

Aus dem Institut/der Klinik für Dermatologie, Venerologie und
Allergologie
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

**Wahrnehmungs-, Schmerz- und Juckreizschwellen
bei Patientinnen mit atopischer Dermatitis –
Einfluss des Hormonstatus**

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Nicole Isabella Wendt

aus Berlin

Gutachter: 1. Prof. Dr. med. M. Worm

2. Priv.-Doz. Dr. med. K. Breuer

3. Priv.-Doz. Dr. med. J. Kleine-Tebbe

Datum der Promotion: 03.06.2012

Inhaltsverzeichnis

1.	Einleitung	
1.1	Atopische Dermatitis	5
1.1.1	Epidemiologie	5
1.1.2	Genetik und Pathogenese	6
1.1.3	Klinik, Symptomatik und Therapie	8
1.2	Schmerz	9
1.2.1	Physiologie des Schmerzes	10
1.2.2	Schmerz bei Patienten mit atopischer Dermatitis	11
1.3	Juckreiz	12
1.3.1	Physiologie des Juckreizes	12
1.3.2	Schmerz- und Juckreiz-Interaktion	15
1.4	Hormonhaushalt der Frau	16
1.4.1	Menstruationszyklus	16
1.4.2	Hormonelle Kontrazeption	17
1.4.3	Pathophysiologische Bedeutung von Menstruationszyklus und Kontrazeption für die atopische Dermatitis	18
1.5	Problemstellung	20
2.	Material und Methoden	
2.1	Material	21
2.1.1	Probanden	21
2.1.2	Messinstrumente	22
2.1.3	Fragebögen	22
2.1.3.1	Fragebogen zum Juckreiz	23
2.1.3.2	Fragebogen zum Gesundheitszustand (SF-36)	23
2.1.3.3	Symptom Checklist-90-Revision (SCL-90-R)	25
2.1.3.4	Dermatology Life Quality Index (DLQI)	25
2.2	Methoden	26
2.2.1	Wahrnehmungs- und Schmerzschwellenmessung	26
2.2.2	Juckreizschwellenmessung	27
2.2.3	Untersuchungsablauf	27
2.2.4	Statistische Methodik	28
3.	Ergebnisse	
3.1	Einfluss des Hormonzyklus auf die Wahrnehmungs- und Schmerzschwellenwerte bei Frauen ohne Kontrazeptivaeinnahme	29
3.1.1	Kontrollgruppe	29
3.1.2	AD-Gruppe	31
3.1.3	Vergleich von Kontroll- und AD-Gruppe	31

3.2	Einfluss des Hormonzyklus auf die Juckreizschwellenwerte bei Frauen ohne Kontrazeptivaeinnahme	33
3.3	Einfluss des Hormonzyklus auf die Wahrnehmungs- und Schmerzschwellenwerte bei Frauen mit Kontrazeptivaeinnahme	34
3.3.1	Kontrollgruppe	34
3.3.2	AD-Gruppe	35
3.3.3	Vergleich von Kontroll- und AD-Gruppe	36
3.4	Einfluss des Hormonzyklus auf die Juckreizschwellenwerte bei Frauen mit Kontrazeptivaeinnahme	37
3.5	Wahrnehmungs- und Schmerzschwellenwerte in Abhängigkeit von der Kontrazeptivaeinnahme	38
3.5.1	Kontrollgruppen	38
3.5.2	AD-Gruppen	39
3.6	Juckreizschwellenwerte in Abhängigkeit von Kontrazeptivaeinnahme	40
3.7	Histaminreaktion und Hormonzyklus	42
3.8	Lebensqualität und Hormonzyklus	43
3.8.1	Fragebogen zum Juckreiz	43
3.8.2	Fragebogen zum Gesundheitszustand (SF-36)	48
3.8.3	Symptom Checklist-90-Revision (SCL-90-R)	51
3.8.4	Dermatology Life Quality Index (DLQI)	56
3.8.5	Korrelation von Wahrnehmungs-, Schmerz- und Juckreizschwellen mit der Lebensqualität	59
4.	Diskussion	
4.1	Wahrnehmungs-, Schmerz- und Juckreizschwellen	60
4.2	Quaddelgrößen	65
4.3	Fragebögen	66
4.3.1	Fragebogen zum Juckreiz	66
4.3.2	Fragebogen zum Gesundheitszustand (SF-36)	68
4.3.3	Symptom Checklist-90-Revision (SCL-90-R)	69
4.3.4	Dermatology Life Quality Index (DLQI)	69
4.3.5	Korrelation von Wahrnehmungs-, Schmerz- und Juckreizschwellen mit der Lebensqualität	71
5.	Zusammenfassung und Ausblick	72
6.	Literaturverzeichnis	74
7.	Anhang	88
	Danksagung	98
	Lebenslauf	99
	Eidesstattliche Erklärung	100

1 Einleitung

1.1 Atopische Dermatitis

Die atopische Dermatitis (AD), auch endogenes Ekzem oder Neurodermitis genannt, ist eine der häufigsten chronisch-entzündlichen Hauterkrankungen. Zusammen mit der allergischen Rhinokonjunktivitis und dem allergischen Asthma bronchiale wird sie dem atopischen Formenkreis zugerechnet. Der Begriff „Atopie“ wurde bereits 1923 von Coca und Cooke geprägt [1]. Den Erkrankungen des atopischen Formenkreises liegt eine genetisch determinierte Bereitschaft zugrunde, gegen bestimmte, an sich ungefährliche exogene, aber auch endogene Allergene sensibilisiert zu werden. Im Falle der atopischen Dermatitis besteht ein komplexes Zusammenspiel aus genetischen, immunologischen und exogenen Faktoren.

1.1.1 Epidemiologie

Aufgrund verschiedener Einflussfaktoren wie Alter oder geographischer Lage schwanken die Angaben zur Prävalenz der atopischen Dermatitis. Es finden sich Angaben zwischen 2% und 20% für die atopische Dermatitis im Kindesalter [2-5], wobei der Inzidenz Gipfel im ersten und zweiten Lebensjahr liegt [6-8]. Im Erwachsenenalter ist die atopische Dermatitis seltener und liegt bei einer Häufigkeit zwischen 1% und 3% [9, 10]. Dabei zeigt die Erkrankung vom Kindes- ins Erwachsenenalter bei bis zu 40-60% der Betroffenen einen persistierenden oder rezidivierenden Verlauf [11, 12].

Eine weitere Schwierigkeit bei der Erhebung globaler Prävalenzdaten besteht in der Methodik der bisher durchgeführten Untersuchungen. So wurden im Rahmen der derzeit größten Fragebogen-gestützten Studie, der „International Study of Asthma and Allergies in childhood (ISAAC)“, die höchsten Prävalenzen in Skandinavien sowie in einigen Regionen Afrikas wie Nigeria und Äthiopien gefunden [4]. Es wird jedoch vermutet, dass trotz der für die Fragebögen verwendeten Übersetzungsrichtlinien Interpretationsspielräume vorhanden waren, die zu Unschärfen geführt haben könnten.

Für die Entstehung der atopischen Dermatitis sind darüber hinaus sozioökonomische Faktoren sowie Umwelteinflüsse wichtige Einflussgrößen. Besonders die Hygienehypothese scheint für den beobachteten Anstieg allergischer Erkrankungen bedeutsam zu sein. Sie postuliert, dass verbesserte Hygienemaßnahmen, wie sie vor allem in urbanen Regionen durchgeführt werden, aber auch der vermehrte Einsatz von Antibiotika [13, 14] bzw. Schutzimpfungen zu einer unzureichenden Aktivierung des Immunsystems bei Kleinkindern und einer höheren Suszeptibilität für Krankheiten aus dem atopischen Formenkreis führen. So entwickeln Kinder aus höheren sozialen Schichten mit

größerer Wahrscheinlichkeit eine atopische Dermatitis als Kinder der sozial schwachen Bevölkerungsschicht [15, 16]. Des Weiteren wurde eine entgegengesetzte Korrelation zwischen der Familiengröße und dem Auftreten von atopischer Dermatitis festgestellt [17, 18], da gegenseitiges Anstecken mit Infektionskrankheiten unter Geschwistern in frühen Jahren als vorbeugend gilt.

Auch andere Allergien und Erkrankungen des atopischen Formenkreises [19, 20] sind mit der atopischen Dermatitis assoziiert.

1.1.2 Genetik und Pathogenese

In bisherigen Studien konnte gezeigt werden, dass das Risiko an atopischer Dermatitis zu erkranken sich verdoppelt, wenn ein Elternteil eine atopischen Dermatitis aufweist, und sich verdreifacht, wenn beide Eltern an einer atopischen Dermatitis leiden [3, 21, 22], wobei der maternale Einfluss größer zu sein scheint. Die genetischen, immunologischen und mikrobiellen Zusammenhänge, welche die Erkrankung bedingenden, sind komplex. Während einige Gene unmittelbar mit der Krankheitsentstehung der atopischen Dermatitis in Verbindung gebracht werden, modulieren andere Gene Immunantworten so, dass sie Atopie im Allgemeinen begünstigen.

Zu den Letzteren gehören solche, die unter CD4⁺-Zellen ein Auftreten von T_H2- gegenüber T_H1-Zellen begünstigen. T_H2-Zellen produzieren Zytokine wie IL-4, -5 und -13, die unter anderem die IgE-Synthese auslösen sowie die Differenzierung und Verlängerung der Lebensdauer von Eosinophilen und Mastzellen bewirken. Gleichzeitig produzieren T_H1-Zellen weniger IFN- γ , das T_H2-Zellen herunterreguliert. Wichtige Gene sind in diesem Zusammenhang z.B. Fc ϵ RI β auf 11q13 [23], IL-4 auf 5q31-33 [24], CD80 und CD86 auf 3q21 [25] und die Mastzellchymase auf 14q11.2 [26].

Aus immunologischer Sicht stehen T-Zellen und Immunoglobulin E (IgE) im Zentrum der AD-Forschung. Bereits vor über 40 Jahren wurden erhöhte IgE-Werte bei Atopikern festgestellt [27, 28]. Da diese Beobachtung jedoch nicht bei allen Patienten mit atopischer Dermatitis gemacht werden kann, differenziert man mittlerweile zwischen „intrinsischer“ (nicht-allergischer) und „extrinsischer“ (allergischer) atopischer Dermatitis [20, 29].

Die intrinsische Form betrifft 20-30% der Patienten [30] und ist gekennzeichnet durch einen klassischen AD-Phänotyp bei gleichzeitigem Fehlen von allergischem Asthma und Rhinokonjunktivitis sowie durch negativen Prick- und/oder Intrakutantest und fehlendes spezifisches IgE auf gängige Aero- und Nahrungsmittelallergene. Zudem ist auch der Gesamt-IgE-Wert nicht erhöht. Eine vermehrte T_H2-Zell Produktion mit konsekutiver IL-4-, IL-13- und IgE-Produktion wie bei der extrinsischen Form ist dementsprechend nicht vorhanden.

Die extrinsische Form (70-80% der Patienten) kennzeichnet darüber hinaus eine Hochregulation des hochaffinen IgE-Rezeptors FcεRI auf Langerhans- und den für AD-Patienten spezifischen inflammatorischen dendritischen epidermalen Zellen (IDEC) [31, 32]. Diese mit IgE beladenen Rezeptoren ermöglichen eine erleichterte Antigenaufnahme, -prozessierung und -präsentation gegenüber T-Zellen [33]. Die grundsätzlichen immunologischen Vorgänge sind in Abbildung 1 zusammenfassend dargestellt.

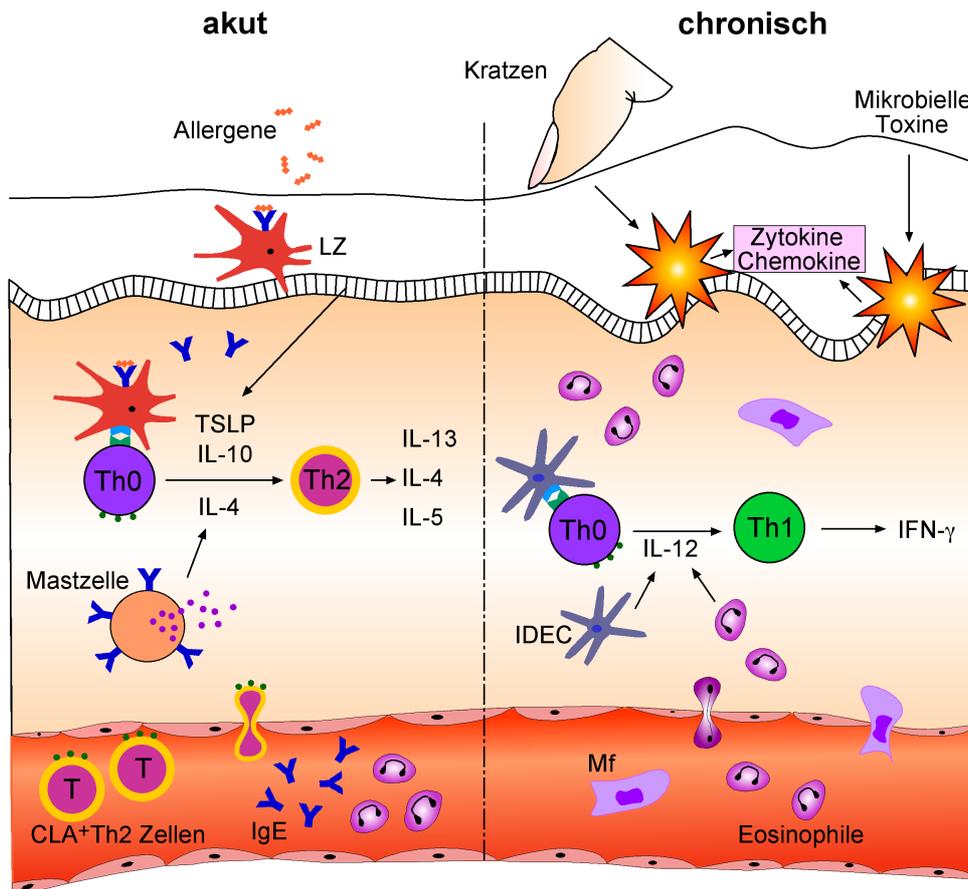


Abb. 1 Immunologie der AD. Im Blut zirkulierende T_H2 -Zellen lösen erhöhte Ausschüttung von IgE und Eosinophilen aus. Sie exprimieren den „skin homing“ Rezeptor (cutanes Lymphozyten assoziiertes Antigen = CLA) und zirkulieren durch unbetreffene Haut, wo sie mit IgE-, Langerhans-(LZ) und Mastzellen reagieren, die die T_H2 -Entwicklung fördern. Die T_H2 -Zellen-Differenzierung wird darüber hinaus auch durch die Zytokine TSLP (thymic stromal lymphopoietin) und IL-10 gesteigert. Durch Kratzen, Umweltallergene oder mikrobielle Toxine werden proinflammatorische Zyto- und Chemokine freigesetzt, die die Extravasation inflammatorischer Zellen in die Haut ermöglichen. In der Akutphase dominiert die erhöhte Anzahl an T_H2 -Zellen, wohingegen bei der chronischen AD die Infiltration mit inflammatorischen dendritischen epidermalen Zellen (IDECs), Makrophagen (Mf) und Eosinophilen vorrangig ist. Die von diesen Zellen ausgehende IL-12-Produktion resultiert im Switch von T_H2 - zu T_H1 -Zellen und damit einer Dominanz der IFN- γ - gegenüber IL-4-Expression der T_H2 -Zellen (nach Moll [34]).

Eng mit immunologischen Faktoren verbunden sind weitere Triggerfaktoren der AD wie die mikrobielle Besiedlung der Haut und Barrierefunktionsstörungen. Gerade den Barrierefunktionsstörungen kommt eine große Bedeutung zu. Sugiura und Mitarbeiter konnten zeigen, dass verschiedene Gene, vor allem solche, die für die Differenzierung der Epidermis eine Rolle spielen, in der Haut von Patienten mit AD stärker (S100A8, S100A7) oder geringer (Loricrin, Filaggrin) exprimiert werden als in gesunder Haut [35]. Es konnten insbesondere Mutationen im Filaggrin-Gen (2282del4, R501X) identifiziert werden [36], die zu einer geringeren Filaggrin-Expression führen [35-38]. Filaggrin dient im Rahmen der Keratinisierung dem Zusammenhalt der Keratinfilamente. Darüber hinaus herrscht im Stratum corneum ein Mangel an Ceramid 1 und 3 [39, 40]. Ceramide sind komplexe Sphingolipide, die als Teil der Interzellulärmatrix zur Stabilisierung der Hornschicht dienen und durch die Umwandlung von Sphingomyelin entstehen. Die Aktivität des dafür verantwortlichen Enzyms Sphingomyelinase ist bei Patienten mit AD vermindert. Desweiteren wurde eine inverse Korrelation zwischen epidermalem Ceramid-3-Gehalt und dem transepidermalen Flüssigkeitsverlust (TEWL) festgestellt [41]. In nicht-läsionaler Haut ist dieser Verlust um das zweifache, in läsionaler Haut sogar um das vierfache erhöht [42]. Durch die Dehydratation kommt es zum Auftreten von Juckreiz, der bei Betroffenen Kratzen auslöst. Dies führt wiederum zu einer Ausschüttung von IL-1 und TNF- α und damit zu einer Aufrechterhaltung der Entzündung. Die gestörte Barriere erleichtert es weiterhin ubiquitär vorkommenden Allergenen wie Hausstaubmilben oder Pollen in die Haut zu penetrieren und über Fc ϵ RI-tragende antigenpräsentierende Zellen eine Immunantwort auszulösen. Zusätzlich wird die Kolonisierung der Haut mit Staphylococcus aureus oder Malassezia furfur begünstigt [43-45]. Ausgelöst durch Staphylokokkenenterotoxine, die die vermehrt vorhandenen T_H2-Zellen aktivieren, kann es additiv zu einer Ekzemverschlechterung kommen. Letztendlich sind auch weitere exogene und endogene Faktoren wie Klima, Psyche und Stress für die Krankheitsentstehung sowie der Exazerbation der Erkrankung bedeutsam.

1.1.3 Klinik, Symptomatik und Therapie

Klinisch zeichnet sich die AD durch eine hohe alters- und stadienabhängige (akut oder chronisch) Variabilität aus. Die 1980 von Hanifin und Rajka entwickelten klinischen Kriterien zur Diagnostik der atopischen Dermatitis wurden im Laufe der Jahre weiter verfeinert, sodass es mit den „U.K. Working Party’s Diagnostic Criteria for Atopic Dermatitis“ [46] mittlerweile ein zuverlässiges Instrument zur Beurteilung des Hautzustandes von AD-Patienten gibt. Die Kriterien beinhalten das Vorhandensein von Juckreiz zuzüglich mindestens drei der folgenden Faktoren:

- I Beginn vor dem zweiten Lebensjahr (gilt nicht für Kinder < 4 Jahre)
- II in der Vorgeschichte: Einbeziehung der Beugefalten (Ell-/Kniebeugen, Augenlider, Hals)
- III trockene Haut während des letzten Jahres
- IV allergisches Asthma bronchiale oder Rhinokonjunktivitis in der Vorgeschichte (bzw. bei Verwandten ersten Grades bei Kindern < 4 Jahre)
- V sichtbare beugeseitige Ekzeme (bei Kindern < 4 Jahre auch an anderen Körperstellen wie Kopfhaut [Milchschorf], Extremitätenaußenseiten).

Die Kriterien von Hanifin und Rajka [47] berücksichtigen zusätzlich spezifischere morphologische Kennzeichen. Dazu zählen atopische Stigmata des Gesichts wie Dennie-Morgan-Falte, Herthoge-Zeichen, periorbitale Pigmentierung und periorale Fältchen sowie Pityriasis alba, Pulpitis sicca, „atopic winter feet“, Lichenifikation der Haut und das Vorhandensein eines weißen Dermographismus.

Gebräuchlich zur Erfassung der Schwere der atopischen Dermatitis ist unter anderem der SCORAD-Index, der die Intensität und das Ausmaß der Symptome sowie die subjektive Beurteilung des Juckreizes und die Beeinträchtigung des Schlafes einbezieht.

Gemäß der Leitlinie der DDG (Deutschen Dermatologischen Gesellschaft) [48] muss die Therapie der AD, entsprechend der Pathogenese, schweregradorientiert erfolgen und besteht in erster Linie aus einer Basistherapie mit regelmäßiger Hautpflege, um die Barrierefunktion der Haut wiederherzustellen. Zusätzlich finden topische und, in schweren Fällen, systemische Kortikosteroide, Antihistaminika, UV-A/B-Phototherapie oder auch die relativ neuen topischen Calcineurin-Inhibitoren wie Tacrolimus oder Pimecrolimus Anwendung. In jedem Fall sollten auch potentielle nutritive und aerogene Allergene sowie Hautirritantien vermieden werden. Für Patienten mit zusätzlichen Typ-I-Allergien (z.B. gegen Gräser oder Hausstaubmilben) scheint die spezifische Immuntherapie (SIT) einen Benefit in Bezug auf den Hautzustand zu bringen [49, 50].

1.2 Schmerz

Die International Association for the Study of Pain definiert Schmerz folgendermaßen [51]: *„Schmerz ist ein unangenehmes Sinnes- oder Gefühlserlebnis, das mit tatsächlicher oder potenzieller Gewebeschädigung einhergeht oder von betroffenen Personen so beschrieben wird, als wäre eine solche Gewebeschädigung die Ursache.“*

Als akutes Warnsignal beeinflusst der Schmerz entscheidend unser Verhalten, verliert diesen Charakter jedoch bei längerem Andauern und kann sich als chronisches Schmerzsyndrom in ein eigenständiges Krankheitsbild umwandeln. Es sind jedoch nicht

immer somatische Prozesse beteiligt. Neben körperlichen spielen in der Schmerzentstehung und -erhaltung auch kognitive, affektive und soziale Faktoren eine Rolle (biopsychosoziales Schmerzmodell) [52-54].

Klinisch können im Wesentlichen zwei verschiedene Schmerztypen unterschieden werden [55]. Nozizeptive Schmerzen entstehen bei direkter Einwirkung schädigender Noxen (chemisch, physikalisch, elektrisch etc.) auf körpereigenes Gewebe. Sie werden auch physiologische Schmerzen genannt, weil sie ein Werkzeug der regulären Körperabwehr darstellen. Nozizeptiver Schmerz ist durch eine hohe Reizschwelle und begrenzte Dauer gekennzeichnet. Das Beheben der Schmerzursache resultiert in der Regel im Sistieren des Schmerzes.

Neuropathische Schmerzen stellen im Gegensatz dazu eine Fehlfunktion des Nervensystems in Form einer gestörten Schmerzverarbeitung dar. Der Schmerz verselbstständigt sich und verliert seine körperliche Schutzfunktion. So werden Stimuli, die unter normalen Umständen keinen Schmerz verursachen, als schmerzhaft empfunden (Allodynie). Pathophysiologisch sind chronische Entzündungsprozesse, aber auch ZNS-Erkrankungen relevant. Oft ist eine Ursache aber auch nicht eruierbar. Die Reizschwelle ist niedrig, eine kausale Therapie ist meist nicht möglich.

1.2.1 Physiologie des Schmerzes

Eine Schmerzeinteilung kann auch anhand des Entstehungsortes durchgeführt werden. Der somatische Schmerz tritt bei Weichteilinfiltration auf und kann als Oberflächen- oder Tiefenschmerz imponieren, der viszerale Schmerz wird durch Irritation der Organe generiert. Die Schmerztransmission involviert viele Teile des Nervensystems und beginnt an den Nozizeptoren (freien Nervenendigungen), die sich durch eine hohe Erregungsschwelle und langsame bis fehlende Adaptation kennzeichnen. Es finden sich zwei Klassen von Nozizeptoren: Typ-III-A δ -Fasern und Typ-IV-C-Fasern. Die A δ -Fasern leiten aufgrund ihrer Markscheiden Impulse schnell weiter (15-25m/s) und reagieren auf mechanische, thermische oder chemische Reize, die für den „hellen“, gut lokalisierbaren Oberflächenschmerz und Sofortschmerz verantwortlich sind. Typ-IV-C-Fasern sind marklos und haben daher eine langsamere Leitungsgeschwindigkeit (0,5-2m/s). Sie werden polymodal aktiviert und sind für den „dumpfen“, schlecht lokalisierbaren Tiefenschmerz und Spätschmerz zuständig [56].

Nach Aktivierung der Nozizeptoren werden die Afferenzen nach Eintritt in das Rückenmark im Hinterhorn auf das zweite Neuron verschaltet und kreuzen auf die Gegenseite, von wo sie als Tractus spinothalamicus lateralis bis zum Thalamus ziehen. Dort werden sie auf das dritte Neuron geschaltet, dessen Bahnen durch die Capsula interna zum Gyrus

postcentralis in die somatosensible Rinde ziehen. Daneben leiten auch andere Leitungsbahnen wie der Tractus spinoreticularis Schmerzimpulse über die Formatio reticularis weiter, die vor allem im Gyrus cinguli und in der Inselrinde enden und die bei der emotionalen Bewertung von Schmerzen eine Rolle spielen [56, 57].

Im Fall der neuropathischen Schmerzen besteht zusätzlich eine verstärkte Ansprechbarkeit der Druck und Berührung vermittelnden A β -Fasern [55].

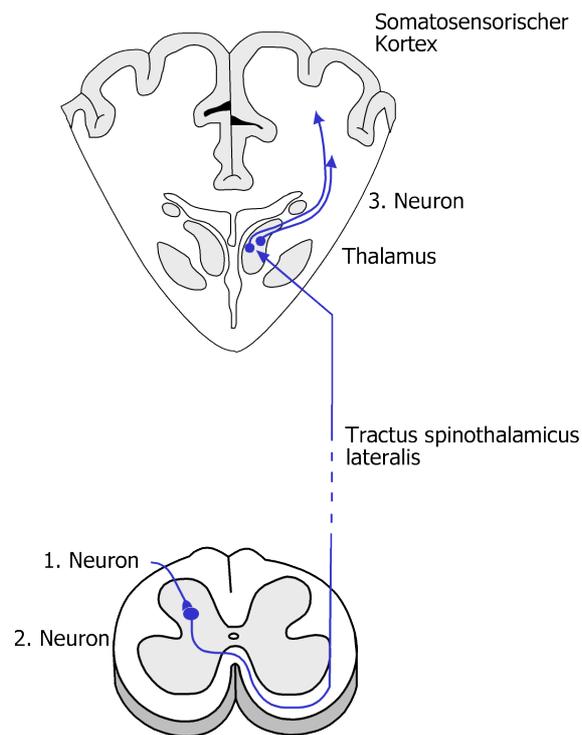


Abb. 2 Verlauf der Bahn der protopathischen Sensibilität (nach Trepel [57]).

1.2.2 Schmerz bei Patienten mit atopischer Dermatitis

In der Literatur findet man viele Untersuchungen zu Schmerz bei Hautgesunden. Vor allem Geschlechterunterschiede bezüglich Schmerzempfindung und -reizschwellen sind Gegenstand zahlreicher Studien, von denen die Mehrzahl eine erhöhte Sensibilität bei Frauen feststellen konnte [58, 59]. Dieses Ergebnis wird unter anderem als Erklärung dafür verwendet, dass Frauen häufiger an chronischen Schmerzerkrankungen und schmerzassoziierten Symptomen leiden als Männer. Im Bezug auf einen Zusammenhang mit der atopischen Dermatitis ist die Datenlage jedoch spärlich. Der Großteil der Forschung befasst sich dabei mit dem Zusammenhang von Schmerz und Juckreiz [60].

1.3 Juckreiz

Die landläufige Definition von Juckreiz (Pruritus) beschreibt diesen als eine unangenehme Empfindung, die das Verlangen zu kratzen auslöst [61, 62]. Eine einheitliche Definition von Juckreiz existiert nicht. Problematisch an der genannten Beschreibung ist, dass impliziert wird, dass der Juckreiz bewusst wahrgenommen werden muss, damit mit Kratzen reagiert werden kann [62]. Juckreiz wird jedoch auch nachts empfunden. Zudem löst nicht jeder Juckreiz ein Verlangen nach Kratzen aus. Es existiert eine Juckreizschwelle [63], bei deren Unterschreiten Juckreiz zwar empfunden wird, dieser aber keine Handlung nach sich zieht. Pruritus entsteht nur in der Haut und den Schleimhäuten; je nach Pathogenese werden unterschiedliche Formen unterschieden: neuropathischer Pruritus infolge von Schädigung der juckreizleitenden Afferenzen des ZNS (z.B. postzosterisch), neurogener Pruritus, der im ZNS erzeugt wird, jedoch nicht mit neuraler Schädigung einhergeht (z.B. opioid-induziert), psychogener Pruritus (z.B. Dermatozoenwahn) durch metabolische Störungen zerebraler Strukturen und pruritozeptiver Pruritus, der direkt in der Haut, meist infolge von Dermatosen, entsteht [64].

1.3.1 Physiologie des Juckreizes

Lange glaubte man, dass Juckreiz nur eine leichte Form des Schmerzreizes sei (Intensitätstheorie). So empfinden Patienten mit angeborener Schmerzunempfindlichkeit auch keinen Juckreiz [65]. Dagegen spricht jedoch, dass Opiate, die zur Schmerzbehandlung eingesetzt werden, keinen juckreizunterdrückenden Effekt besitzen, sondern Juckreiz sowohl über zentrale als auch über periphere Mechanismen fördern können [66-68]. Zudem konnte gezeigt werden, dass eine Steigerung der Juckreizintensität in der Folge nicht zu Schmerz führt, sondern lediglich stärkeren Juckreiz erzeugt [69]. Studien ergaben letztendlich, dass es von den nozizeptiven Schmerzfasern unabhängige mechanoinsensitive C-Fasern gibt, die Histamin-induzierten Juckreiz weiterleiten (Spezifitätstheorie) [69-71]. Ihre Leitungsgeschwindigkeit liegt mit 0,5m/s unter der der polymodalen nozizeptiven C-Fasern. Histamin löst neben Jucken auch ein im Bereich der Applikationsstelle auftretendes Erythem aus. Da Juckreiz jedoch auch ohne Erythem auftreten kann [72, 73], suggeriert dies das Vorhandensein nicht Histamin-sensitiver Fasern. Jüngste Untersuchungen befassen sich zudem mit separaten Leitungsbahnen für Pruritus, denn auch mechanische und Hitzereize können Juckreiz auslösen. So zeigten Namer und Mitarbeiter, dass das Extrakt der Juckbohne ausschließlich mechanosensitive C-Fasern aktiviert, wohingegen Histamin über mechanosensitive C-Fasern keinen bzw. nur einen vorübergehenden Juckreiz auslöst [74]. Darüber hinaus konnte die lokale Applikation

eines Antihistaminikums das durch Juckbohnenextrakt ausgelöste Jucken nicht lindern [75].

Histamin, das durch Mastzelldegranulation infolge der IgE-vermittelten Sofort-Typ Reaktion freigesetzt wird, ist jedoch der einzige bislang bekannte pruritogen wirkende Mediator, der direkt an freie Nervenendigungen bindet.

Darüber hinaus gibt es jedoch eine Reihe von Histaminliberatoren, die indirekt zu Juckreiz führen. Zu ihnen zählen Kinine (Bradykinin, Kallikrein) und Neuropeptidasen wie Substanz P (SP), Calcitonin gene related Peptide (CGRP) und vasoaktives intestinales Peptid (VIP) [71, 76, 77]. Dabei sind vor allem die Neuropeptidasen für die entzündliche Hautreaktion verantwortlich [78, 79]. Patienten mit atopischer Dermatitis sind allerdings unempfindlicher für experimentell Histamin-induzierten Pruritus [80]. Dies unterstützt die klinische Beobachtung, dass Antihistaminika bei AD-Patienten zum Teil wenig juckreizlindernd wirken [81-83].

Histamin-unabhängige pruritogene Stimuli gehen von Endopeptidasen wie extrapankreatischem Trypsin oder Chymotrypsin aus, die den zu Juckreiz führenden Proteinase-aktivierenden Rezeptor-2 (PAR-2) an spinalen afferenten Neuronen aktivieren [84, 85]. Da dabei jedoch auch die Histaminliberatoren CGRP und SP aus spinalen afferenten Neuronen ausgeschüttet werden, wird ein Zusammenhang mit der Histaminausschüttung diskutiert [66].

In Bezug auf die atopische Dermatitis sind auch die pruritogenen Wirkungen verschiedener Zytokine (IL-2, IL-31) [64, 86-91] bedeutsam, welche wahrscheinlich auf der Aktivierung anderer Mediatoren beruhen. Den o.g. Opioiden kommt sowohl im Histamin-unabhängigen Auslösen von peripherem als auch von zentralem Juckreiz eine Rolle zu. So wird Pruritus durch epidurale, bzw. spinale Applikation von Morphin [92] induziert. Darüber hinaus finden sich Opiatrezeptoren auch an kutanen sensorischen Nervenendigungen [93, 94]. Juckreiz-induzierende Mediatoren und deren Wirkmechanismus sind in Tabelle 1 dargestellt. Der einzig bekannte Mediator, der Juckreiz-supprimierend wirkt ist Interferon gamma (IFN- γ). Der Wirkmechanismus ist jedoch noch unbekannt.

Mediator	Mechanismus
Histamin	Direkte Bindung an freie Nervenendigungen
Neuropeptide: <ul style="list-style-type: none"> - Substanz P (SP) - Vasoaktives intestinales Peptid (VIP) - CGRP - Somatostatin - Neurotensin - Gastrin releasing Peptide (GRP) - Acetylcholin (ACh) 	<p>Histaminliberator bzw. führt zur Mastzelldegranulation; ist vermehrt vorhanden in der Haut von AD-Patienten</p> <p>Histaminliberator</p> <p>Histaminliberator</p> <p>nicht bekannt</p> <p>nicht bekannt</p> <p>bindet an GRPR im Rückenmark</p> <p>induziert Juckreiz nur bei AD-Patienten; Mechanismus nicht bekannt</p>
Proteinasen <ul style="list-style-type: none"> - Tryptase - Chymase - Kallikrein 	<p>Bindung an Proteinase-aktivierenden Rezeptor-2 (PAR-2)</p> <p>Bindung an Proteinase-aktivierenden Rezeptor-2 (PAR-2)</p> <p>Histaminliberator</p>
Zyokine <ul style="list-style-type: none"> - Interleukin-2 - Interleukin-31 	<p>Freisetzung verschiedener Mediatoren</p> <p>Freisetzung verschiedener Mediatoren</p>
Neutrophin-4	nicht bekannt
Eosinophile	Freisetzung verschiedener Mediatoren (z.B. PAF, Leukotriene, Histamin, Proteinasen)
Eicosanoide: Prostaglandine	Vermindert Juckreizschwelle; verstärkt z.B. Histamin-induzierten Juckreiz
Leukotriene	nicht bekannt
Opioide	Bindung an Opioidrezeptoren

Tab. 1 Juckreiz-induzierende Mediatoren und ihre Mechanismen.

Die Weiterleitung von Juckreiz erfolgt über freie Nervenendigungen in der papillären Dermis, von wo elektrische Impulse, analog denen des Schmerzreizes, über die Rückenmarkshinterhorne und den Tractus spinothalamicus bis zum Thalamus und von dort in den somatosensorischen Kortex gelangen [64]. Verschiedene Faktoren können den Juckreiz in unterschiedlicher Stärke modifizieren. So kann das Juckreizempfinden bei Depression [95] und Stress [96-98] beispielsweise verändert sein. Kälte kann den Juckreiz lindern [99], Wärme dagegen verstärken [100].

1.3.2 Schmerz- und Juckreiz-Interaktion

Wie die beschriebenen Gemeinsamkeiten in der Reizweiterleitung implizieren, stehen Schmerz- und Juckreizempfindung in einem engen Zusammenhang miteinander und interagieren auf verschiedene Arten und Weisen miteinander.

