektiven keine Korrelation zwischen dem SCORAD und den PROs. Das bedeutet, dass der objektive Krankheitsbefall der aD nach dem SCORAD in dem hier untersuchten Kollektiv erheblich von der subjektiven Bewertung der Lebensqualität, des Schlafes, Hautzustandes und des Juckreizes im NRS differiert. Dieses Ergebnis unterstreicht die Wichtigkeit der Erfassung der PROs für das Management der aD. Auch die Untersuchung des Zusammenhanges zwischen PASI und PROs ergab ähnliche Ergebnisse. Es fand sich lediglich eine deutliche negative Korrelation zwischen dem PASI und dem NRS-Hautzustand. Dies erscheint plausibel, da der PASI die flächenmäßige Ausdehnung und den Schweregrad der Hautveränderungen abbildet. Da er jedoch nichts über Symptome, wie Juckreiz, Schlaflosigkeit oder andere Beschwerden aussagt, erscheint ebenso die fehlende Korrelation mit den anderen PROs plausibel. Die vorliegende Untersuchung zeigt, wie wichtig das Erfassen der subjektiven Krankheitslast ist. Eine Korrelation zwischen den Ergebnissen der Hautfunktionsmessung und den Fragebogen konnte im Gesamtkollektiv der aD nicht gezeigt werden. Dieses Ergebnis ist nach bestem Wissen neu, da dieser Zusammengang bisher in diesem Umfang nicht untersucht wurde. Bei Patienten mit Systemtherapie korrelierte der TEWL des Dekolletés positiv mit den Ergebnissen des ItchyQoLs. Ein hoher TEWL korreliert demnach mit einer schlechten Bewertung des Juckreizes im ItchyQoL. Für Patienten mit aD ohne Systemtherapie

konnte eine positive Korrelation für den DLQI und TEWL der unteren Extremität gezeigt werden. Eine schlechte Bewertung der Lebensqualität im DLQI korreliert mit einem hohen TEWL. Ein erhöhter Wasserverlust führt demnach zu stärkerem Juckreiz und einer höheren Einschränkung der Lebensqualität bei Patienten mit aD. Eine Beeinflussung der subjektiven Krankheitslast bei ausgeprägter Barrierestörung der Haut ist nicht auszuschließen. Die Ergebnisse der Subgruppenanalyse sprechen dafür, dass der Zusammenhang der subjektiven Krankheitslast und der objektiven Hautfunktionsmessung näher untersucht werden sollte. In der Subgruppe der Dupilumab-Patienten zeigte sich eine negative Korrelation zwischen dem NRS-Schlaf und dem pH-Wert des Dekolletés. Je besser die Schlafqualität war, desto niedriger war der pH-Wert bei Patienten mit Dupilumab. Ebenso korrelierte auch ein hoher SCORAD, also ein hoher objektiver Krankheitsbefall, in diesem Kollektiv mit einem hohen pH-Wert. Eine gute Schlafqualität spricht für ein gutes Therapieansprechen – der damit korrelierte niedrige pH-Wert könnte eine Veränderung in der Hautfunktion unter Dupilumab anzeigen. Es ist interessant, dass im Gesamt-Kollektiv der aD ein hoher SCORAD ebenfalls mit einem hohen pH-Wert einhergeht, ein niedriger SCORAD mit einem niedrigeren pH-Wert. Die bessere Bewertung des Schlafes unter Dupilumab-Therapie bei niedrigem pH-Wert stützt die Annahme, dass eine Verbesserung der Krankheitsaktivität mit einem niedrigeren pH-Wert einhergeht. Im Kollektiv der Pv zeigte sich eine interessante positive Korrelation zwischen den Ergebnissen des NRS-Hautzustandes und des pH-Wertes. Je besser der Hautzustand von den Patienten im NRS bewertet wurde, desto höher war auch der pH-Wert in der apparativen Messung. Dieses Ergebnis spricht dafür, dass es doch eine Einschränkung der Hautfunktion auch in der nichtbetroffenen Haut bei Patienten mit Pv zu geben scheint. Wenn man sich diese Korrelation genauer anschaut, so könnte ein gewisser Zusammenhang zwischen der Schwere der Ausprägung der Hautfunktionsstörung in der gesunden Haut bei Patienten mit Pv mit der Ausdehnung der Hautläsionen vorhanden sein. In der Subgruppenanalyse der Patienten mit Pv und Biologika-Therapie zeigten sich zwei sehr interessante Korrelationen für den pH-Wert mit dem NRS-Hautzustand und NRS-Schlaf. Eine gute Bewertung des Hautzustandes im NRS-Hautzustand geht mit einem niedrigeren pH-Wert bei Patienten mit Pv und Biologika-Therapie einher. Je besser die Schlafqualität im NRS-Schlaf, desto niedriger ist der pH-Wert bei Patienten mit Pv unter Biologika-Therapie. Ein gutes Therapieansprechen im Rahmen der Biologika-Therapie erklärt die gute Schlafqualität

und die gute Bewertung des Hautzustandes, der absinkende pH-Wert könnte in diesem Zusammenhang auf eine Beeinflussung der Hautbarriere durch die Biologika-Therapie hindeuten. Einen ähnlichen Zusammenhang beobachteten wir auch für Patienten mit aD unter Dupilumab-Therapie, da dort ebenfalls niedrigere pH-Werte mit einer besseren Bewertung des Schlafes einhergingen.

Schwächen

Die vorliegende Untersuchung ergibt insbesondere in den Subgruppen der Patienten mit Dupilumab-Therapie und dem Kollektiv der Pv mit Systemtherapie interessante Ergebnisse, deren statistische Aussagekraft jedoch aufgrund der niedrigen Fallzahl begrenzt ist.

e. Klinische Relevanz und Ausblick

Chronisch-entzündliche Hauterkrankungen sind häufig und gehen mit sehr belastenden Folgen für die Betroffenen einher. Mit einer steigenden Prävalenz im Kindes- und Erwachsenenalter (20,26) und einer Gesamtprävalenz von bis zu 20% im Kindes- (4), sowie einer 1-Jahres-Gesamtprävalenz von bis zu 3% im Erwachsenenalter (5,27) hat die aD eine hohe klinische Relevanz. Sie stellt für Betroffenen nicht nur eine Belastung des Soziallebens (77), sondern auch der Lebensqualität (24), der Psyche (21) und der finanziellen Situation (26,77) dar. Bei der Pv ergeben sich mit circa 2 Millionen Erkrankten pro Jahr (95) und einem nahezu immer chronischen Verlauf (82) neben der individuellen Belastung (84) für den Patienten auch erhebliche wirtschaftliche Folgen für eben jenen und das Gesundheitssystem (215). Das klinische Management von Patienten mit chronisch-entzündlichen Hauterkrankungen sollte daher multiple Ansatzpunkte verfolgen und versuchen, die ganzheitliche Situation des Patienten zu erfassen. Dazu gehören sowohl die Erfassung der objektiven Krankheitslast mithilfe validierter Scores, wie des SCORAD und PASI, aber auch der Patienten-berichteten-Outcomes in Form von Fragebogen. Die verwendeten Fragebogen sollten stets verschiedene Symptome und Aspekte der Alltagsaktivitäten, sowie der Lebensqualität der Patienten umfassen. Dabei erweisen sich vor allem der Juckreiz, die allgemeine und auf die Hauterkrankung bezogene Lebensqualität, sowie die Schlaflosigkeit als wichtige Parameter der Patienten-berichteten Outcomes. Ein Therapieerfolg muss also nicht nur in Zusammenhang mit den objektiven Messinstrumenten, sondern auch anhand der Patienten-berichteten Outcomes beurteilt werden. Obwohl der Nutzen und die

Wichtigkeit Patienten-berichteter Outcomes in der Literatur für beide Erkrankungen belegt ist (38,47,71,200,216), zeigt sich in der klinischen Realität jedoch ein erhebliches Defizit bei der Erfassung dieser PROs (78). Die Ergebnisse dieser Arbeit sind daher in Zusammenschau mit der Evidenz in der Literatur klinisch bedeutend. Die Wichtigkeit der Patienten-berichteten Outcomes und ihre weitestgehende Unabhängigkeit von objektiven Messinstrumenten, wie der objektiven klinischen Scores, sowie der apparativen Hautfunktionsanalyse, zeigt, dass sie als eigenständiges Untersuchungsinstrument etabliert sein sollten. Veränderungen in der Hautbarriere sind für beide Erkrankungen bekannt, jedoch fehlen analytische Untersuchungen der Hautfunktion weitestgehend. In der vorliegenden Untersuchung konnten mittels einer nicht-invasiven Hautfunktionsmessung relevante Veränderungen der Hautfunktion in unbefallenen Hautarealen bei Patienten mit aD festgestellt werden. Diese Ergebnisse bestätigen die Ergebnisse der Literatur und liefern einen Ansatzpunkt für weitere Untersuchungen. Obwohl sich keine statistisch signifikanten Unterschiede des TEWLs bei Pv und Kontrollen zeigte, konnten im Laufe der Untersuchungen interessante Beobachtungen gemacht werden. Der niedrigere Median aller drei Messareale könnte hinweisend auf Veränderungen im TEWL der unbefallenen Haut bei Pv sein. Da der primäre Fokus der vorliegenden Untersuchung nicht auf dieser Gruppe lag und sich interessante Ergebnisse im Verlauf der Untersuchung gezeigt haben, könnte eine fehlende statistische Signifikanz auf eine zu niedrige Fallzahl zurückzuführen sein. Es ist daher durchaus ein interessanter Ansatz für weitere Studien mit höheren Fallzahlen gegeben. Eine niedrigere SC-Hydratation unter Systemtherapie bei Patienten mit aD im Vergleich zu keiner Systemtherapie legt die Annahme nahe, dass es zu einer negativen Beeinflussung der Hautfunktion unter Systemtherapie kommen kann. Da vier von fünf Patienten mit Systemtherapie den Wirkstoff Dupilumab erhielten, sollte künftig der Einfluss der Dupilumab-Therapie auf die Hautfunktion näher untersucht werden. Ein Trend für einen erhöhten TEWL desselben Messareals bei Patienten mit Dupilumab bestätigt diese Annahme. Es erscheint möglich, dass Dupilumab einen Einfluss auf die Hautfunktion hat, da auch klinisch eine Trockenheit der Haut unter Dupilumab-Therapie in Studien beschrieben ist. Als neue Systemtherapie der aD besteht hier eine hohe klinische Relevanz. Die nicht-invasive Hautfunktionsanalyse mittels spezifischer Messsonden hat das Potenzial eine differenziertere Kenntnis der Hautbarrierestörung bei beiden Erkrankungen zu ermöglichen. Darüber hinaus könnte sie nicht nur zu neuen

Erkenntnissen der Pathophysiologie beitragen, sondern vor allem im klinischen Alltag auch Einsatz im Therapiemonitoring und der Prävention chronisch-entzündlicher Hautkrankheiten finden. In der vorliegenden Untersuchung konnte gezeigt werden, dass die Veränderungen der Hautfunktion nicht-befallener Hautareale bei aD teils mit dem SCORAD korrelierten. Diese Erkenntnis ist neu und spricht für einen Zusammenhang zwischen der klinischen Einschränkung der Hautfunktion der unbefallenen Haut mit zunehmendem Schweregrad der Erkrankung. Der Fokus bei der Behandlung der aD sollte daher nicht nur auf den betroffenen Hautarealen liegen, sondern auch die unbefallenen Haut miteinbeziehen, da diese, wenn auch nicht sichtbar, mit betroffen ist. Eine positive Korrelation des pH-Wertes mit dem SCORAD unter Dupilumab-Therapie spricht dafür, dass die Bedeutung der Hautfunktionsanalyse auch im Therapiemonitoring der aD weiter untersucht werden sollte. Die vorliegenden Ergebnisse stellen einen weiteren interessanten Ansatzpunkt für künftige Untersuchungen und einen Anhalt für die Vermutung dar, dass Dupilumab die Hautfunktion beeinflusst. Der vermehrte Einsatz und die Verfügbarkeit von Biologika hat das Therapiemanagement der Pv in den letzten Jahren revolutioniert. In der vorliegenden Untersuchung konnte gezeigt werden, dass Patienten unter Biologika-Therapie erhöhte pH-Werte im Vergleich zu den klassischen Therapien (Cyclosporin und MTX) aufweisen. Es ist also möglich, dass Biologika die Hautfunktion bei Pv und aD beeinflussen. In Zukunft könnte die Hautfunktionsanalyse als leicht durchführbares und nicht-invasives Messinstrument im Therapiemonitoring, sowie im Rahmen der Prävention bei den chronisch-entzündlichen Hautkrankheiten eingesetzt werden, vorwiegend dann, wenn Systemtherapien zum Einsatz kommen. Die gewonnenen Erkenntnisse der vorliegenden Arbeit können dazu genutzt werden, die Hautbarrierestörung bei den Erkrankungen aD und Pv weiter zu untersuchen.