So ist bekannt, dass im Rahmen von chronisch juckenden Dermatosen ein Juckreiz-Kratz-Zirkel dadurch entstehen kann, dass Pruritus vorübergehend durch Schmerzreiz unterdrückt wird [66]. Durch das subjektiv als lindernd empfundene Kratzen werden jedoch auch Histamin und weitere Entzündungsmediatoren ausgeschüttet, die wiederum Juckreiz fördern. Verschiedene Untersuchungen konnten zeigen, dass schmerzauslösende Stimuli in der Lage sind Juckreiz zu unterdrücken; sie können mechanischer, chemischer, elektrischer sowie thermaler Natur sein [101-103]. Im Umkehrschluss tritt nach Schmerzunterdrückung Juckreiz auf. Man erklärt sich den durch Opioide hervorgerufenen Juckreiz demnach unter anderem mit der Inhibition des den Juckreiz lindernden Schmerzreizes [104, 105].

Andererseits werden Juckreizrezeptoren zu einem bestimmten Maß auch durch Schmerz-induzierende Stoffe wie Capsaicin aktiviert [106]. Obwohl es separate neuronale Leitungsbahnen für Schmerz und Juckreiz gibt, scheint diese Spezifität nicht für die darauf wirkenden Mediatoren zu existieren. Wie Capsaicin wirken auch pruritogene Mediatoren wie Prostaglandine oder Bradykinin auf Nozizeptoren. Andere Botenstoffe wie Zytokine, Neuropeptide, insbesondere SP und Wachstumsfaktoren und im Speziellen nerve growth factor (NGF), können über zentrale und periphere Sensibilisierung in der Entstehung von Schmerz- als auch Juckreiz eine Rolle spielen [107]. Interessanterweise wurden in Serumproben von AD-Patienten stark erhöhte NGF- und SP-Werte beschrieben [108]. Eine Korrelation von NGF zur Schwere der Ausprägung der atopischen Dermatitis ist jedoch fraglich [108, 109].

Acetylcholin als Transmitter des autonomen Nervensystems spielt eine besondere Rolle für die Juckreizentstehung bei atopischer Dermatitis. Löst Acetylcholin bei Hautgesunden einen brennenden Schmerz aus, so empfinden AD-Patienten eher Juckreiz [110, 111]. Auch Ikoma und Mitarbeiter und Ozawa und Mitarbeiter konnten durch Applikation von mechanischen und elektrischen Reizen, die für Hautgesunde schmerzhaft sind, bei AD-Patienten Juckreiz auslösen [60, 112].

1.4 Hormonhaushalt der Frau

1.4.1 Menstruationszyklus

Menstruelle Zyklen der Frau beginnen mit dem Erreichen der Geschlechtsreife (Menarche) und enden mit der letzten Periodenblutung (Menopause). Sie werden durch die pulsatile Ausschüttung von GnRH (Gonadotropin Releasing-Hormon) aus dem Hypothalamus aufrechterhalten, unter dessen Einfluss FSH (follikelstimulierendes Hormon) und LH (luteinisierendes Hormon) aus der Hypophyse ausgeschüttet werden. Ein Zyklus dauert in der Regel 28 (\pm 3 Tage) und lässt sich in verschiedene Phasen einteilen (Abb. 3). Der erste Tag der Menstruationsblutung ist als erster Tag, der Tag vor Beginn der nächsten Blutung ist als letzter Tag des Zyklus anzusehen. Die Menstruation dauert etwa vier bis sechs Tage und ist bedingt durch die vom Corpus luteum ausgehende Einstellung der Progesteronausschüttung (Entzugsblutung). Dadurch kommt es zur Ischämie der obersten Schleimhautschicht, die unter Blutung aus den Spiralarterien abgestoßen wird (Desquamationsphase).

Gleichzeitig stellen die Tage eins bis 14 die Follikelphase dar, in der unter Einfluss von FSH zunächst die Reifung mehrerer Follikel, später die eines dominanten Follikels stattfindet. Dieser schüttet mit zunehmender Reife Östradiol und Inhibin aus und übt dadurch eine negative Rückkoppelung auf die hypophysären Hormone aus. Die hohe Östradiolausschüttung führt zudem zum Aufbau der Endometriumschleimhaut (Proliferationsphase).

Infolge der beschriebenen negativen Rückkopplung reichern sich die Gonadotropine, insbesondere das LH, in der Hypophyse an. Bei Überschreiten eines Östrogen-Schwellenwerts im Blut wandelt sich die negative jedoch in eine positive Rückkopplung um und es wird FSH, vor allem aber eine große Menge von LH freigesetzt. Dieser LH-Peak führt zur Ovulation, die etwa am 14. Tag stattfindet.

Dabei gelangt die Eizelle in die entsprechende Tube und lässt ihren Follikel in Form des daraus entstehenden Corpus luteum zurück. Dieser produziert in hohem Maße Progesteron, das zusammen mit dem ebenfalls ansteigenden Östradiol eine negative Rückkoppelung auf LH und FSH ausübt und gleichzeitig zum Ausbau der Gefäßversorgung der Uterusschleimhaut und Umwandlung des Endometriums in ein sekretorisches Epithel führt. Somit kann die Einnistung der Eizelle (Nidation) erfolgen.

Geschieht dies nicht, sinken Östrogen- und vor allem Progesteronspiegel infolge der Atresie des Corpus luteum zum Corpus albicans. Durch den Abfall der ovariellen Hormone findet ein Abbau des Endometriums und damit die Abbruchblutung, die bis zu circa einer Woche anhält, statt. Die FSH-Konzentration steigt prämenstruell wieder und die Reifung neuer Follikel wird angeregt [113-115].

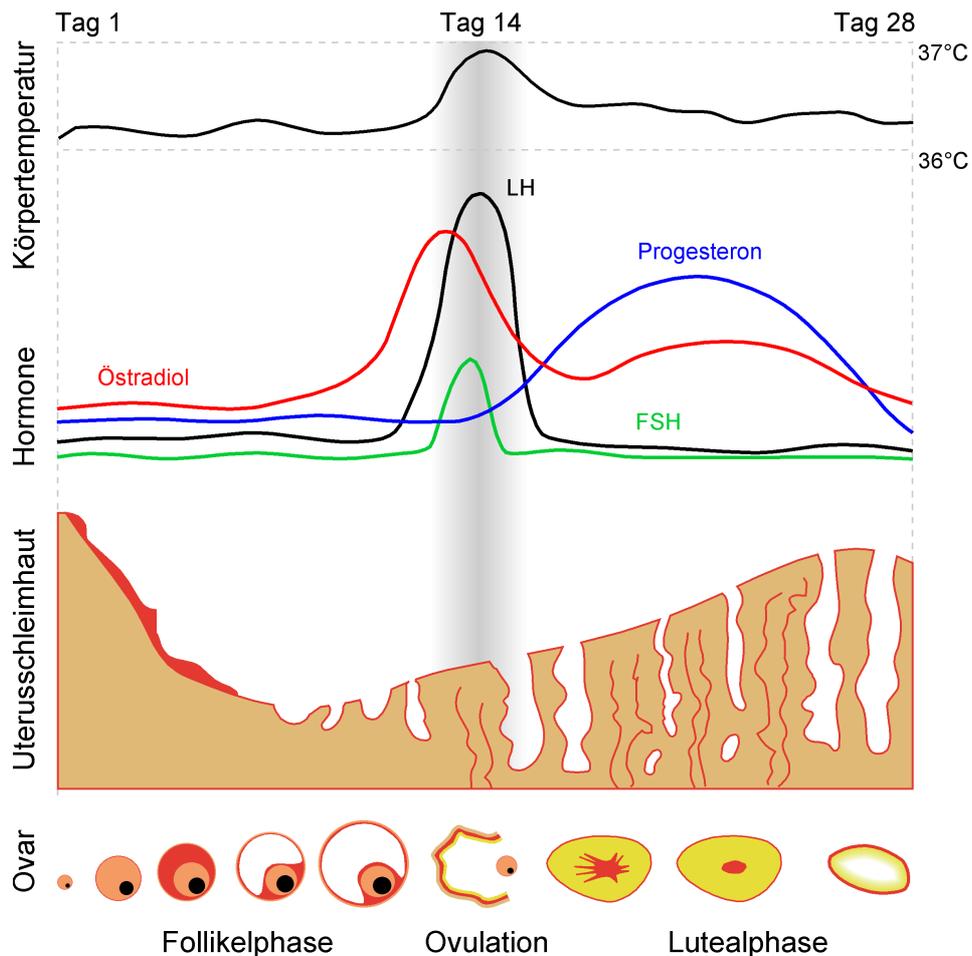


Abb. 3 Schematische Darstellung physiologischer und hormoneller Schwankungen in Abhängigkeit des Menstruationszyklus (nach Reuss et al.[116]).

1.4.2 Hormonelle Kontrazeption

Hormonelle Kontrazeptiva können in oraler, parenteraler, transdermaler, subkutaner und vaginaler Form verabreicht werden. Eine der gebräuchlichsten Methoden der Schwangerschaftsverhütung stellt die Einnahme der Antibabypille, kurz „Pille“ genannt, dar. Sie wurde erstmalig 1959 unter dem Namen „Enovid“ auf den Markt gebracht und enthielt Mestranol und Norethynodrel [117].

Im Allgemeinen verwenden hormonelle Kontrazeptiva synthetische Derivate von natürlicherweise vorkommenden weiblichen Geschlechtshormonen. Als orales Östrogen finden das Ethinylestradiol (EE) und das Mestranol, ein Prodrug des Ethinylestradiols, Anwendung. Sie erzeugen künstlich ein negatives Feedback auf Hypophyse und Hypothalamus und unterdrücken insbesondere die Ovulation. Synthetische Gestagene wirken nur teilweise wie das natürliche Progesteron und sind Derivate des Progesterons, bzw. des 17α -Hydroxyprogesteron-Esters, oder des Testosterons bzw. des 19-Nortestosterons.

Im Fall der Pille kann man heute zwischen Mono- und Kombinationspräparaten sowie mehreren Phasen- und Stufenpräparaten unterscheiden. Die Zweiphasenpräparate enthalten während der ersten Einnahmephase nur Östrogen und in der zweiten Phase eine Kombination aus Östrogen und Gestagen. Die Stufenpräparate enthalten je nach Anzahl der Stufen (zwei oder drei) ein Gestagen in aufsteigender Dosierung, kombiniert mit gleich bleibenden bzw. bei 3-Stufenpräparaten eventuell mittzyklisch erhöhten Östrogen-Dosen. Der natürliche Zyklusverlauf wird dadurch besser imitiert.

Die Monopräparate, auch „Minipille“ genannt, sind reine niedrigdosierte Gestagenpräparate (Levonorgestrel [30µg] oder Desogestrel [75µg]) und werden kontinuierlich täglich zur gleichen Zeit eingenommen. Sie wirken, indem sie die Viskosität des Zervixschleims und die Penetration der Spermien sowie die Tubenmotilität vermindern. Sie unterdrücken zudem das LH und verhindern somit den endometrialen Umbau.

Die mehrheitlich verwendeten Kombinationspräparate sind Einstufenpräparate und enthalten eine geringe Menge an EE (20-35µg), weshalb sie auch „Mikropillen“ genannt werden, und eine Gestagenkomponente. Neben den durch die Minipille erzielten Wirkungen werden auch LH und FSH und somit die Ovulation gehemmt. Der physiologische Zyklusverlauf wird dementsprechend unterbunden. Die Mikropille wird täglich über 21 Tage eingenommen und dann für eine Woche abgesetzt, sodass eine Abbruchblutung eintritt [118].

1.4.3 Pathophysiologische Bedeutung von Menstruationszyklus und Kontrazeption für die atopische Dermatitis

Der Menstruationszyklus hat zahlreiche Einflüsse auf die Haut im Allgemeinen. So fördert Progesteron die Hautdurchblutung [119], während Östrogen die Melanogenese stimuliert [120-122] und über höhere Flüssigkeitsretention durch erhöhte Wasserbindungskapazität des Stratum corneums für eine Zunahme der Hautdicke sorgt [123, 124]. Weiterhin wird auf Ebene des Immunsystems die Aktivität natürlicher Killerzellen und neutrophiler Granulozyten inhibiert [125]. Darüber hinaus unterdrückt es die Talgproduktion [126]. Dies macht man sich heutzutage z.B. bei der Therapie der Akne oder der Seborrhö zunutze.

Dank ihrer Wirkungen finden orale Kontrazeptiva auch auf anderen Gebieten Verwendung zu therapeutischen Zwecken. Auch bei Hypermenorrhö (verstärkte Regelblutung), Menorrhagie (verstärkte, verlängerte Blutung) und Dysmenorrhö (schmerzhafte Regelblutung) werden Ovulationshemmer eingesetzt. Im Fall der Dysmenorrhö wird die für das Auftreten des Schmerzes verantwortliche Prostaglandinbildung durch das atrophische Endometrium stark reduziert.

In der Dermatologie sind für Erkrankungen wie Akne vulgaris und Rosazea zyklusabhängige Veränderungen im Sinne einer prämenstruellen Exazerbation

beschrieben worden [121, 126, 127]. Vermutet werden Veränderungen in der Talgsekretion und der Durchblutung der Haut. Auch die Psoriasis steht unter hormonellem Einfluss und kann vor allem in ihrer pustulösen Form durch eine Schwangerschaft ausgelöst werden oder sich prämenstruell verstärken [128]. Die exakten Ursachen auf hormoneller Ebene sind jedoch noch nicht geklärt.

Im Fall der atopischen Dermatitis existieren bisher unterschiedliche Ergebnisse, was den Zeitpunkt der zyklusassoziierten Exazerbation, aber auch was die Stärke der Verschlechterung betrifft [129-131]. So berichteten 47% der von Kiriyama befragten Probandinnen, dass sie eine zyklusabhängige Exazerbation ihrer atopischen Dermatitis bemerkten. 96% der Frauen berichteten darüber hinaus, dass die Verschlechterung des Hautzustandes eine Woche vor Beginn der Menstruation auftrat. Dagegen fanden Kemmett und Mitarbeiter und Cho und Mitarbeiter bei lediglich 33%, bzw. 20% der untersuchten AD-Patientinnen eine Krankheitsverschlechterung unmittelbar bevor oder während der Menstruation.

Bereits 1964 hatte Garell bei AD-Patientinnen eine prämenstruell beginnende und über die Menstruation andauernde Verschlechterung des Hautzustandes festgestellt [132]. Darüber hinaus konnte in seinen Untersuchungen bei sieben Patientinnen zwischen 13 und 19 Jahren nach Östrogen- und Progesteron-Anwendung keine Verbesserung der atopischen Dermatitis erkannt werden.

Jenkins und Mitarbeiter wiesen dagegen einen positiven Einfluss der Einnahme oraler Kontrazeptiva auf das Auftreten allergischen Asthmas nach [133].

1.5 Problemstellung

Die bisher durchgeführten Untersuchungen zu Schmerz- und Juckreizschwellen bei Patienten mit atopischer Dermatitis und Hautgesunden ergaben widersprüchliche Ergebnisse. Einerseits stellten van Laarhoven und Mitarbeiter bei AD-Patienten niedrigere Reizschwellen fest [134], die mit der unterschiedlichen Prozessierung physikalischer Sinneswahrnehmungen erklärt wurden. So werden Schmerz- oder Juckreiz bei chronisch daran leidenden Individuen schneller wahrgenommen. Ikoma und Mitarbeiter fanden ebenfalls verminderte Juck- und Schmerzschwellen und führten diese auf eine zentrale Herabsetzung der Juckreizschwelle nach Schmerzinduktion zurück [60]. In anderen Studien konnte wiederum nach Juckreizinduktion eine geringere Juckreizempfindlichkeit bei AD-Patienten festgestellt werden [80, 135]. Interessant ist, dass Heyer und Mitarbeiter feststellen konnten, dass bei AD-Patienten bereits bei geringer Histaminapplikation Juckreiz wahrgenommen, bei Steigerung der Dosis jedoch schnell eine Plateauphase entwickelt wird [80]. Auch Ikoma und Mitarbeiter konnten zumindest in nicht-läsionaler Haut von AD-Patienten nach Histaminapplikation niedrigere Juckreizintensitäten feststellen als bei Hautgesunden [136]. Zudem gibt es zwar einige wenige Untersuchungen, die sich mit dem zyklischen Verlauf der atopischen Dermatitis [130, 131, 137], jedoch nicht mit dem Verlauf der Schmerz- und Juckreizschwellen befassen. Auch die Rolle einer Kontrazeptivaeinnahme wurde in diesem Zusammenhang bisher nicht untersucht. Da das psychoneuroendokrine System bekanntermaßen bei der Entstehung von Juckreiz eine wichtige Rolle spielt [96, 97], war ein weiteres Untersuchungsziel, das Ausmaß zu determinieren, in welchem psychische Faktoren und belastende Umweltbedingungen zyklusabhängig wirken.

Daher war es das Ziel der vorliegenden Arbeit, folgende Fragen zu beantworten:

1. Verändern sich Schmerz- und Juckreizempfindungen in Abhängigkeit vom Hormonzyklus?
2. Hat die Einnahme oraler Kontrazeptiva in Form der Mikropille einen Einfluss auf Schmerz- und Juckreizempfindungen?
3. Ist die Lebensqualität bei Frauen zyklusabhängig und gibt es einen Einfluss von Kontrazeptiva hinsichtlich verschiedener Persönlichkeitsfaktoren (Selbstwahrnehmung, Empfänglichkeit für Stress, subjektive Belastung)?

2 Material und Methoden

2.1 Material

2.1.1 Probanden

Im Rahmen der Arbeit wurden Patientinnen mit atopischer Dermatitis (n=35) und hautgesunde weibliche Kontrollen (n=37) rekrutiert und untersucht. In jedem Probandenkollektiv wurde zwischen Frauen mit (+Pille) und ohne (-Pille) Kontrazeptivaeinnahme differenziert (Tab. 2).

Die Teilnahme erfolgte freiwillig und ohne eine finanzielle Vergütung. Die Untersuchungen fanden mit der Einwilligung der Probanden statt. Die Einwilligung konnte zu jedem Zeitpunkt der Untersuchungen zurückgezogen werden. Um den Datenschutz zu gewährleisten wurden die Daten pseudoanonymisiert. Die Patientinnen wurden über das Allergie-Centrum der Charité Universitätsmedizin Berlin rekrutiert. Einschlusskriterium stellte das Vorliegen einer manifesten atopischen Dermatitis anhand der Kriterien von Hanifin und Rajka [47] dar. Wenn eine Kontrazeption durchgeführt wurde, so nur mittels einer Mikropille. Frauen, die folgende Ausschlusskriterien erfüllten, durften nicht an den Untersuchungen teilnehmen:

1. Einnahme der Minipille sowie Gebrauch anderer hormoneller und mechanischer Verhütungsmittel
2. Therapie mittels UV-A Bestrahlung bis zu vier Wochen vor Untersuchungsbeginn
3. immunsuppressive Therapie (z.B. Cyclosporin A)
4. Einnahme von Antihistaminika bis zu 3 Tage vor den Untersuchungen
5. topische Steroidbehandlung der Teststellen, bzw. das Vorhandensein von Erkrankungen oder die Einnahme von Medikamenten, die die Schmerzwahrnehmung und den Juckreiz beeinflussten
6. Vorliegen einer Schwangerschaft

Die hautgesunden Probandinnen wurden über die Charité-Universitätsmedizin Berlin akquiriert. Die Probandinnen waren zum Zeitpunkt der Untersuchungen im Alter zwischen 18 und 39 (Tab. 2).

	Hautgesunde Kontrollprobanden	Patientinnen mit Atopischer Dermatitis	Gesamt (+/- Kontrazeptivaeinnahme)
Kontrazeptivaeinnahme (n)	19	24	43
Keine Kontrazeptivaeinnahme (n)	18	11	29
Gesamt (Hautgesunde/AD)	37	35	
Alter in Jahren (Standardfehler)	25 ($\pm 3,8$)	24 ($\pm 4,1$)	25 ($\pm 3,9$)

Tab. 2 Stichprobenbeschreibung (Anzahl und Altersverteilung).

Alle Untersuchungen fanden in der Zeit von 8⁰⁰ bis 16⁰⁰ unter vergleichbaren Untersuchungsbedingungen (Temperatur, Luftfeuchte) in der Klinik für Dermatologie und Allergologie der Charité Campus Mitte statt.

2.1.2 Messinstrumente

Für die Untersuchungen der Wahrnehmungs- und Schmerzschwellen wurde ein für diesen Zweck umgebautes Gerät zur transkutanen elektrischen Nervenstimulation (G 43, Fa. Bentronic, Abb. 4) verwandt, welches intrakutan applizierte Schmerzreize nach dem standardisierten Modell von Bromm und Meier [138] und Bromm [139] in einer Intensität von 0.02mA bis maximal 3mA ausgibt. Die Dauer und Intensität des Reizes sind definierbar. Der Reiz erfolgte durch Stimulation der nozizeptiven Afferenzen. Die Schmerzreize wurden über eine intrakutan angebrachte Dornelektrode in der Mitte der Fingerkuppe des linken Zeigefingers abgegeben. Zuvor wurde an der Teststelle das Stratum corneum mittels einer Kürette (Firma Hager & Meisinger GmbH) abgetragen, um eine gute Übertragung des Reizes zu gewährleisten. Eine dort angebrachte Reizelektrode wurde mit dem Reizstromgerät verbunden. Darüber hinaus wurde eine Referenzelektrode (EKG-Elektrode) auf dem Handrücken derselben Hand angebracht. Zur Durchführung der Untersuchungen wurde ein Votum der hiesigen Ethik-Kommission und von allen Probanden ein schriftliches Einverständnis eingeholt.



Abb. 4 Gerät zur transkutanen elektrischen Nervenstimulation, G 43, Fa. Bentronic.

2.1.3 Fragebögen

Im Rahmen der Untersuchungen wurden verschiedene, im Folgenden näher erläuterte, standardisierte Fragebögen verwendet, die die momentane psychische Belastung der Probandinnen erfassten. Ziel war es zu überprüfen, ob diese mit der Schmerzwahrnehmung und -verarbeitung in Zusammenhang steht. Desweiteren wurde der im Anschluss nicht weiter thematisierte Fragebogen zur Medikamenteneinnahme und zur medizinischen Behandlung eingesetzt. Es handelt sich dabei um einen vom Allergie-

Centrum Charité entwickelten Fragebogen mit fünf Fragen sowohl zur Therapie der atopischen Dermatitis als auch zur allgemeinen medikamentösen oder physiotherapeutischen Therapie. Der Fragebogen ermöglichte einen Überblick über die aktuelle medizinische Behandlung der Teilnehmerinnen und half insbesondere auch, Ausschlusskriterien zu erfassen.

2.1.3.1 Fragebogen zum Juckreiz

Der Fragebogen wurde in Anlehnung an einen Anamnesebogen zum „Schmerz“ [140] erstellt. Er erfasst Angaben zu der Dauer, Häufigkeit, Stärke und Erträglichkeit des Juckreizes bei Patienten mit atopischer Dermatitis. Darüber hinaus überprüft der Fragebogen die Beeinflussung des Juckreizes durch die elektrisch erzeugten Schmerzreize. Der modifizierte Fragebogen wurde bereits in früheren Untersuchungen [141, 142] erfolgreich verwendet.

2.1.3.2 Fragebogen zum Gesundheitszustand (SF-36)

Der SF-36 Health Survey ist ein krankheitsübergreifendes Messinstrument zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Patienten. Er erfasst mit 36 Items acht Dimensionen der subjektiven Gesundheit, die in zwei übergeordnete Dimensionen, die „körperliche Gesundheit“ und die „psychische Gesundheit“ eingeteilt werden können. Die acht Dimensionen umfassen körperliche Funktionsfähigkeit (10 Items), körperliche Rollenfunktion (4 Items), körperliche Schmerzen (2 Items), allgemeine Gesundheitswahrnehmung (5 Items), Vitalität (4 Items), soziale Funktionsfähigkeit (2 Items), emotionale Rollenfunktion (3 Items) und psychisches Wohlbefinden (5 Items). Zusätzlich gibt es ein Item, das Veränderungen des Gesundheitszustandes erfasst [143]. Genauere Angaben zum Inhalt der einzelnen Dimensionen sind in Tabelle 3 dargestellt.

Der SF-36 kann bei Personen ab dem Alter von 14 Jahren eingesetzt werden. Die Probanden müssen für jedes Item die Antwortalternative ankreuzen, die ihrem Empfinden am Nächsten kommt. In den acht Dimensionen können so jeweils Skalenwerte von 0 bis 100 erreicht werden, wobei höhere Werte mit einer besseren Gesundheit einhergehen. Die durchschnittliche Bearbeitungszeit beträgt 10 Minuten. Für die Auswertung des SF-36 existiert ein computerisiertes Auswertungsprogramm, mithilfe dessen ein Vergleich der Skalen miteinander bzw. auch zwischen verschiedenen Probandengruppen gezogen werden kann.

Konzepte	Item-Anzahl	Anzahl der Stufen	Beschreibung des Konzeptes
Körperliche Funktionsfähigkeit	10	21	Ausmaß, in dem der Gesundheitszustand körperliche Aktivitäten, wie Selbstversorgung, Gehen, Treppensteigen, Bücken, Heben und mittelschwere oder anstrengende Tätigkeiten beeinträchtigt
Körperliche Rollenfunktion	4	5	Ausmaß, in dem der körperliche Gesundheitszustand die Arbeit oder andere tägliche Aktivitäten beeinträchtigt, z.B. weniger schaffen als gewöhnlich, Einschränkungen in der Art der Aktivitäten, oder Schwierigkeiten, bestimmte Aktivitäten auszuführen
Körperliche Schmerzen	2	11	Ausmaß an Schmerzen und Einfluss der Schmerzen auf die normale Arbeit, sowohl im als auch außerhalb des Hauses
Allgemeine Gesundheitswahrnehmung	5	21	Persönliche Beurteilung der Gesundheit, einschl. aktueller Gesundheitszustand, zukünftige Erwartungen und Widerstandsfähigkeit gegenüber Erkrankungen
Vitalität	4	21	Sich energiegeladener und voller Schwung fühlen versus müde und erschöpft
Soziale Funktionsfähigkeit	2	9	Ausmaß, in dem die körperliche Gesundheit oder emotionale Probleme normale soziale Aktivitäten beeinträchtigen
Emotionale Rollenfunktion	3	4	Ausmaß, in dem emotionale Probleme die Arbeit oder andere tägl. Aktivitäten beeinträchtigen - unter anderem weniger Zeit aufbringen, weniger schaffen und nicht so sorgfältig wie üblich arbeiten
Psychisches Wohlbefinden	5	26	Allgemeine psychische Gesundheit, einschl. Depression, Angst, emotionale und verhaltensbezogene Kontrolle, allgemeine positive Gemüthsstimmung
Veränderung der Gesundheit	1	5	Beurteilung des aktuellen Gesundheitszustandes im Vergleich zum vergangenen Jahr

Tab. 3 Gesundheitskonzepte, Item-Anzahl und Item-Stufen sowie Inhalt der 8 SF-36 Skalen und des Items zur Veränderung des Gesundheitszustandes [143].

2.1.3.3 Symptom Checklist-90-Revision (SCL-90-R)

Der SCL-90-R, von Derogatis und Mitarbeitern entwickelt und in der deutschen Version von Franke erarbeitet [144, 145], misst die subjektiv empfundene Beeinträchtigung der Probanden durch psychische und physische Symptome. Der Zeitraum, auf den der SCL-90-R Bezug nimmt, umfasst die letzten 7 Tage.

Der Fragebogen besteht aus 9 Skalen (Somatisierung [12 Items], Zwanghaftigkeit [10 Items], Unsicherheit im Sozialkontakt [9 Items], Depressivität [13 Items], Ängstlichkeit [10 Items], Aggressivität/Feindseligkeit [6 Items], phobische Angst [7 Items], paranoides Denken [6 Items], Psychotizismus [10 Items]), denen 83 Items zugeordnet werden können. Darüber hinaus gibt es 7 Items, die keiner der 9 Skalen zugeordnet werden und als Zusatzfragen separat ausgewertet werden können. Dabei werden schlechter Appetit, Einschlafschwierigkeiten, Gedanken an den Tod und das Sterben, der Drang, sich zu überessen, frühes Erwachen am Morgen, unruhiger/gestörter Schlaf und Schuldgefühle erfragt. Auf einer 5-stufigen Antwortskala beurteilen die Probanden subjektiv die Schwere der Beeinträchtigung. Drei Globale Kennwerte (GSI, PSDI, PST) geben Auskunft über das Antwortverhalten bei allen Items. Der GSI misst die grundsätzliche psychische Belastung, der PSDI misst die Intensität der Antworten und der PST gibt Auskunft über die Anzahl der Symptome, bei denen eine Belastung vorliegt. Die Bearbeitung dauert circa 10-15 Minuten. Der Fragebogen ist anwendbar auf Personen ab 12 Jahren [144-146]. Mithilfe einer Auswertungsschablone ist eine computergestützte Analyse möglich.

2.1.3.4 Dermatology Life Quality Index (DLQI)

Der Dermatology Life Quality Index (DLQI), von A. Y. Finlay und G. K. Khan entwickelt und seit April 1992 in Gebrauch [147], dient der Ermittlung der Lebensqualität von Patienten mit Hauterkrankungen. Er besteht aus 10 Fragen, die sich auf die letzten 7 Tage beziehen. Die 10 Fragen können in die sechs Bereiche Symptome/Gefühle (Frage 1+2), tägliche Aktivitäten (Frage 3+4), Freizeit (Frage 5+6), Beruf/Schule (Frage 7), persönliche Beziehungen (Frage 8+9) und Therapie der Erkrankung (Frage 10) unterteilt werden. Mit Ausnahme einer Frage, die als Ja-Nein-Frage gestellt ist, gibt es pro Frage fünf Antwortmöglichkeiten, die mit einem bestimmten Punktwert von 0 bis 3 korrelieren. Rechnet man alle Punktwerte zusammen, so erhält man eine Summe zwischen 0 und 30 Punkten und somit eine Aussage darüber, in welchem Maß der Patient durch die Hauterkrankung beeinträchtigt ist. Je höher der ermittelte Wert, desto größer ist die Beeinträchtigung. Angewandt werden kann der DLQI auf Personen über 16 Jahre. Die Bearbeitungsdauer beträgt 1-2 Minuten.

2.2 Methoden

2.2.1 Wahrnehmungs- und Schmerzschwellenmessung

Es wurden elektrische Reize im oben genannten Intensitätsbereich abgegeben, wobei sie in 0.02-0.1mA Schritten gesteigert wurden. Die Probanden gaben gemäß einer verbalen Ratingskala die von ihnen subjektiv empfundene Intensität der Reize an. Diese Methode verwandten in ähnlicher Form Voundouris, Peck & Coleman in ihren Untersuchungen [148]. Möglich waren Antworten von „nicht wahrnehmbar“ (0) bis „sehr stark schmerzhaft“ (7). Wurde ein Reiz als „sehr stark schmerzhaft“ empfunden oder war das Intensitätsmaximum von 3mA erreicht, so wurden die Reize in den gleichen Schritten, mit denen sie zuvor gesteigert worden waren, nun in absteigender Reihenfolge abgegeben. Der Wert der Wahrnehmungsschwelle befand sich dementsprechend zwischen den Aussagen „nicht wahrnehmbar“ (0) und „leicht wahrnehmbar, aber kein Schmerz“ (1), der Wert der Schmerzschwelle zwischen den Aussagen „stark wahrnehmbar, aber kein Schmerz“ (3) und „leicht schmerzhaft (unangenehm)“ (4). Die komplette Skala ist in Tabelle 4 dargestellt. Vor jeder Ausgabe der Reize wurden die Teilnehmer über diese informiert. Durch dreimaliges Wiederholen des beschriebenen Reizausgabemusters erhielt man am Ende der Messung jeweils sechs Werte für die Wahrnehmungs- und für die Schmerzschwelle, aus denen dann die Durchschnittswerte ermittelt wurden. Das Schmerzreizgerät wurde über ein LabView- basiertes PC-Programm gesteuert.

0	nicht wahrnehmbar
1	leicht wahrnehmbar, aber kein Schmerz
2	mittelstark wahrnehmbar, aber kein Schmerz
3	stark wahrnehmbar, aber kein Schmerz
4	leicht schmerzhaft (unangenehm)
5	mittelstark schmerzhaft (unangenehm)
6	stark schmerzhaft (unangenehm)
7	sehr stark schmerzhaft (unangenehm)
8	äußerst schmerzhaft (unangenehm)

Tab. 4 Darstellung der verbalen Ratingskala.

2.2.2 Juckreizschwellenmessung

Die Juckreizschwelle wurde mittels eines modifizierten Prick-Tests bestimmt. Dazu wurde Histamin der Firma HAL Allergie GmbH (Testallergen, Lösung zur Provokationstestung) in aufsteigender Konzentration (0,01mg/ml, 0,05mg/ml, 0,1mg/ml, 0,25mg/ml, 0,5 mg/ml, 1mg/ml, 2mg/ml) auf den linken Unterarm der Probanden appliziert und mit einer feinen Lanzette in die oberen Hautschichten eingestochen. Um den Schwellenwert zu ermitteln, wurden die verschiedenen Konzentrationen im zeitlichen Abstand von fünf Minuten appliziert, bis die Probandinnen einen Juckreiz angaben. Nach Auftreten des Juckreizes wurden die übrigen höheren Konzentrationen gemeinsam aufgetragen. 15 Minuten nach Applikation erfolgte die Ablesung der einzelnen Quaddelgrößen. Die Negativ-Kontrolle bildete 0,9%ige NaCl-Lösung.

2.2.3 Untersuchungsablauf

Zu Beginn wurden die Probandinnen über den Untersuchungsablauf und die einzelnen Messmethoden, also über die Bestimmung der Wahrnehmungs- und Schmerzschwellen mittels Schmerzreizgerät, die Juckreizschwellenbestimmung mittels Pricktestung sowie über die Fragebögen informiert.

Nach der Aufklärung der Probandinnen wurde diesen die Möglichkeit eingeräumt, Fragen zum Ablauf sowie zu den einzelnen Untersuchungen und dem Hintergrund der Untersuchung zu stellen. Entsprechend der ethischen Richtlinien wurde ein schriftliches und mündliches Einverständnis eingeholt. Die Einwilligungserklärung konnte jeder Zeit ohne Angabe von Gründen zurückgezogen werden.

Die Terminvergabe für die Untersuchungen erfolgte in Abstimmung mit dem Zyklus der Teilnehmerinnen bzw. mit dem Einnamemodus ihrer Kontrazeptiva. Probandinnen, die keine Kontrazeptiva einnahmen, wurden zunächst am 1. (perimenstruell), 14. (Ovulation) und am 22. (prämenstruell) Zyklustag getestet. Bei Probandinnen mit Mikropille wurden die Untersuchungen am letzten Tag des pillenfreien Intervalls, am 14. und am 22. Tag nach Beginn der Abbruchblutung durchgeführt. Hierbei wurden Abweichungen von einem Tag zugelassen. Die Testungen fanden innerhalb eines Zyklus statt. War dies nicht möglich, so wurden die ausstehenden Testtage auf den darauf folgenden Zyklus gelegt. Angefangen wurde mit der Messung der Wahrnehmungs- und Schmerzschwellen. Im Anschluss wurde der Pricktest durchgeführt. In den Pausen zwischen dem Auftragen der einzelnen Konzentrationen hatten die Probandinnen Zeit, die Fragebögen auszufüllen.

2.2.4 Statistische Methodik

Die Daten wurden mit dem Statistikprogramm SPSS, Version 18.0 erfasst und gespeichert. Die Schwellenwerte (Wahrnehmungs- und Schmerzschwelle) wurden mit Hilfe der Mittelwertbestimmung und dem dazugehörigen Standardfehler (SF) bzw. der Standardabweichung (SD) in den einzelnen Untersuchungsgruppen beurteilt.

Auch die Auswertung der Fragebögen wurde mit Hilfe des Statistikprogramms SPSS 18.0 für Windows durchgeführt. Der Mittelwert und der Standardfehler wurden erfasst. Für die Auswertung des Fragebogens zum Gesundheitszustand (SF-36) wurde eine dafür standardisierte Auswertungsmaske verwendet.

Neben SPSS 18.0 wurde Microsoft Excel 2002 zur Erstellung von Grafiken verwandt.

Die Daten jeder Stichprobe wurden einer Prüfung der Normalverteilung unterzogen. Da aufgrund der geringen Stichprobengröße keine Normalverteilung nachgewiesen werden konnte, wurden die hypothetischen Haupteffekte der Zusammenhangs- und Abhängigkeitsprüfungen mit Hilfe von Mann-Whitney-U-Tests im Falle zwei unabhängiger Stichproben und mittels Friedman-Test für mehrere verbundene Stichproben überprüft. Da der Friedman-Test bei den Berechnungen über die drei Testzeitpunkte zur Anwendung kam, wurde der Wilcoxon-Test als Post-hoc-Test angewendet und das α -Niveau von 0.05 auf 0.017 herabgesetzt.

Um einen α -Fehler zu vermeiden, wurde bei der Ausführung des Mann-Whitney-U-Tests eine der Anzahl der durchgeführten Tests entsprechende Bonferroni α -Adjustierung vorgenommen.

3 Ergebnisse

Im Rahmen der Untersuchung wurden Frauen im Alter von 18-39 Jahren eingeschlossen. Davon waren 35 Patientinnen der Hautklinik der Charité – Universitätsmedizin Berlin mit leichter bis mittelschwerer atopischer Dermatitis (Durchschnittsalter $24 \pm 4,1$) und 37 hautgesunde Kontrollen (Durchschnittsalter $25 \pm 3,8$). 37 Frauen führten zum Untersuchungszeitpunkt eine orale Kontrazeption mittels Mikropille durch (davon 19 mit, 18 ohne atopische Dermatitis), 35 Frauen nahmen keine oralen Kontrazeptiva ein (davon 16 mit, 19 ohne atopische Dermatitis).

3.1 Einfluss des Hormonzyklus auf die Wahrnehmungs- und Schmerzschwellenwerte bei Frauen ohne Kontrazeptivaeinnahme

3.1.1 Kontrollgruppe

Die Auswertung der Wahrnehmungsschwellenwerte in der Kontrollgruppe ohne Kontrazeptivaeinnahme zeigte zyklusabhängige Schwankungen der Wahrnehmungsschwellen. Am ersten Zyklustag betrug die Wahrnehmungsschwelle 0.29mA (± 0.07), stieg am 14. Zyklustag auf 0.37mA (± 0.14) an und fiel am 22. Zyklustag auf 0.32mA (± 0.09) (Abb. 5). Unter Berücksichtigung des angepassten α -Niveaus (s. 2.2.4) zeigten sich dabei keine signifikanten Unterschiede ($\chi^2(2)=3.915$, $p>0.017$) (Abb. 7). Bei der Untersuchung der deutlich höheren Schmerzschwellen ($p<0.01$) zeigte sich jedoch interessanterweise ein vergleichbarer zyklusabhängiger Verlauf. Am 1. Zyklustag lag der Mittelwert der Schmerzschwellen bei 0.72mA (± 0.25), am 14. Zyklustag bei 0.87mA (± 0.34) und am 22. Zyklustag bei 0.76mA (± 0.23) (Abb. 6). Die Differenzen der Schwellen zwischen den einzelnen Zeitpunkten waren nicht signifikant unterschiedlich ($\chi^2(2)=5.662$, $p>0.017$) (Abb. 7).

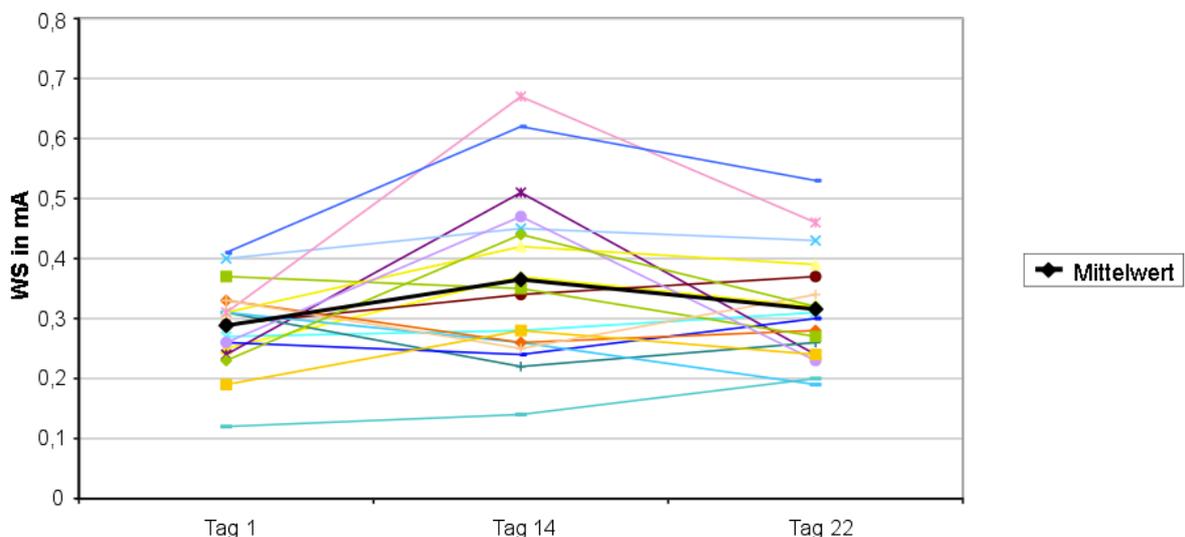


Abb. 5 Einzelverläufe der Wahrnehmungsschwellen in der Kontrollgruppe ohne Kontrazeptivaeinnahme.

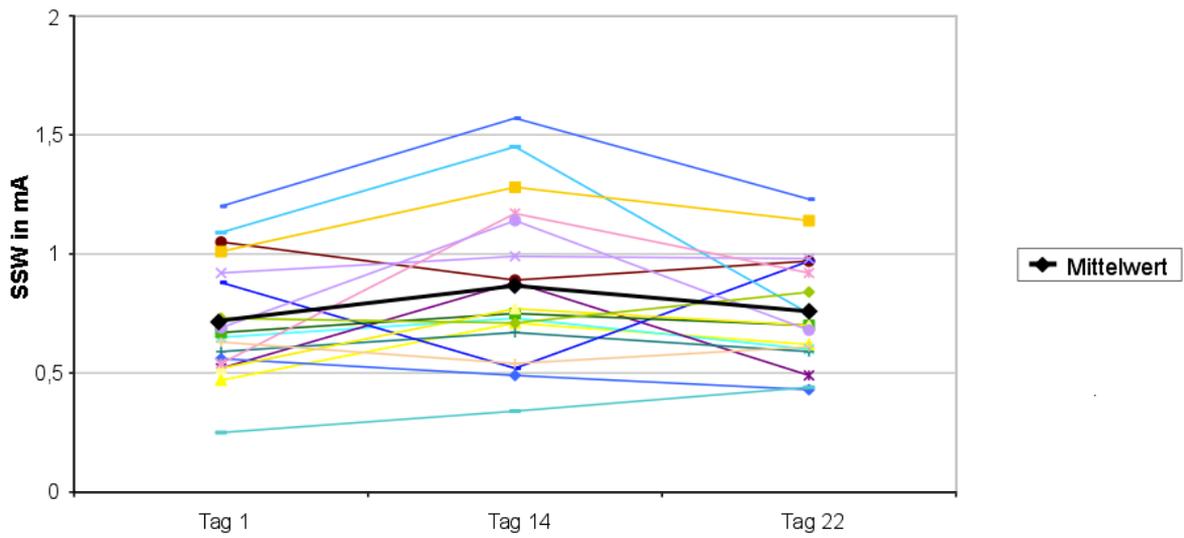


Abb. 6 Einzelverläufe der Schmerzschwellen in der Kontrollgruppe ohne Kontrazeptivaeinnahme.

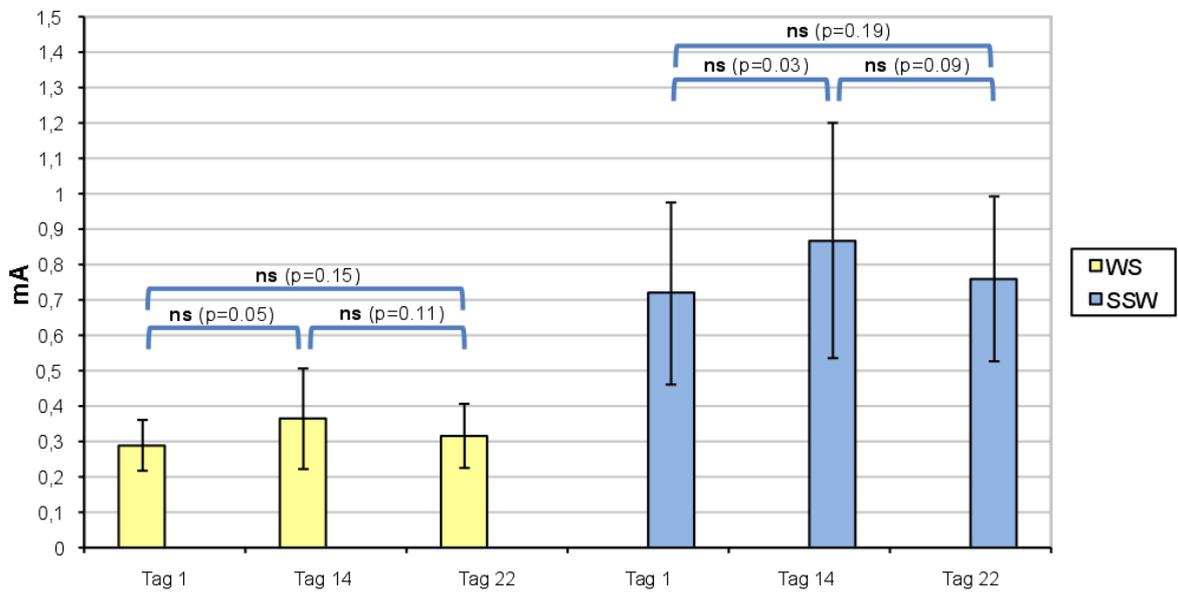


Abb. 7 Vergleichende Übersicht zu den Mittelwerten (+SD) der Wahrnehmungs- und Schmerzschwellen in der Kontrollgruppe ohne Kontrazeptivaeinnahme.

3.1.2 AD-Gruppe

Der Zyklusverlauf der Wahrnehmungsschwellenwerte in der Gruppe der Probandinnen mit AD ohne orale Kontrazeptiva war mit denen der Kontrollgruppe vergleichbar und zeigte einen Anstieg zur Zyklusmitte (0.28mA, ± 0.12 [Tag 1]; 0.32mA, ± 0.23 [Tag 14]; 0.31mA, ± 0.20 [Tag 22]) (Abb. 8). Dies gilt auch für die Schmerzschwellenwerte, die ebenfalls signifikant ($p < 0.01$) höher lagen als die Wahrnehmungsschwellen (0.72mA, ± 0.29 [Tag 1]; 0.76mA, ± 0.35 [Tag 14]; 0.74mA, ± 0.30 [Tag 22]). Wie in den Kontrollgruppen konnte jedoch keine Signifikanz zwischen den Testtagen nachgewiesen werden (WS: $\chi^2(2) = 0.182$, $p > 0.017$; SSW: $\chi^2(2) = 0.727$, $p > 0.017$).

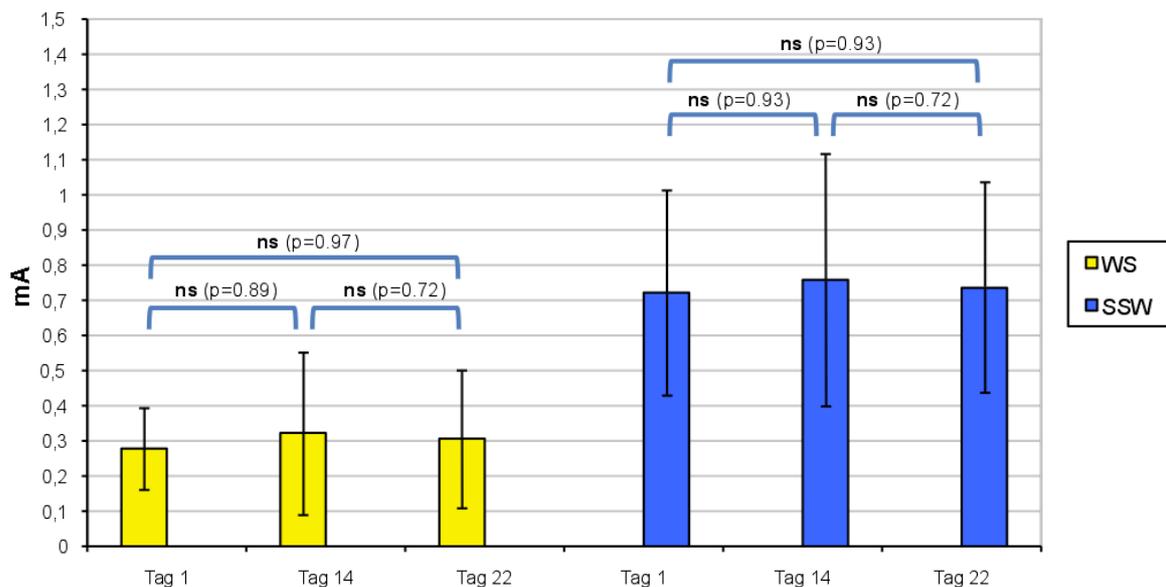


Abb. 8 Vergleichende Übersicht zu den Mittelwerten (+SD) der Wahrnehmungs- und Schmerzschwellen in der AD-Gruppe ohne Kontrazeptivaeinnahme.

3.1.3 Vergleich von Kontroll- und AD-Gruppe

Vergleicht man den Zyklusverlauf der Wahrnehmungs- und Schmerzschwellen der Kontrollgruppe mit dem der AD-Gruppe, so stellt man fest, dass die Mittelwerte der hautgesunden Probandinnen tendenziell höher lagen als die der Patientinnen mit atopischer Dermatitis (WS: $U = 80.50$, $Z = -0.833$, ns, $r = -0.15$ [Tag 1]; $U = 65.50$, $Z = -1.507$, ns, $r = -0.28$ [Tag 14]; $U = 78.00$, $Z = -0.945$, ns, $r = -0.18$ [Tag 22]; SSW: $U = 91.00$, $Z = -0.360$, ns, $r = -0.07$ [Tag 1]; $U = 79.50$, $Z = -0.877$, ns, $r = -0.16$ [Tag 14]; $U = 87.50$, $Z = -0.517$, ns, $r = -0.1$ [Tag 22]). Die Schmerzschwellenwerte am 1. Zyklustag waren in beiden Gruppen vergleichbar (Abb. 9-10).

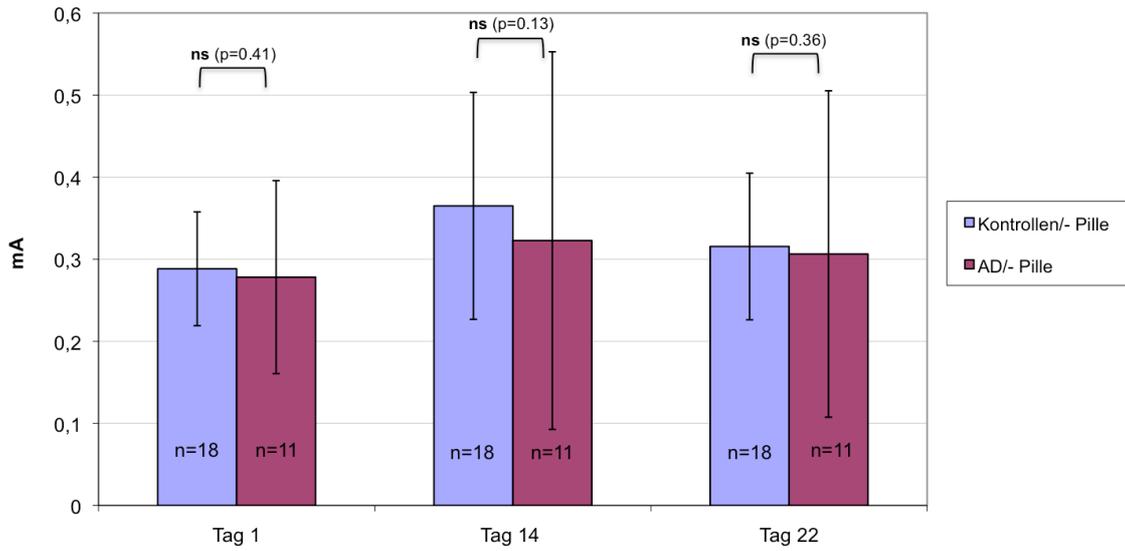


Abb. 9 Wahrnehmungsschwellen in den AD- und Kontrollgruppen ohne Kontrazeptivaeinnahme.

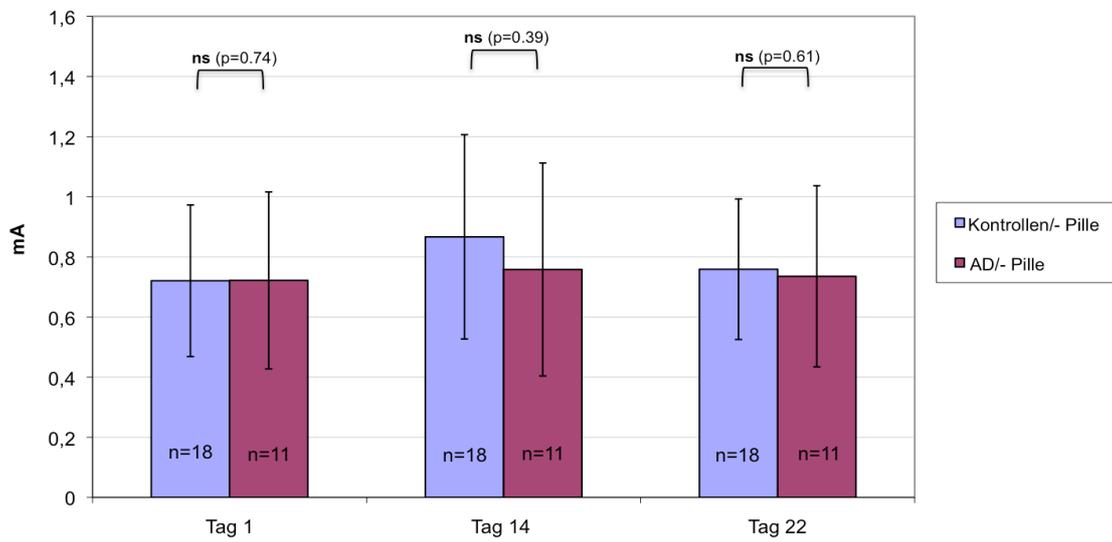


Abb. 10 Schmerzschwellen in den AD- und Kontrollgruppen ohne Kontrazeptivaeinnahme.

3.2 Einfluss des Hormonzyklus auf die Juckreizschwellenwerte bei Frauen ohne Kontrazeptivaeinnahme

Die Juckreizschwellen bei Frauen ohne Kontrazeptivaeinnahme folgten nicht demselben Verlauf wie die Wahrnehmungs- und Schmerzschwellen. In der Kontrollgruppe war die Juckreizschwelle an allen untersuchten Tagen des Zyklus vergleichbar (0.12mg/ml, ± 0.14 [Tag 1], ± 0.12 [Tag 14/Tag 22]; $\chi^2(2)=1.870$, $p>0.017$) (Abb. 11).

In den AD-Gruppen waren die Juckreizschwellenwerte am 1. Zyklustag mit 0.11mg/ml (± 0.07) am höchsten, fielen am 14. Zyklustag gering auf 0.08mg/ml (± 0.03) und stiegen prämenstruell erneut auf 0.1mg/ml (± 0.06) an ($\chi^2(2)=0.929$, $p>0.017$) (Abb. 11).

Insgesamt waren die Werte der Juckreizschwellen bei hautgesunden Frauen, wie auch die Wahrnehmungs- und Schmerzschwellen, höher als bei den AD-Patientinnen, eine Signifikanz zeigte sich jedoch nicht (U=66.50, Z=-1.527, ns, $r=-0.28$ [Tag 1]; U=95.50, Z=-0.167, ns, $r=-0.03$ [Tag 14]; U=98.50, Z=-0.024, ns, $r=-0.004$ [Tag 22]).

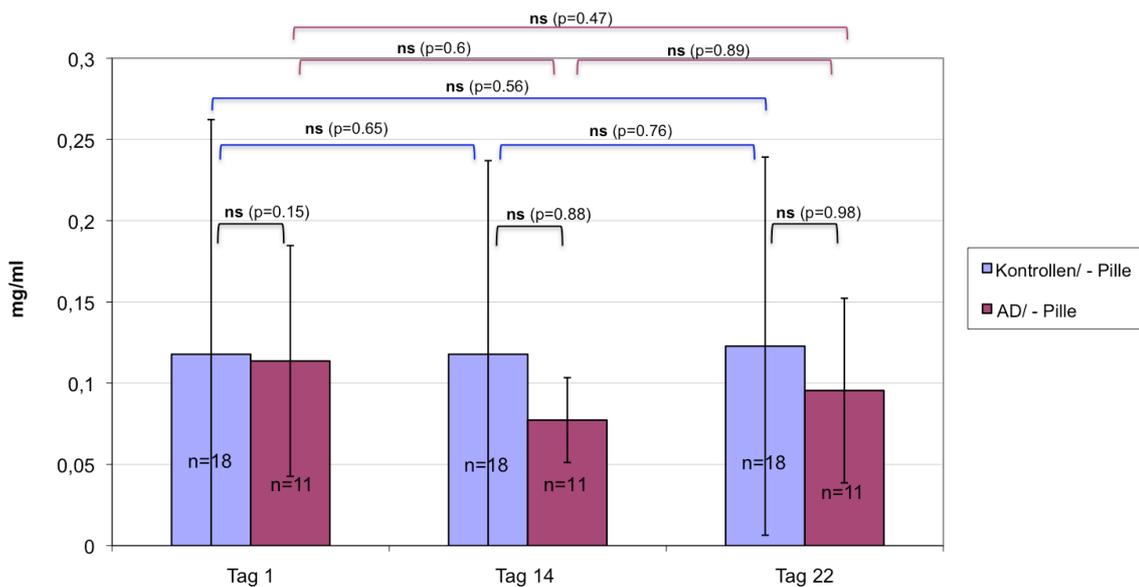


Abb. 11 Juckreizschwellen in den AD- und Kontrollgruppen ohne Kontrazeptivaeinnahme.

3.3 Einfluss des Hormonzyklus auf die Wahrnehmungs- und Schmerzschwellenwerte bei Frauen mit Kontrazeptivaeinnahme

3.3.1 Kontrollgruppe

In der Kontrollgruppe mit Mikropilleneinnahme sanken die Wahrnehmungs- und Schmerzschwellenwerte zur Zyklusmitte ab und stiegen am Tag 22 wieder an (WS: 0.38mA, ± 0.11 [Tag vor Wiedereinnahme]; 0.33mA, ± 0.11 [Tag 14]; 0.36mA, ± 0.12 [Tag 22]; SSW: 0.94mA, ± 0.46 [Tag vor Wiedereinnahme]; 0.82mA, ± 0.32 [Tag 14]; 0.94mA, ± 0.41 [Tag 22]). Signifikant war der Unterschied der Schmerzschwellen zwischen dem Tag vor Wiedereinnahme und dem 14. Tag (Abb. 12). Es zeigte sich darüber hinaus erneut eine signifikante Differenz der Wahrnehmungs- und Schmerzschwellen ($p < 0.01$).

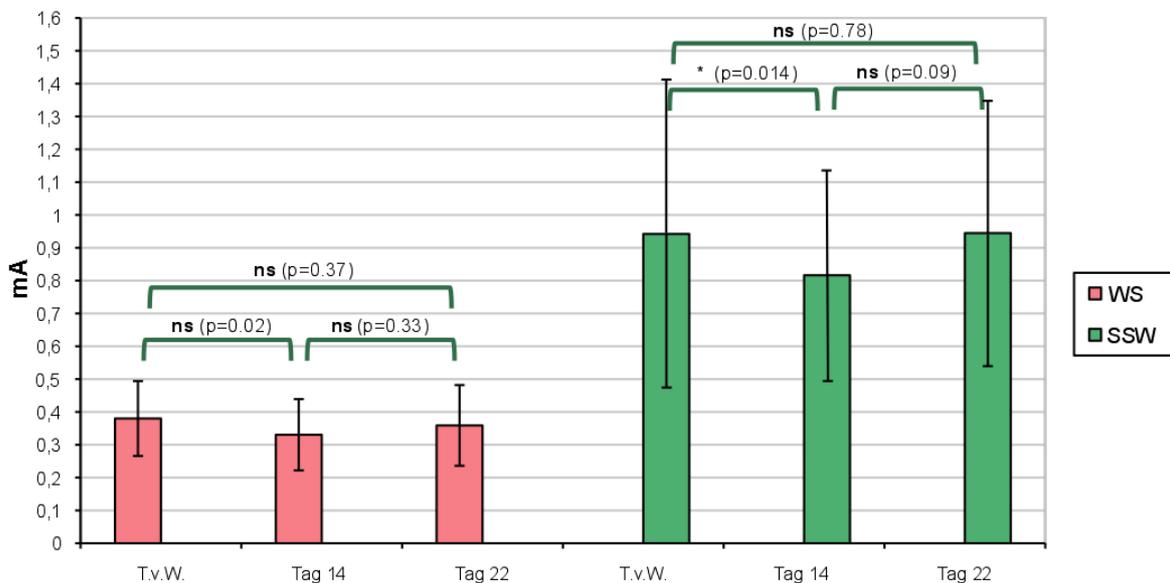


Abb. 12 Vergleichende Übersicht zu den Mittelwerten (+SD) der Wahrnehmungs- und Schmerzschwellen in der Kontrollgruppe mit Kontrazeptivaeinnahme.

3.3.2 AD-Gruppe

Bei Probandinnen mit atopischer Dermatitis zeigten sich im Zyklusverlauf keine signifikanten Schwankungen bezüglich der Wahrnehmungs- und Schmerzschwellen (WS: $\chi^2(2)=0.813$, $p>0.017$; SSW: $\chi^2(2)=0.333$, $p>0.017$) (Abb. 13-15).

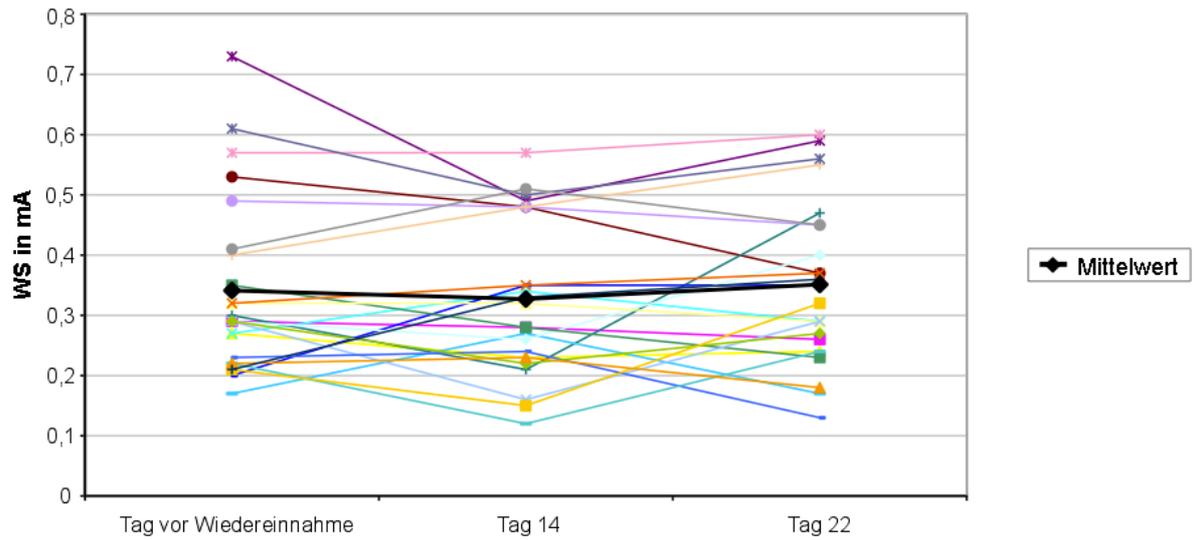


Abb. 13 Einzelverläufe der Wahrnehmungsschwellen in der AD-Gruppe mit Kontrazeptivaeinnahme.

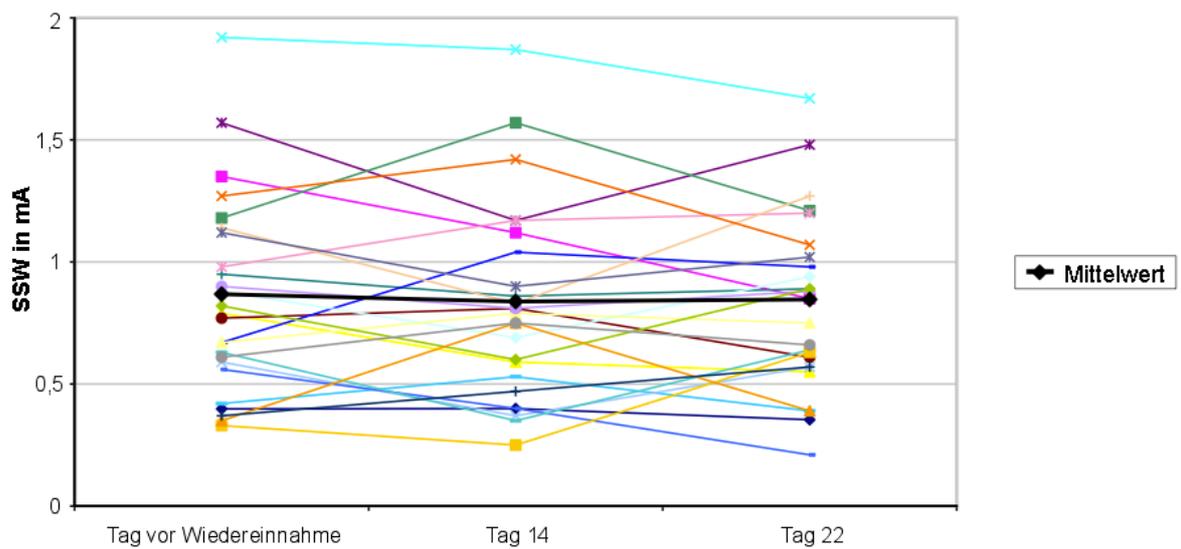


Abb. 14 Einzelverläufe der Schmerzschwellen in der AD-Gruppe mit Kontrazeptivaeinnahme.

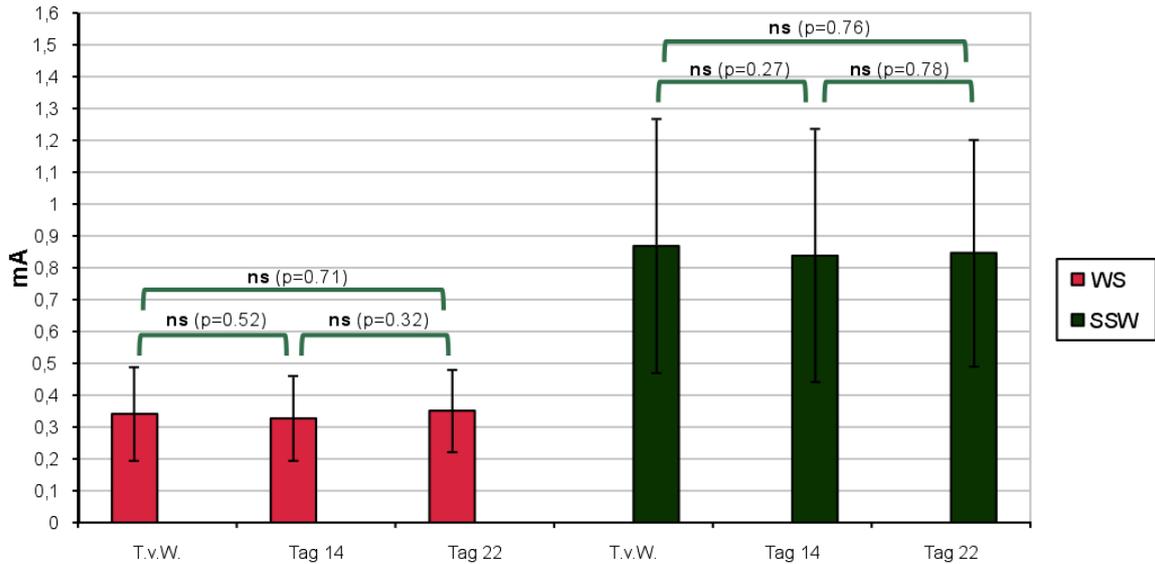


Abb. 15 Vergleichende Übersicht zu den Mittelwerten (+SD) der Wahrnehmungs- und Schmerzschwellen in der AD-Gruppe mit Kontrazeptivaeinnahme.

3.3.3 Vergleich von Kontroll- und AD-Gruppe

Der Vergleich von Wahrnehmungs- und Schmerzschwellen zwischen Kontroll- und AD-Gruppe mit Kontrazeptivaeinnahme zeigt, dass die Mittelwerte der Kontrollgruppe, bis auf die Schmerzschwellenwerte am 14. Zyklustag, tendenziell höher lagen als die der Patientinnen mit atopischer Dermatitis (WS: $U=168.50$, $Z=-1.456$, ns, $r=-0.22$ [T.v.W.]; $U=222.50$, $Z=-0.135$, ns, $r=-0.02$ [Tag 14]; $U=217.50$, $Z=-0.257$, ns, $r=-0.004$ [Tag 22]); SSW: $U=209.00$, $Z=-0.465$, ns, $r=-0.07$ [Tag 1]; $U=227.00$, $Z=-0.024$, ns, $r=-0.003$ [Tag 14]; $U=206.00$, $Z=-0.538$, ns, $r=-0.08$ [Tag 22]) (Abb. 16-17).

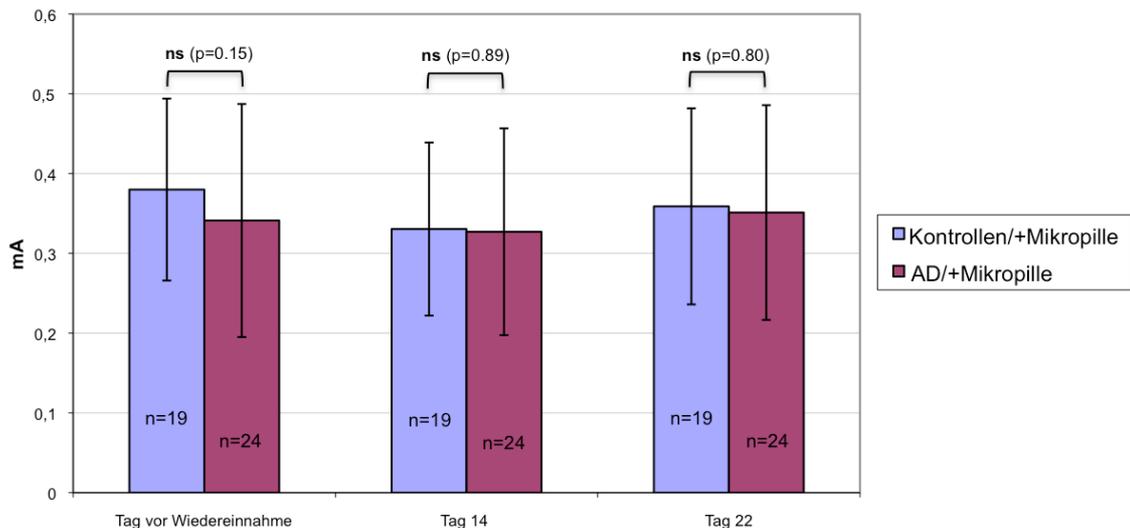


Abb. 16 Wahrnehmungsschwellen in den AD- und Kontrollgruppen mit Kontrazeptivaeinnahme.