f. Zusammenfassung

In der vorliegenden prospektiven, kontrollierten, klinischen Querschnittstudie werden Patienten mit aD und Pv untersucht und mit einer gesunden Kontrollgruppe verglichen. Die klinische Ausprägung einer Hautbarrierestörung bei beiden Erkrankungen sollte mithilfe der Hautfunktionsanalyse der unbefallenen Haut untersucht werden. Es sollten weiterhin die objektive sowie die subjektive Krankheitslast mittels validierter klinischer Scores und Fragebogen erhoben und in einen Zusammenhang mit den Ergebnissen der Hautfunktionsanalyse gestellt werden. In der vorliegenden Studie wurden Daten von insgesamt 85 Teilnehmern, davon 33 mit aD und 17 mit Pv, sowie 35 hautgesunde Kontrollen ausgewertet.

Patienten mit aD weisen sowohl im Vergleich zu Kontrollen als auch zu Patienten mit Pv einen erhöhten TEWL auf. Weiterhin zeigte sich eine reduzierte SC-Hydratation im Vergleich zwischen aD und Kontrollen, sowie aD und Pv. Zwischen Patienten mit Pv und Kontrollen zeigte sich im TEWL und der SC-Hydratation kein statistisch signifikanter Unterschied. Es war jedoch ein Trend zu erkennen mit einem niedrigeren Median im TEWL bei Pv im Vergleich zu Kontrollen. Diese Beobachtung ist nach unserem Wissen neu und noch nicht in der Literatur beschrieben. Die Ergebnisse der Hautfunktionsanalyse sprechen für Unterschiede in der Hautfunktion der unbefallenen Haut zwischen aD und Pv, die anhand höherer Fallzahlen weiter untersucht werden sollten. In der Subgruppenanalyse zeigten sich interessante Ergebnisse zwischen Patienten unter und ohne Systemtherapie. Ein höherer TEWL und eine niedrigere SC-Hydratation unter Systemtherapie mit Dupilumab bei aD im Vergleich zu keiner Systemtherapie könnten auf eine negative Beeinflussung der Hautfunktion unter Dupilumab hinweisen. Dies ist insofern vorstellbar, da Dupilumab klinisch zu einer trockenen Haut führen kann. Die Untersuchung des Sebum-Gehaltes zeigte einen auffallend niedrigeren Sebum-Gehalt bei Patienten unter Dupilumab im Vergleich zu keiner Systemtherapie. Aufgrund der kleinen Fallzahl mit vier Patienten müssen diese Daten vorsichtig interpretiert und mit weiteren Untersuchungen bestätigt werden. Es fehlen aktuell präzise Untersuchungen, die den Einfluss von Dupilumab auf die Hautfunktion untersuchen. Eine Korrelation für den SCORAD mit den Parametern TEWL, SC-Hydratation und pH-Wert der unbefallenen Haut bei aD spricht für einen Zusammenhang zwischen der klinischen Krankheitsschwere und einer bestehenden Barrierestörung in der klinisch erscheinungsfreien Haut. Eine hier untersuchte positive Korrelation für den SCORAD mit dem pH-Wert bei Dupilumab-Therapie könnte

ebenfalls auf eine Beeinflussung der Hautfunktion unter Dupilumab hinweisen. In der Literatur finden sich nach bestem Wissen keine Untersuchungen der Hautfunktion unter Dupilumab-Therapie, sodass hier ein interessanter Ansatz für weitere Forschung gegeben ist. Für das Kollektiv der Patienten mit Pv konnten gerade in den Subgruppen mit Systemtherapien interessante Ergebnisse erzielt werden. Unter Biologika-Therapie korreliert ein niedriger pH-Wert mit einer guten Schlafqualität und einem guten Hautzustand. Im Gesamt-Kollektiv der Pv hingegen geht ein guter Hautzustand mit einem hohen pH-Wert einher. Mehrere Messzeitpunkte vor und während der Therapie, sowie höhere Fallzahlen könnten differenziertere Ergebnisse bezüglich der Beeinflussung der Hautfunktion unter Systemtherapien bei der Pv erzielen. Patienten mit aD und Pv leiden unter einem ähnlich starken Juckreiz, einer vergleichbar starken Einschränkung ihrer allgemeinen und auf den Hautzustand bezogenen Lebensqualität, sowie ihrer Schlafqualität. Insbesondere die Angaben der Patienten zu der Stärke ihres Juckreizes sind interessant, da die Pv historisch als nicht-juckende Dermatose galt. Die vorliegende Untersuchung zeigt, dass Patienten mit Pv ihren Juckreiz sogar als gleich stark wie Patienten mit aD empfinden. Die wesentlich mildere Bewertung des Juckreizes unter Systemtherapie bei Pv verglichen zu keiner Systemtherapie und eine damit verbundene bessere Bewertung der eigenen Lebensqualität und des Schlafes, verdeutlicht die Relevanz des Juckreizes für die Pv. Patienten unter und ohne Systemtherapie bewerteten ihren Hautzustand hingegen ähnlich. Die deutlich positivere Bewertung der Lebensqualität unter Systemtherapie könnte mitunter maßgeblich von der Linderung des Juckreizes unter dieser abhängen. In Zusammenschau mit der Erhebung objektiver klinischer Scores und Patientenberichteter Outcomes besitzt die Hautfunktionsanalyse das Potential im Therapiemonitoring und in der Prävention bei der aD und der Pv künftig eingesetzt zu werden. Aufgrund der steigenden Prävalenz der beiden Erkrankungen und der noch fehlenden Möglichkeit zur kurativen Therapie, sollte es daher eine wichtige Aufgabe sein, eine Hautbarrierestörung frühzeitig zu diagnostizieren und präventiv gegen diese vorgehen zu können.

Literaturverzeichnis

1. Plötz SG, Wiesender M, Todorova A, Ring J. What is new in atopic dermatitis/eczema? *Expert Opin Emerg Drugs*. 2014 Dec;19(4):441-58.
2. Werfel T., Heratizadeh, A., Aberer, W. et al., S2k-Leitlinie Neurodermitis (atopisches Ekzem, atopische Dermatitis) *Allergo J* (2016) 25: 36.
3. Simpson EL, Bieber T, Eckert L, Wu R, Ardeleanu M, Graham NM, Pirozzi G, Mastey V, Patient burden of moderate to severe atopic dermatitis (AD): Insights from a phase 2b clinicaltrial of dupilumab in adults. *J Am Acad Dermatol*. 2016 Mar;74(3):491-8.
4. Kowalska-Olędzka E, Czarnecka M, Baran A. Epidemiology of atopic dermatitis in Europe. *J Drug Assess*. Januar 2019;8(1):126–8.
5. Baum S, Porat S, Lyakhovitsky A, Astman N, Barzilai A. Adult Atopic Dermatitis in Hospitalized Patients: Comparison between Those with Childhood-Onset and Late-Onset Disease. *Dermatology*. 2019 Jun 21:1-7.
6. Kapila S, Hong E, Fischer G. Kapila S, Hong E, Fischer G. comparative study of childhood psoriasis and atopic dermatitis and greater understanding of the overlapping condition, psoriasis-dermatitis. *Australas J Dermatol*. 2012 May;53(2):98-105.
7. Siegfried EC, Hebert AA. Diagnosis of Atopic Dermatitis: Mimics, Overlaps, and Complications. *J Clin Med*. 2015 May 6;4(5):884-917.
8. Horimukai K, Morita K, Narita M, Kondo M, Kabashima S, Inoue E, Sasaki T, Niizeki H, Saito H, Matsumoto K, Ohya Y. Transepidermal water loss measurement during infancy can predict the subsequent development of atopic dermatitis regardless of filaggrin mutations. *Allergol Int*. 2016 Jan;65(1):103-8.
9. Kelleher M, Dunn-Galvin A, Hourihane JO, Murray D, Campbell LE, McLean WH, Irvine AD. Skin barrier dysfunction measured by transepidermal water loss at 2 days and 2 months predates and predicts atopic dermatitis at 1 year. *J Allergy Clin Immunol*. 2015 Apr;135(4):930-5.
10. Roskos KV, Guy RH. Assessment of skin barrier function using transepidermal water loss: effect of age. *Pharm Res*. 1989 Nov;6(11):949-53.
11. Werfel T, Wollenberg A, Pumnea T, Heratizadeh A. Neues in der Systemtherapie der atopischen Dermatitis. *Hautarzt*. März 2018;69(3):217–24.
12. Biedermann T. Dissecting the role of infections in atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol*. 2006;86(2):99-109.

13. PY SD and O. Sun D, Ong PY. Infectious Complications in Atopic Dermatitis. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2017 Feb;37(1):75-93.
14. Akdis CA, Akdis M, Bieber T, Bindslev-Jensen C, Boguniewicz M, Eigenmann P, Hamid Q, Kapp A, Leung DY, Lipozencic J, Luger TA, Muraro A, Novak N, Platts-Mills TA, Rosenwasser L, Scheynius A, Simons FE, Spergel J, Turjanmaa K, Wahn U, Weidinger S, Werfel T, Zuberbier T; Diagnosis and treatment of atopic dermatitis in children and adults: European Academy of Allergology and Clinical Immunology/American Academy of Allergy, Asthma and Immunology/PRACTALL Consensus Report. *Allergy.* 2006 Aug;61(8):969-87.
15. Martel BC, Litman T, Hald A, Norsgaard H, Lovato P, Dyring-Andersen B, Skov L, Thestrup-Pedersen K, Skov S, Skak K, Poulsen LK. Distinct molecular signatures of mild extrinsic and intrinsic atopic dermatitis. *Exp Dermatol.* 2016 Jun;25(6):453-9. *Exp Dermatol.*
16. Tang TS, Bieber T, Williams HC. Does „autoreactivity“ play a role in atopic dermatitis? *J Allergy Clin Immunol.* 2012 May;129(5):1209-1215.e2.
17. Roesner LM, Heratizadeh A, Wieschowski S, Mittermann I, Valenta R, Eiz-Vesper B, Hennig C, Hansen G, Falk CS, Werfel T. α -NAC-Specific Autoreactive CD8+ T Cells in Atopic Dermatitis Are of an Effector Memory Type and Secrete IL-4 and IFN- γ . *J Immunol.* 2016 Apr 15;196(8):3245-52.
18. Czarnowicki T, He H, Krueger JG, Guttman-Yassky E. Atopic dermatitis endotypes and implications for targeted therapeutics. *J Allergy Clin Immunol.* 2019 Jan;143(1):1-11.
19. Fivenson D. Fivenson D, Arnold RJ, Kaniecki DJ, Cohen JL, Frech F, Finlay AY. The effect of atopic dermatitis on total burden of illness and quality of life on adults and children in a large managed care organization. *J Manag Care Pharm.* 2002 Sep-Oct;8(5):333-42.
20. Mortz CG, Andersen KE, Dellgren C, Barington T, Bindslev-Jensen C. Atopic dermatitis from adolescence to adulthood in the TOACS cohort: prevalence, persistence and comorbidities. *Allergy.* 2015 Jul;70(7):836-45.
21. Schmitt J, Romanos M, Pfennig A, Leopold K, Meurer M. Psychiatric comorbidity in adult eczema. *Br J Dermatol.* 2009 Oct;161(4):878-83.
22. Deckert S, Kopkow C, Schmitt J. Nonallergic comorbidities of atopic eczema: an overview of systematic reviews. *Allergy.* 2014 Jan;69(1):37-45.
23. Kaaz K, Szepietowski JC, Matusiak Ł. Influence of Itch and Pain on Sleep Quality in Atopic Dermatitis and Psoriasis. *Acta Derm Venereol.* 2019 Feb 1;99(2):175-180.

24. Carroll CL, Balkrishnan R, Feldman SR, Fleischer AB Jr, Manuel JC. The burden of atopic dermatitis: impact on the patient, family, and society. *Pediatr Dermatol*. 2005 May-Jun;22(3):192-9.
25. Williams H, Robertson C, Stewart A, Ait-Khaled N, Anabwani G, Anderson R, Asher I, Beasley R, Björkstén B, Burr M, Clayton T, Crane J, Ellwood P, Keil U, Lai C, Mallol J, Martinez F, Mitchell E, Montefort S, Pearce N, Shah J, Sibbald B, Strachan D, von Mutius E, Weiland SK. Worldwide variations in the prevalence of symptoms of atopic eczema in the International Study of Asthma and Allergies in Childhood. *J Allergy Clin Immunol*. 1999 Jan;103(1 Pt 1):125-38.
26. Silverberg JI. Public Health Burden and Epidemiology of Atopic Dermatitis. *Dermatol Clin*. 2017 Jul;35(3):283-289.
27. Sacotte R, Silverberg JI. Epidemiology of adult atopic dermatitis. *Clin Dermatol*. 2018 Sep - Oct;36(5):595-605.
28. Kim BE, Howell MD, Guttman E, Gilleaudeau PM, Cardinale IR, Boguniewicz M. TNF- α Downregulates Filaggrin and Loricrin through c-Jun N-terminal Kinase: Role for TNF- α Antagonists to Improve Skin Barrier. *J Invest Dermatol*. Juni 2011;131(6):1272–9.
29. Al-Shobaili HA, Ahmed AA, Alnomair N, Alobead ZA, Rasheed Z. Molecular Genetic of Atopic dermatitis: An Update. *Int J Health Sci (Qassim)*. 2016 Jan;10(1):96-120.
30. Ring J, Möhrenschrager M, Weidinger S. Molecular genetics of atopic eczema. *Chem Immunol Allergy*. 2012;96:24-29.
31. Thomsen SF, Elmoose C, Szecsi PB, Stender S, Kyvik KO, Backer V, Thyssen JP. Filaggrin gene loss-of-function mutations explain discordance of atopic dermatitis within dizygotic twin pairs. *Int J Dermatol*. 2016 Dec;55(12):1341-1344.
32. Liang Y, Chang C, Lu Q. The Genetics and Epigenetics of Atopic Dermatitis-Filaggrin and Other Polymorphisms. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2016 Dec;51(3):315-328.
33. Weidinger S, Novak N. Atopic dermatitis. *Lancet*. 2016 Mar 12;387(10023):1109-1122.
34. Grobe W, Bieber T, Novak N. Pathophysiology of atopic dermatitis. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2019 Apr;17(4):433-440.
35. G. Plewig et al. Braun-Falco's Dermatologie, Venerologie und Allergologie [E-Book]. Berlin, Heidelberg: Springer Reference Medizin. Springer; 2018 DOI:10.1007/978-3-662-49546-9_39-1.
36. Roduit C, Frei R, Depner M, Karvonen A, Renz H, Braun-Fahrländer C, Schmausser-Hechfellner E, Pekkanen J, Dalphin JC, von Mutius E, Lauener R and the PASTURE study

- group Hyvärinen A, Kirjavainen P, Remes S, Roponen M, Dalphin M, Kaulek V, Ege M, Genuneit J, Illi S, Kabesch M, Schaub B, Pfefferle P, and Doekes G, Phenotypes of Atopic Dermatitis Depending on the Timing of Onset and Progression in Childhood. *JAMA Pediatr.* 2017 Jul; 171(7): 655–662.
37. Ruff SMD, Engebretsen KA, Zachariae C, Johansen JD, Silverberg JI, Egeberg A, Thyssen JP. The association between atopic dermatitis and hand eczema: a systematic review and meta-analysis. *Br J Dermatol.* 2018 Apr;178(4):879-888.
38. Schmitt J, Abraham S, Trautmann F, Stephan V, Fölster-Holst R, Homey B, Bieber T, Novak N, Sticherling M, Augustin M, Kleinheinz A, Elsner P, Weidinger S, Werfel T. Einsatz und Wirksamkeit von Systemtherapien bei Erwachsenen mit schwerer Neurodermitis: Erste Ergebnisse des deutschen Neurodermitis-Registers TREATgermany. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2017 Jan;15(1):49-60.
39. Lancrajan C, Bumbacea R, Giurcaneanu C. Erythrodermic atopic dermatitis with late onset—case presentation. *J Med Life.* 2010 Feb 15; 3(1): 80–83.
40. Chiesa Fuxench ZC. Atopic Dermatitis: Disease Background and Risk Factors. *Adv Exp Med Biol.* 2017;1027:11-19.
41. Asher MI, Montefort S, Björkstén B, Lai CK, Strachan DP, Weiland SK, Williams H; ISAAC Phase Three Study Group. Worldwide time trends in the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and eczema in childhood: ISAAC Phases One and Three repeat multicountry cross-sectional surveys. *Lancet.* 2006 Aug 26;368(9537):733-43.
42. Hanifin JM, Rajka G. Diagnostic features of atopic dermatitis. *Acta Derm-Venereol.* 53 1980: 44-47.
43. Williams HC, Burney PG, Pembroke AC, Hay RJ. Validation of the U.K. diagnostic criteria for atopic dermatitis in a population setting. U.K. Diagnostic Criteria for Atopic Dermatitis Working Party. *Br J Dermatol.* 1996 Jul;135(1):12-7.
44. Vakharia PP, Chopra R, Silverberg JI. Systematic Review of Diagnostic Criteria Used in Atopic Dermatitis Randomized Controlled Trials. *Am J Clin Dermatol.* 2018 Feb;19(1):15-22.
45. European Task Force on Atopic Dermatitis. Severity Scoring of Atopic Dermatitis: The SCORAD Index. Consensus Report of the European Task Force on Atopic Dermatitis. *Dermatology* 1993;186:23-31.
46. Mattei PL, Corey KC, Kimball AB. Psoriasis Area Severity Index (PASI) and the Dermatology Life Quality Index (DLQI): the correlation between disease severity and

- psychological burden in patients treated with biological therapies. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2014 Mar;28(3):333-7.
47. Shikiar R, Bresnahan BW, Stone SP, Thompson C, Koo J, Revicki DA. Validity and reliability of patient reported outcomes used in psoriasis: results from two randomized clinical trials. *Health Qual Life Outcomes.* 2003 Oct 8;1:53.
48. Mortz CG, Brockow K, Bindslev-Jensen C, Broesby-Olsen S. It looks like childhood eczema but is it? *Clin Exp Allergy.* 2019 Jun;49(6):744-753.
49. Barrett M, Luu M. Differential Diagnosis of Atopic Dermatitis. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2017 Feb;37(1):11-34.
50. Kouwenhoven TA, Bronckers IMGJ, van de Kerkhof PCM, Kamsteeg M, Seyger MMB. Psoriasis dermatitis: an overlap condition of psoriasis and atopic dermatitis in children. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2019 Feb;33(2):e74-e76.
51. Guttman-Yassky E, Krueger JG. Atopic dermatitis and psoriasis: two different immune diseases or one spectrum? *Curr Opin Immunol.* 2017 Oct;48:68-73.
52. Barrett A, Hahn-Pedersen J, Kragh N, Evans E, Gnanasakthy A. Patient-Reported Outcome Measures in Atopic Dermatitis and Chronic Hand Eczema in Adults. *Patient.* 2019 Jul 4.
53. Diepgen TL. Occupational skin diseases. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2012 May;10(5):297-313; quiz 314-5.
54. Silverberg NB. Atopic dermatitis prevention and treatment. *Cutis.* 2017 Sep;100(3):173;177;192..6.
55. Breternitz M, Kowatzki D, Langenauer M, Elsner P, Fluhr JW. Placebo-controlled, double-blind, randomized, prospective study of a glycerol-based emollient on eczematous skin in atopic dermatitis: biophysical and clinical evaluation. *Skin Pharmacol Physiol.* 2008;21(1):39-45.
56. Grimalt R, Mengeaud V, Cambazard F; Study Investigators' Group. The steroid-sparing effect of an emollient therapy in infants with atopic dermatitis: a randomized controlled study. *Dermatol Basel Switz.* 2007;214(1):61-7.
57. Msika P, De Belilovsky C, Piccardi N, Chebassier N, Baudouin C, Chadoutaud B. New emollient with topical corticosteroid-sparing effect in treatment of childhood atopic dermatitis: SCORAD and quality of life improvement. *Pediatr Dermatol.* 2008 Nov-Dec;25(6):606-12.

58. Tan WP, Suresh S, Tey HL, Chiam LY, Goon AT. A randomized double-blind controlled trial to compare a triclosan-containing emollient with vehicle for the treatment of atopic dermatitis. *Clin Exp Dermatol*. 2010 Jun;35(4):e109-12.
59. Eichenfield LF, Tom WL, Berger TG, Krol A, Paller AS, Schwarzenberger K, Bergman JN, Chamlin SL, Cohen DE, Cooper KD, Cordoro KM, Davis DM, Feldman SR, Hanifin JM, Margolis DJ, Silverman RA, Simpson EL, Williams HC, Elmets CA, Block J, Harrod CG, Smith Begolka W, Sidbury R. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: section 2. Management and treatment of atopic dermatitis with topical therapies. *J Am Acad Dermatol*. 2014 Jul;71(1):116-32.
60. Niedner R. Topical corticosteroids versus topical inhibitors of calcineurin. *Hautarzt*. 2003 Apr;54(4):338-41.
61. Frankel HC, Qureshi AA. Comparative effectiveness of topical calcineurin inhibitors in adult patients with atopic dermatitis. *Am J Clin Dermatol*. 2012 Apr 1;13(2):113-23.
62. Breneman D, Fleischer AB Jr, Abramovits W, Zeichner J, Gold MH, Kirsner RS, Shull TF, Crowe AW, Jaracz E, Hanifin JM; Tacrolimus Ointment Study Group. Intermittent therapy for flare prevention and long-term disease control in stabilized atopic dermatitis: a randomized comparison of 3-times-weekly applications of tacrolimus ointment versus vehicle. *J Am Acad Dermatol*. 2008 Jun;58(6):990-9.
63. Breuer K, Werfel T, Kapp A. Safety and efficacy of topical calcineurin inhibitors in the treatment of childhood atopic dermatitis. *Am J Clin Dermatol*. 2005;6(2):65-77.
64. Hoare C, Li Wan Po A, Williams H. Systematic review of treatments for atopic eczema. *Health Technol Assess*. 2000;4(37):1-191.
65. Simpson EL, Bruin-Weller M, Flohr C, Ardern-Jones MR, Barbarot S, Deleuran M, Bieber T, Vestergaard C, Brown SJ, Cork MJ, Drucker AM, Eichenfield LF, Foelster-Holst R, Guttman-Yassky E, Nosbaum A, Reynolds NJ, Silverberg JI, Schmitt J, Seyger MMB, Spuls PI, Stalder JF, Su JC, Takaoka R, Traidl-Hoffmann C, Thyssen JP, van der Schaft J, Wollenberg A, Irvine AD, Paller AS. When does atopic dermatitis warrant systemic therapy? Recommendations from an expert panel of the International Eczema Council. *J Am Acad Dermatol*. 2017 Oct;77(4):623-633.
66. Wollenberg A, Oranje A, Deleuran M, Simon D, Szalai Z, Kunz B, Svensson A, Barbarot S, von Kobyletzki L, Taieb A, de Bruin-Weller M, Werfel T, Trzeciak M, Vestergaard C, Ring J, Darsow U; European Task Force on Atopic Dermatitis/EADV Eczema Task Force. ETFAD/EADV Eczema task force 2015 position paper on diagnosis and treatment of

atopicdermatitis in adult and paediatric patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2016 May;30(5):729-47.