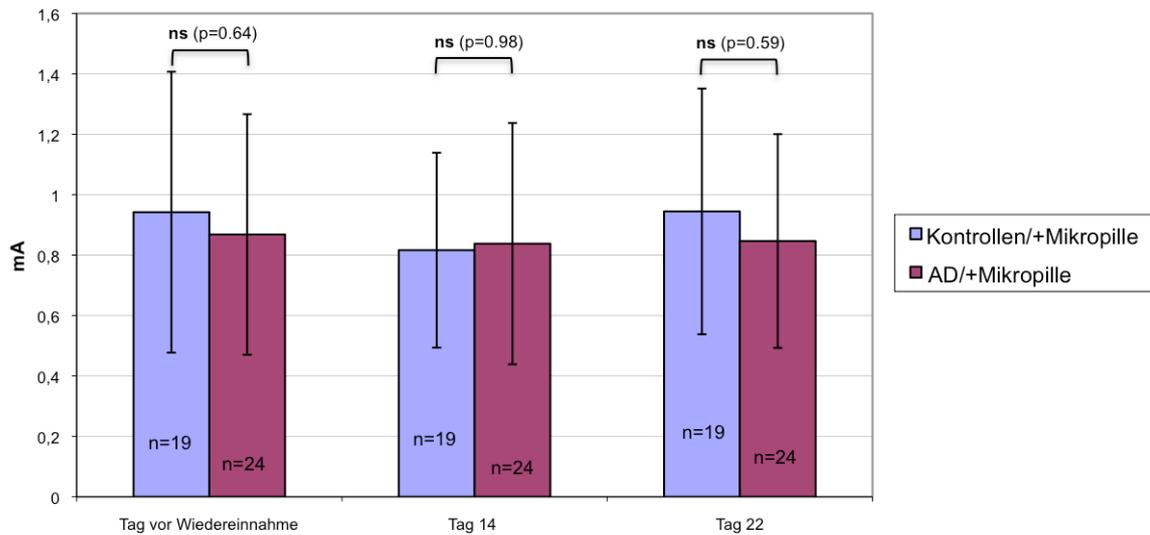


Abb. 17 Schmerzschwelen in den AD- und Kontrollgruppen mit Kontrazeptivaeinnahme.

3.4 Einfluss des Hormonzyklus auf die Juckreizschwellenwerte bei Frauen mit Kontrazeptivaeinnahme

Wie auch in den Gruppen ohne Kontrazeptivaeinnahme unterscheidet sich der Verlauf der Juckreizschwellen von dem der Wahrnehmungs- und Schmerzschwelen. In der Kontrollgruppe lagen die Werte am Tag vor Wiedereinnahme und am Tag 14 bei 0.09mg/ml (± 0.08) und stiegen am Tag 22 auf 0.11mg/ml (± 0.09) an ($\chi^2(2)=0.048$, $p>0.017$), wohingegen die Werte in der AD-Gruppe am Tag vor Wiedereinnahme mit 0.15mg/ml (± 0.14) am höchsten lagen und am Tag 14 und Tag 22 auf 0.13mg/ml (± 0.14) fielen ($\chi^2(2)=0.646$, $p>0.017$).

Der Vergleich der Probandinnen mit Kontrazeptivaeinnahme mit bzw. ohne AD zeigt, dass Patientinnen mit AD in der Tendenz höhere Juckreizschwellen im Vergleich zu der Kontrollgruppe hatten (U=172.50, Z=-1.430, ns, $r=-0.22$ [T.v.W.]; U=188.50, Z=-1.012, ns, $r=-0.15$ [Tag 14]; U=204.00, Z=-0.617, ns, $r=-0.09$ [Tag 22]) (Abb.18).

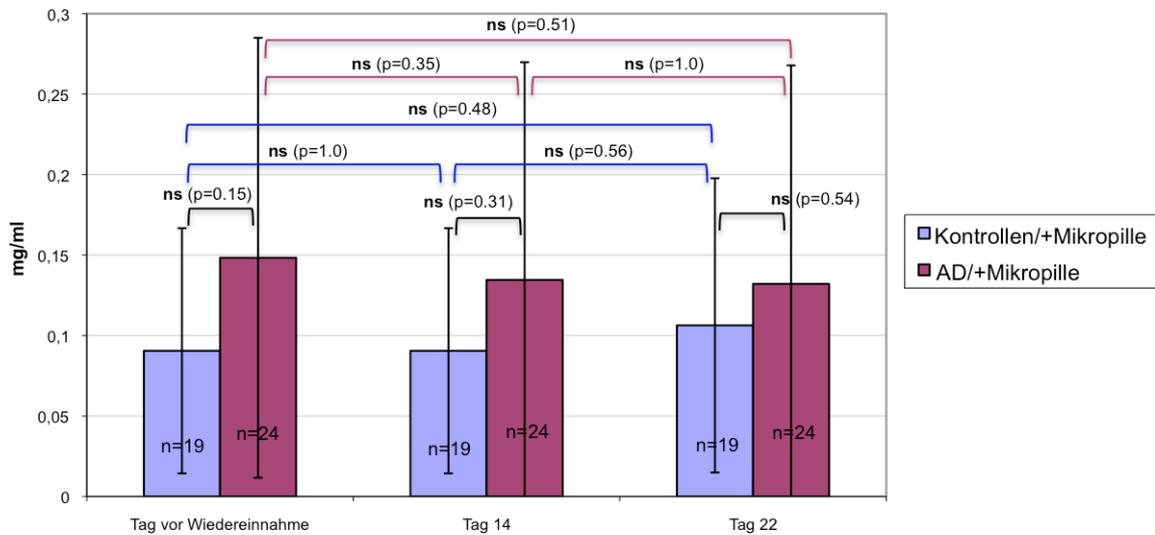


Abb. 18 Juckreizschwellen in den AD- und Kontrollgruppen mit Kontrazeptivaeinnahme.

3.5 Wahrnehmungs- und Schmerzschwellenwerte in Abhängigkeit von der Kontrazeptivaeinnahme

3.5.1 Kontrollgruppen

Wie in den Abbildungen 19 und 20 dargestellt, wiesen Frauen mit Mikropilleneinnahme in den Kontrollgruppen im Vergleich zu Frauen ohne Kontrazeptivaeinnahme am 14. Zyklustag geringfügig niedrigere (WS 0.33mA vs. 0.37mA; SSW 0.82mA vs. 0.87mA), am 22. Zyklustag jedoch höhere (WS 0.36mA vs. 0.32mA; SSW 0.94mA vs. 0.76 mA) Wahrnehmungs- und Schmerzschwellen auf (WS: U=152.50, Z=-0.563, ns, r=-0.09 [Tag 14]; U=136.00, Z=-1.065, ns, r=-0.18 [Tag 22]; SSW: U=163.00, Z=-0.243, ns, r=-0.04 [Tag 14]; U=128.50, Z=-1.292, ns, r=-0.21 [Tag 22]). Am Tag vor Wiedereinnahme zeigten Frauen unter Pilleneinnahme ebenfalls höhere Werte (WS 0.38mA, SSW 0.94mA) als Frauen ohne Kontrazeptiva am 1. Zyklustag (WS 0.29mA, SSW 0.72mA).

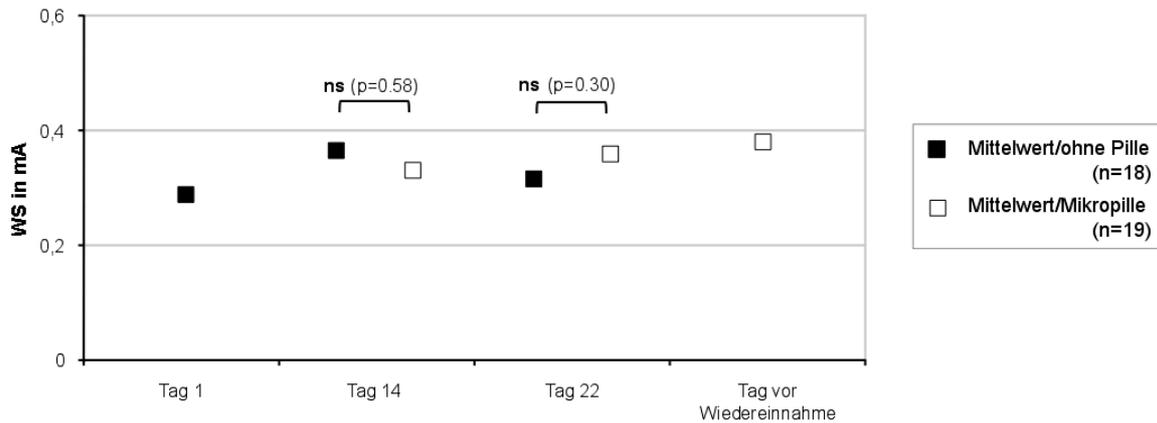


Abb. 19 Wahrnehmungsschwellen in den Kontrollgruppen; dargestellt sind die Mittelwerte (schwarz und weiß) differenziert nach Kontrazeptivaeinnahme.

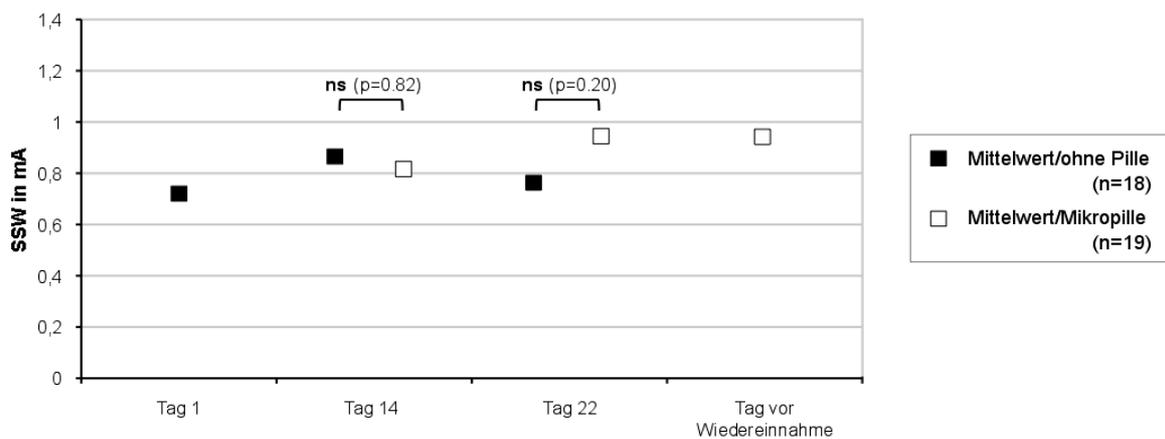


Abb. 20 Schmerzschwellen in den Kontrollgruppen; dargestellt sind die Mittelwerte (schwarz und weiß) differenziert nach Kontrazeptivaeinnahme.

3.5.2 AD-Gruppen

In den AD-Gruppen zeigten Frauen, die Ovulationshemmer einnahmen, zu allen Untersuchungszeitpunkten geringfügig höhere Wahrnehmungs- und Schmerzschwellen als diejenigen ohne orale Kontrazeption (WS: $U=107.50$, $Z=-0.872$, ns, $r=-0.15$ [Tag 14]; $U=94.50$, $Z=-1.334$, ns, $r=-0.23$ [Tag 22]; SSW: $U=121.50$, $Z=-0.373$, ns, $r=-0.06$ [Tag 14]; $U=103.00$, $Z=-1.031$, ns, $r=-0.17$ [Tag 22]). So betragen die Werte für die Wahrnehmungsschwellen bei Frauen, die orale Kontrazeptiva einnahmen, am Tag vor Wiedereinnahme im Durchschnitt 0.34mA (± 0.15), am Tag 14 0.33mA (± 0.13) und am Tag 22 0.35mA (± 0.13), in der Gruppe ohne Pilleneinnahme jedoch nur 0.28mA (± 0.12) [Tag 1], 0.32mA (± 0.23) [Tag 14] und 0.31mA (± 0.20) [Tag 22] (Abb. 21).

Die durchschnittlichen Schmerzschwellen lagen mit 0.87mA (± 0.40) [Tag vor Wiedereinnahme], 0.84mA (± 0.40) [Tag 14] und 0.85mA (± 0.35) [Tag 22] ebenfalls deutlich über denen der Vergleichsgruppe 0.72mA (± 0.29) [Tag 1], 0.76mA (± 0.35) [Tag 14] und 0.74mA (± 0.30) [Tag 22] (Abb.22).

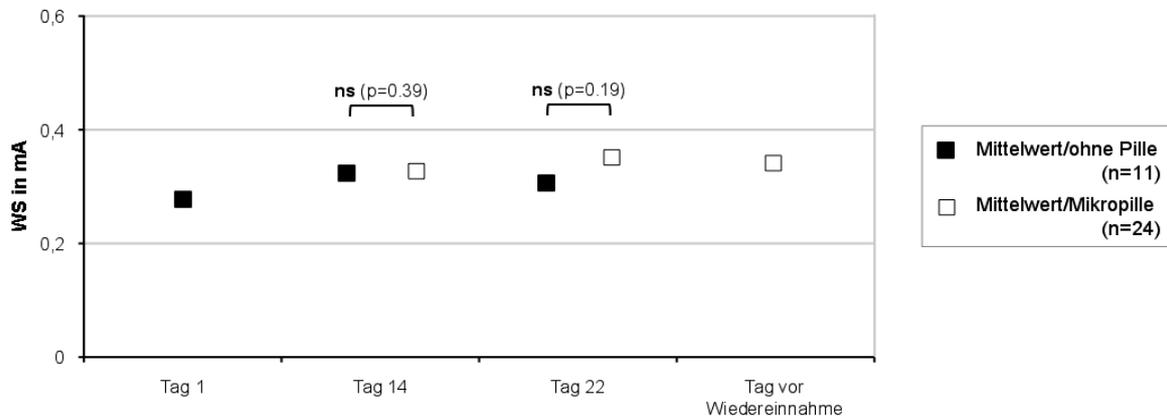


Abb. 21 Wahrnehmungsschwellen in den AD-Gruppen; dargestellt sind die Mittelwerte (schwarz und weiß) differenziert nach Kontrazeptivaeinnahme.

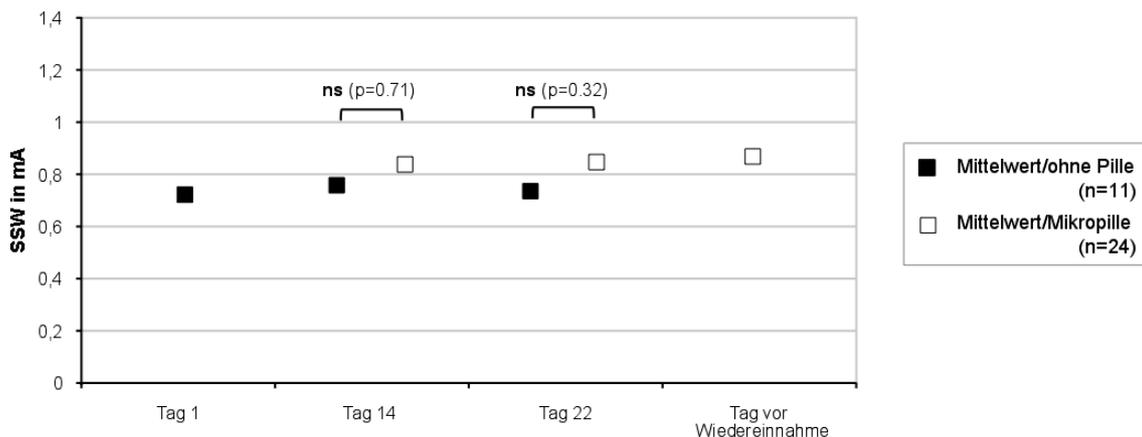


Abb. 22 Schmerzschwellen in den AD-Gruppen; dargestellt sind die Mittelwerte (schwarz und weiß) differenziert nach Kontrazeptivaeinnahme.

3.6 Juckreizschwellenwerte in Abhängigkeit von Kontrazeptivaeinnahme

Die Untersuchungsdaten der Juckreizschwellen in den Kontrollgruppen zeigten für die Probandinnen, die keine Ovulationshemmer einnahmen, zu allen Testzeitpunkten im Durchschnitt tendenziell höhere Werte (JS 0.12mg/ml [Tag 1, 14, 22] vs. 0.09mg/ml [Tag 14], 0.11mg/ml [Tag 22], 0.09mg/ml [Tag vor Wiedereinnahme]) als für die Probandinnen mit Mikropilleneinnahme (U=155.50, Z=-0.498, ns, r=-0.08 [Tag 14]; U=152.00, Z=-0.610, ns, r=-0.1 [Tag 22]) (Abb. 23).

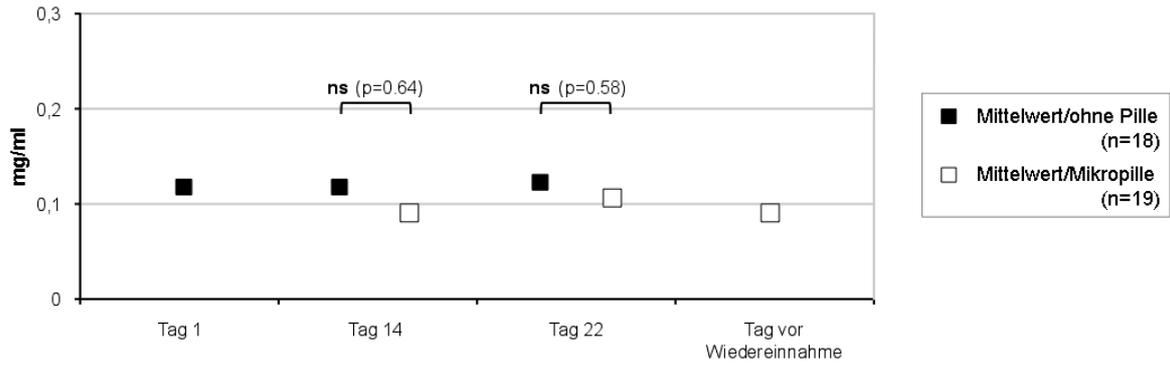


Abb. 23 Juckreizschwellen in den Kontrollgruppen; dargestellt sind die Mittelwerte (schwarz und weiß) differenziert nach Kontrazeptivaeinnahme.

In den Gruppen der Patientinnen mit atopischer Dermatitis zeigte sich ein im Vergleich zu den hautgesunden Probandinnen gegenläufiger Befund. Hier waren die Juckreizschwellenwerte für die Probandinnen mit Mikropilleneinnahme höher als die Juckreizschwellenwerte der Frauen mit atopischer Dermatitis ohne Ovulationshemmung (JS 0.13mg/ml [Tag 14], 0.13mg/ml [Tag 22], 0.15mg/ml [Tag vor Wiedereinnahme] vs. 0.11mg/ml [Tag 1], 0.08mg/ml [Tag 14], 0.1mg/ml [Tag 22]) (U=123.00, Z=-0.339, ns, r=-0.06 [Tag 14]; U=131.00, Z=-0.038, ns, r=-0.006 [Tag 22]) (Abb. 24).

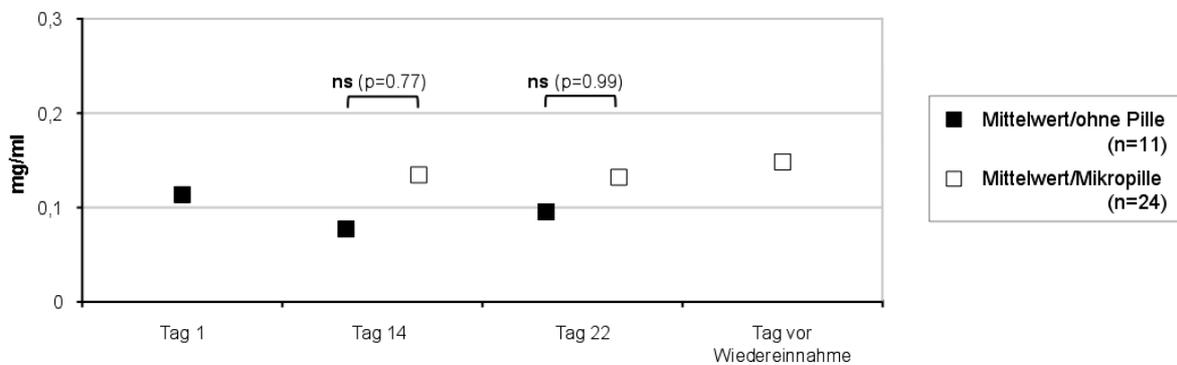


Abb. 24 Juckreizschwellen in den AD-Gruppen; dargestellt sind die Mittelwerte (schwarz und weiß) differenziert nach Kontrazeptivaeinnahme.

3.7 Histaminreaktion und Hormonzyklus

Die Auswertung der Ergebnisse des Histamin-Prick-Tests ergab keine signifikanten Unterschiede der Mittelwerte in Bezug auf Zyklusabhängigkeit oder Korrelation mit der Mikropillen-Einnahme.

Die Quaddelgrößen der AD-Patientinnen und hautgesunden Kontrollen, die die Mikropille einnahmen, waren mit 3.13cm (± 0.39) im Schnitt größer als die der Frauen ohne Kontrazeptivaeinnahme (3.04cm [± 0.46], $p=0.35$). Vergleicht man die Quaddelgrößen der AD-Patientinnen (3.12cm [± 0.45]) mit denen der Kontrollgruppen (3.07cm [± 0.4]), zeigen sich ebenfalls keine signifikanten Unterschiede ($p=0.46$). Die Werte folgten keinem Zyklusverlauf. Somit konnte auch kein Zusammenhang mit den Juckreizschwellenwerten gefunden werden. Eine Übersicht über die gerundeten Mittelwerte der Quaddelgrößen in den einzelnen Untersuchungsgruppen und deren Standardabweichungen gibt Tabelle 5.

	AD-Patientinnen	Kontrollgruppe	AD-Patientinnen + Kontrollgruppen
Ohne Kontrazeptivaeinnahme	3.08 (± 0.39)	3.01 (± 0.59)	3.04 (± 0.46)
Mit Kontrazeptivaeinnahme	3.14 (± 0.39)	3.12 (± 0.39)	3.13 (± 0.39)
Mit und ohne Kontrazeptivaeinnahme	3.12 (± 0.45)	3.07 (± 0.4)	3.09 (± 0.53)

Tab. 5 Mittelwerte der Quaddelgrößen mit Standardabweichungen in den einzelnen Gruppen in cm.

3.8 Lebensqualität und Hormonzyklus

3.8.1 Fragebogen zum Juckreiz

Der Fragebogen zum Juckreiz erfasst die Häufigkeit und die Stärke des zum Testzeitpunkt vorhandenen Juckreizes. Weiterhin wird die Beeinflussung des ausgelösten Schmerzreizes auf den bestehenden Juckreiz geprüft.

Die Angaben zwischen Kontroll- und AD-Gruppe unterschieden sich deutlich im Bezug auf Häufigkeit und Stärke. Während die Probandinnen mit atopischer Dermatitis überwiegend täglich bzw. andauernd (Ø 54,35%) Juckreiz angaben, trat dieser in den Kontrollgruppen bei 71,1% nur wenige Male pro Jahr auf, wie sich am Beispiel eines Befundes, der am 14. Zyklustag für beide Gruppen erhoben wurde, erkennen lässt (Abb. 25-26).

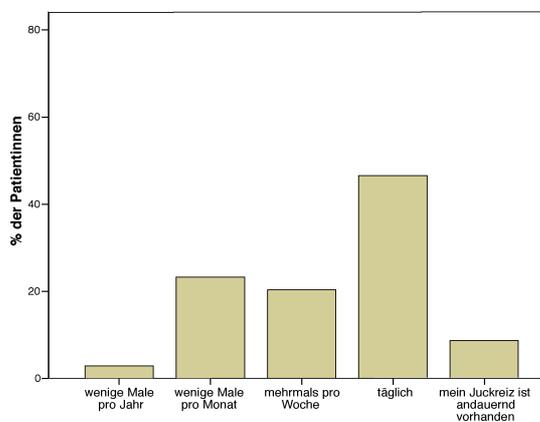


Abb. 25 Häufigkeit des Juckreizes bei Patientinnen mit atopischer Dermatitis in % an Tag 14.

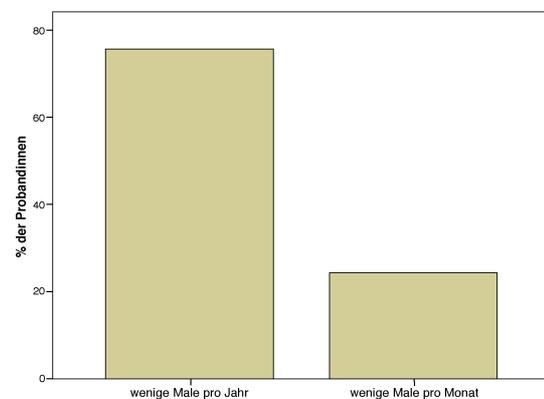


Abb. 26 Häufigkeit des Juckreizes bei Probandinnen ohne atopische Dermatitis in % an Tag 14.

Die Angaben zur Stärke des typischen Juckreizes auf einer Skala von 0-10 umfassten bei Frauen mit AD das gesamte Spektrum der Skala und lagen meist (64,2%) im Bereich von 4-7. Es wurde nie angegeben, dass kein Juckreiz bestünde. Auch ein nicht stärker vorstellbarer Juckreiz, der auf der Skala einer 10 entsprach, wurde selten berichtet (3%) (Tab. 6).

Stärke	Tag 1	Tag 14	Tag 22	T.v.W.	Ø Prozente
0	0	0	0	0	0
1	0	1 (2,9%)	1 (2,9%)	2 (8,3%)	3,5
2	1 (9,1%)	3 (8,6%)	1 (2,9%)	2 (8,3%)	4
3	1 (9,1%)	6 (17,1%)	6 (17,1%)	1 (4,2%)	11,9
4	3 (27,3%)	3 (8,6%)	10 (28,6%)	0	16,1
5	1 (9,1%)	8 (22,9%)	2 (5,7%)	7 (29,2%)	16,7
6	2 (18,2%)	4 (11,4%)	2 (5,7%)	3 (12,5%)	12
7	2 (18,2%)	6 (17,1%)	9 (25,7%)	4 (16,7%)	19,4
8	0	2 (5,7%)	1 (2,9%)	3 (12,5%)	5,3
9	0	2 (5,7%)	2 (5,7%)	2 (8,3%)	4,9
10	1 (9,1%)	0	1 (2,9%)	0	3
Gesamt	11 (100%)	35 (100%)	35 (100%)	24 (100%)	

Tab. 6 Häufigkeit der Juckreizstärken bei Patientinnen mit AD.

Auf die Frage, wie gut der Juckreiz zu ertragen sei, antworteten die meisten Patientinnen mit atopischer Dermatitis jedoch mit „gut“ (43,2%) (Tab. 7).

	Tag 1	Tag 14	Tag 22	T.v.W.
Ich kann ihn sehr gut ertragen	0	1 (2,9%)	2 (5,7%)	1 (4,2%)
Ich kann ihn gut ertragen	5 (45,5%)	18 (51,4%)	16 (45,7%)	7 (29,2%)
Ich kann ihn gerade noch ertragen	3 (27,3%)	9 (25,7%)	9 (25,7%)	9 (37,5%)
Ich kann ihn schlecht ertragen	2 (18,2%)	4 (11,4%)	4 (11,4%)	5 (20,8%)
Ich kann ihn sehr schlecht ertragen	1 (9,1%)	3 (8,6%)	3 (8,6%)	2 (8,3%)
Er ist gar nicht mehr zu ertragen	0	0	1 (2,9%)	0
Gesamt	11 (100%)	35 (100%)	35 (100%)	24 (100%)

Tab. 7 Erträglichkeit des Juckreizes bei Patientinnen mit AD.

Der Juckreiz, der für die Patientinnen mit atopischer Dermatitis nach erfolgreicher Behandlung wünschenswert wäre, wird zumeist mit Werten von 2 (28%) oder 3 (29%) angegeben (Tab. 8).

	Tag 1	Tag 14	Tag 22	T.v.W
Kein Juckreiz	1 (9,1%)	1 (2,9%)	2 (5,7%)	1 (4,2%)
1	2 (18,2%)	8 (22,9%)	7 (20%)	3 (12,5%)
2	3 (27,3%)	8 (22,9%)	9 (25,7%)	9 (37,5%)
3	1 (9,1%)	14 (40%)	12 (34,3%)	8 (33,3%)
4	3 (27,3%)	1 (2,9%)	1 (2,9%)	0
5	1 (9,1%)	3 (8,6%)	4 (11,4%)	3 (12,5%)
Total	11 (100%)	35 (100%)	35 (100%)	24 (100%)

Tab. 8 Wünschenswerter Juckreiz nach erfolgreicher Behandlung bei Patientinnen mit AD.

Auf die Frage, in welchem Zusammenhang der Juckreiz auftrate, gaben die Kontrollgruppen zum größten Teil (92%) ein Auftreten unabhängig von jeglicher körperlicher oder seelischer Belastung an (Tab. 9), unabhängig davon, ob sie die Pille einnahmen oder nicht. Der Juckreiz trete in den Fällen idiopathisch oder nach besonderen Ereignissen wie Insektenstichen o.Ä. auf.

Bei den Patientinnen mit atopischer Dermatitis trat in der Gruppe ohne Kontrazeptivaeinnahme der Juckreiz überwiegend (54,5%) unabhängig von Belastungen jedweder Art auf, wohingegen in den Gruppen mit Kontrazeptivaeinnahme in 48,6% der Fälle eine Korrelation sowohl mit seelischer als auch mit körperlicher Belastung beschrieben wird. Aber auch ein alleiniger Zusammenhang mit psychischer (15,3%) oder körperlicher Belastung (5,6%) wird geschildert (Tab. 10).

	Ohne Pille			Mikropille		
	Tag 1	Tag 14	Tag 22	T.v.W.	Tag 14	Tag 22
In Abhängigkeit v. seel. Belastung	2 (11,1%)	2 (11,1%)	2 (11,1%)	1 (5,3%)	1 (5,3%)	1 (5,3%)
Unabhängig v. seel./körperl. Belastung	16 (88,9%)	16 (88,9%)	16 (88,9%)	18 (94,7%)	18 (94,7%)	18 (94,7%)
Total	18 (100%)			19 (100%)		

Tab. 9 Abhängigkeit des Juckreizes von seelischer oder körperlicher Belastung in den Kontrollgruppen.

	Ohne Pille			Mikropille		
	Tag 1	Tag 14	Tag 22	T.v.W.	Tag 14	Tag 22
In Abhängigkeit v. körperl. Belastung	0	0	0	1 (4,2%)	1 (4,2%)	2 (8,3%)
In Abhängigkeit v. seel. Belastung	1 (9,1%)	1 (9,1%)	1 (9,1%)	4 (16,7%)	3 (12,5%)	4 (16,7%)
Unabhängig	6 (54,5%)	6 (54,5%)	6 (54,5%)	8 (33,3%)	7 (29,2%)	7 (29,2%)
In Abhängigkeit v. seel./körperl. Belastung	3 (27,3%)	3 (27,3%)	3 (27,3%)	11(45,8%)	13(54,2%)	11(45,8%)
In Abhängigkeit & unabhängig v.seel./körperl. Belastung	1 (9,1%)	1 (9,1%)	1 (9,1%)	0	0	0
Total	11 (100%)			24 (100%)		

Tab. 10 Abhängigkeit des Juckreizes von seelischer oder körperlicher Belastung bei Patientinnen mit AD.

Trotz des vermehrt vorhandenen Juckreizes beurteilten viele (62,1%) AD-Patientinnen ihr körperliches Befinden als „gut“. In der Gruppe mit Pilleneinnahme waren es mit durchschnittlich 66,7% sogar mehr als in der Gruppe ohne Pille (57,7%). Die Streuung der Antworten war unter Frauen mit Mikropilleneinnahme jedoch größer (Tab. 11).

	Ohne Pille			Mikropille		
	Tag 1	Tag 14	Tag 22	T.v.W.	Tag 14	Tag 22
Sehr gut	1 (9,1%)	0	2 (18,2%)	3 (12,5%)	4 (16,7%)	3 (12,5%)
gut	6 (54,5%)	6 (54,5%)	7 (63,6%)	15 (62,5%)	16 (66,7%)	17 (70,8%)
mittelmäßig	3 (27,3%)	5 (45,5%)	2 (18,2%)	5 (20,8%)	4 (16,7%)	3 (12,5%)
schlecht	1 (9,1%)	0	0	0	0	1 (4,2%)
Sehr schlecht	0	0	0	1 (4,2%)	0	0
Total	11 (100%)			24 (100%)		

Tab. 11 Körperliches Befinden bei AD-Patientinnen mit und ohne Kontrazeptivaeinnahme.

In den Kontrollgruppen wurde auf die Frage mit „gut“, bzw. sogar „sehr gut“ geantwortet, wobei Patientinnen mit Pille im Schnitt vermehrt mit „sehr gut“ (52,6%), Probandinnen ohne Pille mit „gut“ antworteten (57,4%) (Tab.12).

	Ohne Pille			Mikropille		
	Tag 1	Tag 14	Tag 22	T.v.W.	Tag 14	Tag 22
Sehr gut	9 (50%)	7 (38,9%)	7 (38,9%)	11 (57,9%)	9 (47,4%)	10 (52,6%)
gut	9 (50%)	11 (61,1%)	11 (61,1%)	8 (42,1%)	9 (47,4%)	9 (47,4%)
mittelmäßig	0	0	0	0	1 (5,3%)	0
schlecht	0	0	0	0	0	0
sehr schlecht	0	0	0	0	0	0
Total	18 (100%)			19 (100%)		

Tab. 12 Körperliches Befinden in den Kontrollgruppen mit und ohne Kontrazeptivaeinnahme.

Im Bezug auf das aktuelle seelische Befinden zum Zeitpunkt der Testtage gaben Patientinnen mit atopischer Dermatitis überwiegend „gutes“ Befinden an (Tag 14: 63,6%, Tag 22: 72,7%). Auffallend zeigten am 1. und 14. Zyklustag Frauen ohne Pille mit atopischer Dermatitis jedoch in 36,4% der Fälle auch die Antwort „mittelmäßig“ (Tab. 13). Der Unterschied zu den Antworten der AD-Patientinnen mit Kontrazeptivaeinnahme war allerdings nicht signifikant (AD U=110,50, Z=-0.888, ns, r=-0.15). In den Kontrollgruppen waren die Antworten „gut“ (60,2%) und „sehr gut“ (36,5%) vorrangig (Tab. 14).

	Ohne Pille			Mikropille		
	Tag 1	Tag 14	Tag 22	T.v.W.	Tag 14	Tag 22
Sehr gut	1 (9,1%)	0	1 (9,1%)	3 (12,5%)	3 (12,5%)	3 (12,5%)
gut	5 (45,5%)	7 (63,6%)	8 (72,7%)	16 (66,7%)	15 (62,5%)	17 (70,8%)
mittelmäßig	4 (36,4%)	4 (36,4%)	2 (18,2%)	4 (16,7%)	4 (16,7%)	2 (8,3%)
Schlecht	1 (9,1%)	0	0	1 (4,2%)	2 (8,3%)	2 (8,3%)
Total	18 (100%)			19 (100%)		

Tab. 13 Seelisches Befinden in den AD-Gruppen mit und ohne Kontrazeptivaeinnahme.

	Tag 1	Tag 14	Tag 22	T.v.W.
Sehr gut	7 (38,9%)	11 (29,7%)	15 (40,5%)	7 (36,8%)
gut	11 (61,1%)	25 (67,6%)	20 (54,1%)	11 (57,9%)
mittelmäßig	0	1 (2,7%)	2 (5,4%)	1 (5,3%)
Total	18 (100%)	37 (100%)	37 (100%)	19 (100%)

Tab. 14 Seelisches Befinden in den Kontrollgruppen.

Die Empfindung der Schmerzreize am Zeigefinger war sowohl für Patientinnen mit (Ø 53,05%) als auch ohne AD (Ø 50,43%) unabhängig von der Pilleneinnahme eher unangenehm. Der Schmerzreiz hatte jedoch bei dem Großteil der Frauen (82,7%) mit AD keine Auswirkung auf den Juckreiz.