67. Blauvelt A, de Bruin-Weller M, Gooderham M, Cather JC, Weisman J, Pariser D, Simpson EL, Papp KA, Hong HC, Rubel D, Foley P, Prens E, Griffiths CEM, Etoh T, Pinto PH, Pujol RM, Szepietowski JC, Ettl K, Kemény L, Zhu X, Akinlade B, Hulstsch T, Mastey V, Gadkari A, Eckert L, Amin N, Graham NMH, Pirozzi G, Stahl N, Yancopoulos GD, Shumel B. Long-term management of moderate-to-severe atopic dermatitis with dupilumab and concomitant topical corticosteroids (LIBERTY AD CHRONOS): a 1-year, randomised, double-blinded, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2017 Jun 10;389(10086):2287-2303.

68. Kraft M, Worm M. Dupilumab in the treatment of moderate-to-severe atopic dermatitis. *Expert Rev Clin Immunol*. 2017 Apr;13(4):301-310.

69. Chang HY, Nadeau KC. IL-4R α Inhibitor for Atopic Disease. *Cell*. 2017 Jul 13;170(2):222.

70. Finlay AY, Khan GK. „The Dermatology Life Quality Index: A simple practical measure for routine clinical use“. British Association of Dermatologists Annual Meeting, Oxford, July 1993. *British Journal of Dermatology*, 1993; 129 (Suppl 42): 27.

71. Schmitt J, Langan S, Deckert S, Svensson A, von Kobyletzki L, Thomas K, Spuls P; Harmonising Outcome Measures for Atopic Dermatitis (HOME) Initiative. Assessment of clinical signs of atopic dermatitis: a systematic review and recommendation. *J Allergy Clin Immunol*. 2013 Dec;132(6):1337-47.

72. Oranje AP, Stalder JF, Taïeb A, Tasset C, de Longueville M. Scoring of atopic dermatitis by SCORAD using a training atlas by investigators from different disciplines. ETAC Study Group. *Early Treatment of the Atopic Child. Pediatr Allergy Immunol*. 1997 Feb;8(1):28-34.

73. Božek A, Reich A. Assessment of Intra- and Inter-Rater Reliability of Three Methods for Measuring Atopic Dermatitis Severity: EASI, Objective SCORAD, and IGA. *Dermatology*. 2017;233(1):16-22.

74. Celakovská J, Bukač J. Celakovská J, Bukač J. The severity of atopic dermatitis evaluated with the SCORAD index and the occurrence of bronchial asthma and rhinitis, and the duration of atopic dermatitis. *Allergy Rhinol (Providence)*. 2016 Spring;7(1):8-13.

75. Chopra R, Vakharia PP, Sacotte R, Patel N, Immaneni S, White T, Kantor R, Hsu DY, Silverberg JI. Severity strata for Eczema Area and Severity Index (EASI), modified EASI, Scoring Atopic Dermatitis (SCORAD), objective SCORAD, Atopic Dermatitis Severity Index and body surface area in adolescents and adults with atopic dermatitis. *Br J Dermatol*. 2017 Nov;177(5):1316-1321.

76. Gooderham MJ, Bissonnette R, Grewal P, Lansang P, Papp KA, Hong CH. Approach to the Assessment and Management of Adult Patients With Atopic Dermatitis: A Consensus Document. Section II: Tools for Assessing the Severity of Atopic Dermatitis. *J Cutan Med Surg*. 2018 Nov/Dec;22(1_suppl):10S-16S.
77. Finlay AY. The burden of skin disease: quality of life, economic aspects and social issues. *Clin Med (Lond)*. 2009 Dec;9(6):592-4.
78. Townshend AP, Chen CM, Williams HC. How prominent are patient-reported outcomes in clinical trials of dermatological treatments? *Br J Dermatol*. 2008 Nov;159(5):1152-9.
79. Silverberg JI, Margolis DJ, Boguniewicz M, Fonacier L, Grayson MH, Ong PY, Fuxench ZC, Simpson EL. Validation of five patient-reported outcomes for atopic dermatitis severity in adults. *Br J Dermatol*. 2019 Apr 10. *Br J Dermatol*.
80. Centre of Evidence Based Dermatology, Nottingham, United Kingdom. Harmonising Outcome Measures for Eczema (HOME). [Internet]. [zitiert am 22.07.2019]. URL:<http://www.homeforeczema.org/index.aspx>.
81. Pfliederer B, Fritz F, Osada N, Chen S, Ständer S. Assessment of Quality of Life in Chronic Pruritus: Relationship Between ItchyQoL and Dermatological Life Quality Index in 1,150 Patients. *Acta Derm Venereol*. 2018;98(1):142–3.
82. Krause K, Kessler B, Weller K, Veidt J, Chen SC, Martus P, Church MK, Metz M, Maurer M. German version of ItchyQoL: validation and initial clinical findings. *Acta Derm Venereol*. 2013 Sep 4;93(5):562-8.
83. Menter A. Psoriasis and psoriatic arthritis overview. *Am J Manag Care*. 2016 Jun;22(8 Suppl):s216-24.
84. Rapp SR, Feldman SR, Exum ML, Fleischer AB Jr, Reboussin DM. Psoriasis causes as much disability as other major medical diseases. *J Am Acad Dermatol*. 1999 Sep;41(3 Pt 1):401-7.
85. Gelfand JM, Troxel AB, Lewis JD, Kurd SK, Shin DB, Wang X, Margolis DJ, Strom BL. The risk of mortality in patients with psoriasis: results from a population-based study. *Arch Dermatol*. 2007 Dec;143(12):1493-9.
86. Takeshita J, Grewal S, Langan SM, Mehta NN, Ogdie A, Van Voorhees AS, Gelfand JM. Psoriasis and comorbid diseases: Epidemiology. *J Am Acad Dermatol*. 2017 Mar;76(3):377-390.
87. Deutsche dermatologische Gesellschaft. Langfassung der Leitlinie „Therapie der Psoriasis vulgaris“. Dez. 2017. [Internet]. [zitiert am 22.07.2019]. URL:

https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/013-001l_S3_Therapie_Psoriasis-vulgaris_2017-12.pdf.

88. Korman NJ. Management of psoriasis as a systemic disease: What is the evidence? *Br J Dermatol*. 2019 Jun 21.
89. Kim J, Krueger JG. The immunopathogenesis of psoriasis. *Dermatol Clin*. 2015 Jan;33(1):13-23.
90. Schäkel K, Schön MP, Ghoreschi K. Pathogenese der Psoriasis. *Hautarzt*. 2016 Jun;67(6):422-31.
91. von Csiky-Sessoms S, Lebwohl M. What's New in Psoriasis. *Dermatol Clin*. 2019 Apr;37(2):129-136.
92. Kofoed K, Skov L, Zachariae C. New drugs and treatment targets in psoriasis. *Acta Derm Venereol*. 2015 Feb;95(2):133-9.
93. Gisondi P, Geat D, Pizzolato M, Girolomoni G. State of the art and pharmacological pipeline of biologics for chronic plaque psoriasis. *Curr Opin Pharmacol*. 2019 Jun; 46:90-99.
94. Rendon A, Schäkel K. Psoriasis Pathogenesis and Treatment. *Int J Mol Sci*. 2019 Mar 23;20(6).
95. Parisi R, Symmons DP, Griffiths CE, Ashcroft DM; Identification and Management of Psoriasis and Associated Comorbidity (IMPACT) project team. Global epidemiology of psoriasis: a systematic review of incidence and prevalence. *J Invest Dermatol*. 2013 Feb;133(2):377-85.
96. Augustin M, Reich K, Glaeske G, Schaefer I, Radtke M. Co-morbidity and age-related prevalence of psoriasis: Analysis of health insurance data in Germany. *Acta Derm Venereol*. 2010 Mar;90(2):147-51.
97. Harden JL, Krueger JG, Bowcock AM. The immunogenetics of Psoriasis: A comprehensive review. *J Autoimmun*. 2015 Nov;64:66-73.
98. Bowcock AM. The genetics of psoriasis and autoimmunity. *Annu Rev Genomics Hum Genet*. 2005;6:93-122.
99. Gunter NV, Yap BJM, Chua CLL, Yap WH. Combining Understanding of Immunological Mechanisms and Genetic Variants Toward Development of Personalized Medicine for Psoriasis Patients. *Front Genet*. 2019 May 3;10:395.
100. Mahil SK, Capon F, Barker JN. Genetics of psoriasis. *Dermatol Clin*. 2015 Jan;33(1):1-11.

101. Lebwohl M, Strober B, Menter A, Gordon K, Weglowska J, Puig L, Papp K, Spelman L, Toth D, Kerdel F, Armstrong AW, Stingl G, Kimball AB, Bachelez H, Wu JJ, Crowley J, Langley RG, Blicharski T, Paul C, Lacour JP, Tying S, Kircik L, Chimenti S, Callis Duffin K, Bagel J, Koo J, Aras G, Li J, Song W, Milmont CE, Shi Y, Erondur N, Klekotka P, Kotzin B, Nirula A. Phase 3 Studies Comparing Brodalumab with Ustekinumab in Psoriasis. *N Engl J Med*. 2015 Oct;373(14):1318-28.
102. Arakawa A, Siewert K, Stöhr J, Besgen P, Kim SM, Rühl G, Nickel J, Vollmer S, Thomas P, Krebs S, Pinkert S, Spannagl M, Held K, Kammerbauer C, Besch R, Dornmair K, Prinz JC. Melanocyte antigen triggers autoimmunity in human psoriasis. *J Exp Med*. 2015 Dec 14;212(13):2203-12.
103. Di Cesare A, Di Meglio P, Nestle FO. Di Cesare A, Di Meglio P, Nestle FO. The IL-23/Th17 axis in the immunopathogenesis of psoriasis. *J Invest Dermatol*. 2009 Jun;129(6):1339-50.
104. Lowes MA, Kikuchi T, Fuentes-Duculan J, Cardinale I, Zaba LC, Haider AS, Bowman EP, Krueger JG. Psoriasis vulgaris lesions contain discrete populations of Th1 and Th17 T cells. *J Invest Dermatol*. 2008 May;128(5):1207-11.
105. Lynde CW, Poulin Y, Vender R, Bourcier M, Khalil S. Interleukin 17A: toward a new understanding of psoriasis pathogenesis. *J Am Acad Dermatol*. 2014 Jul;71(1):141-50.
106. Brandon A, Mufti A, Gary Sibbald R. Diagnosis and Management of Cutaneous Psoriasis: A Review. *Adv Skin Wound Care*. 2019 Feb;32(2):58-69.
107. Martin ML, Gordon K, Pinto L, Bushnell DM, Chau D, Viswanathan HN. The experience of pain and redness in patients with moderate to severe plaque psoriasis. *J Dermatolog Treat*. 2015 Oct;26(5):401-5.
108. Skoie IM, Dalen I, Ternowitz T, Jonsson G, Kvivik I, Norheim K, Omdal R. Fatigue in psoriasis: a controlled study. *Br J Dermatol*. 2017 Aug;177(2):505-512.
109. Krajewska-Włodarczyk M, Owczarczyk-Saczonek A, Placek W. Sleep disorders in patients with psoriatic arthritis and psoriasis. *Reumatologia*. 2018;56(5):301-306.
110. Sabat R, Schön MP, Schäkel K. Psoriasis. *Hautarzt*. 2016 Jun;67(6):420-1.
111. Altmeyer P. Dermatologische Differenzialdiagnose. Der Weg zur klinischen Diagnose. Heidelberg: Springer Medizin Verlag; 2007.
112. Ferreli C, Pinna AL, Pilloni L, Tomasini CF, Rongioletti F. Histopathological aspects of psoriasis and its uncommon variants. *G Ital Dermatol Venereol*. 2018 Apr;153(2):173-184.
113. Menter A, Gottlieb A, Feldman SR, Van Voorhees AS, Leonardi CL, Gordon KB, Lebwohl M, Koo JY, Elmets CA, Korman NJ, Beutner KR, Bhushan R. of care for the management of

psoriasis and psoriatic arthritis: Section 1. Overview of psoriasis and guidelines of care for the treatment of psoriasis with biologics. *J Am Acad Dermatol*. 2008 May;58(5):826-50.

114. Duale Reihe Dermatologie [E-Book]. 8. vollständig überarbeitete Auflage. Stuttgart: Thieme; 2016. DOI:10.1055/b-003-129293.

115. Navarini AA, Burden AD, Capon F, Mrowietz U, Puig L, Köks S, Kingo K, Smith C, Barker JN; ERASPEN Network. European consensus statement on phenotypes of pustular psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV*. November 2017;31(11):1792–9.

116. Ryan C, Sadlier M, De Vol E, Patel M, Lloyd AA, Day A, Lally A, Kirby B, Menter A. Genital psoriasis is associated with significant impairment in quality of life and sexual functioning. *J Am Acad Dermatol*. 2015 Jun;72(6):978-83.

117. Lebwohl MG, Bachelez H, Barker J, Girolomoni G, Kavanaugh A, Langley RG, Paul CF, Puig L, Reich K, van de Kerkhof PC. Patient perspectives in the management of psoriasis: results from the population-based Multinational Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis Survey. *J Am Acad Dermatol*. 2014 May;70(5):871-81.e1-30.

118. Martin G, Young M, Aldredge L. Recommendations for Initiating Systemic Therapy in Patients with Psoriasis. *J Clin Aesthet Dermatol*. 2019 Apr;12(4):13-26.

119. Mrowietz U, Staubach-Renz P, Pinter A (2019) Psoriasis-management 2019 – Leidensdruck erkennen und mindern. © CME-Verlag 2019 |.

120. Gordon KB, Strober B, Lebwohl M, Augustin M, Blauvelt A, Poulin Y, Papp KA, Sofen H, Puig L, Foley P, Ohtsuki M, Flack M, Geng Z, Gu Y, Valdes JM, Thompson EH, Bachelez H. Efficacy and safety of risankizumab in moderate-to-severe plaque psoriasis (UltIMMa-1 and UltIMMa-2): results from two double-blind, randomised, placebo-controlled and ustekinumab-controlled phase 3 trials. *Lancet*. 2018 Aug 25;392(10148):650-661.

121. Augustin M, Eissing L, Langenbruch A, Enk A, Luger T, Maaßen D, Mrowietz U, Reich K, Reusch M, Strömer K, Thaçi D, von Kiedrowski R, Radtke MA. The German National Program on Psoriasis Health Care 2005-2015: results and experiences. *Arch Dermatol Res*. 2016 Aug;308(6):389-400.

122. Fluhr JW, Cavallotti C, Berardesca E. Emollients, moisturizers, and keratolytic agents in psoriasis. *Clin Dermatol*. 2008 Jul-Aug;26(4):380-6.

123. Luger T, Seite S, Humbert P, Krutmann J, Triller R, Dréno B. Recommendations for adjunctive basic skin care in patients with psoriasis. *Eur J Dermatol*. 2014 Mar-Apr;24(2):194-200.

124. Pan M, Heinecke G, Bernardo S, Tsui C, Levitt J. Urea: a comprehensive review of the clinical literature. *Dermatol Online J*. 2013 Nov 15;19(11):20392.
125. Zhang P, Wu MX. A clinical review of phototherapy for psoriasis. *Lasers Med Sci*. 2018 Jan;33(1):173-180.
126. Nast A, Reytan N, Rosumeck S, Erdmann R, Rzany B. Low prescription rate for systemic treatments in the management of severe psoriasis vulgaris and psoriatic arthritis in dermatological practices in Berlin and Brandenburg, Germany: results from a patient registry. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2008 Nov;22(11):1337-42. .
127. Puig L, López-Ferrer A. Biosimilars for the treatment of psoriasis. *Expert Opin Biol Ther*. 2019 Jul 1:1-8.
128. Strober BE, Armour K, Romiti R, Smith C, Tebbey PW, Menter A, Leonardi C. Biopharmaceuticals and biosimilars in psoriasis: what the dermatologist needs to know. *J Am Acad Dermatol*. 2012 Feb;66(2):317-22.
129. Reich K, Mrowietz U, Radtke MA, Thaci D, Rustenbach SJ, Spehr C, Augustin M. Drug safety of systemic treatments for psoriasis: results from The German Psoriasis Registry PsoBest. *Arch Dermatol Res*. 2015 Dec;307(10):875-83.
130. Spuls PI, Lecluse LL, Poulsen ML, Bos JD, Stern RS, Nijsten T. How good are clinical severity and outcome measures for psoriasis?: quantitative evaluation in a systematic review. *J Invest Dermatol*. 2010 Apr;130(4):933-43.
131. Božek A, Reich A. The reliability of three psoriasis assessment tools: Psoriasis area and severity index, body surface area and physician global assessment. *Adv Clin Exp Med*. 2017 Aug;26(5):851-856.
132. Fredriksson T, Pettersson U. Severe psoriasis--oral therapy with a new retinoid. *Dermatologica*. 1978;157(4):238-44.
133. Mrowietz U, Kragballe K, Reich K, Spuls P, Griffiths CE, Nast A, Franke J, Antoniou C, Arenberger P, Balieva F, Bylaite M, Correia O, Daudén E, Gisondi P, Iversen L, Kemény L, Lahfa M, Nijsten T, Rantanen T, Reich A, Rosenbach T, Segaert S, Smith C, Talme T, Volc-Platzer B, Yawalkar N. Definition of treatment goals for moderate to severe psoriasis: a European consensus. *Arch Dermatol Res*. 2011 Jan;303(1):1-10.
134. Ramsay B, Lawrence CM. Measurement of involved surface area in patients with psoriasis. *Br J Dermatol*. 1991 Jun;124(6):565-70.
135. Walsh JA, Jones H, Mallbris L, Duffin KC, Krueger GG, Clegg DO, Szumski A. The Physician Global Assessment and Body Surface Area composite tool is a simple alternative to

the Psoriasis Area and Severity Index for assessment of psoriasis: post hoc analysis from PRISTINE and PRESTA. *Psoriasis (Auckl)*. 2018 Oct 8;8:65-74. *Psoriasis Auckl NZ*. 2018;8:65–74.

136. Luebberding S, Krueger N, Kerscher M. Age-related changes in skin barrier function - quantitative evaluation of 150 female subjects. *Int J Cosmet Sci*. 2013 Apr;35(2):183-90.

137. Luebberding S, Krueger N, Kerscher M. Skin physiology in men and women: in vivo evaluation of 300 people including TEWL, SChydration, sebum content and skin surface pH. *Int J Cosmet Sci*. 2013 Oct;35(5):477-83.

138. Hänel KH, Cornelissen C, Lüscher B, Baron JM. Cytokines and the skin barrier. *Int J Mol Sci*. 2013 Mar 26;14(4):6720-45.

139. Proksch E, Brandner JM, Jensen JM. The skin: an indispensable barrier. *Exp Dermatol*. 2008 Dec;17(12):1063-72.

140. du Plessis J, Stefaniak A, Eloff F, John S, Agner T, Chou TC, Nixon R, Steiner M, Franken A, Kudla I, Holness L. International guidelines for the in vivo assessment of skin properties in non-clinical settings: Part 2. transepidermal water loss and skin hydration. *Skin Res Technol*. 2013 Aug;19(3):265-78.

141. Borodzicz S, Rudnicka L, Mirowska-Guzel D, Cudnoch-Jedrzejewska A. The role of epidermal sphingolipids in dermatologic diseases. *Lipids Health Dis*. 2016 Jan 19;15:13.

142. Lee T, Friedman A. Skin Barrier Health: Regulation and Repair of the Stratum Corneum and the Role of Over-the-Counter Skin Care. *J Drugs Dermatol*. 2016 Sep 1;15(9):1047-51.

143. Madison KC. Barrier function of the skin: „la raison d'être“ of the epidermis. *J Invest Dermatol*. 2003 Aug;121(2):231-41.

144. Nicander I, Norlen L, Brockstedt U, Rozell BL, Forslind B, Ollmar S. Electrical impedance and other physical parameters as related to lipid content of human stratum corneum. *Skin Res Technol*. 1998 Nov;4(4):213-21. *Skin Res Technol*.

145. Potts RO, Francoeur ML. The influence of stratum corneum morphology on water permeability. *J Invest Dermatol*. 1991 Apr;96(4):495-9.

146. Schmid-Wendtner MH, Korting HC. The pH of the skin surface and its impact on the barrier function. *Skin Pharmacol Physiol*. 2006;19(6):296-302.

147. Wertz PW. Lipids and the Permeability and Antimicrobial Barriers of the Skin. *J Lipids*. 2018 Sep 2;2018:5954034.

148. Parra JL, Paye M; EEMCO Group. EEMCO guidance for the in vivo assessment of skin surface pH. *Skin Pharmacol Appl Skin Physiol*. 2003 May-Jun;16(3):188-202.
149. Hua W, Fan LM, Dai R, Luan M, Xie H, Li AQ, Li L. Comparison of two series of non-invasive instruments used for the skin physiological properties measurements: the DermaLab® from Cortex Technology vs. the series of detectors from Courage& Khazaka. *Skin Res Technol*. 2017 Feb;23(1):70-78.
150. Stefaniak AB, Plessis Jd, John SM, Eloff F, Agner T, Chou TC, Nixon R, Steiner MF, Kudla I, Linn Holness D. International guidelines for the in vivo assessment of skin properties in non-clinical settings: part 1. pH. *Skin Res Technol*. 2013 May;19(2):59-68. *Skin Res Technol Off J Int Soc Bioeng Skin ISBS Int Soc Digit Imaging Skin ISDIS Int Soc Skin Imaging ISSI*. Mai 2013;19(2):59-68.
151. Jansen van Rensburg S, Franken A, Du Plessis JL. Measurement of transepidermal water loss, stratum corneum hydration and skin surface pH in occupational settings: A review. *Skin Res Technol*. 2019 Sep;25(5):595-605.
152. Irvine AD, McLean WH, Leung DY. Filaggrin mutations associated with skin and allergic diseases. *N Engl J Med*. 2011 Oct 6;365(14):1315-27.
153. Hansson L, Bäckman A, Ny A, Edlund M, Ekholm E, Ekstrand Hammarström B, Törnell J, Wallbrandt P, Wennbo H, Egelrud T. Epidermal overexpression of stratum corneum chymotryptic enzyme in mice: a model for chronic itchy dermatitis. *J Invest Dermatol*. 2002 Mar;118(3):444-9.
154. Vasilopoulos Y, Cork MJ, Murphy R, Williams HC, Robinson DA, Duff GW, Ward SJ, Tazi-Ahnini R. Genetic association between an AACC insertion in the 3'UTR of the stratum corneum chymotryptic enzyme gene and atopic dermatitis. *J Invest Dermatol*. 2004 Jul;123(1):62-6.
155. Miyagaki T, Sugaya M. Recent advances in atopic dermatitis and psoriasis: genetic background, barrier function, and therapeutic targets. *J Dermatol Sci*. 2015 May;78(2):89-94.
156. Hu Z, Xiong Z, Xu X, Li F, Lu L, Li W, Su J, Liu Y, Liu D, Xie Z, Peng Y, Kuang Y, Wu L, Zhang J, Pan Q, Tang B, Chen X, Xia K. Loss-of-function mutations in filaggrin gene associate with psoriasis vulgaris in Chinese population. *Hum Genet*. 2012 Jul;131(7):1269-74.
157. Hüffmeier U, Traupe H, Oji V, Lascorz J, Ständer M, Lohmann J, Wendler J, Burkhardt H, Reis A. Loss-of-function variants of the filaggrin gene are not major susceptibility factors for psoriasis vulgaris or psoriatic arthritis in German patients. *J Invest Dermatol*. 2007 Jun;127(6):1367-70.