3.8.2 Fragebogen zum Gesundheitszustand (SF-36)

Der SF-36 dient der Beurteilung der Lebensqualität unter Berücksichtigung des Gesundheitszustandes. Die Auswertung der Fragebögen zeigte, dass Frauen mit AD in allen Dimensionen an den vier Testtagen unabhängig von der Einnahme oraler Kontrazeptiva durchgehend ungünstiger abschnitten als die Kontrollgruppen. Lediglich am Tag vor Wiedereinnahme der oralen Kontrazeptiva traf dies auf vier von acht Dimensionen nicht zu. Exemplarisch sind die Unterschiede der einzelnen Dimensionen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität für den 1. Zyklustag in Abbildung 27 dargestellt.

Da die Werte der einzelnen Subskalen im Zusammenhang miteinander stehen, wurde das α -Niveau für die Berechnungen auf 0,0045 adjustiert.

Am Tag 1 des Zyklus war der Unterschied zwischen AD- und Kontrollgruppen bezüglich der Dimension „körperliche Schmerzen“ [AD 68.7 (\pm 27.03), KG 97.4 (\pm 7.82)] signifikant. Tendenzen waren auch in den Skalen „psychisches Wohlbefinden“ [AD 65.5 (\pm 13.06), KG 76.4 (\pm 8.33), $p=0.011$], „körperliche Funktionsfähigkeit“ [AD 94.1 (\pm 8.61), KG 99.7 (\pm 1.18), $p=0.026$] und „Vitalität“ [AD 49.1 (\pm 19.73), KG 65.0 (\pm 13.93), $p=0.02$] erkennbar.

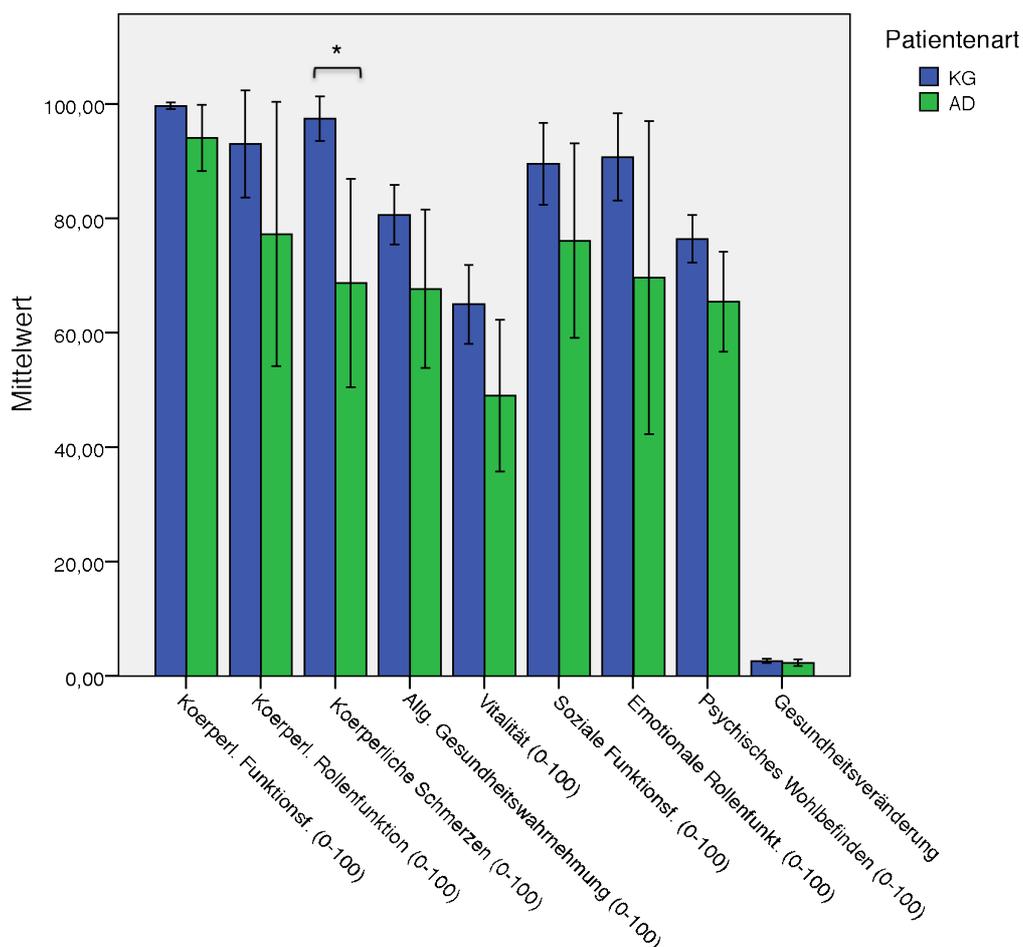


Abb. 27 Gesundheitsbezogene Lebensqualität bei Patientinnen mit AD (n=11) im Vergleich zu hautgesunden Kontrollen (n=18) am 1. Zyklustag.

Signifikant zeigten sich am 14. und 22. Zyklustag die Dimensionen „körperliche Funktionsfähigkeit“ [Tag 14: AD 92.4 (± 9.8), KG 99.6 (± 1.38); Tag 22: AD 92.6 (± 10.24), KG 99.6 (± 1.38)] und „körperliche Schmerzen“ [Tag 14: AD 77.2 (± 22.63), KG 97.0 (± 13.2); Tag 22: AD 71.54 (± 24.51), KG 97.7 (± 10.49)]. In den Subskalen „Vitalität“ [Tag 14: AD 52.3 (± 18.08), KG 60.8 (± 12.56), $p=0.022$; Tag 22: AD 52 (± 17.33), KG 61.5 (± 10.98), $p=0.015$], „körperliche Rollenfunktion“ [Tag 14: AD 85.7 (± 26.63), KG 95.9 (± 12.52), $p=0.05$; Tag 22 AD 85.7 (± 25.93), KG 97.3 (± 9.83), $p=0.019$], „psychisches Wohlbefinden“ [Tag 14: AD 68.5 (± 13.5), KG 74.5 (± 10.34), $p=0.049$; Tag 22: AD 68.8 (± 14.12), KG 76.2 (± 10.02), $p=0.017$] und am Tag 14 „emotionale Rollenfunktion“ [AD 71.4 (± 40.54), KG 91.0 (± 18.67), $p=0.04$] waren die Werte für die hautgesunden Kontrollen tendenziell ebenfalls besser als die der AD-Patientinnen.

Darüber hinaus war am 22. Tag die „allgemeine Gesundheitswahrnehmung“ in den Kontrollgruppen signifikant und am 14. Tag tendenziell besser ausgeprägt als in den Gruppen der Hautkranken [Tag 14: AD 68.9 (± 23.07), KG 83.4 (± 9.79), $p=0.01$; Tag 22 AD 68.7 (± 21.74), KG 83.6 (± 9.84)].

Wie an den übrigen Testtagen war auch am Tag vor Wiedereinnahme bei Frauen mit AD und Mikropille die Beeinträchtigung durch „körperliche Schmerzen“ signifikant größer als in den vergleichbaren Kontrollgruppen [AD 70.7 (± 22.61), KG 96.05 (± 13.83)]. Dies gilt ebenfalls für die Einschränkung der „körperlichen Funktionsfähigkeit“ [AD 92.7 (± 7.66), KG 99.7 (± 1.15)]. Die „körperliche Rollenfunktion“ [AD 88.5 (± 18.03), KG 98.68 (± 5.74), $p=0.024$] sowie die „allgemeine Gesundheitswahrnehmung“ [AD 69.3 (± 24.42), KG 84.8 (± 10.35), $p=0.031$] waren in den Gruppen tendenziell unterschiedlich.

Im Vergleich der übergeordneten Dimensionen „körperliche Gesundheit“ und „psychische Gesundheit“ lagen die Werte der Probandinnen in den Kontrollgruppen ebenfalls höher als die Werte von den an AD Erkrankten. Der Unterschied war jedoch nur im Bezug auf das körperliche Wohlbefinden an drei Testtagen signifikant [Tag 14: AD 45.66 (± 10.95), KG 54.11 (± 3.54); Tag 22: AD 45.15 (± 10.03), KG 54.59 (± 3.11); Tag vor Wiedereinnahme: AD 45.03 (± 9.44), KG 56,27 ($\pm 3,59$)] (Abb. 28). Für die übergeordnete Dimension „psychische Gesundheit“ zeigten Patientinnen mit AD lediglich an Tag 1 eine tendenziell höhere Beeinträchtigung als die Kontrollgruppen [AD 45.41 (± 10.04), KG 52.8 (± 6.94), $p=0.025$] (Abb. 29). Dies gilt ebenfalls für die „körperliche Gesundheit“ an Tag 1 [AD 44.46 (± 11.49), KG 53.39 (± 3.74), $p=0.013$].

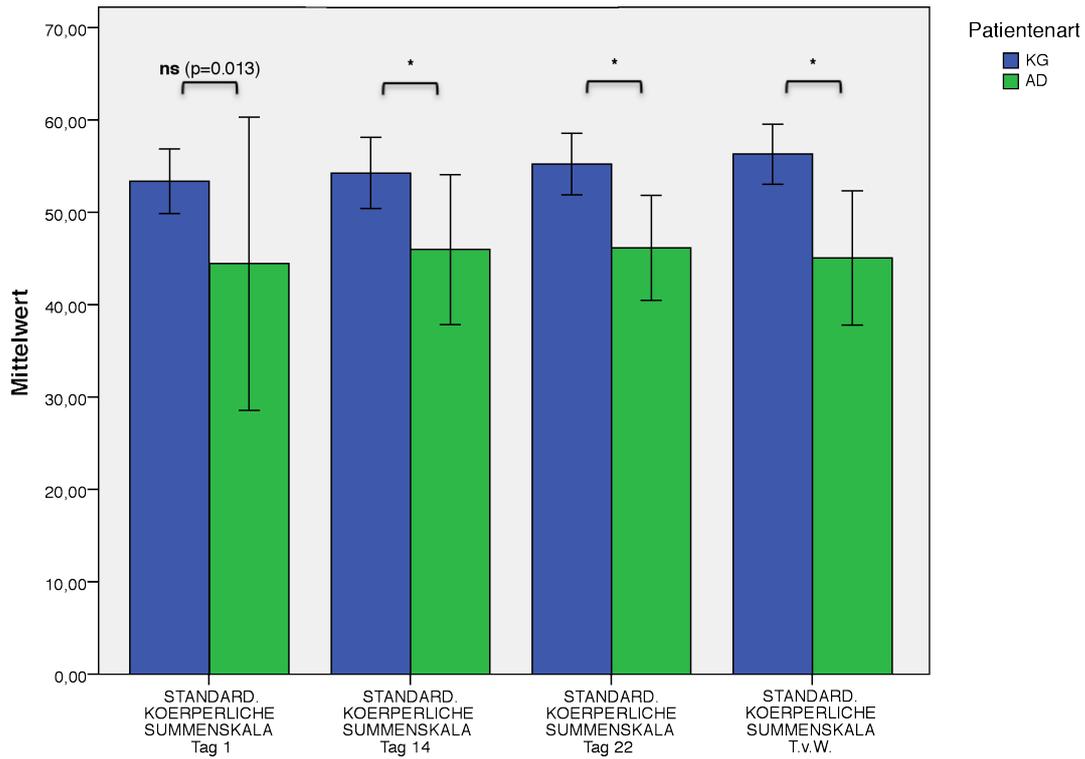


Abb. 28 Körperliche Summenskalen bei Patientinnen mit AD (n=35) im Vergleich zu hautgesunden Kontrollen (n=37).

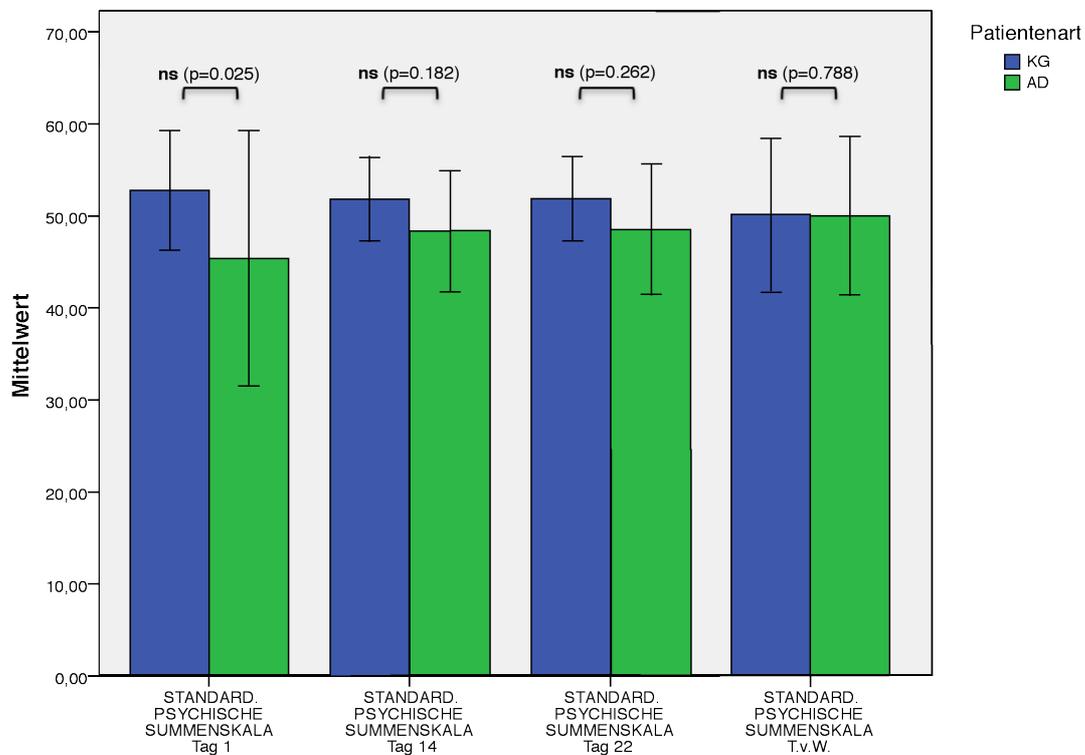


Abb. 29 Psychische Summenskalen bei Patientinnen mit AD (n=35) im Vergleich zu hautgesunden Kontrollen (n=37).

Vergleicht man die Frauen in Hinblick auf die Einnahme oraler Kontrazeptiva, so zeigt sich kein Unterschied zwischen den Gruppen. Dies sieht man am deutlichsten in den übergeordneten Summenskalen (Abb. 30).

Sämtliche Summenskalen zeigen darüber hinaus, dass die Antworten der Probandinnen sich im Zyklusverlauf nur unwesentlich voneinander unterschieden (Abb. 28-30).

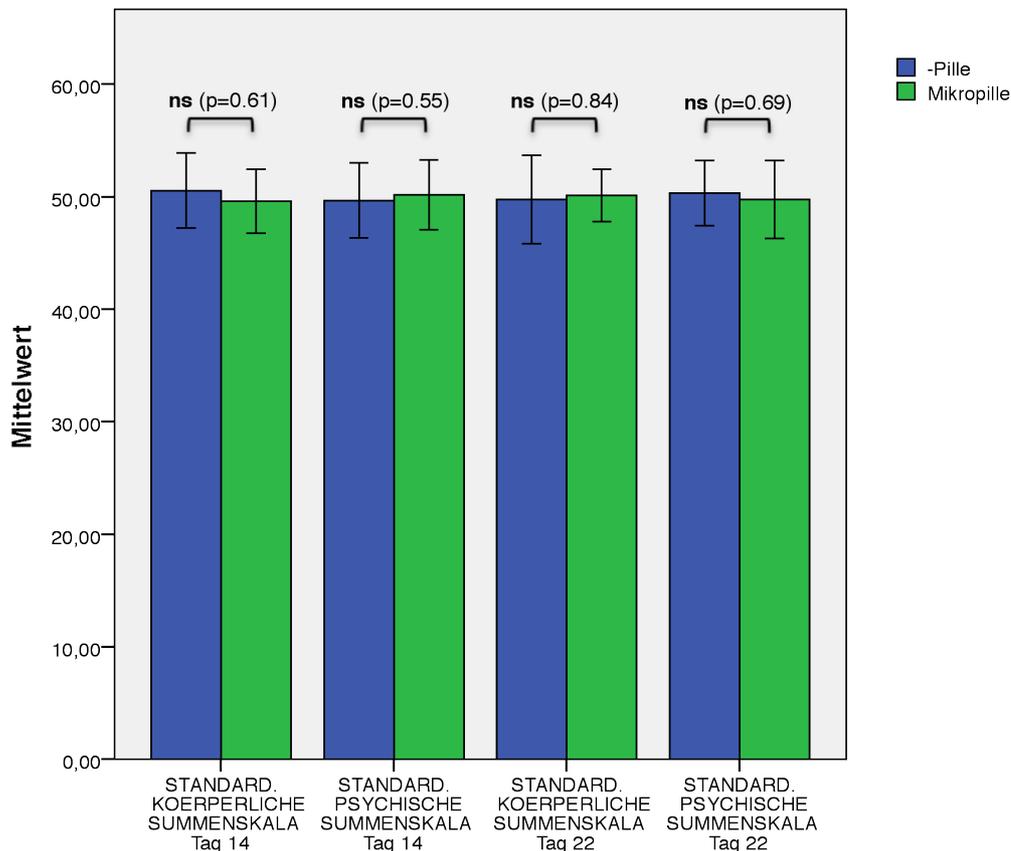


Abb. 30 Übergeordnete Summenskalen bei Patientinnen ohne (n=29) und mit (n=43) Kontrazeptivaeinnahme am 14. und 22. Zyklustag.

3.8.3 Symptom Checklist-90-Revision (SCL-90-R)

Mithilfe der SCL-90-R sollten weitere Rückschlüsse auf die unterschiedliche Beeinträchtigung der Probanden durch psychische und physische Symptome im Bezug auf die letzten sieben Tage ermittelt werden.

Ein Vergleich der grundsätzlichen psychischen Belastung, ausgedrückt durch den Kennwert GSI, zwischen hautgesunden Probandinnen und AD-Patientinnen zeigt, dass diese bei Patientinnen mit atopischer Dermatitis sowohl bei Einnahme als auch bei Nicht-Einnahme oraler Kontrazeptiva größer war als bei den hautgesunden Kontrollen. Signifikant waren die Unterschiede jedoch nicht (Tab. 15).

Die hautgesunden Kontrollen mit Pilleneinnahme zeigten eine größere psychische Belastung als Frauen ohne Kontrazeptivaeinnahme ($p=0.9$ [Tag 14], $p=0.89$ [Tag 22]). Bei den Frauen mit atopischer Dermatitis war die psychische Belastung bei Pilleneinnahme sowohl am Tag 14 ($p=0.62$) als auch am Tag 22 ($p=0.53$) vergleichbar im Vergleich zu der Gruppe ohne Pilleneinnahme (Tab. 15).

Patientenart		Ohne Pille			Mit Mikropille		
		GSI Tag 1	GSI Tag 14	GSI Tag 22	GSI Tag 14	GSI Tag 22	GSI T.v.W.
KG	Mittelwert	0,2216	0,1901	0,1691	0,2573	0,2205	0,2287
	N	18	18	18	19	19	19
	Standardabweichung	0,13943	0,12331	0,12252	0,28017	0,23222	0,25227
AD	Mittelwert	0,3110	0,3333	0,3222	0,3449	0,3181	0,3495
	N	11	11	11	24	24	24
	Standardabweichung	0,21697	0,26938	0,26796	0,41733	0,35489	0,40817
Total	Mittelwert	0,2555	0,2444	0,2272	0,3062	0,2749	0,2961
	N	29	29	29	43	43	43
	Standardabweichung	0,17483	0,20037	0,20118	0,36188	0,30739	0,34957
Asymp. Sig. (2-tailed) AD vs.KG		$p=0,301$	$p=0,242$	$p=0,224$	$p=0,470$	$p=0,533$	$p=0,245$

Tab. 15 GSI-Mittelwerte, Standardabweichungen sowie Signifikanzen zwischen AD- und Kontrollgruppen bei Frauen mit und ohne Pilleneinnahme.

Die Intensität der Symptome, durch den Kennwert PSDI repräsentiert, war unter den AD-Patientinnen im Vergleich zu der Intensität der Symptome unter den hautgesunden Kontrollen unabhängig von der Kontrazeptivaeinnahme ebenfalls tendenziell stärker (Tab. 16).

Patientenart	Mean	N	Standardabweichung	Asymp. Sig. (2-tailed) AD vs.KG
KG-Pille	1,1230	18	0,14960	$p=0,173$
AD-Pille	1,2297	11	0,24297	
KG+Mikro	1,1904	19	0,25621	$p=0,370$
AD+Mikro	1,2436	24	0,30563	
Total	1,1974	72	0,25066	$p=0,077$

Tab. 16 PSDI-Mittelwerte mit Standardabweichungen sowie Signifikanzen zwischen AD- und Kontrollgruppen.

Auch die Anzahl der Symptome, bei denen eine Belastung vorlag (PST), lag bei AD-Patientinnen mit sowie ohne Kontrazeptivaeinnahme in der Tendenz über denen der hautgesunden Kontrollen (Tab. 17).

Patientenart	Mean	N	Standardabweichung	Asymp. Sig. (2-tailed) AD vs.KG
KG-Pille	15,3519	18	9,47199	p=0,334
AD-Pille	22,6970	11	16,51562	
KG+Mikro	15,9474	19	13,81012	p=0,493
AD+Mikro	21,0972	24	18,45074	
Total	18,5463	72	15,09286	p=0,262

Tab. 17 PST-Mittelwerte mit Standardabweichungen sowie Signifikanzen zwischen AD- und Kontrollgruppen.

In der Betrachtung der einzelnen Subskalen des SCL-90-R zeigt sich, dass die AD-Patientinnen in allen Bereichen tendenziell höhere Werte und dementsprechend ein schlechteres Befinden aufweisen als die hautgesunden Kontrollen (Abb. 31). Einen Überblick über die einzelnen Subskalen gibt Tabelle 18.

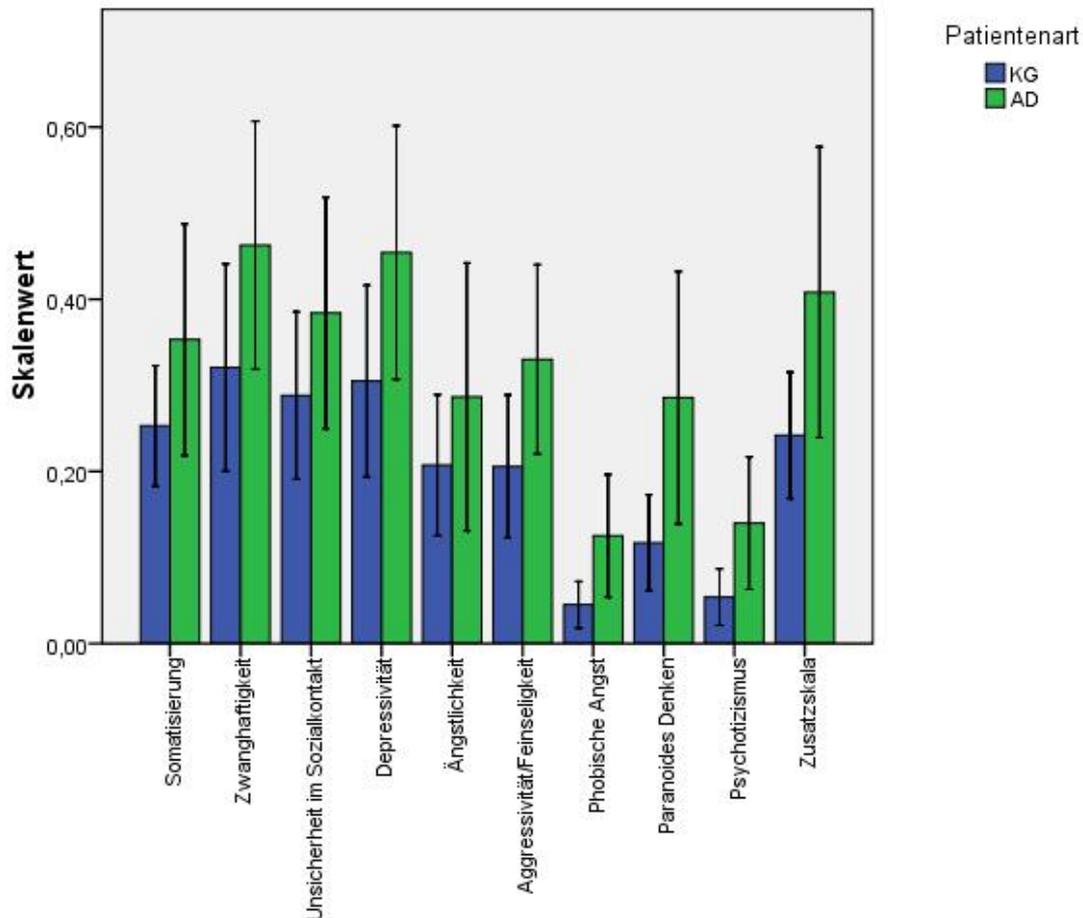


Abb. 31 Skalenwerte (Zusammenfassung aller Testtage) des SCL-90-R bei AD-Patientinnen im Vergleich zu hautgesunden Kontrollen.

Subskala	AD (SD)	KG (SD)	Asympt. Sig.
Somatisierung	0,35 (±0,39)	0,25 (±0,21)	p=0.735
Zwanghaftigkeit	0,46 (±0,42)	0,32 (±0,36)	p=0.107
Unsicherheit im Sozialkontakt	0,38 (±0,39)	0,29 (±0,29)	p=0.381
Depressivität	0,45 (±0,43)	0,30 (±0,33)	p=0.232
Ängstlichkeit	0,29 (±0,45)	0,21 (±0,25)	p=0.982
Aggressivität/Feindseligkeit	0,33 (±0,32)	0,21 (±0,25)	p=0.044
Phobische Angst	0,13 (±0,21)	0,05 (±0,08)	p=0.056
Paranoides Denken	0,29 (±0,43)	0,12 (±0,17)	p=0.074
Psychotizismus	0,14 (±0,22)	0,05 (±0,1)	p=0.104
Zusatzskala	0,41 (±0,49)	0,24 (±0,22)	P=0.141

Tab. 18 Subskalenwerte und Standardabweichungen (Zusammenfassung aller Testtage) des SCL-90-R bei AD-Patientinnen im Vergleich zu hautgesunden Kontrollen mit Signifikanzen.

Vergleicht man die AD-Patientinnen und hautgesunden Kontrollen nach Pilleneinnahme, so zeigen sich mit Ausnahme einer Subskala (paranoides Denken) höhere Werte für Frauen mit Mikropilleneinnahme (Abb. 32). Signifikant sind die Unterschiede jedoch nicht (Tab. 19).

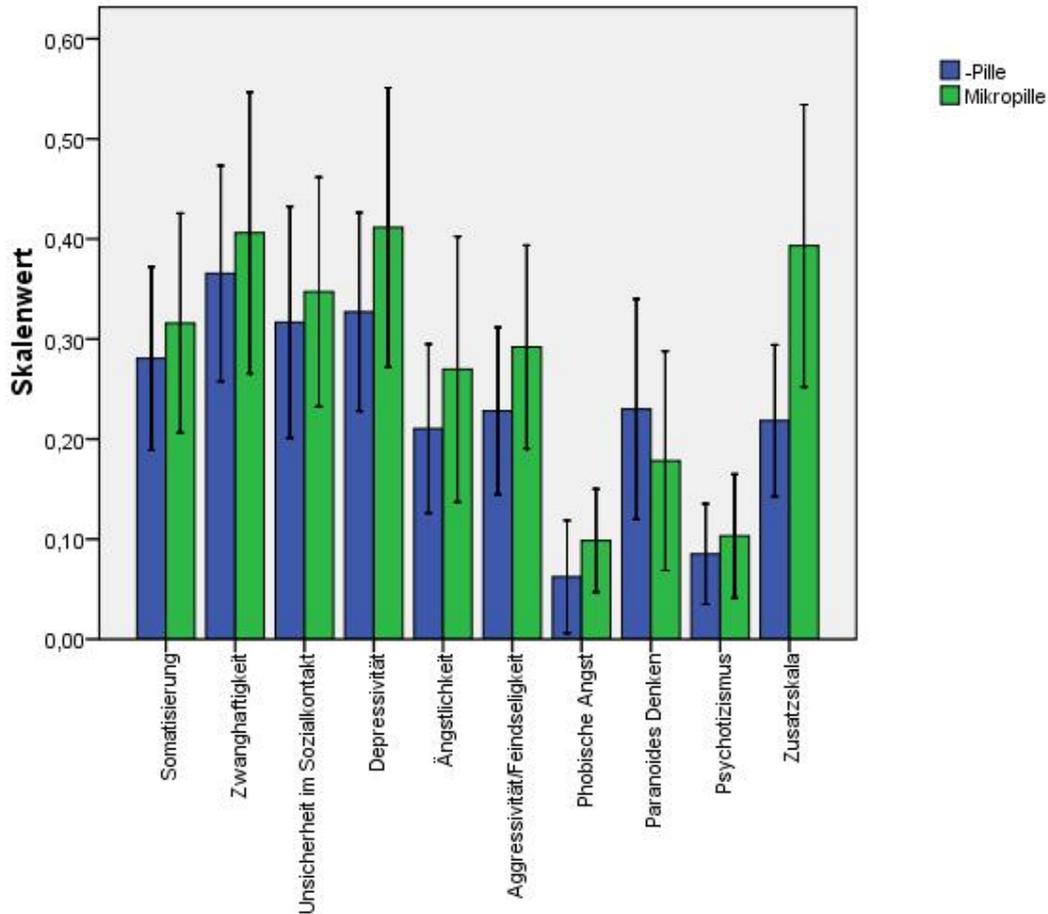


Abb. 32 Skalenwerte (Zusammenfassung aller Testtage) des SCL-90-R bei Frauen mit Mikropilleneinnahme im Vergleich zu Frauen ohne Mikropilleneinnahme.

Subskala	+Pille (SD)	-Pille (SD)	Asympt. Sig.
Somatisierung	0,32 (±0,36)	0,28 (±0,24)	p=0.717
Zwanghaftigkeit	0,41 (±0,46)	0,37 (±0,28)	p=0.876
Unsicherheit im Sozialkontakt	0,35 (±0,37)	0,32 (±0,30)	p=0.778
Depressivität	0,41 (±0,45)	0,33 (±0,26)	p=0.986
Ängstlichkeit	0,27 (±0,43)	0,21 (±0,22)	p=0.703
Aggressivität/Feindseligkeit	0,29 (±0,33)	0,23 (±0,22)	p=0.691
Phobische Angst	0,10 (±0,17)	0,06 (±0,15)	p=0.084
Paranoides Denken	0,18 (±0,36)	0,23 (±0,29)	p=0.238
Psychotizismus	0,10 (±0,20)	0,09 (±0,13)	p=0.383
Zusatzskala	0,39 (±0,46)	0,22 (±0,20)	p=0.086

Tab. 19 Subskalenwerte und Standardabweichungen (Zusammenfassung aller Testtage) des SCL-90-R bei Frauen ohne Pilleneinnahme im Vergleich zu Frauen mit Mikropilleneinnahme mit Signifikanzen.

3.8.4 Dermatology Life Quality Index (DLQI)

Da der DLQI ein Fragebogen ist, der Aussagen über die Lebensqualität im Bezug auf den Hautzustand zulässt und die Haut der Kontrollgruppen nicht beeinträchtigt war, wurden sämtliche Fragen in den Kontrollgruppen mit „überhaupt nicht“, bzw. „Frage betrifft mich nicht“ beantwortet.

In den Gruppen der AD-Patientinnen wird ein geringer bis moderater Einfluss des Hautzustandes auf den Alltag angegeben (Tab. 20). Hierbei lagen die Mittelwerte der Befragten zwischen 5,00 und 5,73 Punkten auf der Skala von 0 bis 30, wobei 0 keiner Beeinträchtigung und 30 einer maximalen Beeinträchtigung gleichkam (Tab. 21).

	Tag 1	Tag 14	Tag 22	Tag v. W.
Kein Einfluss	2 (18,2%)	7 (20%)	6 (17,1%)	3 (12,5%)
Geringer Einfluss	4 (36,4%)	18 (51,4%)	16 (45,7%)	10 (41,7%)
Moderater Einfluss	4 (36,4%)	5 (14,3%)	9 (25,7%)	9 (37,5%)
Starker Einfluss	1 (9,1%)	5 (14,3%)	4 (11,4%)	2 (8,3%)
Total	11 (100%)	35 (100%)	35 (100%)	24 (100%)

Tab. 20 Einfluss des Hautzustandes auf den Alltag bei Patientinnen mit AD.

	Ohne Kontrazeptivaeinnahme			Mit Kontrazeptivaeinnahme		
	Tag 1	Tag 14	Tag 22	Tag 14	Tag 22	Tag v. W.
DLQI 1 (0-6) Symptome/ Gefühle	1,18 (0,72)	1,23 (0,61)	1,09 (0,66)	1,00 (0,83)	1,08 (0,72)	1,08 (0,64)
DLQI 2 (0-6) Tägliche Aktivitäten	0,77 (0,96)	0,55 (0,65)	0,55 (0,76)	0,54 (0,67)	0,46 (0,57)	0,54 (0,61)
DLQI 3 (0-6) Freizeit	0,45 (0,93)	0,32 (0,56)	0,36 (0,64)	0,43 (0,71)	0,44 (0,68)	0,44 (0,65)
DLQI 4 (0-3) Beruf/Schule	0,14 (0,23)	0,09 (0,20)	0,09 (0,20)	0,19 (0,32)	0,17 (0,24)	0,15 (0,28)
DLQI 5 (0-6) Persönliche Beziehungen	0,14 (0,23)	0,14 (0,23)	0,18 (0,34)	0,13 (0,34)	0,25 (0,47)	0,17 (0,32)
DLQI 6 (0-3) Therapie der Erkrankung	0,36 (0,67)	0,36 (0,50)	0,45 (0,69)	0,29 (0,46)	0,25 (0,53)	0,42 (0,58)
DLQI-Total (0-30)	5,73 (5,59)	5,00 (4,1)	5,00 (5,00)	5,04 (5,15)	5,17 (4,36)	5,17 (3,73)

Tab. 21 DLQI-Mittelwerte der Einzelskalen bei Patientinnen mit AD mit und ohne Kontrazeptivaeinnahme.

Betrachtet man die subjektive Beeinträchtigung im Zyklusverlauf, so gaben Frauen ohne Pilleneinnahme am 1. Zyklustag neben einem geringen vermehrt auch einen moderaten Einfluss des Hautzustandes auf ihre Lebensqualität an (Abb. 33). Um die Ovulation am 14.

Zyklustag überwog ein eindeutig geringer Einfluss, wohingegen am 22. Zyklustag, also prämenstruell auch vermehrt kein, bzw. ein geringer Einfluss angegeben wurde. Zwischen den Testtagen bestanden jedoch keine signifikanten Unterschiede ($\chi^2(2)=0.33$, $p>0.017$).

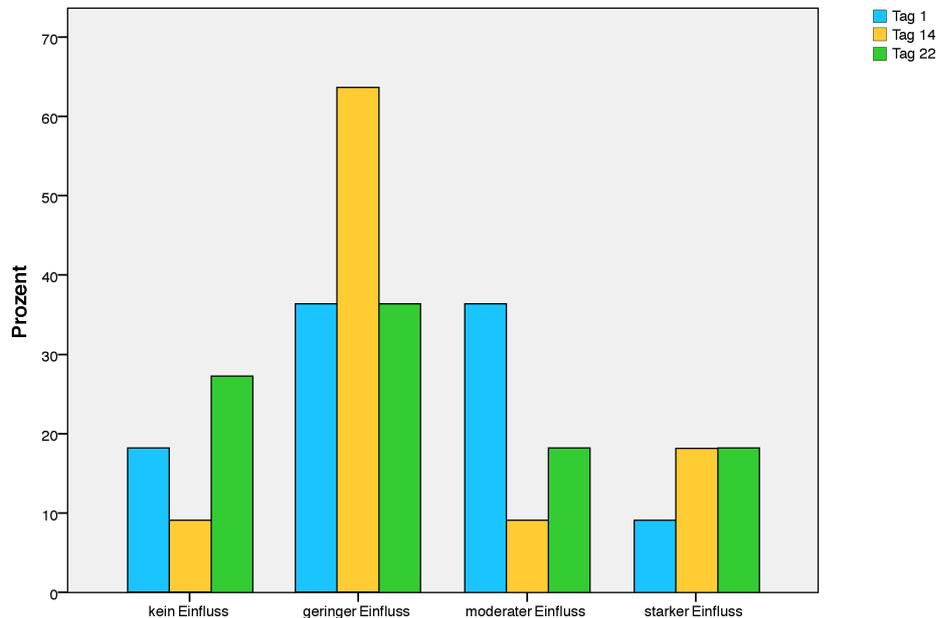


Abb. 33 Einfluss des Hautzustandes auf den Alltag von Patientinnen (in %) mit AD ohne Kontrazeptivaeinnahme am 1., 14. und 22. Zyklustag.