158. de Cid R, Riveira-Munoz E, Zeeuwen PL, Robarge J, Liao W, Dannhauser EN, Giardina E, Stuart PE, Nair R, Helms C, Escaramís G, Ballana E, Martín-Ezquerria G, den Heijer M, Kamsteeg M, Joosten I, Eichler EE, Lázaro C, Pujol RM, Armengol L, Abecasis G, Elder JT, Novelli G, Armour JA, Kwok PY, Bowcock A, Schalkwijk J, Estivill X. Deletion of the late cornified envelope LCE3B and LCE3C genes as a susceptibility factor for psoriasis. *Nat Genet.* 2009 Feb;41(2):211-5.
159. Schmuth M, Blunder S, Dubrac S, Gruber R, Moosbrugger-Martinz V. Epidermal barrier in hereditary ichthyoses, atopic dermatitis, and psoriasis. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2015 Nov;13(11):1119-23.
160. Bergboer JGM, Zeeuwen PLJM, Schalkwijk J. Genetics of psoriasis: evidence for epistatic interaction between skin barrier abnormalities and immune deviation. *J Invest Dermatol.* 2012 Oct;132(10):2320-2331.
161. Lee Y, Je YJ, Lee SS, Li ZJ, Choi DK, Kwon YB, Sohn KC, Im M, Seo YJ, Lee JH. Changes in transepidermal water loss and skin hydration according to expression of aquaporin-3 in psoriasis. *Ann Dermatol.* 2012 May;24(2):168-74.
162. Voss KE, Bollag RJ, Fussell N, By C, Sheehan DJ, Bollag WB. Abnormal aquaporin-3 protein expression in hyperproliferative skin disorders. *Arch Dermatol Res.* 2011 Oct;303(8):591-600.
163. Takahashi H, Tsuji H, Minami-Hori M, Miyauchi Y, Iizuka H. Defective barrier function accompanied by structural changes of psoriatic stratum corneum. *J Dermatol.* 2014 Feb;41(2):144-8.
164. Eyerich S, Onken AT, Weidinger S, Franke A, Nasorri F, Pennino D, Grosber M, Pfab F, Schmidt-Weber CB, Mempel M, Hein R, Ring J, Cavani A, Eyerich K. Mutual antagonism of T cells causing psoriasis and atopic eczema. *N Engl J Med.* 2011 Jul 21;365(3):231-8.
165. Noda S, Suárez-Fariñas M, Ungar B, Kim SJ, de Guzman Strong C, Xu H, Peng X, Estrada YD, Nakajima S, Honda T, Shin JU, Lee H, Krueger JG, Lee KH, Kabashima K, Guttman-Yassky E. The Asian atopic dermatitis phenotype combines features of atopic dermatitis and psoriasis with increased TH17 polarization. *J Allergy Clin Immunol.* 2015 Nov;136(5):1254-64.
166. 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 Nov-Dec;36(6):e127-33.
167. Werner Y. The water content of the stratum corneum in patients with atopic dermatitis. Measurement with the Corneometer CM 420. *Acta Derm Venereol.* 1986;66(4):281-4.

168. Berardesca E, Maibach HI. Transepidermal water loss and skin surface hydration in the non invasive assessment of stratum corneum function. *Derm Beruf Umwelt*. 1990 Mar-Apr;38(2):50-3.
169. Firooz A, Gorouhi F, Davari P, Atarod M, Hekmat S, Rashighi-Firoozabadi M, Solhpour A. Comparison of hydration, sebum and pH values in clinically normal skin of patients with atopic dermatitis and healthy controls. *Clin Exp Dermatol*. 2007 May;32(3):321-2.
170. Vickery BP. Skin barrier function in atopic dermatitis. *Curr Opin Pediatr*. 2007 Feb;19(1):89-93.
171. Sator PG, Schmidt JB, Hönigsmann H. Comparison of epidermal hydration and skin surface lipids in healthy individuals and in patients with atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol*. 2003 Mar;48(3):352-8.
172. Yazdanparast T, Yazdani K, Humbert P, Khatami A, Ahmad Nasrollahi S, Hassanzadeh H, Ehsani AH, Izadi Firouzabadi L, Firooz A. Comparison of biophysical, biomechanical and ultrasonographic properties of skin in chronic dermatitis, psoriasis and lichen planus. *Med J Islam Repub Iran*. 2018 Nov 5;32:108.
173. Holm EA, Wulf HC, Thomassen L, Jemec GB. Instrumental assessment of atopic eczema: validation of transepidermal water loss, stratum corneum hydration, erythema, scaling, and edema. *J Am Acad Dermatol*. 2006 Nov;55(5):772-80.
174. Hon KL, Wong KY, Leung TF, Chow CM, Ng PC. Comparison of skin hydration evaluation sites and correlations among skin hydration, transepidermal water loss, SCORAD index, Nottingham Eczema Severity Score, and quality of life in patients with atopic dermatitis. *Am J Clin Dermatol*. 2008;9(1):45-50.
175. Kim DW, Park JY, Na GY, Lee SJ, Lee WJ. Correlation of clinical features and skin barrier function in adolescent and adult patients with atopic dermatitis. *Int J Dermatol*. 2006 Jun;45(6):698-701.
176. Pershing LK, Bakhtian S, Wright ED, Rallis TM. Differentiation of involved and uninvolved psoriatic skin from healthy skin using noninvasive visual, colorimeter and evaporimeter methods. *Skin Res Technol*. 1995 Aug;1(3):140-4.
177. Rim JH, Jo SJ, Park JY, Park BD, Youn JI. Electrical measurement of moisturizing effect on skin hydration and barrier function in psoriasis patients. *Clin Exp Dermatol*. 2005 Jul;30(4):409-13.
178. Nikam VN, Monteiro RC, Dandakeri S, Bhat RM. Transepidermal Water Loss in Psoriasis: A Case-control Study. *Indian Dermatol Online J*. 2019 May-Jun;10(3):267-271.

179. Grether-Beck S, Felsner I, Brenden H, Kohne Z, Majora M, Marini A, Jaenicke T, Rodriguez-Martin M, Trullas C, Hupe M, Elias PM, Krutmann J. Urea uptake enhances barrier function and antimicrobial defense in humans by regulating epidermal gene expression. *J Invest Dermatol.* 2012 Jun;132(6):1561-72.
180. Simpson E, Böhling A, Bielfeldt S, Bosc C, Kerrouche N. Improvement of skin barrier function in atopic dermatitis patients with a new moisturizer containing a ceramide precursor. *J Dermatolog Treat.* 2013 Apr;24(2):122-5.
181. Man MQ, Ye L, Hu L, Jeong S, Elias PM, Lv C. Improvements in epidermal function prevent relapse of psoriasis: a self-controlled study. *Clin Exp Dermatol.* 2019 Aug;44(6):654-657.
182. Jensen JM, Pfeiffer S, Witt M, Bräutigam M, Neumann C, Weichenthal M, Schwarz T, Fölster-Holst R, Proksch E. Different effects of pimecrolimus and betamethasone on the skin barrier in patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2009 Sep;124(3 Suppl 2):R19-28.
183. Hong SP, Oh Y, Jung M, Lee S, Jeon H, Cho MY, Lee SH, Choi EH. Topical calcitriol restores the impairment of epidermal permeability and antimicrobial barriers induced by corticosteroids. *Br J Dermatol.* 2010 Jun;162(6):1251-60.
184. Brazzelli V, Barbagallo T, Prestinari F, Rona C, De Silvestri A, Trevisan V, Borroni G. Non-invasive evaluation of tacalcitol plus puva versus tacalcitol plus UVB-NB in the treatment of psoriasis: „right-left intra-individual pre/post comparison design“. *Int J Immunopathol Pharmacol.* 2005 Oct-Dec;18(4):755-60.
185. Guttman-Yassky E, Bissonnette R, Ungar B, Suárez-Fariñas M, Ardeleanu M, Esaki H, Suprun M, Estrada Y, Xu H, Peng X, Silverberg JI, Menter A, Krueger JG, Zhang R, Chaudhry U, Swanson B, Graham NMH, Pirozzi G, Yancopoulos GD, D Hamilton JD. Dupilumab progressively improves systemic and cutaneous abnormalities in patients with atopic dermatitis. *Allergy Clin Immunol.* 2019 Jan;143(1):155-172.
186. WHO. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. WHO Technical Report Series 894, World Health Organization, Geneva, Switzerland; 2000.
187. O'goshi K, Serup J. Inter-instrumental variation of skin capacitance measured with the Corneometer. *Skin Res Technol.* 2005 May;11(2):107-9.
188. Rosendal T. Concluding studies on the conducting properties of human skin to alternating current. *Acta Physiol. Scand.* 9, 1945; 39–45.

189. Clarys P, Barel AO, Gabard B, Non-invasive electrical measurements for the evaluation of the hydration state of the skin: comparison between three conventional instruments - the Comeometer, the Skicon and the Nova DPM. *Skin Res Technol.* 1999;5(1):14–20.
190. Deutsch C-S. Courage & Khazaka; Service instructions for Corneometer CM 825. 2019 Feb; Courage + Khazaka electronic GmbH, Köln. :11.
191. Rogiers V; EEMCO Group. EEMCO guidance for the assessment of transepidermal water loss in cosmetic sciences. *Skin Pharmacol Appl Skin Physiol.* 2001 Mar-Apr;14(2):117-28.
192. Deutsch T-S. Courage & Khazaka; Service instructions for Tewameter® TM 300, 2019 Feb; Courage + Khazaka electronic GmbH, Köln. :17.
193. Fick A. Über Diffusion In: Poggendorff's Annalen der Physik. 94, 1855; S. 59–86. *Ann Phys Chem.* 1855;170(1):59–86.
194. Courage & Khazaka; Service instructions for Sebumeter SM815. 2019 Feb; Courage + Khazaka electronic GmbH, Köln.
195. Courage & Khazaka; Service instructions for Skin-pH-Meter PH 905. 2019 Feb; Courage + Khazaka electronic GmbH, Köln.
196. Sörensen S, Enzymstudien II: über die Messung und die Bedeutung der Wasserstoffionenkonzentration bei enzymatischen Prozessen, in *Biochem. Zeitschr.* 21, S.131-304. Springer-Verlag; 1909.
197. Finlay AY, Khan GK. Dermatology Life Quality Index (DLQI)--a simple practical measure for routine clinical use. *Clin Exp Dermatol.* 1994 May;19(3):210-6.
198. Silverberg JI, Gelfand JM, Margolis DJ, Boguniewicz M, Fonacier L, Grayson MH, Ong PY, Chiesa Fuxench ZC, Simpson EL. Validation and Interpretation of Short Form 12 and Comparison with Dermatology Life Quality Index in Atopic Dermatitis in Adults. *J Invest Dermatol.* 2019 Oct;139(10):2090-2097.e3.
199. Lewis V, Finlay AY. 10 years experience of the Dermatology Life Quality Index (DLQI). *J Investig Dermatol Symp Proc.* 2004 Mar;9(2):169-80.
200. Desai NS, Poindexter GB, Monthrope YM, Bendeck SE, Swerlick RA, Chen SC, Stumpf A, Pfliederer B, Fritz F, Osada N, Chen SC, Ständer S. Assessment of Quality of Life in Chronic Pruritus: Relationship Between ItchyQoL and Dermatological Life Quality Index in 1,150 Patients. *J Am Acad Dermatol.* August 2008;59(2):234–44.
201. Phan N, Blome C, Fritz F, Gerss J, Reich A, Ebata T, Augustin M, Szepietowski JC, Ständer S. Assessment of Pruritus Intensity: Prospective Study on Validity and Reliability