In der Gruppe der AD-Patientinnen mit Kontrazeptivaeinnahme zeigte sich am Tag vor Wiedereinnahme in 41,7% der Fälle ein geringer, in 37,5% der Fälle ein moderater Einfluss (Abb. 34). An den anderen beiden Testtagen wurde in 45,8% (Tag 14), bzw. 50% (Tag 22) der Fälle ebenfalls eine geringe Beeinflussung angegeben. Auch hier waren die Unterschiede im Verlauf nicht signifikant ($\chi^2(2)=3.946$, $p>0.017$).

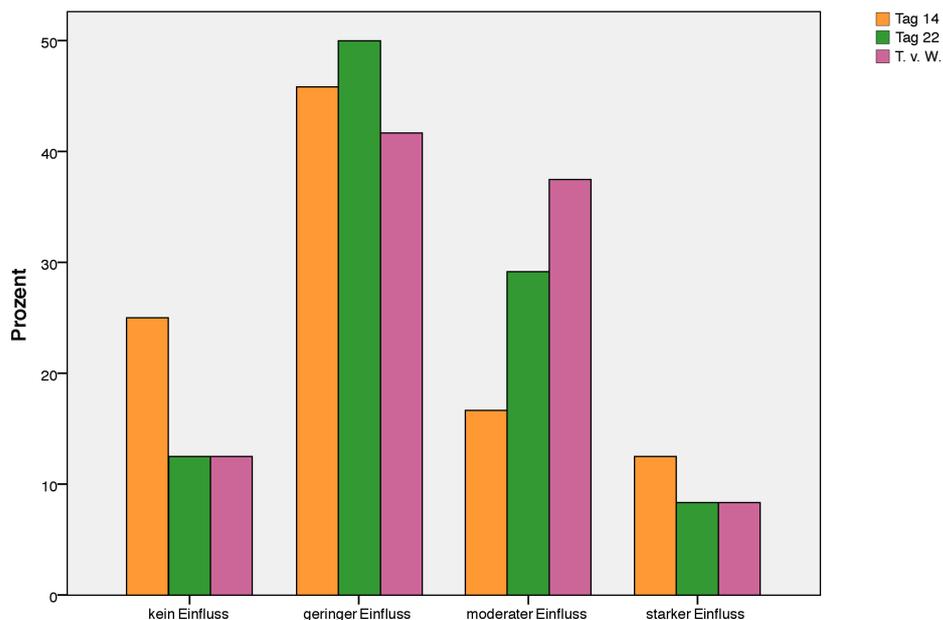


Abb. 34 Einfluss des Hautzustandes auf den Alltag von Patientinnen (in %) mit AD mit Kontrazeptivaeinnahme am Tag 14, Tag 22 und Tag vor Wiedereinnahme.

Zusammenfassend war die Beeinträchtigung des Hautzustandes auf den Alltag bei den untersuchten Frauen mit atopischer Dermatitis in der vorliegenden Untersuchung klein bis mäßig. Sie war somit etwas geringer als die in vergleichbaren Studien ermittelte (Tab. 22).

	Stichprobengröße	DLQI [Mittelwerte (SD)]
Vorliegende Untersuchung	N=35	5,16 (4,2)
Holm et al. 2006 [149]	N=66	5 (Median)
Kiebert et al. 2002 [150]	N=107	6,6 (5,4)
Lundberg et al. 2000 [151]	N=132	7,31 (5,98)
Holm et al. 2004 [152]	N=112	Frauen 9,74 (6,4) Männer 9,44 (6,2)
Holm et al. 2006 [153]	N=100	Gruppe 1: 9,95 (6,78) Gruppe 2: 10,00 (6,21)
Wittkowski et al. 2004 [154]	N=125	11,74 (6,91)
Harlow et al. 2000 [155]	N=37	11,0 (7,2)

Tab. 22 Untersuchungen mit AD-Patienten und ermittelte DLQI-Werte.

3.8.5 Korrelation von Wahrnehmungs-, Schmerz- und Juckreizschwellen mit der Lebensqualität

Die Beziehung der Wahrnehmungs-, Schmerz und Juckreizschwellenwerte zu der durch verschiedene Fragebögen ermittelten Lebensqualität wurde mittels des Rangkorrelationskoeffizienten Spearman Rho berechnet. Wie in Tabelle 23 exemplarisch für den Tag 14 dargestellt, zeigte sich für Patientinnen mit atopischer Dermatitis sowie für hautgesunde Kontrollen keine signifikante Korrelation der Schwellenwerte zu den Werten der Fragebögen SF-36, SCL-90-R und DLQI.

		Körperl. Summen- skala (SF- 36)	Psych. Summen- skala (SF-36)	Psych. Belastung [GSI] (SCL-90-R)	DLQI
Wahrnehmungsschwelle	Korrelationskoeffizient	- 0.03	0.11	-0.1	0.00
	Sig. (2-seitig)	0.69	0.16	0.25	0.92
Schmerzschwelle	Korrelationskoeffizient	- 0.09	0.13	-0.04	0.00
	Sig. (2-seitig)	0.26	0.10	0.63	1.0
Juckreizschwelle	Korrelationskoeffizient	- 0.19	0.05	0.00	0.09
	Sig. (2-seitig)	0.04	0.61	1.0	0.40

Tab. 23 Korrelation der Wahrnehmungs-, Schmerz- und Juckreizschwellen mit der körperlichen und psychischen Summenskala des SF-36, des GSI-Wertes des SCL-90-R und den DLQI-Werten bei Patientinnen mit atopischer Dermatitis und hautgesunden Kontrollen an Tag 14 (nach Spearman Rho).

4 Diskussion

4.1 Wahrnehmungs-, Schmerz- und Juckreizschwellen

Die Schmerz- und Juckreizwahrnehmung bei atopischer Dermatitis im Vergleich zu Hautgesunden war bereits Gegenstand früherer Untersuchungen [60, 95, 110, 111, 131, 134-137]. Die Datenlage ist jedoch nicht eindeutig und eine genauere geschlechterspezifische Charakterisierung liegt bislang nicht vor. Daher war es Ziel der vorliegenden Arbeit elektrisch-induzierte Wahrnehmungs- und Schmerzreize sowie Histamin-induzierte Juckreize unter Berücksichtigung des Hormonstatus bei Frauen mit atopischer Dermatitis zu untersuchen. Speziell wurde hierbei deren Abhängigkeit in Bezug auf die Einnahme oraler Kontrazeptiva in Form der Mikropille berücksichtigt. Dabei sind niedrige Schwellenwerte mit einer erhöhten Empfindlichkeit gegenüber den entsprechenden Reizen gleichzusetzen. Da Juckreiz ein führendes Symptom der atopischen Dermatitis ist, sind die geringeren Juckreizschwellenwerte insbesondere bei Patientinnen mit atopischer Dermatitis relevant.

Zyklische Schwankungen

Bisherige Untersuchungen haben sich mit dem zyklusabhängigen Verlauf der atopischen Dermatitis im Allgemeinen beschäftigt. Kemmett und Mitarbeiter sowie Kiriya und Mitarbeiter stellten fest, dass 50% bzw. 53% der von ihnen befragten Probandinnen keine zyklischen Schwankungen ihres Hautzustandes beobachteten [130, 131]. Die Untersuchungen von Kiriya zeigten, dass die meisten der Probandinnen mit zyklischen Schwankungen eine Exazerbation der atopischen Dermatitis eine Woche vor Menstruationsbeginn bemerkten. Eine Differenzierung der Probandinnen bezüglich einer etwaigen gleichzeitigen oralen Kontrazeptivaeinnahme wurde in beiden Untersuchungen jedoch nicht berücksichtigt.

Die vorliegenden Untersuchungen zeigen sowohl bei hautgesunden weiblichen Kontrollen als auch bei AD-Patientinnen ohne Pilleneinnahme einen Zyklusverlauf im Sinne eines Anstiegs der Schmerzschwellenwerte zur Zyklusmitte und eines leichten Abfalls prämenstruell. Dieses Muster entspricht dem Verlauf der Sexualhormone LH, FSH und insbesondere dem des Östradiol, das zur Zyklusmitte stark zunimmt und nach einem geringen Abfall zum Zyklusende wieder ansteigt. Die höchsten Östradiolkonzentrationen finden sich um den 14. Zyklustag, zum Zeitpunkt der Ovulation. Der geringere Anstieg bzw. Abfall der Werte bei AD-Patientinnen könnte dabei auf die im Vergleich zu den Kontroll-Probandinnen niedrigere Fallzahl (n=11 vs. n=18) zurückzuführen sein. Die Ergebnisse legen nahe, dass die dem Östradiol und Progesteron bereits zugeschriebenen positiven Wirkungen auf die Haut (Flüssigkeitsretention, Schmerzreduktion etc.) sich wahrscheinlich

auch auf die Schwellenwerte auswirken. Andere Untersuchungen konnten diesen Zusammenhang allerdings nicht bestätigen [156, 157], hier wurden jedoch andere Methoden zu Schmerzreizerzeugung verwendet. Untersuchungen wichtiger pathogenetischer Faktoren der atopischen Dermatitis wie z.B. des Ceramid- oder Flüssigkeitsgehalts der Haut könnten weitere Aufschlüsse zu diesem Sachverhalt erbringen.

Teepker und Mitarbeiter führten Wahrnehmungs- und Schmerzschwellenmessungen mittels Kälte/Hitze, Druck und elektrischen Stimuli am 1., 4., 14. und 22. Zyklustag durch und erhielten je nach angewandter Methode unterschiedliche Ergebnisse [137]. Sie beobachteten einen Anstieg der durch Kälte erzeugten Schwellenwerte zum 14. Zyklustag. Diese Beobachtung ist mit den Ergebnissen der vorliegenden Untersuchung vergleichbar. Die Werte der durch die übrigen Methoden erzeugten Reize waren zum 22. Zyklustag ansteigend. Kritisch anzumerken ist, dass zu Beginn der Untersuchungen die Kältestimulation angewandt wurde und die restlichen Methoden direkt nachfolgend zur Anwendung kamen. Somit wurden die Ergebnisse wahrscheinlich durch Adaptationsmechanismen infolge wiederholter Schmerzapplikationen beeinflusst.

Aktuelle Untersuchungen von Rhudy und Mitarbeitern zum Zyklusverlauf der Schmerzempfindlichkeit bei Hautgesunden zeigten keinen Unterschied bezüglich der Empfindlichkeit zwischen den Testzeitpunkten [158]. In diesen Untersuchungen wurden jedoch nur zwei Testzeitpunkte ausgewählt, die sich zudem von denen in der vorliegenden Untersuchung leicht unterschieden (mittlere Follikelphase, späte Lutealphase). Die Autoren räumen jedoch ein, dass überschwellige Reize in der späten Lutealphase als weniger schmerzhaft empfunden wurden. Auch eine Meta-Analyse anderer Studien zu elektrisch-evoziertem Schmerz kam zu diesem Ergebnis [159] und stützt somit unsere Resultate. Die Art der Schmerzapplikation scheint jedoch eine entscheidende Rolle zu spielen. So zeigten andere Untersuchungen mit Hitze-, Kälte- oder ischämisch induziertem Schmerz [160-162] ein erhöhte prämenstruelle Empfindlichkeit, umfassten jeweils jedoch kleine Stichprobengrößen von 11 bzw. 16 Probandinnen.

Interessanterweise konnte der in meinen Untersuchungen für die Wahrnehmungs- und Schmerzschwellen beschriebene Verlauf allerdings nicht für die Juckreizschwellen beobachtet werden. Während bei den Kontrollen ohne Kontrazeptivaeinnahme zu den Untersuchungszeitpunkten keine Unterschiede in den Mittelwerten der Juckreizschwellen auftraten, fielen bei den Patientinnen mit atopischer Dermatitis die Werte am 14. Zyklustag ab. Bei diesen Ergebnissen müssen die insgesamt geringen Fallzahlen berücksichtigt werden, jedoch ist es möglich, dass hormonelle Wirkungen das Schmerz- bzw. Juckreizempfinden unterschiedlich beeinflussen.

In Bezug auf einen zyklischen Verlauf aller Schwellenwerte unter Einnahme oraler Kontrazeptiva in Form der Mikropille ergaben sich in der AD-Gruppe keine signifikanten Unterschiede. Da die Mikropille ein Einphasenpräparat ist, wird daher immer eine gleiche Menge von Östrogen und Gestagen eingenommen. Somit werden die natürlichen zyklischen Schwankungen aufgehoben, sodass die homogenere Verteilung der Schwellenwerte folgerichtig erscheint.

In der Kontrollgruppe waren in Bezug auf die Juckreizschwellen auch keine zyklischen Veränderungen nachweisbar. Unklar ist, warum dieser Verlauf nicht bei den Wahrnehmungs- und Schmerzschwellenwerte beobachtet werden konnte. Sie waren am Tag 14 niedriger als am Tag 22 und sogar signifikant niedriger als am Tag vor Wiedereinnahme.

Da die Ergebnisse zum menstruellen Verlauf nicht eindeutig und die Unterschiede zwischen den gewählten Testzeitpunkten insgesamt nicht sehr groß zu sein scheinen [159, 163], zeigen auch die vorliegenden Untersuchungen, dass es umso wichtiger ist, Testungen zu bestimmten Tageszeiten und innerhalb eines Zyklus durchzuführen. Da ich Abweichungen von mehr als einem Tag zu den festgelegten Testzeitpunkten ausgeschlossen habe, konnten durch äußere Umstände bei einigen Probandinnen nicht alle Messungen im gleichen Zyklus stattfinden. Dies könnte eine Erklärung für die nicht eindeutigen Ergebnisse sein. Die Ungenauigkeiten dürften sich jedoch durch den vorausgesetzten regelmäßigen Menstruationszyklus der Probandinnen im Rahmen gehalten haben.

Vergleich zwischen Patientinnen mit atopischer Dermatitis und hautgesunden Kontrollen

In den AD-Gruppen ohne Kontrazeptivaeinnahme waren sowohl die Wahrnehmungs- und Schmerz- als auch die Juckreizschwellenwerte, in Übereinstimmung mit dem Großteil der bisherigen Datenlage, niedriger als bei den Kontrollen [60, 134]. Heyer und Mitarbeiter haben gezeigt, dass AD-Patienten Histamin-induzierten Juckreiz früher wahrnehmen als hautgesunde Kontrollen [80]. Kobayashi und Mitarbeiter konnten an den Unterarmen und Wangen von AD-Patienten mit elektrisch-induzierten Reizen niedrigere Wahrnehmungsschwellenwerte nachweisen [164].

In der AD-Gruppe mit Mikropille waren die Schmerz- und Wahrnehmungsschwellen, analog zu denen der Teilnehmerinnen ohne Kontrazeptivaeinnahme, ebenfalls niedriger als in der Kontrollgruppe. Dagegen zeigte sich hier die Kontrollgruppe gegenüber Juckreiz empfindlicher.

Die unterschiedlichen Ergebnisse zwischen AD- und Kontrollgruppe bedürfen weiterer Untersuchungen mit möglichst großen Stichprobengrößen. Bisher gibt es keine genauen

Angaben zum Verlauf der Sexualhormone unter Kontrazeptivaeinnahme. Teepker und Mitarbeiter konnten im Zyklusverlauf bei Frauen ohne Kontrazeptivaeinnahme keine Korrelation von Hormonspiegeln und Wahrnehmungs- und Schmerzschwellenwerten feststellen [137]. Sie untersuchten jedoch Speichel, der nur geringe Hormonmengen enthält. Um einen Zusammenhang zwischen dem Verlauf der Schwellenwerte und der spezifischen Zykluseffekte genauer festzustellen, wäre eine Hormonbestimmung im Serum im Rahmen weiterer Untersuchungen hilfreich. Durch Kenntnis der Hormonspiegel könnten die Testzeitpunkte in den Gruppen mit Pilleneinnahme modifiziert werden. Wären beispielsweise die Östrogenkonzentrationen am Ende der Einnahmeperiode aufgrund von Kumulation am höchsten, wäre eine Testung zu diesem Zeitpunkt sinnvoll.

Die unterschiedlichen Ergebnisse der Juckreiz- im Vergleich zu den Wahrnehmungs- und Schmerzschwellenmessung(en) machen deutlich, dass die Charakterisierung des Juckreizes bei Patienten mit atopischer Dermatitis schwer zu erfassen ist.

Die Pathogenese des Juckreizes bei Patienten mit AD ist komplex [135]. Heyer und Mitarbeiter untersuchten neben symptomfreien AD-Patienten auch Patienten mit Psoriasis und Urtikaria mittels intrakutaner Histaminapplikation und stellten fest, dass Quaddel- und Erythemgrößen innerhalb der Gruppen der Psoriasis- und Urtikaria-Patienten vergleichbar waren, während interessanterweise AD-Patienten vergleichsweise weniger Juckreizangaben. Daher vermuteten diese Autoren, dass eine zentralnervöse Ursache für die niedrigere Histamin-Empfindlichkeit verantwortlich ist, während die Empfindlichkeit der Juckreiz-leitenden Nervenfasern nicht beeinträchtigt sei.

Darüber hinaus wird die geringere Juckreiz-Empfindlichkeit auf erhöhte Konzentrationen anderer Entzündungsmediatoren zurückgeführt, die die Histaminaktivität an den entsprechenden Rezeptoren herunterregulieren [135, 165]. Auch andere Studien lassen darauf schließen, dass die Haut von Patienten mit atopischer Dermatitis Histamin-unempfindlicher ist als die Haut von gesunden Probanden [80, 82, 83].

Ikoma und Mitarbeiter differenzierten in ihren Untersuchungen erkrankte und nicht-erkrankte Haut von Patienten mit atopischer Dermatitis und stellten fest, dass Histamin-induzierter Juckreiz auf läsionaler Haut wesentlich stärker, auf nicht-läsionaler Haut jedoch schwächer ausgeprägt war als bei hautgesunden Kontrollen. Die erhöhte Empfindlichkeit der erkrankten Haut führten sie auf eine zentrale Modulation der Juckreizverarbeitung in Form einer Sensibilisierung zurück. In den vorliegenden Untersuchungen erfolgte die Histaminapplikation ebenfalls auf nicht-läsionaler Haut. Insofern bestätigen meine Ergebnisse die von Ikoma und Mitarbeitern [136]. Welchen Anteil die Kontrazeptivaeinnahme an diesen Ergebnissen hat, kann jedoch nicht sicher festgestellt werden. Hierzu wären ebenfalls Messungen an läsionaler Haut erforderlich gewesen.

Um eine höhere Präzision bezüglich der Daten zu erreichen, könnte weiterhin das Zeitfenster der Testungen enger gewählt werden. Auch andere Einflussfaktoren könnten einbezogen werden. So unterliegt die Schmerzempfindlichkeit der Cortisol-Konzentration im Blut, die eine zirkadiane Rhythmik aufweist. Die Serumkonzentrationen fallen nach einem morgendlichen Peak in der Zeit zwischen 6⁰⁰ und 9⁰⁰ bis 16⁰⁰ stetig bis auf die Hälfte der Konzentration ab [166]. Dies bedeutet, dass Untersuchungen am frühen Morgen unter Umständen zu höheren Schmerzschwellenwerten führen könnten. Es existieren zahlreiche Untersuchungen, die den Zusammenhang zwischen Cortisol und atopischer Dermatitis überprüfen [167-171]. So scheint es eine zentrale Dysregulation in der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse bei Patienten mit AD zu geben. Als Folge dieser Dysregulation steigt Cortisol in Stresssituationen in geringerem Maße an als bei Hautgesunden [167]. Zudem zeigten sich bei Patienten mit atopischer Dermatitis niedrigere basale Cortisol-Werte als bei hautgesunden Kontrollen [171], sodass der Messzeitpunkt womöglich nicht stark ins Gewicht fällt. Andererseits sind die erniedrigten Werte vor allem bei Patienten mit sehr schwerer Ausprägung der Erkrankung vorhanden. Patienten mit moderater bis schwerer Krankheitsaktivität, wie in den vorliegenden Untersuchungen, wiesen dagegen normale Werte auf.

Differenzierung nach Pilleneinnahme

Orale Kontrazeptiva werden auch therapeutisch bei verschiedenen menstruellen Beschwerden eingesetzt. So wirken sie sich günstig auf Schmerzen bei bestehender Dysmenorrhö aus [172-174]. Ob und welche Zusammenhänge mit der atopischen Dermatitis bestehen, wurde bisher kaum bzw. nicht erforscht. Untersuchungen von Brooks und Mitarbeitern lassen die Vermutung zu, dass die Kinder von Müttern, die vor der Schwangerschaft orale Kontrazeptiva einnahmen, ein höheres Risiko besitzen, eine atopische Dermatitis zu entwickeln [175]. Vor diesem Hintergrund wurde mit den durchgeführten Untersuchungen versucht zu untersuchen, ob es einen Zusammenhang zwischen Kontrazeptivaeinnahme und Wahrnehmungs-, Schmerz- und Juckreizschwellen gibt.

Vergleicht man die Probandinnen und Patientinnen mit und ohne Mikropillen-Einnahme, so unterschieden sich die Ergebnisse für AD- und Kontrollgruppen. Höhere Wahrnehmungs- und Schmerz- als auch Juckreizschwellenwerte konnten bei Frauen mit Kontrazeptivaeinnahme festgestellt werden, die eine atopische Dermatitis haben. In den Kontrollgruppen waren die Wahrnehmungs- und Schmerzschwellenwerte am Tag 14 bei Frauen mit Kontrazeptivaeinnahme zwar niedriger, die Differenz war jedoch nur geringfügig. An den anderen Testtagen lagen die Werte über denen der Frauen ohne Kontrazeptivaeinnahme. Juckreiz wurde jedoch etwas stärker von Probandinnen mit

Kontrazeptivaeinnahme wahrgenommen. Auch in diesem Fall könnten eindeutigere Ergebnisse möglicherweise durch eine größere Fallzahl erhalten werden.

Eine mögliche Erklärung für die teilweise niedrigere Schmerzempfindlichkeit der Probandinnen ist, dass orale Kontrazeptiva über verschiedene Mechanismen einen schmerzlindernden Effekt haben können [176-180]. Interessant wären weitere Untersuchungen der Schmerzreizschwellen unter differenzierter Betrachtung der einzelnen Präparate.

Die vorliegenden Ergebnisse entsprechen auch den Untersuchungsergebnissen von Thompson und Mitarbeitern. Sie fanden heraus, dass Patientinnen mit oraler Kontrazeptivaeinnahme Muskelkater nach sportlicher Betätigung [181] als weniger schmerzhaft empfanden als Patienten ohne.

Ob die Einnahme von Kontrazeptiva auch im kausalen Zusammenhang mit einer Erhöhung der Juckreizschwellen steht, könnten Untersuchungen mit größeren Stichprobenzahlen sowie einer größeren Anzahl von Testzeitpunkten überprüfen. Interessant wäre auch, die Beobachtungen von Ikoma und Mitarbeitern (s.o.) in Zusammenhang mit oraler Kontrazeptivaeinnahme zu bringen und zu untersuchen, ob orale Kontrazeptiva einen anderen Einfluss auf die Juckreizwahrnehmung nach Histaminapplikation auf erkrankter Haut haben als auf nicht erkrankter.

4.2 Quaddelgrößen

Im Rahmen der Juckreizschwellenbestimmung mittels Histamin-Pricktestung erfolgte auch eine Messung der Quaddelgrößen an der Haut. Es zeigten sich minimal größere Quaddeln bei Patientinnen mit atopischer Dermatitis im Vergleich zu Hautgesunden sowie bei Probandinnen mit Mikropilleneinnahme im Vergleich zu Nicht-Pilleneinnehmerinnen. Dies spricht dafür, dass wahrscheinlich kein größerer Zusammenhang zwischen Quaddelgrößen, Juckreizintensität und Kontrazeptivaeinnahme besteht.

Auch Ikoma und Mitarbeiter konnten nach Histamin-Pricktestung keinen Unterschied zwischen den Quaddelgrößen auf nicht-läsionaler Haut von AD-Patienten und der Haut von hautgesunden Kontrollen feststellen [136]. Eine Ursache für diese Ergebnisse könnte sein, dass zahlreiche verschiedene Einflussfaktoren Hautreaktionen beeinflussen. So konnten Kidon und Mitarbeiter zeigen, dass atopische Kinder, die gegen drei oder mehr Allergene sensibilisiert waren, im Rahmen einer Histamin-Pricktestung größere Quaddeln entwickeln als Kinder, die Passivrauch ausgesetzt waren [182]. Kimata und Mitarbeiter beobachteten, dass Atopiker, die Stress verursachenden Umgebungsreizen, wie häufigem Handyklingeln oder längerem Videospiele spielen, ausgesetzt waren, ebenfalls verstärkte Reaktionen

nach Histamin-Pricktestung zeigten [183]. Darüber hinaus reagieren AD-Patienten auf Pricktestungen im Rahmen der Diagnostik IgE-vermittelter Allergien verändert.

In bisherigen Untersuchungen konnte zudem festgestellt werden, dass Histamin-induzierte Quaddeln sich anders verhielten als Quaddeln, die durch Bradikinin, Pollen oder Hausstaubmilben induziert wurden [184, 185].

Aufgrund dieser zahlreichen Einflussfaktoren und der Tatsache, dass die in dieser Untersuchung provozierten Quaddelgrößen insgesamt eher klein waren, könnte man für zukünftige Untersuchungen in Erwägung ziehen, läsionale Haut zu testen, von der eine stärkere Reaktion zu erwarten wäre.

4.3 Fragebögen

Ein Zusammenhang zwischen psychischem Wohlbefinden und Hautzustand konnte für zahlreiche dermatologische Erkrankungen festgestellt werden [151, 186-189]. In diesem Kontext wurde insbesondere die Lebensqualität von Patienten mit atopischer Dermatitis genauer untersucht [190-195]. Die Relevanz ergibt sich aus der Tatsache, dass die Beeinträchtigung der Lebensqualität zahlreiche interindividuelle und gesellschaftliche Auswirkungen hat.

4.3.1 Fragebogen zum Juckreiz

Da Juckreiz ein wichtiges und für die atopische Dermatitis typisches Symptom ist, wurde in der vorliegenden Untersuchung, in Anlehnung an einen Fragebogen zum Schmerz [140], ein Fragebogen zum Juckreiz verwendet. Dieser diente dazu, die untersuchten Probandinnen und deren Symptomatik näher zu charakterisieren.

Dawn und Mitarbeiter ermittelten mithilfe eines web-basierten Fragebogens, dass bei 91% von 304 befragten Probanden mit atopischer Dermatitis Juckreiz täglich auftrat [196]. Zu einem ähnlichen Ergebnis kamen Yosipovitch und Mitarbeiter, die bei 87 von 100 Befragten täglich vorkommenden Juckreiz fanden [190]. Die Differenzierung nach Geschlecht ergab, dass Männer stärkeren Juckreiz nach körperlicher Aktivität angaben und der Juckreiz bei Frauen häufiger mit Schmerz assoziiert war. Eine Untersuchung von Subgruppen innerhalb der Geschlechter wurde jedoch nicht durchgeführt.

54,35% der Frauen mit atopischer Dermatitis gaben in der vorliegenden Untersuchung täglichen bzw. andauernden Juckreiz an. Dieser wurde auf einer visuellen Analogskala von 1-10 in 64,2% der Fälle mit Werten zwischen 4 und 7 (Mittelwert 5,26) angegeben. Bei Dawn und Mitarbeitern lag der Mittelwert mit 8,3 höher, bei Yosipovitch und Mitarbeitern lag er zwischen 2 und 3 zum Zeitpunkt der Befragung und im schwersten Fall bei maximal 9 (± 1.2). In der letzteren Untersuchung wurde keine durchschnittliche Juckreizstärke

ermittelt. Allerdings wurde hier ein Zusammenhang mit depressiver Verstimmung, Agitation und Konzentrationsschwierigkeiten beschrieben. Auch Gupta und Mitarbeiter erhielten signifikante Resultate im Bezug auf eine Korrelation von Juckreiz bei atopischer Dermatitis und Depression [95]. Die Juckreizintensitäten (Mittelwert 5.0 [\pm 2.6]) wurden mit den über die „Carroll Rating Scale for Depression“ ermittelten Werten in Zusammenhang gesetzt. Dies wurde im Rahmen dieser Untersuchung nicht überprüft.

Der Fragebogen zum Juckreiz berücksichtigte auch das allgemeine seelische Befinden der Probandinnen, welches diskrepanz zu den oben genannten Untersuchungen mehrheitlich als „gut“ angegeben wurde. Dieser Unterschied könnte unter anderem darauf zurückzuführen sein, dass der Begriff „seelisches Befinden“ sehr allgemein ist und der Fragebogen keine konkreten Aspekte der psychischen Gesundheit abfragt.

Unterschiede fanden sich in Bezug auf das Auftreten von Juckreiz in Abhängigkeit von oraler Kontrazeptivaeinnahme. So gaben Frauen ohne Kontrazeptiva an, dass der Juckreiz unabhängig von Belastung auftritt (54,5%), während Frauen mit Mikropillen-Einnahme zum Großteil ein Auftreten in Abhängigkeit von körperlicher und seelischer Belastung bemerkten (48,6%). Darüber hinaus befanden die Patientinnen mit Mikropillen-Einnahme größtenteils ihr körperliches Befinden für „gut“ (66,7%), lediglich 16,67% für „mittelmäßig“. Nur 57,7% der Patientinnen ohne Kontrazeptivaeinnahme gaben gutes körperliches Befinden an, 30,33% mittelmäßiges. Das körperliche Befinden war auch in den Kontrollgruppen etwas günstiger bei den Frauen, die die Pille einnahmen. Dies lässt sich mit den in dieser Untersuchung ermittelten höheren Juckreizschwellenwerten der Frauen mit Kontrazeptivaeinnahme vereinbaren. Signifikante zyklische Schwankungen konnten jedoch weder bei Frauen mit noch ohne Kontrazeptivaeinnahme festgestellt werden. Da die vorliegende Untersuchung zudem die erste ihrer Art ist, sind noch weitere Studien nötig, um eine abschließende Aussage treffen zu können.

Insgesamt war das körperliche und seelische Befinden der hautgesunden Kontrollen erwartungsgemäß besser als das der Patientinnen mit atopischer Dermatitis. Die untersuchten Patientinnen wurden zum Großteil täglich durch Symptome der atopischen Dermatitis beeinflusst, diese wurden jedoch meist gut toleriert und auch die ermittelte subjektive körperliche und seelische Belastung war niedrig. Eine mögliche Erklärung könnte sein, dass nur ambulant behandelte Patientinnen in diese Untersuchung eingeschlossen wurden. Deren Symptome sind zumeist schwächer ausgeprägt als beispielsweise bei hospitalisierten Patienten. Dass keine signifikanten Ergebnisse ermittelt werden konnten, kann möglicherweise auf die hohe Schwankungsbreite mit einer stark unterschiedlichen Charakterisierung des Juckreizes von Patientin zu Patientin zurückzuführen sein bzw. darauf, dass viele individuelle Einflussfaktoren eine additive Rolle spielen können.

Da es nur wenige Untersuchungen zur Charakterisierung des Juckreizes bei Patienten mit atopischer Dermatitis gibt, wären weitere Untersuchungen hilfreich, bei denen das Symptom Juckreiz mit verschiedenen die Lebensqualität beeinträchtigenden Faktoren in Zusammenhang gebracht wird.

4.3.2 Fragebogen zum Gesundheitszustand (SF-36)

Die Auswertung des SF-36 zeigte, dass die untersuchten AD-Patientinnen eine geringere Lebensqualität haben als die getesteten hautgesunden Kontrollen. Die Differenzen betrafen alle Subskalen, wobei signifikante Unterschiede überwiegend die Dimensionen „körperliche Schmerzen“ und „körperliche Funktionsfähigkeit“ bzw. die übergeordnete Dimension „körperliche Gesundheit“ betrafen. Dies bestätigt die Ergebnisse der Arbeiten anderer Autoren wie Lundberg und Mitarbeiter, die die Antworten der Befragungen von 132 AD-Patienten mit Durchschnittswerten der Allgemeinbevölkerung verglichen [151]. Auch weitere Autoren haben diese Beobachtungen beschrieben [149-151, 197]. Die Unterschiede, die beispielsweise Kiebert und Mitarbeiter fanden [150], betrafen jedoch vor allem die Skalen „Vitalität“, „soziale Funktionsfähigkeit“ sowie „psychisches Wohlbefinden“ und die übergeordnete Dimension „psychische Gesundheit“, die in der vorliegenden Untersuchung teilweise nur tendenziell unterschiedlich waren. Mit zunehmendem Schweregrad der Erkrankung verschlechterten sich auch die Werte der psychischen Summenskala, die der körperlichen jedoch, im Gegensatz zu der vorliegenden Untersuchung, nicht. Dies könnte darauf zurückzuführen sein, dass die atopische Dermatitis bei den von mir getesteten Patientinnen nicht so stark ausgeprägt war, dass eine messbare psychische Beeinträchtigung vorlag. Dafür sprechen auch die Ergebnisse des „Fragebogens zum Juckreiz“ und des DLQI. Das von Holm und Mitarbeitern [149] angeführte Argument, dass der SF-36 unter Umständen nicht sensitiv genug sei, um körperliche Einschränkungen zu erfassen, kann jedoch nicht bestätigt werden. Gegen dieses Argument spricht auch die in mehreren Untersuchungen beobachtete Korrelation zwischen dem SF-36 und dem DLQI, die die Validität beider Fragebögen bestätigt [150, 151]. Auch in der vorliegenden Untersuchung korrelierten die beiden Fragebögen miteinander, vor allem in Bezug auf die körperlichen Symptome.

Ein wichtiger Aspekt könnte darüber hinaus sein, dass das psychische Wohlbefinden entscheidend vom sozialen Umfeld und der Akzeptanz der Umgebung abhängig ist. Diese sind individuell unterschiedlich und im Fall der hier untersuchten Patientinnen möglicherweise besser ausgeprägt gewesen als in den obengenannten Untersuchungen. Signifikante Unterschiede der Ergebnisse im Zyklusverlauf ließen sich mit diesem Fragebogen jedoch nicht feststellen. Auch die Einnahme oraler Kontrazeptiva schien keinen Einfluss auf die Antworten der Probandinnen zu haben.

4.3.3 Symptom Checklist-90-Revision (SCL-90-R)

Ein weiteres Instrument zur Erfassung des seelischen Befindens der untersuchten Probandinnen unter Berücksichtigung psychischer und physischer Symptome ist der SCL-90-R-Fragebogen. Bisherige Studien, die sich mit dem psychischen Befinden von AD-Patienten beschäftigten, untersuchten vor allem die Aspekte Depression und Ängstlichkeit [192, 195, 198-201]. Hashiro und Mitarbeiter konnten feststellen, dass Patienten mit moderater atopischer Dermatitis depressiver waren als vergleichbare hautgesunde Kontrollen und Patienten mit gering ausgeprägter atopischer Dermatitis [199]. Diese Beobachtung machten auch Arima und Mitarbeiter [198] sowie Stangier und Mitarbeiter [200]. Ob jedoch die Depressivität aus der Hauterkrankung resultierte oder sie Ursache war, konnte nicht ermittelt werden. Ginsburg und Mitarbeiter postulierten, dass AD-Patienten im Gegensatz zu Hautgesunden oft ängstlicher sind und größere Schwierigkeiten haben, sich durchzusetzen, aber auch schlechter mit Wut umgehen können [201]. Oh und Mitarbeiter sahen eine Assoziation zwischen erhöhter Ängstlichkeit und der Induktion von Pruritus [192]. Es konnte allerdings auch gezeigt werden, dass psychotherapeutische Interventionen bei AD-Patienten längerfristig eine positive Wirkung auf den Hautzustand haben [202, 203].