- of the Visual Analogue Scale, Numerical Rating Scale and Verbal Rating Scale in 471 Patients with Chronic Pruritus. *Acta Derm Venereol.* 2012;92(5):502–7.
202. Williamson A, Hoggart B. Pain: a review of three commonly used pain rating scales. *J Clin Nurs.* August 2005;14(7):798–804.
203. Phan NQ, Blome C, Fritz F, Gerss J, Reich A, Ebata T, Augustin M, Szepietowski JC, Ständer S Assessment of pruritus intensity: prospective study on validity and reliability of the visualanalogue scale, numerical rating scale and verbal rating scale in 471 patients with chronicpruritus. *Acta Derm Venereol.* 2012;92(5):502–7.
204. Maze A.E. *Sample-Size Determination.* London: Chapman&Hall; 1962.
205. Lilliefors H. On the Kolmogorov–Smirnov test for normality with mean and variance unknown. *Journal of the American Statistical Association.* 1967;(62): S. 399–402.
206. Kruskal WH, Wallis WA. Use of Ranks in One-Criterion Variance Analysis. *J Am Stat Assoc.* 1952 Dec;47(260):583.
207. Bortz J, Lienert GA, Boehnke K. *Verteilungsfreie Methoden in der Biostatistik.* Auflage: 3., 2008. Berlin; Heidelberg: Springer; 2008. 930 p.
208. Fahrmeir L, Hamerle A, Tutz G. *Multivariate statistische Verfahren.* Auflage: 2., überarb. A. Berlin: Gruyter; 1996. 902 p.
209. Student. The Probable Error of a Mean. *Biometrika.* 1908;6(1):1-25.
210. Bühl A. *SPSS 20: Einführung in die moderne Datenanalyse.* Auflage: 13., aktualisierte Auflage. München u.a.: Pearson Studium; 2011. 1056 p.
211. Spearman C. The proof and measurement of association between two things. *Int J Epidemiol.* 2010 Oct 1;39(5):1137-50.
212. Elewski B, Alexis AF, Lebwohl M, Stein Gold L, Pariser D, Del Rosso J, Yosipovitch G. Itch: an under-recognized problem in psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2019 Aug;33(8):1465-1476.
213. Prignano F, Ricceri F, Pescitelli L, Lotti T. Itch in psoriasis: epidemiology, clinical aspects and treatment options. *Clin Cosmet Investig Dermatol.* 2009 Feb 19;2:9-13.
214. Zeidler C, Pereira MP, Huet F, Misery L, Steinbrink K, Ständer S. Pruritus in Autoimmune and Inflammatory Dermatoses. *Front Immunol.* 2019 Jun 21;10:1303.
215. Jungen D, Augustin M, Langenbruch A, Zander N, Reich K, Strömer K, Thaci D, Purwins S, Radtke M, Gutknecht M. Cost-of-illness of psoriasis - results of a German cross-sectional study. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2018 Jan;32(1):174-180.

216. Dressler C, Lambert J, Grine L, Galdas P, Paul C, Zidane M, Nast A. Therapeutic patient education and self-management support for patients with psoriasis - a systematic review. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2019 Jul;17(7):685-695.

Anhang

- A-1 NRS, Juckreiz/Lebensqualität/Schlaf/Hautzustand
- A-2 DLQI
- A-3 ItchyQoL
- A-4 SCORAD
- A-5 PASI
- A-6 Source-Hautfunktionsmessung
- A-7 Patienteninformation
- A-8 Danksagung

A-1 NRS, Juckreiz/ Lebensqualität/ Schlaf/ Hautzustand

HAUTKLINIK

SOP Atopische Dermatitis,
Anlage visueller Skalenbogen

JGU UNIVERSITÄT **medizin.**
MAINZ

Hautklinik und Poliklinik

Name:

Bitte bewerten Sie Ihre Beschwerden im Durchschnitt der letzten

Woche.

Datum:

Numerischer Skalenbogen

	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
1. Juckreiz in der vergangenen Woche (0=kein)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
kein											sehr stark
2. Hautzustand in der vergangenen Woche (10=sehr gut)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
sehr schlecht											sehr gut
3. Schlaf in der vergangenen Woche (10 = sehr gut)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
sehr schlecht											sehr gut
4. Allgemeine Lebensqualität in der vergangenen Woche (10 = sehr gut)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
sehr schlecht											sehr gut
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10

SOP Atopische Dermatitis, Anlage visueller Skalenbogen	Verteiler: Hautklinik-Intranet	Version 2.0
Gez.: Dr. A. Sohn	Gez.: Prof. Staubach	Gez.:
Erstellt: Dr. A. Sohn 24.08.2017	Geprüft: Prof. Staubach	Freigegeben:

Quelle: Hautklinik-Intranet/Dokumentoer/Dokumente/SOP Klinik/SOP Krankheitsbilder/SOP Atopisches Ekzem, Anlage AD-Weekbogen II (vis. Skalenbogen) 1/1

A-2 DLQI

Dermatologischer Lebensqualitäts-Fragebogen

Patient:

Geburtsdatum:

Datum:

Tag Monat Jahr

DLQI Score

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

	sehr stark	stark	etwas	gar nicht	Frage betrifft mich nicht	Punktwert (vom Arzt ausfüllen)
1. Wie juckend, schmerzhaft, wund oder brennend war Ihre Haut in der letzten Woche?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Wie sehr haben Sie sich in der letzten Woche wegen Ihrer Haut geschämt oder verunsichert gefühlt?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Wie sehr hat Ihr Hautzustand Sie in der letzten Woche beim Einkaufen, oder bei der Haus- und Gartenarbeit gestört?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. Wie stark hat Ihre Haut in der letzten Woche die Auswahl Ihrer Kleidung beeinflusst?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. Wie stark hat Ihre Haut in der letzten Woche Ihre sozialen Kontakte oder Freizeitaktivitäten beeinflusst?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. Wie sehr hat Ihre Haut Ihnen in der letzten Woche die Ausübung von Sport erschwert?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. Hat Ihre Haut Sie in der letzten Woche davon abgehalten, zu arbeiten oder zu studieren?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/>					
8. Wenn "Nein", wie stark hat Ihre Haut Sie in der letzten Woche beim Arbeiten oder Studieren gestört?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9. Wie sehr hatten Sie wegen Ihrer Haut in der letzten Woche Probleme mit Ihrem Partner, engen Freunden oder Verwandten?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10. Wie sehr hat Ihnen Ihre Haut in der letzten Woche Probleme im Liebesleben bereitet?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10. Inwieweit war die Behandlung Ihrer Haut in der letzten Woche ein Problem, z.B. durch Verunreinigung von Wäsche und Gegenständen oder durch den Zeitaufwand?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

mod. nach R. Finlay et al. Clin Exp Dermatol 1994; 19:210-216.

A-3 ItchyQoL

Patienten ID: _____

Datum: _____

Untersucher: _____

ItchyQoL

ERFASSUNG DER LEBENSQUALITÄT BEI PRURITUS

Die folgenden Fragen betreffen Ihre Empfindungen bezüglich Ihrer juckenden Haut. Bitte kreuzen Sie die am besten zutreffende Antwort an.	Wie häufig trafen folgende Aussagen <u>in</u> der letzten Woche auf Sie zu?				
	NIEMALS	SELTEN	MANCH- MAL	OFT	IMMER
1. Meine juckende Haut blutet.	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
2. Das Jucken führt dazu, dass meine Haut schmerzt.	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
3. Meine juckende Haut brennt oder sticht.	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
4. Das Jucken führt zu Narben auf der Haut.	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
5. Ich muss meine juckende Haut kratzen.	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
6. Temperatur- / bzw. Jahreszeitenwechsel verschlimmern mein Jucken.	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5

Version 11.11.2008

1

	Wie häufig trafen folgende Aussagen <u>in</u> der letzten Woche auf Sie zu?				
	NIEMALS	SELTEN	MANCH- MAL	OFT	IMMER
7. Ich habe für die Therapie zur Behandlung des Juckens viel Geld ausgegeben.	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
8. Das Jucken behindert mich beim Arbeiten und bei Dingen, die ich gerne tue.	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
9. Das Jucken beeinflusst meinen Umgang mit anderen Menschen (z.B. Familie, Freunde, enge Beziehungen usw.).	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
10. Das Jucken hat Einfluss darauf, wie gut ich schlafe.	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
11. Wegen des Juckens fällt es mir schwer, mich zu konzentrieren.	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
12. Das Jucken schränkt mich bei der Wahl meiner Kleidung ein.	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
13. Das Jucken zwingt mich dazu, spezielle Seifen, Waschmittel und Lotionen zu kaufen.	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5

Version 11.11.2008

2

	Wie häufig trafen folgende Aussagen <u>in</u> der letzten Woche auf Sie zu?				
	NIEMALS	SELTEN	MANCH- MAL	OFT	IMMER
14. Das Jucken frustriert mich.	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
15. Ich schäme mich wegen meiner juckenden Haut.	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5

	Wie häufig trafen folgende Aussagen <u>in</u> den letzten 4 Wochen auf Sie zu?				
	NIEMALS	SELTEN	MANCH- MAL	OFT	IMMER
16. Das Jucken macht mich wahnwitzig / verrückt.	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
17. Das Jucken macht mich wütend oder reizbar.	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
18. Das Jucken macht mich depressiv oder traurig.	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
19. Ich mache mir Sorgen darüber, was andere Leute über mich denken wegen meiner juckenden Haut.	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
20. Ich mache mir Sorgen, dass das Jucken niemals aufhören wird.	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
21. Das Jucken macht mich verlegen oder unsicher.	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
22. Das Jucken hat meine Persönlichkeit verändert.	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5

Bitte denken Sie daran, dass dieses Dokument geschützt ist. Nicht autorisierte Vervielfältigung ist untersagt. Bitte setzen Sie sich mit Prof. M. Maurer, Allergie-Centrum-Charité, Charitéplatz 1, 10117 Berlin in Verbindung, um Informationen und autorisierte Kopien zu erhalten.