Die in dieser Untersuchung ermittelten Ergebnisse des SCL-90-R zeigen ebenfalls, dass AD-Patientinnen höhere Kennwerte für psychische Belastung, Intensität der Symptome und Anzahl der Symptome, bei denen eine Belastung vorlag, aufwiesen als die hautgesunden Kontrollen. Diese Ergebnisse entsprechen früheren Ergebnissen aus der Arbeitsgruppe [142]. Auffällig ist, dass Frauen mit Einnahme der Mikropille in fast allen Einzelskalen schlechter abschnitten als Frauen ohne Kontrazeptivaeinnahme. Da AD-Patientinnen mit oraler Kontrazeptivaeinnahme in der Auswertung des Fragebogens zum Juckreiz im Gegensatz dazu etwas besser abschnitten, die Ergebnisse beider Fragebögen jedoch nicht im Signifikanzniveau lagen, ist eine weitere Untersuchung dieses Sachverhalts sinnvoll. Eine Befragung von Patientinnen mit beispielsweise stärker ausgeprägter atopischer Dermatitis könnte dabei eventuell zu eindeutigeren Ergebnissen führen.

4.3.4 Dermatology Life Quality Index (DLQI)

Im Rahmen der Untersuchung haben alle Probanden den DLQI ausgefüllt, der als ein einfaches Instrument zur Beurteilung der Beeinflussung des Hautzustandes auf die Lebensqualität entwickelt wurde. Der Fragebogen ist nicht AD-spezifisch, wurde jedoch bislang in zahlreichen Studien auch mit AD-Patienten verwendet [149-155]. Die verminderte Lebensqualität drückt sich in Veränderungen der Psyche der Patienten, aber auch in einer Anpassung des Tagesablaufs und der Arbeits- und Freizeitgestaltung aus. Holm und Mitarbeiter führten in Dänemark Untersuchungen zu dieser Thematik durch. Ihre

Ergebnisse zeigen, dass 38% der 100 befragten AD-Patienten aufgrund ihrer Erkrankung einen anderen Beruf wählten, als sie es ohne die Krankheit getan hätten [153]. Darüber hinaus wurden in den vorangegangenen sechs Monaten im Mittel 5,8 Krankheitstage allein aufgrund der Hauterkrankung in Anspruch genommen. Der Arbeitszeitverlust entsprach insgesamt 148% des nationalen Durchschnitts.

In der vorliegenden Untersuchung konnte eine geringe bis mäßige Beeinträchtigung des Alltags durch den Hautzustand ermittelt werden. Die Beeinträchtigung war somit etwas geringer im Vergleich zu anderen Studien [149-155]. Dies stimmt mit dem im Rahmen des Fragebogens zum Juckreiz ermittelten Ergebnis überein, dass das subjektive Befinden der untersuchten Stichprobe trotz täglichen Juckreizes relativ gut war.

Bisher durchgeführte Untersuchungen zeigen jedoch widersprüchliche Ergebnisse hinsichtlich des Zusammenhangs des Schweregrades von dermatologischen Erkrankungen und Lebensqualität. Ben-Gashir und Mitarbeiter verglichen die SCORAD-Werte von Kindern mit atopischer Dermatitis mit deren Ergebnissen im CDLQI, einer für Kinder angepassten Version des DLQI, und stellten eine Korrelation fest [204]. In Bezug auf andere Hauterkrankungen wie der Akne vulgaris [205] oder der Psoriasis [206] konnte eine Korrelation zwischen Krankheitsaktivität und DLQI jedoch nicht gefunden werden. Daraus könnte gefolgert werden, dass die konstante Juckreizbelastung bei Patienten mit atopischer Dermatitis eine größere Beeinträchtigung darstellt als die Belastung durch Hauterkrankungen wie Akne vulgaris oder Psoriasis. Die momentane spärliche Datenlage lässt darüber jedoch noch keine eindeutige Aussage zu. Interessant ist weiterhin, dass Holm und Mitarbeiter für Frauen eine Korrelation zwischen AD-Stärke und DLQI finden konnten, für Männer jedoch nicht [152]. Ein signifikanter Unterschied der in dieser Untersuchung genauer betrachteten Untergruppen mit und ohne Kontrazeptivaeinnahme zeigte sich jedoch nicht. Stellt man die Ergebnisse des DLQI in Zusammenhang mit den ermittelten Juckreizschwellenwerten, die ja in der Gruppe mit Kontrazeptivaeinnahme höher ausfielen, so kann man schlussfolgern, dass der Juckreiz sich nicht merklich auf die Lebensqualität auswirkt. Die Unterschiede im Juckreizempfinden lagen jedoch auch nicht im Signifikanzniveau.

Im Zyklusverlauf waren die Antworten der Frauen mit Mikropille allerdings tendenziell konstanter als die der Frauen ohne Hormoneinnahme. Untersuchungen mit größeren Stichproben könnten hier weiteren Aufschluss geben.

Betrachtet man die einzelnen Skalen des DLQI separat, so erkennt man, dass die höchsten Werte in der Skala „Symptome/Gefühle“ gefunden wurden. Am wenigsten beeinträchtigt war der Bereich „Beruf/Schule“. Auch der Bereich „persönliche Beziehungen“ war wenig bei den Erkrankten verändert. Zu diesem Ergebnis kamen auch andere Untersucher wie Ben-Gashir [204], Holm [149] und Herd [207] und Mitarbeiter.

Zusammenfassend spricht dies dafür, den DLQI hinsichtlich der obengenannten Bereiche zu modifizieren, wie es bereits auch in früheren Untersuchungen vorgeschlagen wurde [149].

4.3.5 Korrelation von Wahrnehmungs-, Schmerz- und Juckreizschwellen mit der Lebensqualität

Wie in den vorangehenden Abschnitten beschrieben, existieren zahlreiche Untersuchungen zur Lebensqualität von Patienten mit atopischer Dermatitis. Auch die Abhängigkeit der Schmerzschwellen vom Menstruationszyklus und oraler Kontrazeptivaeinnahme wurde überprüft [161, 162, 181, 208]. Ein direkter Zusammenhang der Lebensqualität bei Frauen mit atopischer Dermatitis mit Wahrnehmungs-, Schmerz- und Juckreizschwellen wurde bislang jedoch nicht geprüft.

Korrelationsprüfungen wurden zwischen den Schwellenwerten der einzelnen Testtage und den körperlichen sowie psychischen Summenskalen des SF-36, den GSI-Werten des SCL-90-R und den DLQI-Werten durchgeführt. Eine Korrelation konnte weder bei Differenzierung nach oraler Kontrazeptivaeinnahme noch bei Differenzierung nach dem Vorliegen einer atopischer Dermatitis gefunden werden. Die dargelegten Unterschiede der Schwellenwerte gemäß der einzelnen untersuchten Gruppen sprechen dafür, dass die Lebensqualität von Frauen mit und ohne atopische Dermatitis von Juckreiz und Schmerz wenig beeinträchtigt wird.

5 Zusammenfassung und Ausblick

In der vorliegenden klinisch-experimentellen Arbeit wurde der zyklische Verlauf von Wahrnehmungs-, Schmerz- und Juckreizschwellen bei Frauen zwischen 18 und 39 mit atopischer Dermatitis und hautgesunden Kontrollen charakterisiert. Darüberhinaus wurde der Einfluss oraler Kontrazeptivaeinnahme und psychischer Belastungsfaktoren auf die Schwellenwerte untersucht.

Es konnte gezeigt werden, dass die Wahrnehmungs-, Schmerz- und Juckreizschwellenwerte bei Patientinnen mit atopischer Dermatitis ohne Kontrazeptivaeinnahme niedriger waren als bei den hautgesunden Probandinnen. Weiterhin konnte bei Patientinnen mit AD, aber auch bei hautgesunden Probandinnen ohne orale Kontrazeptivaeinnahme ein zyklusabhängiger Verlauf mit einem Anstieg der Wahrnehmungs- und Schmerzschwellenwerte zur Ovulation beobachtet werden. Da dem Anstieg ein leichter Abfall zum Zyklusende folgt, besteht interessanterweise eine Assoziation zu der natürlichen zyklischen Östrogenkurve.

In Übereinstimmung mit diesen Ergebnissen war bei den Frauen mit Mikropille keine Zyklusabhängigkeit der untersuchten Parameter zu beobachten. Da es infolge der täglichen oralen Zufuhr zu vergleichbaren Östrogen- und Gestagenwerten kommt, entsteht kein physiologischer Zyklus.

Bezüglich der Differenzierung der Kontrazeptivaeinnahme zeigen die vorliegenden Daten, dass Frauen mit atopischer Dermatitis, die die Mikropille einnahmen, tendenziell höhere Wahrnehmungs-, Schmerz- und Juckreizschwellen aufwiesen als Frauen ohne Mikropilleneinnahme, sie also unempfindlicher gegenüber Schmerz und Juckreiz waren. Dies konnte bei den hautgesunden Kontrollen im Vergleich nicht nachgewiesen werden.

Zusammenfassend konnte mit den durchgeführten Untersuchungen gezeigt werden, dass der Status des weiblichen Hormonhaushalts einen messbaren Einfluss auf Wahrnehmungs-, Schmerz- sowie Juckreizschwellen hat. Insbesondere die Einnahme von Ovulationshemmern bei Patientinnen mit atopischer Dermatitis beeinflusst das Empfinden von Wahrnehmung, Schmerz und Juckreiz positiv. Jedoch ist weiterhin zu untersuchen, warum AD-Patientinnen mit Kontrazeptivaeinnahme sogar unempfindlicher gegenüber Juckreiz waren als ihre vergleichbaren Kontrollgruppen. Therapeutische Konsequenzen lassen sich aufgrund der limitierten Datenlage nicht ableiten. Jedoch könnten weitere Studien dazu beitragen, die vorliegenden Ergebnisse zu stützen und den Nutzen eines therapeutischen Einsatzes von weiblichen Geschlechtshormonen in der Therapie der atopischen Dermatitis zu überprüfen. Hierzu wäre eine größere Stichprobenzahl notwendig, da die beobachteten Effekte insgesamt gering sind.

Um weitere Informationen über den hormonellen Einfluss auf das Krankheitsgeschehen bei Patientinnen mit atopischer Dermatitis zu erhalten, wäre es auch interessant, Frauen in der

Postmenopause sowie Mädchen vor der Menarche zu untersuchen, da bei ihnen kein Menstruationszyklus vorhanden ist. Darüber hinaus könnte man eine Korrelation der Schwellenwerte mit den Sexualhormonen mithilfe von Messungen der Serumhormonspiegel an den einzelnen Testtagen überprüfen.

Die Ergebnisse der verwendeten Fragebögen verdeutlichen, dass psychische Parameter bei Patienten mit atopischer Dermatitis messbar verändert sind. Die Untersuchung, ob und inwieweit die Lebensqualität und psychische Belastungen mit dem Zyklusverlauf sowie der Kontrazeptivaeinnahme in Zusammenhang stehen, zeigt für Patientinnen mit atopischer Dermatitis verschiedene Befunde. Signifikant vermindert war vor allem die körperliche Gesundheit. Das psychische Wohlbefinden war, möglicherweise aufgrund der geringeren Ausprägung der Hauterkrankung, weniger stark beeinträchtigt.

AD-Patienten wird in der Literatur bis heute ein charakteristisches Persönlichkeitsprofil zugesprochen. Bei jedem Patienten spielen inter- und intraindividuelle Belastungsfaktoren eine wichtige Rolle, wodurch die Charakterisierung von Patienten mit atopischer Dermatitis erschwert wird. Obgleich in der vorliegenden Untersuchung keine direkte Korrelation von Schmerz- und Juckreizschwellen zu der Lebensqualität der Probandinnen gefunden werden konnte, so sprechen die Befunde der AD-Patientinnen dennoch für ein spezifisches Persönlichkeitsprofil. Dieses beinhaltet eine erhöhte Suszeptibilität für Depression, Ängstlichkeit oder auch Aggressivität. Untersuchungen zu den positiven Auswirkungen verschiedener psychotherapeutischer Verfahren auf das Wohlbefinden und den Hautzustand von AD-Patienten sind vorhanden. Interessant wäre daher zu überprüfen, ob auch Wahrnehmungs-, Schmerz- und Juckreizschwellen sich nach psychotherapeutischer Intervention verändern und inwieweit die Einnahme oraler Kontrazeptiva einen Einfluss auf mögliche Veränderungen hat.

In jedem Fall sollten die genannten Faktoren im Rahmen der Therapie berücksichtigt werden. Eine Betreuung bezüglich psychischer Belastungsfaktoren kann bei Patienten mit atopischer Dermatitis zu einer Verbesserung der Compliance und letztendlich auch zu einer Verbesserung der Lebensqualität der Patienten beitragen.

6 Literaturverzeichnis

1. Coca, A., C.R., *On the classification of the phenomenon of hypersensitiveness*. J Immunol., 1923. **8**: p. 163-182.
2. *Worldwide variation in prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and atopic eczema: ISAAC*. The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Steering Committee. Lancet, 1998. **351**(9111): p. 1225-32.
3. Dold, S., et al., *Genetic risk for asthma, allergic rhinitis, and atopic dermatitis*. Arch Dis Child, 1992. **67**(8): p. 1018-22.
4. Werner, S., et al., *The incidence of atopic dermatitis in school entrants is associated with individual life-style factors but not with local environmental factors in Hannover, Germany*. Br J Dermatol, 2002. **147**(1): p. 95-104.
5. Williams, H., et al., *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. **103**(1 Pt 1): p. 125-38.
6. AWMF, *AWMF-Leitlinien-Register Nr. 013/027*. 2007.
7. Queille-Roussel, C., Raynaud, F., Saurat, J.H., *A prospective computerized study of 500 cases of atopic dermatitis in childhood. I. Initial analysis of 250 parameters*. Acta Derm Venereol Suppl (Stockh), 1985. **114**: p. 87-92.
8. Wuthrich, B. and Schudel, P., *[Atopic neurodermatitis after childhood stage; follow-up study of 121 cases]*. Z Hautkr, 1983. **58**(14): p. 1013-23.
9. Herd, R.M., et al., *Prevalence of atopic eczema in the community: the Lothian Atopic Dermatitis study*. Br J Dermatol, 1996. **135**(1): p. 18-9.
10. Worm, M., et al., *Frequency of atopic dermatitis and relevance of food allergy in adults in Germany*. Acta Derm Venereol, 2006. **86**(2): p. 119-22.
11. Kissling, S. and Wuthrich, B., *[Follow-up of atopic dermatitis after early childhood]*. Hautarzt, 1993. **44**(9): p. 569-73.
12. Rystedt, I., *Long term follow-up in atopic dermatitis*. Acta Derm Venereol Suppl (Stockh), 1985. **114**: p. 117-20.
13. Marra, F., et al., *Antibiotic use in children is associated with increased risk of asthma*. Pediatrics, 2009. **123**(3): p. 1003-10.
14. Wills-Karp, M., Santeliz, J. and Karp, C.L., *The germless theory of allergic disease: revisiting the hygiene hypothesis*. Nat Rev Immunol, 2001. **1**(1): p. 69-75.
15. McNally, N.J., Phillips, D.R. and Williams, H.C., *The problem of atopic eczema: aetiological clues from the environment and lifestyles*. Soc Sci Med, 1998. **46**(6): p. 729-41.

16. Williams, H.C., Strachan, D.P. and Hay, R.J., *Childhood eczema: disease of the advantaged?* Bmj, 1994. **308**(6937): p. 1132-5.
17. McNally, N.J., et al., *Is there a geographical variation in eczema prevalence in the UK? Evidence from the 1958 British Birth Cohort Study.* Br J Dermatol, 2000. **142**(4): p. 712-20.
18. Strachan, D.P., *Hay fever, hygiene, and household size.* Bmj, 1989. **299**(6710): p. 1259-60.
19. Aberg, N. and Engstrom, I., *Natural history of allergic diseases in children.* Acta Paediatr Scand, 1990. **79**(2): p. 206-11.
20. Schmid-Grendelmeier, P., et al., *Epidemiology, clinical features, and immunology of the "intrinsic" (non-IgE-mediated) type of atopic dermatitis (constitutional dermatitis).* Allergy, 2001. **56**(9): p. 841-9.
21. Aberg, N., *Familial occurrence of atopic disease: genetic versus environmental factors.* Clin Exp Allergy, 1993. **23**(10): p. 829-34.
22. Schafer, T., et al., *What makes a child allergic? Analysis of risk factors for allergic sensitization in preschool children from East and West Germany.* Allergy Asthma Proc, 1999. **20**(1): p. 23-7.
23. Folster-Holst, R., et al., *Linkage between atopy and the IgE high-affinity receptor gene at 11q13 in atopic dermatitis families.* Hum Genet, 1998. **102**(2): p. 236-9.
24. Kawashima, T., et al., *Linkage and association of an interleukin 4 gene polymorphism with atopic dermatitis in Japanese families.* J Med Genet, 1998. **35**(6): p. 502-4.
25. Lee, Y.A., et al., *A major susceptibility locus for atopic dermatitis maps to chromosome 3q21.* Nat Genet, 2000. **26**(4): p. 470-3.
26. Mao, X.Q., et al., *Association between genetic variants of mast-cell chymase and eczema.* Lancet, 1996. **348**(9027): p. 581-3.
27. Johansson, S.G., *IgE in allergic diseases.* Proc R Soc Med, 1969. **62**(9): p. 975-6.
28. Juhlin, L., et al., *Immunoglobulin E in dermatoses. Levels in atopic dermatitis and urticaria.* Arch Dermatol, 1969. **100**(1): p. 12-6.
29. Wuthrich, B. and Schmid-Grendelmeier, P., *The atopic eczema/dermatitis syndrome. Epidemiology, natural course, and immunology of the IgE-associated ("extrinsic") and the nonallergic ("intrinsic") AEDS.* J Investig Allergol Clin Immunol, 2003. **13**(1): p. 1-5.
30. Leung, D.Y., et al., *New insights into atopic dermatitis.* J Clin Invest, 2004. **113**(5): p. 651-7.
31. Bieber, T., *Fc epsilon RI-expressing antigen-presenting cells: new players in the atopic game.* Immunol Today, 1997. **18**(7): p. 311-3.

32. Bieber, T., et al., *Occurrence of IgE-bearing epidermal Langerhans cells in atopic eczema: a study of the time course of the lesions and with regard to the IgE serum level.* J Invest Dermatol, 1989. **93**(2): p. 215-9.
33. Novak, N. and Bieber, T., *Allergic and nonallergic forms of atopic diseases.* J Allergy Clin Immunol, 2003. **112**(2): p. 252-62.
34. Moll, I., *Duale Reihe: Dermatologie.* 6. ed. 2005: Georg Thieme Verlag KG.
35. Sugiura, H., et al., *Large-scale DNA microarray analysis of atopic skin lesions shows overexpression of an epidermal differentiation gene cluster in the alternative pathway and lack of protective gene expression in the cornified envelope.* Br J Dermatol, 2005. **152**(1): p. 146-9.
36. Palmer, C.N., et al., *Common loss-of-function variants of the epidermal barrier protein filaggrin are a major predisposing factor for atopic dermatitis.* Nat Genet, 2006. **38**(4): p. 441-6.
37. Jensen, J.M., et al., *Impaired sphingomyelinase activity and epidermal differentiation in atopic dermatitis.* J Invest Dermatol, 2004. **122**(6): p. 1423-31.
38. Seguchi, T., et al., *Decreased expression of filaggrin in atopic skin.* Arch Dermatol Res, 1996. **288**(8): p. 442-6.
39. Imokawa, G., et al., *Decreased level of ceramides in stratum corneum of atopic dermatitis: an etiologic factor in atopic dry skin?* J Invest Dermatol, 1991. **96**(4): p. 523-6.
40. Jungersted, J.M., et al., *Stratum corneum lipids, skin barrier function and filaggrin mutations in patients with atopic eczema.* Allergy.
41. Di Nardo, A., et al., *Ceramide and cholesterol composition of the skin of patients with atopic dermatitis.* Acta Derm Venereol, 1998. **78**(1): p. 27-30.
42. Proksch, E., Folster-Holst, R. and Jensen, J.M., *Skin barrier function, epidermal proliferation and differentiation in eczema.* J Dermatol Sci, 2006. **43**(3): p. 159-69.
43. Baker, B.S., *The role of microorganisms in atopic dermatitis.* Clin Exp Immunol, 2006. **144**(1): p. 1-9.
44. Kim, T.Y., et al., *Head and neck dermatitis: the role of Malassezia furfur, topical steroid use and environmental factors in its causation.* Clin Exp Dermatol, 1999. **24**(3): p. 226-31.
45. Leyden, J.J., Marples, R.R. and Kligman, A.M., *Staphylococcus aureus in the lesions of atopic dermatitis.* Br J Dermatol, 1974. **90**(5): p. 525-30.
46. Williams, H.C., et al., *The U.K. Working Party's Diagnostic Criteria for Atopic Dermatitis. III. Independent hospital validation.* Br J Dermatol, 1994. **131**(3): p. 406-16.

47. Hanifin J.M., R.G., *Diagnostic features of atopic dermatitis*. Acta Dermato-Venereologica (Stockh), 1980(Suppl 92): p. 44-47.
48. Werfel, T., et al., *Leitlinie Atopische Dermatitis*. J Dtsch Dermatol Ges, 2003. **1**(7): p. 586-92.
49. Glover, M.T. and Atherton, D.J., *A double-blind controlled trial of hyposensitization to Dermatophagoides pteronyssinus in children with atopic eczema*. Clin Exp Allergy, 1992. **22**(4): p. 440-6.
50. Silny, W. and Czarnecka-Operacz, M., *[Specific immunotherapy in the treatment of patients with atopic dermatitis--results of double blind placebo controlled study]*. Pol Merkur Lekarski, 2006. **21**(126): p. 558-65.
51. Merskey H., B.N., *Classification of Chronic Pain*. 2. ed. 1994, Seattle: IASP Press. 209-214.
52. Adler, R.H., *Einführung in die biopsychosoziale Medizin*. 2005: Schattauer Verlag. S. 96ff.
53. Andrasik, F., Flor, H. and Turk, D.C., *An expanded view of psychological aspects in head pain: the biopsychosocial model*. Neurol Sci, 2005. **26 Suppl 2**: p. s87-91.
54. Keidel, M., *Kopfschmerzmanagement in der Praxis*. 2006: Georg Thieme Verlag. S. 152 f.
55. Woolf, C.J. and Doubell, T.P., *The pathophysiology of chronic pain--increased sensitivity to low threshold A beta-fibre inputs*. Curr Opin Neurobiol, 1994. **4**(4): p. 525-34.
56. Striebel, H.W., *Therapie chronischer Schmerzen: ein praktischer Leitfaden*. 2002: Schattauer.
57. Trepel, M., *Neuroanatomie - Struktur und Funktion*. 3. ed. 2004, München: Elsevier Urban & Fischer.
58. Chesterton, L.S., et al., *Gender differences in pressure pain threshold in healthy humans*. Pain, 2003. **101**(3): p. 259-66.
59. Fillingim, R.B., Edwards, R.R. and Powell, T., *The relationship of sex and clinical pain to experimental pain responses*. Pain, 1999. **83**(3): p. 419-25.
60. Ikoma, A., et al., *Painful stimuli evoke itch in patients with chronic pruritus: central sensitization for itch*. Neurology, 2004. **62**(2): p. 212-7.
61. Lorette, G., Vaillant, L., *Pruritus. Current concepts in pathogenesis and treatment*. Drugs, 1990. **39**(2): p. 218-23.
62. Savin, J.A., *How should we define itching?* J Am Acad Dermatol, 1998. **39**(2 Pt 1): p. 268-9.
63. Darsow, U., et al., *Correlations between histamine-induced wheal, flare and itch*. Arch Dermatol Res, 1996. **288**(8): p. 436-41.

64. Twycross, R., et al., *Itch: scratching more than the surface*. Qjm, 2003. **96**(1): p. 7-26.
65. Kunkle, EC, C.W., *Insensitivity to pain in man*. Ass Res Nerv Mental Dis Proc, 1943. **23**: p. 100-109.
66. Ständer, S., et al., *[Pruritus--pathophysiology, clinical features and therapy--an overview]*. J Dtsch Dermatol Ges, 2003. **1**(2): p. 105-18.
67. Ständer, S. and Steinhoff, M., *Pathophysiology of pruritus in atopic dermatitis: an overview*. Exp Dermatol, 2002. **11**(1): p. 12-24.
68. Reich, A. and Szepietowski, J.C., *Opioid-induced pruritus: an update*. Clin Exp Dermatol, 2009. **35**(1): p. 2-6.
69. Wallengren, J., *Neuroanatomy and neurophysiology of itch*. Dermatol Ther, 2005. **18**(4): p. 292-303.
70. Schmelz, M., et al., *Specific C-receptors for itch in human skin*. J Neurosci, 1997. **17**(20): p. 8003-8.
71. Andrew, D. and Craig, A.D., *Spinothalamic lamina I neurons selectively sensitive to histamine: a central neural pathway for itch*. Nat Neurosci, 2001. **4**(1): p. 72-7.
72. Ikoma, A., et al., *Electrically evoked itch in humans*. Pain, 2005. **113**(1-2): p. 148-54.
73. Schmelz, M., et al., *Which nerve fibers mediate the axon reflex flare in human skin?* Neuroreport, 2000. **11**(3): p. 645-8.
74. Namer, B., et al., *Separate peripheral pathways for pruritus in man*. J Neurophysiol, 2008. **100**(4): p. 2062-9.
75. Johaneck, L.M., et al., *Psychophysical and physiological evidence for parallel afferent pathways mediating the sensation of itch*. J Neurosci, 2007. **27**(28): p. 7490-7.
76. Roosterman, D., et al., *Neuronal control of skin function: the skin as a neuroimmunoendocrine organ*. Physiol Rev, 2006. **86**(4): p. 1309-79.
77. Slominski, A. and Wortsman, J., *Neuroendocrinology of the skin*. Endocr Rev, 2000. **21**(5): p. 457-87.
78. Brain, S.D. and Williams, T.J., *Substance P regulates the vasodilator activity of calcitonin gene-related peptide*. Nature, 1988. **335**(6185): p. 73-5.
79. Newbold, P. and Brain, S.D., *The modulation of inflammatory oedema by calcitonin gene-related peptide*. Br J Pharmacol, 1993. **108**(3): p. 705-10.
80. Heyer, G., Hornstein, O.P. and Handwerker, H.O., *Skin reactions and itch sensation induced by epicutaneous histamine application in atopic dermatitis and controls*. J Invest Dermatol, 1989. **93**(4): p. 492-6.

81. Rukwied, R., et al., *Mast cell mediators other than histamine induce pruritus in atopic dermatitis patients: a dermal microdialysis study*. Br J Dermatol, 2000. **142**(6): p. 1114-20.
82. Wahlgren, C.F., Hagermark, O. and Bergstrom, R., *The antipruritic effect of a sedative and a non-sedative antihistamine in atopic dermatitis*. Br J Dermatol, 1990. **122**(4): p. 545-51.
83. Klein, P.A. and Clark, R.A., *An evidence-based review of the efficacy of antihistamines in relieving pruritus in atopic dermatitis*. Arch Dermatol, 1999. **135**(12): p. 1522-5.
84. Molino, M., et al., *Interactions of mast cell tryptase with thrombin receptors and PAR-2*. J Biol Chem, 1997. **272**(7): p. 4043-9.
85. Steinhoff, M., et al., *Agonists of proteinase-activated receptor 2 induce inflammation by a neurogenic mechanism*. Nat Med, 2000. **6**(2): p. 151-8.
86. Kasraie, S., Niebuhr, M. and Werfel, T., *Interleukin (IL)-31 induces pro-inflammatory cytokines in human monocytes and macrophages following stimulation with staphylococcal exotoxins*. Allergy, 2009.
87. Ständer, S., et al., *Neurophysiology of pruritus: cutaneous elicitation of itch*. Arch Dermatol, 2003. **139**(11): p. 1463-70.
88. Takaoka, A., et al., *Expression of IL-31 gene transcripts in NC/Nga mice with atopic dermatitis*. Eur J Pharmacol, 2005. **516**(2): p. 180-1.
89. Buddenkotte, J. and Steinhoff, M., *Pathophysiology and therapy of pruritus in allergic and atopic diseases*. Allergy, 2010.
90. Sonkoly, E., et al., *IL-31: a new link between T cells and pruritus in atopic skin inflammation*. J Allergy Clin Immunol, 2006. **117**(2): p. 411-7.
91. Neis, M.M., et al., *Enhanced expression levels of IL-31 correlate with IL-4 and IL-13 in atopic and allergic contact dermatitis*. J Allergy Clin Immunol, 2006. **118**(4): p. 930-7.
92. Ballantyne, J.C., Loach, A.B. and Carr, D.B., *Itching after epidural and spinal opiates*. Pain, 1988. **33**(2): p. 149-60.
93. Bigliardi, P.L., et al., *Expression of mu-opiate receptor in human epidermis and keratinocytes*. J Invest Dermatol, 1998. **111**(2): p. 297-301.
94. Ständer, S., et al., *Localization of mu-opioid receptor 1A on sensory nerve fibers in human skin*. Regul Pept, 2002. **110**(1): p. 75-83.
95. Gupta, M.A., et al., *Depression modulates pruritus perception: a study of pruritus in psoriasis, atopic dermatitis, and chronic idiopathic urticaria*. Psychosom Med, 1994. **56**(1): p. 36-40.

96. Arck, P. and Paus, R., *From the brain-skin connection: the neuroendocrine-immune misalliance of stress and itch*. Neuroimmunomodulation, 2006. **13**(5-6): p. 347-56.
97. Fjellner, B. and Arnetz, B.B., *Psychological predictors of pruritus during mental stress*. Acta Derm Venereol, 1985. **65**(6): p. 504-8.
98. Singh, L.K., et al., *Acute immobilization stress triggers skin mast cell degranulation via corticotropin releasing hormone, neurotensin, and substance P: A link to neurogenic skin disorders*. Brain Behav Immun, 1999. **13**(3): p. 225-39.
99. Bromm, B., et al., *Effects of menthol and cold on histamine-induced itch and skin reactions in man*. Neurosci Lett, 1995. **187**(3): p. 157-60.
100. Fruhstorfer, H., Hermanns, M. and Latzke, L., *The effects of thermal stimulation on clinical and experimental itch*. Pain, 1986. **24**(2): p. 259-69.
101. Nilsson, H.J., Levinsson, A. and Schouenborg, J., *Cutaneous field stimulation (CFS): a new powerful method to combat itch*. Pain, 1997. **71**(1): p. 49-55.
102. Ward, L., Wright, E. and McMahon, S.B., *A comparison of the effects of noxious and innocuous counterstimuli on experimentally induced itch and pain*. Pain, 1996. **64**(1): p. 129-38.
103. Yosipovitch, G., et al., *Scratching and noxious heat stimuli inhibit itch in humans: a psychophysical study*. Br J Dermatol, 2007. **156**(4): p. 629-34.
104. Ikoma, A., et al., *Neurophysiology of pruritus: interaction of itch and pain*. Arch Dermatol, 2003. **139**(11): p. 1475-8.
105. Schmelz, M., *A neural pathway for itch*. Nat Neurosci, 2001. **4**(1): p. 9-10.
106. Schmelz, M., et al., *Chemical response pattern of different classes of C-nociceptors to pruritogens and algogens*. J Neurophysiol, 2003. **89**(5): p. 2441-8.
107. Kidd, B.L. and Urban, L.A., *Mechanisms of inflammatory pain*. Br J Anaesth, 2001. **87**(1): p. 3-11.
108. Toyoda, M., et al., *Nerve growth factor and substance P are useful plasma markers of disease activity in atopic dermatitis*. Br J Dermatol, 2002. **147**(1): p. 71-9.
109. Schulte-Herbruggen, O., et al., *Clinical relevance of nerve growth factor serum levels in patients with atopic dermatitis and psoriasis*. Int Arch Allergy Immunol, 2007. **144**(3): p. 211-6.
110. Heyer, G., Vogelgsang, M. and Hornstein, O.P., *Acetylcholine is an inducer of itching in patients with atopic eczema*. J Dermatol, 1997. **24**(10): p. 621-5.
111. Heyer, G.R. and Hornstein, O.P., *Recent studies of cutaneous nociception in atopic and non-atopic subjects*. J Dermatol, 1999. **26**(2): p. 77-86.
112. Ozawa, M., et al., *Neuroselective transcutaneous electrical stimulation reveals neuronal sensitization in atopic dermatitis*. J Am Acad Dermatol, 2009. **60**(4): p. 609-14.

113. Kiechle, P.D.m.M., *Gynäkologie und Geburtshilfe*. 1 ed. 2007, München: Elsevier Urban & Fischer GmbH.
114. Stauber M., W.T., *Gynäkologie und Geburtshilfe*. 3 ed. 2007: Georg Thieme Verlag KG.
115. Moore, K., Persaud, T.V.N. and Viebahn, C., *Embryologie: Entwicklungsstadien-Frühentwicklung- Organogenese- Klinik*. 2007: Elsevier, Urban & Fischer.
116. Reuss, C., Friebel, S. and Waldmann-Rex, S., *Gynäkologie und Geburtshilfe: Krankheitslehre für Physiotherapeuten und Masseur*. 2006: Urban & Fischer bei Elsevier.
117. Korn, G.W., *The use of norethynodrel (enovid) in clinical practice*. Can Med Assoc J, 1961. **84**: p. 584-7.
118. Diedrich, H., Jonat, Schultze-Mosgau, Schneider, Weiss, *Gynäkologie & Geburtshilfe*. 2 ed. 2007, Heidelberg: Springer Medizin Verlag.
119. Harvell J, H.-S.J., Maibach HJ, *Changes in transepidermal waterloss and cutaneous blood flow during the menstrual cycle*. Contact Dermatitis, 1992. **27**: p. 294-301.
120. Thornton, M., *The biological actions of estrogens on skin*. Exp Dermatol, 2002. **11**: p. 487-502.
121. Stephens, C., *Perimenstrual Eruptions*. Clinics in Dermatology, 1997. **15**: p. 31-34.
122. Snell, RS and Turner, R., *Skin pigmentation in relation to the menstrual cycle*. J Invest Dermatol, 1966. **47**: p. 147-155.
123. Eisenbeiss, C., Welzel, J. and Schmeller, N., *The influence of female sex hormones on skin thickness: evaluation using 20MHz sonography*. British Journal of Dermatology, 1998. **139**: p. 462-467.
124. Shah, M. and Maibach, H., *Estrogen and skin - an overview*. Am J Clin Dermatol, 2001. **2**: p. 143-150.
125. Myers, J., Butler, L. and Petersen, B., *Estradiol-induced alteration in the immune system: suppression of cellular immunity in the rat is not the result of direct estrogen action*. Immuno-pharmacology, 1986. **11**: p. 47-55.
126. Burton, J., Cartlidge, M. and Shuster, S., *Variations in sebum excretion during the menstrual cycle*. Acta Dermato Venerol, 1973. **53**: p. 81-84.
127. Williams, M. and Cunliffe, W., *Explanation for premenstrual acne*. Lancet, 1972. **10**: p. 1055-1057.
128. Murphy, F. and Stolman, L., *Generalized pustular psoriasis*. Arch Dermatol, 1979. **115**: p. 1215-1216.
129. Cho, S., et al., *The influence of pregnancy and menstruation on the deterioration of atopic dermatitis symptoms*. Ann Dermatol, 2010. **22**(2): p. 180-5.