Version 11.11.2008

3

A-4 SCORAD

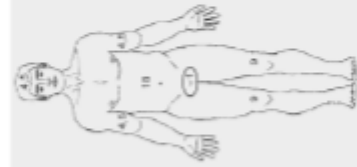
SCORAD (modifiziert nach European Task Force on Atopic Dermatitis 1983)

Datum:

Patientennummer:

A: Ausdehnung der Ekzeme auf das Integument.
Summe entspricht der Addition der angegebenen Werte

Werte	Lokalisation	Punkte
0	Kopf vorne	
1	Kopf hinten	
1	Arme vorne	
1	Arme hinten	
1	Rumpf vorne	
1	Rumpf hinten	
1	Beine vorne	
1	Beine hinten	
0	Gesamt A	



B: Objektive Bewertung
(0=nicht vorhanden, 1=mild, 2=moderat, 3=stark)

Kriterium	Punkte
Erythem	
Ödem/ Papeln	
Nässen/ Knäulen	
Lichenifikation	
Trockenheit	
Gesamt B	



C: Subjektive Symptome. Durchschnittlicher Wert der vergangenen 2 Wochen

Schlaflosigkeit VAS (0-10)	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 10
Juckreiz VAS (0-10)	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 10
Punkte Gesamt C	

SCORAD = A/5 + (7xB)/2 + C	= Punkte
SCORAD	=

SCORAD <35 leichte AD SCORAD 35-60 moderate AD SCORAD >60 schwere AD

SOP Atopische Dermatitis, Anlage SCORAD	Version 2
Charité - Universitätsmedizin Berlin	
Dir. Dr. A. Sohn	Dir. Dr. Prof. Stübgen
Erstellt: Dr. A. Sohn, 22.06.2017	Freigegeben:

Quelle: Hautklinik-Dokumentation/SCORAD-Anlage/SOP-Vertriebsliste/SOP Atopische Dermatitis Anlage SCORAD

1/1

A-5 PASI

PASI (= Psoriasis Area and Severity Index)

Please have this sheet available when entering the PASI score into IVRS / IWRS.

Symptoms	Erythema (E)	Thickening (I)	Scaling (D)	Area Score (A)
Body region				
Head and neck (H)	<input type="checkbox"/> 0 = none <input type="checkbox"/> 1 = slight <input type="checkbox"/> 2 = moderate <input type="checkbox"/> 3 = severe <input type="checkbox"/> 4 = very severe	<input type="checkbox"/> 0 = none <input type="checkbox"/> 1 = slight <input type="checkbox"/> 2 = moderate <input type="checkbox"/> 3 = severe <input type="checkbox"/> 4 = very severe	<input type="checkbox"/> 0 = none <input type="checkbox"/> 1 = slight <input type="checkbox"/> 2 = moderate <input type="checkbox"/> 3 = severe <input type="checkbox"/> 4 = very severe	<input type="checkbox"/> 0 = 0% <input type="checkbox"/> 1 = 1 - 9% <input type="checkbox"/> 2 = 10 - 29% <input type="checkbox"/> 3 = 30 - 49% <input type="checkbox"/> 4 = 50 - 69% <input type="checkbox"/> 5 = 70 - 89% <input type="checkbox"/> 6 = 90 - 100%
Upper limbs (U)	<input type="checkbox"/> 0 = none <input type="checkbox"/> 1 = slight <input type="checkbox"/> 2 = moderate <input type="checkbox"/> 3 = severe <input type="checkbox"/> 4 = very severe	<input type="checkbox"/> 0 = none <input type="checkbox"/> 1 = slight <input type="checkbox"/> 2 = moderate <input type="checkbox"/> 3 = severe <input type="checkbox"/> 4 = very severe	<input type="checkbox"/> 0 = none <input type="checkbox"/> 1 = slight <input type="checkbox"/> 2 = moderate <input type="checkbox"/> 3 = severe <input type="checkbox"/> 4 = very severe	<input type="checkbox"/> 0 = 0% <input type="checkbox"/> 1 = 1 - 9% <input type="checkbox"/> 2 = 10 - 29% <input type="checkbox"/> 3 = 30 - 49% <input type="checkbox"/> 4 = 50 - 69% <input type="checkbox"/> 5 = 70 - 89% <input type="checkbox"/> 6 = 90 - 100%
Trunk, axillae and groin (T)	<input type="checkbox"/> 0 = none <input type="checkbox"/> 1 = slight <input type="checkbox"/> 2 = moderate <input type="checkbox"/> 3 = severe <input type="checkbox"/> 4 = very severe	<input type="checkbox"/> 0 = none <input type="checkbox"/> 1 = slight <input type="checkbox"/> 2 = moderate <input type="checkbox"/> 3 = severe <input type="checkbox"/> 4 = very severe	<input type="checkbox"/> 0 = none <input type="checkbox"/> 1 = slight <input type="checkbox"/> 2 = moderate <input type="checkbox"/> 3 = severe <input type="checkbox"/> 4 = very severe	<input type="checkbox"/> 0 = 0% <input type="checkbox"/> 1 = 1 - 9% <input type="checkbox"/> 2 = 10 - 29% <input type="checkbox"/> 3 = 30 - 49% <input type="checkbox"/> 4 = 50 - 69% <input type="checkbox"/> 5 = 70 - 89% <input type="checkbox"/> 6 = 90 - 100%
Lower limbs and buttocks (L)	<input type="checkbox"/> 0 = none <input type="checkbox"/> 1 = slight <input type="checkbox"/> 2 = moderate <input type="checkbox"/> 3 = severe <input type="checkbox"/> 4 = very severe	<input type="checkbox"/> 0 = none <input type="checkbox"/> 1 = slight <input type="checkbox"/> 2 = moderate <input type="checkbox"/> 3 = severe <input type="checkbox"/> 4 = very severe	<input type="checkbox"/> 0 = none <input type="checkbox"/> 1 = slight <input type="checkbox"/> 2 = moderate <input type="checkbox"/> 3 = severe <input type="checkbox"/> 4 = very severe	<input type="checkbox"/> 0 = 0% <input type="checkbox"/> 1 = 1 - 9% <input type="checkbox"/> 2 = 10 - 29% <input type="checkbox"/> 3 = 30 - 49% <input type="checkbox"/> 4 = 50 - 69% <input type="checkbox"/> 5 = 70 - 89% <input type="checkbox"/> 6 = 90 - 100%

A-6 Source-Hautfunktionsmessung

Messergebnisse der Hautfunktionsfestung

ProbandenNr.:

Luftfeuchtigkeit in %:

Temperatur:

Cosmetmetrie: relative Cosmetmetrie® Einheiten

Oberarm	Oberschenkel
N1	
N2	
N3	
Mittelwert	

Tewa-Metrie: Messbereich: TEWL 0-520 gH₂O/hm²

Oberarm	Oberschenkel
N1	
n=	
xS=	
σS=	
N2	
n=	
xS=	
σS=	
N3	
n=	
xS=	
σS=	

Sebumetrie: Sebummeter® Einheiten von 0-350 (angeleitet an µg/cm² innerhalb eines bestimmten Bereiches)

Oberarm	Oberschenkel
N1	
N2	
N3	

pH-Metrie: pH 0 bis pH 11

Oberarm	Oberschenkel
N1	
N2	
N3	

A-7 Patienteninformation

Patienteninformation

(Version 1.1, 13.11.2017)
für das Projekt -

Hautfunktionstestung bei Patienten mit Neurodermitis oder Psoriasis und Fragebogenaktion zu krankheitsbezogener Lebensqualität und Beschwerden

Sehr geehrte(r) Patientin,

bei Ihnen ist eine entzündliche Hauterkrankung, die unter anderem mit einer Störung der Hautfunktion einhergeht, bekannt. Zur Behandlung Ihrer Erkrankung stehen verschiedene medikamentöse und nicht-medikamentöse Maßnahmen zur Verfügung. Diese Therapiemöglichkeiten lindern die Beschwerden, ohne jedoch eine Heilung erzielen zu können. Für die Entwicklung neuer Therapiemöglichkeiten ist ein besseres Verständnis der Entstehung entzündlicher Hauterkrankungen sehr wichtig. Sowohl bei der Psoriasis als auch bei der Neurodermitis sind Veränderungen in der Hautfunktion bekannt, die wir nun näher untersuchen und miteinander vergleichen möchten. Mithilfe einer Hautfunktionstestung können wichtige Parameter, wie die Hautdicke (Comeometrie; Messgerät: Comeometer® Om 825 der Firma Courage+Khazaka electronic GmbH), der Talggehalt (Sebumetrie; Messgerät: Sebumeter® SM 815 der Firma Courage+Khazaka electronic GmbH), der pH-Wert (pH-Metrie; Messgerät: Skin-pH-Meter PH805 der Firma Courage+Khazaka electronic GmbH) und der Wasserverlust über die Haut (transepidermaler Wasserverlust; Messgerät: Tewameter® TM 300 der Firma Courage+Khazaka electronic GmbH) objektiv gemessen werden. Durch einen Vergleich mit einer gesunden Kontrollgruppe möchten wir weiterhin wichtige Unterschiede gegenüber der gesunden Haut untersuchen. Wir hoffen durch diese Untersuchung, neue Erkenntnisse für eine Verbesserung der Diagnostik und Behandlung Ihres Krankheitsbildes zu erhalten. Die Hautfunktionstestung ist nicht-invasiv, es sind keine Blutentnahmen, Punktionen oder Hautproben nötig. Mithilfe verschiedener Messsonden, die für wenige Sekunden auf die Haut aufgebracht werden, können die Messwerte erhoben werden. Es kann mit einem Zeitaufwand von circa 45 Minuten gerechnet werden. Im Rahmen dessen würden wir Sie weiterhin um das Ausfüllen

Hautklinik und Poliklinik
von zwei Fragebögen bitten. Diese Befragung dient der Erfassung Ihrer krankheitsbezogenen Beschwerden und Lebensqualität. Die Teilnahme an dieser Aktion ist freiwillig. Die Erhebung der Daten ist anonym, d.h. die im Rahmen der Studie erhobenen Daten werden in anonymer Form, die keinen Rückschluss auf Ihre Person zulassen, aufgezeichnet. Die Daten werden anonym gespeichert und ausgewertet und die Ergebnisse der Analyse anonymisiert veröffentlicht. Ziel der Studie ist die Optimierung der Patientenversorgung. Sie würden mit dieser Aktion einen Beitrag dazu leisten.

o Hiermit erkläre ich,

Name, Vorname: _____
Geburtsdatum: _____
Straße, Hausnummer: _____
PLZ, Ort: _____

dass ich über das Wesen, die Bedeutung, Tragweite und Risiken der o.g. Erhebung informiert wurde und ausreichend Gelegenheit hatte, meine Fragen hierzu zu klären. Ich habe insbesondere die mir vorgelegte Teilnehmerinformation verstanden und eine Ausfertigung derselben und dieser Einwilligungserklärung erhalten.

Mir ist bekannt, dass ich meine Einwilligung jederzeit ohne Angabe von Gründen und ohne nachteilige Folgen für mich zurückziehen kann.

Ich bin bereit, an der wissenschaftlichen Untersuchung im Rahmen der o.g. Studie teilzunehmen.

Datum: _____ Geburtsdatum: _____ Unterschrift des/der Probanden/in
Datum: _____ Unterschrift des/der ausübenden Arztes/Ärztin

A-8 Danksagung

Ohne die Unterstützung, den Rückhalt und das Engagement von vielen Seiten wäre diese Promotion nicht möglich gewesen, daher möchte ich meinen tiefen Dank hier festhalten.

So danke ich insbesondere meiner Doktormutter für die freundliche Überlassung des Themas und die hervorragende Betreuung meiner Arbeit. Weiterhin danke ich meiner Betreuerin für die persönliche und fachliche Betreuung der Arbeit, sowie dem gesamten Studienteam des Clinical Research Centers der Hautklinik Mainz für das kollegiale Klima während meiner Messungen.

Einen tiefen Dank möchte ich meinen Eltern und meinem Bruder widmen. Ihrer immerwährenden Unterstützung ist mein persönlicher und fachlicher Werdegang zu verdanken. Ein demütiger Dank gilt meiner Mutter und meinem Vater für ihre grenzenlose und liebevolle Unterstützung.

Ich danke meinem Partner für seine Liebe, sein Engagement und den Kaffee an den langen Abenden des Schreibens.

Meinem lieben Freund Andrej danke ich für sein offenes Ohr und seinen stets ehrlichen und gehaltvollen Rat.

Mein größter Dank und tiefer Respekt gilt zuletzt den Probanden/innen und insbesondere den Patienten/innen, ohne deren Vertrauen und Aufgeschlossenheit zur Teilnahme an meinem Projekt diese Arbeit nicht zustanden gekommen wäre.