130. Kemmett, D. and Tidman, M., *The influence of the menstrual cycle and pregnancy on atopic dermatitis*. British Journal of Dermatology, 1991. **125**: p. 56-61.
131. Kiriyaama, K., Sugiura, H. and Uehara, M., *Premenstrual deterioration of skin symptoms in female patients with atopic dermatitis*. Dermatology, 2003. **206**: p. 110-112.
132. Garell, D.C., *Atopic Dermatitis in Females During Adolescence*. Am J Dis Child, 1964. **107**: p. 350-5.
133. Jenkins, M.A., et al., *Parity and decreased use of oral contraceptives as predictors of asthma in young women*. Clin Exp Allergy, 2006. **36**(5): p. 609-13.
134. van Laarhoven, A.I., et al., *Generalized and symptom-specific sensitization of chronic itch and pain*. J Eur Acad Dermatol Venereol, 2007. **21**(9): p. 1187-92.
135. Heyer, G., et al., *Histamine and cutaneous nociception: histamine-induced responses in patients with atopic eczema, psoriasis and urticaria*. Acta Derm Venereol, 1998. **78**(2): p. 123-6.
136. Ikoma, A., et al., *Neuronal sensitization for histamine-induced itch in lesional skin of patients with atopic dermatitis*. Arch Dermatol, 2003. **139**(11): p. 1455-8.
137. Teepker, M., et al., *Menstrual variation in experimental pain: correlation with gonadal hormones*. Neuropsychobiology, 2010. **61**(3): p. 131-40.
138. Bromm, B. and Meier, W., *The intracutaneous stimulus: a new pain model for algometric studies*. Methods Find Exp Clin Pharmacol., 1984. **6**: p. 405-410.
139. Bromm, B., D.J., *Pain and the Brain: From nociception to cognition*. Advances in Pain Research and Therapy. New York. Raven Press., 1995. **22**: p. 584 ff.
140. Scholz, O., "Schmerzmessung" in: Basler, Franz, Kröner-Herwig, Rehfisch, Seemann "Psychologische Schmerztherapie-Grundlagen, Diagnostik, Krankheitsbilder, Behandlung". 1999, Berlin: Springer Verlag.
141. Klinger, R., et al., *Classical conditioning and expectancy in placebo hypoalgesia: a randomized controlled study in patients with atopic dermatitis and persons with healthy skin*. Pain, 2007. **128**(1-2): p. 31-9.
142. Soost, S., *Wahrnehmungs- und Schmerzschwellen bei Patienten mit atopischer Dermatitis und deren Beeinflussung durch den Placeboeffekt*. 2006, Charité Universitätsmedizin Berlin.
143. Bullinger, M. and Kirchberger, I., *SF-36. Fragebogen zum Gesundheitszustand. Handanweisung*. 1998, Göttingen, Bern, Toronto, Seattle: Hogrefe Verlag für Psychologie.
144. Derogatis, L., *SCL-90-R: Administration, scoring and procedures manual-II for the R(revised) version and other instruments of the psychopathology rating scale series*. Townson: Clinical Psychometric Research Inc., 1992.

145. Franke, D., *SCL-90-R. Die Symptomcheckliste von Derogatis. Deutsche Version.* Vol. 2. 2002, Göttingen: Beltz Test.
146. Franke, G., *Eine weitere Überprüfung der Symptom-Check-Liste (SCL-90-R) als Forschungsinstrument.* Diagnostica, 1992. **38**: p. 160-167.
147. Finlay, A. and Khan, G., *Dermatology Life Quality Index (DLQI)- a simple practical measure for routine clinical use.* Clin Exp Dermatol, 1994. **19**: p. 210-216.
148. Voundouris, NJ, P.C., Coleman, G., *The role of conditioning and verbal expectancy in the placebo response.* Pain, 1990. **43**: p. 121-128.
149. Holm, E.A., et al., *Life quality assessment among patients with atopic eczema.* Br J Dermatol, 2006. **154**(4): p. 719-25.
150. Kiebert, G., et al., *Atopic dermatitis is associated with a decrement in health-related quality of life.* Int J Dermatol, 2002. **41**(3): p. 151-8.
151. Lundberg, L., et al., *Health-related quality of life in patients with psoriasis and atopic dermatitis measured with SF-36, DLQI and a subjective measure of disease activity.* Acta Derm Venereol, 2000. **80**(6): p. 430-4.
152. Holm, E.A., Esmann, S. and Jemec, G.B., *Does visible atopic dermatitis affect quality of life more in women than in men?* Gend Med, 2004. **1**(2): p. 125-30.
153. Holm, E.A., Esmann, S. and Jemec, G.B., *The handicap caused by atopic dermatitis--sick leave and job avoidance.* J Eur Acad Dermatol Venereol, 2006. **20**(3): p. 255-9.
154. Wittkowski, A., et al., *The impact of psychological and clinical factors on quality of life in individuals with atopic dermatitis.* J Psychosom Res, 2004. **57**(2): p. 195-200.
155. Harlow, D., et al., *Impaired quality of life of adults with skin disease in primary care.* Br J Dermatol, 2000. **143**(5): p. 979-82.
156. Soderberg, K., et al., *Psychophysically determined thresholds for thermal perception and pain perception in healthy women across the menstrual cycle.* Clin J Pain, 2006. **22**(7): p. 610-6.
157. Kowalczyk, W.J., et al., *Sex differences and hormonal influences on response to cold pressor pain in humans.* J Pain, 2006. **7**(3): p. 151-60.
158. Rhudy, J.L. and Bartley, E.J., *The effect of the menstrual cycle on affective modulation of pain and nociception in healthy women.* Pain, 2010. **149**(2): p. 365-72.
159. Riley, J.L., 3rd, et al., *A meta-analytic review of pain perception across the menstrual cycle.* Pain, 1999. **81**(3): p. 225-35.
160. Fillingim, R.B. and Edwards, R.R., *The association of hormone replacement therapy with experimental pain responses in postmenopausal women.* Pain, 2001. **92**(1-2): p. 229-34.

161. Pflieger, M., et al., *Menstrual cycle, blood pressure and ischemic pain sensitivity in women: a preliminary investigation*. Int J Psychophysiol, 1997. **27**(2): p. 161-6.
162. Stening, K., et al., *Pain sensations to the cold pressor test in normally menstruating women: comparison with men and relation to menstrual phase and serum sex steroid levels*. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol, 2007. **293**(4): p. R1711-6.
163. Sherman, J.J. and LeResche, L., *Does experimental pain response vary across the menstrual cycle? A methodological review*. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol, 2006. **291**(2): p. R245-56.
164. Kobayashi, H., et al., *Measurement of electrical current perception threshold of sensory nerves for pruritus in atopic dermatitis patients and normal individuals with various degrees of mild damage to the stratum corneum*. Dermatology, 2003. **206**(3): p. 204-11.
165. Heyer, G., Hornstein, O.P. and Handwerker, H.O., *Reactions to intradermally injected substance P and topically applied mustard oil in atopic dermatitis patients*. Acta Derm Venereol, 1991. **71**(4): p. 291-5.
166. Yates, F.E. and Urquhart, J., *Control of plasma concentrations of adrenocortical hormones*. Physiol Rev, 1962. **42**: p. 359-433.
167. Buske-Kirschbaum, A., et al., *Attenuated free cortisol response to psychosocial stress in children with atopic dermatitis*. Psychosom Med, 1997. **59**(4): p. 419-26.
168. Heubeck, B., Schonberger, A. and Hornstein, O.P., *[Are shifts in circadian cortisol rhythm an endocrine symptom of atopic eczema?]*. Hautarzt, 1988. **39**(1): p. 12-7.
169. Haeck, I.M., et al., *Low basal serum cortisol in patients with severe atopic dermatitis: potent topical corticosteroids wrongfully accused*. Br J Dermatol, 2007. **156**(5): p. 979-85.
170. Afsar, F.S., Isleten, F. and Sonmez, N., *Children with atopic dermatitis do not have more anxiety or different cortisol levels compared with normal children*. J Cutan Med Surg, 2010. **14**(1): p. 13-8.
171. Matsuda, K., et al., *Adrenocortical function in patients with severe atopic dermatitis*. Ann Allergy Asthma Immunol, 2000. **85**(1): p. 35-9.
172. Sancho, B. and Guerra-Tapia, A., *[Oral contraceptives in dermatology]*. Actas Dermosifiliogr, 2009. **100**(6): p. 445-55.
173. Wiegatz, I. and Kuhl, H., *Long-cycle treatment with oral contraceptives*. Drugs, 2004. **64**(21): p. 2447-62.
174. Archer, D.F., *Menstrual-cycle-related symptoms: a review of the rationale for continuous use of oral contraceptives*. Contraception, 2006. **74**(5): p. 359-66.

175. Brooks, K., Samms-Vaughan, M. and Karmaus, W. *Are oral contraceptive use and pregnancy complications risk factors for atopic disorders among offspring?* *Pediatr Allergy Immunol*, 2004. **15**(6): p. 487-96.
176. Proctor, M.L., Roberts, H. and Farquhar, C.M., *Combined oral contraceptive pill (OCP) as treatment for primary dysmenorrhoea.* *Cochrane Database Syst Rev*, 2001(4): p. CD002120.
177. Anthuber, S., Schramm, G.A. and Heskamp, M.L., *Six-month evaluation of the benefits of the low-dose combined oral contraceptive chlormadinone acetate 2 mg/ethinylestradiol 0.03 mg in young women: results of the prospective, observational, non-interventional, multicentre TeeNIS study.* *Clin Drug Investig*, 2010. **30**(4): p. 211-20.
178. Schramm, G. and Heckes, B., *Switching hormonal contraceptives to a chlormadinone acetate-containing oral contraceptive. The Contraceptive Switch Study.* *Contraception*, 2007. **76**(2): p. 84-90.
179. Zahradnik, H.P., *Belara--a reliable oral contraceptive with additional benefits for health and efficacy in dysmenorrhoea.* *Eur J Contracept Reprod Health Care*, 2005. **10 Suppl 1**: p. 12-8.
180. Zahradnik, H.P., Hanjalic-Beck, A. and Groth, K., *Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and hormonal contraceptives for pain relief from dysmenorrhea: a review.* *Contraception*, 2010. **81**(3): p. 185-96.
181. Thompson, H.S., et al., *The effects of oral contraceptives on delayed onset muscle soreness following exercise.* *Contraception*, 1997. **56**(2): p. 59-65.
182. Kidon, M.I., et al., *Bimodal skin reactivity to histamine in atopic children in Singapore: influence of specific sensitizations.* *Pediatr Allergy Immunol*, 2004. **15**(6): p. 545-50.
183. Kimata, H., *Enhancement of allergic skin wheal responses in patients with atopic eczema/dermatitis syndrome by playing video games or by a frequently ringing mobile phone.* *Eur J Clin Invest*, 2003. **33**(6): p. 513-7.
184. Kimata, H., *Kissing reduces allergic skin wheal responses and plasma neurotrophin levels.* *Physiol Behav*, 2003. **80**(2-3): p. 395-8.
185. Fadel, R., et al., *Cetirizine inhibits bradykinin-induced cutaneous wheal and flare in atopic and healthy subjects.* *Allergy*, 2000. **55**(4): p. 382-5.
186. Ginsburg, I.H. and Link, B.G., *Psychosocial consequences of rejection and stigma feelings in psoriasis patients.* *Int J Dermatol*, 1993. **32**(8): p. 587-91.
187. Schmid-Ott, G., et al., *Dimensions of stigmatization in patients with psoriasis in a 'Questionnaire on Experience with Skin Complaints'.* *Dermatology*, 1996. **193**(4): p. 304-10.

188. McKenna, K.E. and Stern, R.S., *The impact of psoriasis on the quality of life of patients from the 16-center PUVA follow-up cohort*. J Am Acad Dermatol, 1997. **36**(3 Pt 1): p. 388-94.
189. Schmid-Ott, G., et al., *[Stigmatization and quality of life of patients with psoriasis and atopic dermatitis]*. Hautarzt, 2003. **54**(9): p. 852-7.
190. Yosipovitch, G., et al., *Itch characteristics in Chinese patients with atopic dermatitis using a new questionnaire for the assessment of pruritus*. Int J Dermatol, 2002. **41**(4): p. 212-6.
191. Potocka, A., Turczyn-Jablonska, K. and Kiec-Swierczynska, M., *Self-image and quality of life of dermatology patients*. Int J Occup Med Environ Health, 2008. **21**(4): p. 309-17.
192. Oh, S.H., et al., *Association of stress with symptoms of atopic dermatitis*. Acta Derm Venereol, 2010. **90**(6): p. 582-8.
193. Mozaffari, H., et al., *Quality of life in atopic dermatitis patients*. J Microbiol Immunol Infect, 2007. **40**(3): p. 260-4.
194. Coghi, S., et al., *Quality of life is severely compromised in adult patients with atopic dermatitis in Brazil, especially due to mental components*. Clinics (Sao Paulo), 2007. **62**(3): p. 235-42.
195. Linnet, J. and Jemec, G.B., *An assessment of anxiety and dermatology life quality in patients with atopic dermatitis*. Br J Dermatol, 1999. **140**(2): p. 268-72.
196. Dawn, A., et al., *Itch characteristics in atopic dermatitis: results of a web-based questionnaire*. Br J Dermatol, 2009. **160**(3): p. 642-4.
197. Fukuroku, K., Nagano, T. and Ogino, S., *[Quality of life in patients with atopic dermatitis: using the Japanese version of the SF-36 health status questionnaire]*. Arerugi, 2002. **51**(12): p. 1159-69.
198. Arima, M., et al., *Psychosomatic analysis of atopic dermatitis using a psychological test*. J Dermatol, 2005. **32**(3): p. 160-8.
199. Hashiro, M. and Okumura, M., *Anxiety, depression and psychosomatic symptoms in patients with atopic dermatitis: comparison with normal controls and among groups of different degrees of severity*. J Dermatol Sci, 1997. **14**(1): p. 63-7.
200. Stangier, U., Ehlers, A. and Gieler, U., *Measuring adjustment to chronic skin disorders: validation of a self-report measure*. Psychol Assess, 2003. **15**(4): p. 532-49.
201. Ginsburg, I.H., et al., *Role of emotional factors in adults with atopic dermatitis*. Int J Dermatol, 1993. **32**(9): p. 656-60.
202. Brown, D.G. and Bettley, F.R., *Psychiatric treatment of eczema: a controlled trial*. Br Med J, 1971. **2**(5764): p. 729-34.

203. Ehlers, A., Stangier, U. and Gieler, U. *Treatment of atopic dermatitis: a comparison of psychological and dermatological approaches to relapse prevention*. J Consult Clin Psychol, 1995. **63**(4): p. 624-35.
204. Ben-Gashir, M.A., Seed, P.T. and Hay, R.J., *Quality of life and disease severity are correlated in children with atopic dermatitis*. Br J Dermatol, 2004. **150**(2): p. 284-90.
205. Lasek, R.J. and Chren, M.M., *Acne vulgaris and the quality of life of adult dermatology patients*. Arch Dermatol, 1998. **134**(4): p. 454-8.
206. Fortune, D.G., et al., *Quality of life in patients with psoriasis: the contribution of clinical variables and psoriasis-specific stress*. Br J Dermatol, 1997. **137**(5): p. 755-60.
207. Herd, R.M., et al., *Measurement of quality of life in atopic dermatitis: correlation and validation of two different methods*. Br J Dermatol, 1997. **136**(4): p. 502-7.
208. Drobek, W., Schoenaers, J. and De Laat, A., *Hormone-dependent fluctuations of pressure pain threshold and tactile threshold of the temporalis and masseter muscle*. J Oral Rehabil, 2002. **29**(11): p. 1042-51.

7 Anhang

I Fragebogen zum Juckreiz

1. **Wie häufig** tritt bei Ihnen Juckreiz auf? (nur 1 Antwort)

0. wenige Male pro Jahr
1. wenige Male pro Monat
2. mehrmals pro Woche
3. täglich
4. mein Juckreiz ist andauernd vorhanden

2. **In welchem Zusammenhang** tritt der Juckreiz auf? (2 Antworten möglich)

1. mein Juckreiz tritt in Abhängigkeit von körperlicher Belastung auf
2. mein Juckreiz tritt in Abhängigkeit von seelischer Belastung auf
3. mein Juckreiz tritt unabhängig von seelischer/körperlicher Belastung auf

3. **Wie lange** dauert der Juckreiz gewöhnlich an? (nur 1 Antwort)

1. Sekunden
2. Minuten
3. Stunden
4. Tage
5. länger
6. mein Juckreiz ist andauernd vorhanden

4. **Wie stark** schätzen Sie auf der folgenden Skala Ihren **typischen Juckreiz in der letzten Zeit** ein (bitte eine Zahl markieren)?

0-----1-----2-----3-----4-----5-----6-----7-----8-----9-----10
kein Juckreiz nicht stärker
vorstellbarer Juckreiz

5. **Wie stark** schätzen Sie auf der folgenden Skala Ihren **im Moment** (d.h. jetzt, während Sie den Fragebogen ausfüllen) vorhandenen Juckreiz ein?

0-----1-----2-----3-----4-----5-----6-----7-----8-----9-----10
kein Juckreiz nicht stärker
vorstellbarer Juckreiz

6. Geben Sie bitte an, welcher Juckreiz für Sie bei erfolgreicher Behandlung erträglich wäre. D.h., welcher Juckreiz wäre für Sie so, dass Sie sagen könnten:
„Damit kann ich einigermaßen gut leben!“

0-----1-----2-----3-----4-----5-----6-----7-----8-----9-----10
kein Juckreiz nicht stärker
vorstellbarer Juckreiz

7. Wie beurteilen Sie die **Erträglichkeit** Ihres Juckreizes? (nur 1 Antwort)
0. entfällt, ich habe keinen Juckreiz
 1. ich kann ihn sehr gut ertragen
 2. ich kann ihn gut ertragen
 3. ich kann ihn gerade noch ertragen
 4. ich kann ihn schlecht ertragen
 5. ich kann ihn sehr schlecht ertragen
 6. mein Juckreiz ist gar nicht mehr zu ertragen
8. Wie beurteilen Sie Ihr **körperliches Befinden**? (nur 1 Antwort)
1. mein körperliches Befinden ist sehr gut
 2. mein körperliches Befinden ist gut
 3. mein körperliches Befinden ist mittelmäßig
 4. mein körperliches Befinden ist schlecht
 5. mein körperliches Befinden ist sehr schlecht
8. Wie beurteilen Sie Ihr **seelisches Befinden**? (nur 1 Antwort)
1. mein seelisches Befinden ist sehr gut
 2. mein seelisches Befinden ist gut
 3. mein seelisches Befinden ist mittelmäßig
 4. mein seelisches Befinden ist schlecht
 5. mein seelisches Befinden ist sehr schlecht
9. Wie ist Ihre **derzeitige berufliche Situation**? (Mehrfachnennungen möglich)
1. ich bin berufstätig und z.Zt. nicht arbeitsunfähig krankgeschrieben
 2. ich bin z.Zt. arbeitsunfähig krankgeschrieben
 3. ich bin Hausfrau/Hausmann
 4. ich bin in Ausbildung bzw. Umschulung
 5. ich bin arbeitslos
 6. ich beabsichtige, einen Rentenantrag zu stellen
 7. ich habe schon einen Rentenantrag gestellt
 8. ich beziehe Rente auf Zeit
 9. ich bin bereits entgeltig berentet (pensioniert)
 10. ich habe eine Umschulung beantragt
10. Wie empfanden Sie die **Schmerzreize** auf der erkrankten Hautstelle?
1. eher unangenehm
 2. eher angenehm
 3. weder angenehm noch unangenehm
11. Hatten Sie den Eindruck, dass der **Schmerzreiz den Juckreiz beeinflusst**?
1. ja
 2. nein
- wenn ja**, in welche Richtung:
1. der Schmerzreiz hat den Juckreiz reduziert
 2. der Schmerzreiz hat den Juckreiz verstärkt
 3. durch den Schmerzreiz war ich vom Juckreiz abgelenkt
 4. durch den Schmerzreiz habe ich stärker auf den Juckreiz geachtet

II Fragebogen zum Gesundheitszustand (SF-36)

Fragebogen zum Gesundheitszustand SF36

In diesem Fragebogen geht es um ihre Beurteilung Ihres Gesundheitszustandes. Der Bogen ermöglicht es, im Zeitverlauf nachzuvollziehen, wie Sie sich fühlen und wie Sie im Alltag zurechtkommen.

Bitte beantworten Sie jede der folgenden Fragen, indem Sie bei den Antwortmöglichkeiten die Zahl ankreuzen, die am besten auf Sie zutrifft.

1. Wie würden Sie Ihren Gesundheitszustand im Allgemeinen beschreiben?

(Bitte kreuzen Sie nur eine Zahl an)

- Ausgezeichnet 1
- Sehr gut 2
- Gut 3
- Weniger Gut 4
- Schlecht 5

2. Im Vergleich zum vergangenen Jahr, wie würden Sie Ihren Gesundheitszustand beschreiben?

(Bitte kreuzen Sie nur eine Zahl an)

- Derzeit viel besser als vergangenes Jahr 1
- Derzeit etwas besser als vergangenes Jahr 2
- Etwa so wie vergangenes Jahr 3
- Derzeit etwas schlechter als im vergangenen Jahr 4
- Derzeit viel schlechter als im vergangenen Jahr 5

3. Im folgenden sind einige Tätigkeiten beschrieben, die Sie vielleicht an einem normalen Tag ausüben. Sind Sie durch Ihren derzeitigen Gesundheitszustand bei diesen Tätigkeiten eingeschränkt? Wenn ja wie stark?

(Bitte kreuzen Sie in jeder Zeile nur eine Zahl an)

Tätigkeiten	Ja, stark eingeschränkt	Ja, etwas eingeschränkt	Nein überhaupt nicht eingeschränkt
a) anstrengende Tätigkeiten , z.B. schnell laufen schwere Gegenstände heben, anstrengenden Sport treiben	1	2	3
b) mittelschwere Tätigkeiten , z.B. einen Tisch verschieben staubsaugen, kegeln, Golf spielen	1	2	3
c) Einkaufstaschen heben oder tragen	1	2	3
d) mehrere Treppenabsätze steigen	1	2	3
e) einen Treppenabsatz steigen	1	2	3
f) sich beugen, knien, bücken	1	2	3
g) mehr als 1 Kilometer zu Fuß gehen	1	2	3
h) mehrere Straßenkreuzungen weit zu Fuß gehen	1	2	3
i) eine Straßenkreuzung weit zu Fuß gehen	1	2	3
j) sich baden oder anziehen	1	2	3

4. Hatten Sie in den vergangenen 4 Wochen aufgrund Ihrer körperlichen Gesundheit irgendwelche Schwierigkeiten bei der Arbeit oder anderen alltäglichen Tätigkeiten im Beruf bzw. zu Hause

(Bitte kreuzen Sie in jeder Zeile nur eine Zahl an)

Schwierigkeiten	Ja	Nein
a) Ich konnte nicht so lange wie üblich tätig sein	1	2
b) Ich habe weniger geschafft als ich wollte	1	2
c) Ich konnte nur bestimmte Dinge tun	1	2
d) Ich hatte Schwierigkeiten bei der Ausführung (z.B. ich mußte mich besonders anstrengen)	1	2

5. Hatten Sie in den vergangenen 4 Wochen aufgrund seelischer Probleme irgendwelche Schwierigkeiten bei der Arbeit oder anderen alltäglichen Tätigkeiten im Beruf bzw. zu Hause (z.B. weil Sie sich ängstlich oder niedergeschlagen fühlten)

(Bitte kreuzen Sie in jeder Zeile nur eine Zahl an)

Schwierigkeiten	Ja	Nein
a) Ich konnte nicht so lange wie üblich tätig sein	1	2
b) Ich habe weniger geschafft als ich wollte	1	2
c) Ich konnte nicht so sorgfältig wie üblich arbeiten	1	2

6. Wie sehr haben Ihre körperliche Gesundheit oder seelischen Probleme in den vergangenen 4 Wochen Ihre normalen Kontakte zu Familienangehörigen, Freunden, Nachbarn oder zum Bekanntenkreis beeinträchtigt?

(Bitte kreuzen Sie in jeder Zeile nur eine Zahl an)

- Überhaupt nicht 1
- Etwas 2
- Mäßig 3
- Stark 4
- Ziemlich 5
- Sehr 6

7. Wie stark waren Ihre Schmerzen in den vergangenen 4 Wochen ?

(Bitte kreuzen Sie in jeder Zeile nur eine Zahl an)

- Ich hatte keine Schmerzen 1
- Sehr leicht 2
- Leicht 3
- Mäßig 4
- Stark 5
- Sehr stark 6

8. Inwieweit haben Schmerzen Sie in den vergangenen 4 Wochen bei der Ausübung Ihrer Alltagsstätigkeiten zu Hause und im Beruf behindert?

(Bitte kreuzen Sie in jeder Zeile nur eine Zahl an)

- Überhaupt nicht 1
- Ein bisschen 2
- Mäßig 3
- Ziemlich 4
- Sehr 5

9. In diesen Fragen geht es darum, wie Sie sich fühlen und wie es Ihnen in den vergangenen 4 Wochen gegangen ist. (Bitte kreuzen Sie in jeder Zeile die Zahl an, die Ihrem Befinden am ehesten entspricht) Wie oft waren Sie in den vergangenen 4 Wochen ...

(Bitte kreuzen Sie in jeder Zeile nur eine Zahl an)

Befinden	Immer	Meistens oft	Ziemlich oft	Manchmal	Selten	Nie
a) ...voller Schwung?	1	2	3	4	5	6
b) ...nervös?	1	2	3	4	5	6
c) ...so niedergeschlagen, daß Sie nichts aufheitem konnte?	1	2	3	4	5	6
d) ...ruhig und gelassen?	1	2	3	4	5	6
e) ...voller Energie?	1	2	3	4	5	6
f) ...entmutigt und traurig?	1	2	3	4	5	6
g) ...erschöpft?	1	2	3	4	5	6
h) ...glücklich?	1	2	3	4	5	6
i) ...müde?	1	2	3	4	5	6

10. Wie häufig haben Ihre körperliche Gesundheit oder seelischen Probleme in den vergangenen 4 Wochen Ihre Kontakte zu anderen Menschen (Besuche bei Freunden, Verwandten usw.) beeinträchtigt?

(Bitte kreuzen Sie in jeder Zeile nur eine Zahl an)

- Immer 1
- Meistens 2
- Manchmal 3
- Selten 4
- Nie 5

11. Inwieweit trifft jede der folgenden Aussagen auf Sie zu?

(Bitte kreuzen Sie in jeder Zeile nur eine Zahl an)

Aussagen	Trifft ganz zu	Trifft weitgehend zu	Weiß nicht	Trifft weitgehend nicht zu	Trifft überhaupt nicht zu
a) Ich schein etwas leichter als andere krank zu werden	1	2	3	4	5
b) Ich bin genauso gesund wie alle anderen, die ich kenne	1	2	3	4	5
c) Ich erwarte, daß meine Gesundheit nachlässt	1	2	3	4	5
d) Ich freue mich ausgezeichneter Gesundheit	1	2	3	4	5

III Symptom Checklist-90-Revision (SCL-90-R)

Fragebogen zu Problemen und Beschwerden SCL-90-R

Anleitung

Sie finden auf diesem Blatt eine Liste von Problemen und Beschwerden, die man manchmal hat. Bitte lesen Sie jede Frage sorgfältig durch und entscheiden Sie, wie sehr Sie **in den letzten sieben Tagen** durch diese Beschwerden gestört oder bedrängt worden sind. Überlegen Sie bitte nicht erst, welche Antwort „den besten Eindruck“ machen könnte, sondern antworten Sie so, wie es für Sie persönlich zutrifft. Machen Sie bitte hinter jeder Frage nur ein Kreuz bei der Zahl mit der für Sie am besten zutreffenden Antwort. Streichen Sie versehentliche Antworten deutlich durch und kreuzen Sie danach die richtige Zahl an.

Bitte beantworten Sie jede Frage!

Wie sehr litten Sie in den letzten sieben Tagen unter...?:

	überhaupt nicht	ein wenig	ziemlich	stark	sehr stark
1. Kopfschmerzen	0	1	2	3	4
2. Nervosität oder innerem Zittern	0	1	2	3	4
3. immer wieder auftauchenden unangenehmen Gedanken, Worten oder Ideen, die Ihnen nicht mehr aus dem Kopf gehen	0	1	2	3	4
4. Ohnmachts- oder Schwindelgefühlen	0	1	2	3	4
5. Verminderung Ihres Interesses oder Ihrer Freude an Sexualität	0	1	2	3	4
6. allzu kritischer Einstellung gegenüber anderen	0	1	2	3	4
7. der Idee, dass irgend jemand Macht über Ihre Gedanken hat	0	1	2	3	4
8. dem Gefühl, dass andere an den meisten Schwierigkeiten Schuld sind	0	1	2	3	4
9. Gedächtnisschwierigkeiten	0	1	2	3	4
10. Beunruhigung wegen Achtslosigkeit und Nachlässigkeit	0	1	2	3	4
11. dem Gefühl, leicht reizbar und verärgert zu sein	0	1	2	3	4

Wie sehr litten Sie in den letzten sieben Tagen unter...?:

	überhaupt nicht	ein wenig	ziemlich	stark	sehr stark
12. Herz- und Brustschmerzen	0	1	2	3	4
13. Furcht auf offenen Plätzen oder auf der Straße	0	1	2	3	4
14. Energielosigkeit oder Verlangsamung in den Bewegungen oder im Denken	0	1	2	3	4
15. Gedanken, sich das Leben zu nehmen	0	1	2	3	4
16. Hören von Stimmen, die sonst keiner hört	0	1	2	3	4
17. Zittern	0	1	2	3	4
18. dem Gefühl, dass man den meisten Menschen nicht trauen kann	0	1	2	3	4
19. schlechtem Appetit	0	1	2	3	4
20. Neigung zum Weinen	0	1	2	3	4
21. Schüchternheit oder Unbeholfenheit im Umgang mit dem anderen Geschlecht	0	1	2	3	4
22. der Befürchtung, ertappt oder erwischt zu werden	0	1	2	3	4
23. plötzlichem Erschrecken ohne Grund	0	1	2	3	4
24. Gefühlsausbrüchen, gegenüber denen Sie machtlos waren	0	1	2	3	4
25. Befürchtungen, wenn Sie alleine aus dem Haus gehen	0	1	2	3	4
26. Selbstvorwürfen über bestimmte Dinge	0	1	2	3	4
27. Kreuzschmerzen	0	1	2	3	4

	überhaupt nicht	ein wenig	ziemlich	stark	sehr stark
Wie sehr litten Sie in den letzten sieben Tagen unter...?					
28. dem Gefühl, dass es Ihnen schwer fällt, etwas anzufangen	0	1	2	3	4
29. Einsamkeitsgefühlen	0	1	2	3	4
30. Schwermut	0	1	2	3	4
31. dem Gefühl, sich zu viele Sorgen machen zu müssen	0	1	2	3	4
32. dem Gefühl sich für nichts zu interessieren	0	1	2	3	4
33. Furchtsamkeit	0	1	2	3	4
34. Verletzlichkeit in Gefühlsdingen	0	1	2	3	4
35. der Idee, dass andere Leute von Ihren geheimsten Gedanken wissen	0	1	2	3	4
36. dem Gefühl, dass andere Sie nicht verstehen oder teilnahmslos sind	0	1	2	3	4
37. dem Gefühl, dass die Leute unfreundlich sind oder Sie nicht leiden können	0	1	2	3	4
38. der Notwendigkeit, alles sehr langsam zu tun, um sicher zu sein, dass alles richtig ist	0	1	2	3	4
39. Herzklopfen oder Herzjagen	0	1	2	3	4
40. Übelkeit oder Magenverstimmung	0	1	2	3	4
41. Minderwertigkeitsgefühlen gegenüber anderen	0	1	2	3	4
42. Muskelschmerzen(Muskelkater, Gliederreißen)	0	1	2	3	4
Wie sehr litten Sie in den letzten sieben Tagen unter...?					
43. dem Gefühl, dass andere Sie beobachten oder über Sie reden	0	1	2	3	4
44. Einschlafschwierigkeiten	0	1	2	3	4
45. dem Zwang, wieder und wieder nachzukontrollieren, was Sie tun	0	1	2	3	4
46. Schwierigkeiten, sich zu entscheiden	0	1	2	3	4
47. Furcht vor Fahrten in Bus, Zug, Straßenbahn oder U-Bahn	0	1	2	3	4
48. Schwierigkeiten beim Atmen	0	1	2	3	4
49. Hitzewallungen und Kälteschauer	0	1	2	3	4
50. der Notwendigkeit, bestimmte Dinge, Orte oder Tätigkeiten zu meiden, weil Sie durch diese erschreckt werden	0	1	2	3	4
51. Leere im Kopf	0	1	2	3	4
52. Taubheit oder Kribbeln in einzelnen Körperteilen	0	1	2	3	4
53. dem Gefühl, einen Klumpen (Kloß) im Hals zu haben	0	1	2	3	4
54. einem Gefühl der Hoffungslosigkeit angesichts der Zukunft	0	1	2	3	4
55. Konzentrationsschwierigkeiten	0	1	2	3	4
56. Schwächegefühl in einzelnen Körperteilen	0	1	2	3	4
57. dem Gefühl, gespannt oder aufgeregter zu sein	0	1	2	3	4

Wie sehr litten Sie in den letzten sieben Tagen unter...?	überhaupt nicht	ein wenig	ziemlich	stark	sehr stark	Wie sehr litten Sie in den letzten sieben Tagen unter...?	überhaupt nicht	ein wenig	ziemlich	stark	sehr stark
58. Schweregefühl in den Armen oder den Beinen	0	1	2	3	4	72. Schreck- und Panikanfällen	0	1	2	3	4
59. Gedanken an den Tod oder ans Sterben	0	1	2	3	4	73. Unbehagen beim Essen oder Trinken in der Öffentlichkeit	0	1	2	3	4
60. dem Drang, sich zu überessen	0	1	2	3	4	74. der Neigung, immer wieder in Erörterungen oder Auseinandersetzungen zu geraten	0	1	2	3	4
61. einem unbehaglichen Gefühl, wenn Leute Sie beobachten oder über Sie reden	0	1	2	3	4	75. Nervosität, wenn Sie alleine gelassen werden	0	1	2	3	4
62. dem Auftauchen von Gedanken, die nicht Ihre eigenen sind	0	1	2	3	4	76. mangelnder Anerkennung Ihrer Leistungen durch andere	0	1	2	3	4
63. dem Drang, jemanden zu schlagen oder ihm Schmerz zuzufügen	0	1	2	3	4	77. Einsamkeitsgefühlen, selbst wenn Sie in Gesellschaft sind	0	1	2	3	4
64. frühem Erwachen am Morgen	0	1	2	3	4	78. so starker Ruhelosigkeit, dass Sie nicht stillsitzen können	0	1	2	3	4
65. zwanghafter Wiederholung derselben Tätigkeit wie Berühren, Zählen, Waschen	0	1	2	3	4	79. dem Gefühl, wertlos zu sein	0	1	2	3	4
66. unruhigem Schlaf oder gestörtem Schlaf	0	1	2	3	4	80. dem Gefühl, dass Ihnen etwas Schlimmes passieren wird	0	1	2	3	4
67. dem Drang, Dinge zu zerbrechen oder zu zerschmettern	0	1	2	3	4	81. dem Bedürfnis, laut zu schreien oder mit Gegenständen zu werfen	0	1	2	3	4
68. Ideen oder Anschauungen, die andere nicht mit Ihnen teilen	0	1	2	3	4	82. der Furcht, in der Öffentlichkeit in Ohnmacht zu fallen	0	1	2	3	4
69. starker Befangenheit im Umgang mit anderen	0	1	2	3	4	83. dem Gefühl, dass die Leute Sie ausnutzen, wenn Sie es zulassen würden	0	1	2	3	4
70. Abneigungen gegen Menschenmengen, z.B. beim Einkaufen oder im Kino	0	1	2	3	4	84. sexuellen Vorstellungen, die ziemlich unangenehm für Sie sind	0	1	2	3	4
71. einem Gefühl, dass alles sehr anstrengend ist	0	1	2	3	4	85. dem Gedanken, dass Sie für Ihre Sünden bestraft werden sollten	0	1	2	3	4

	überhaupt nicht	ein wenig	ziemlich	stark	sehr stark
Wie sehr littten Sie in den letzten sieben Tagen unter...?					
86. schreckenerregenden Gedanken und Vorstellungen	0	1	2	3	4
87. dem Gedanken, dass etwas ernstlich mit Ihrem Körper nicht in Ordnung ist	0	1	2	3	4
88. dem Eindruck, sich einer anderen Person nie so richtig nahe fühlen zu können	0	1	2	3	4
89. Schuldgefühlen	0	1	2	3	4
90. dem Gedanken, dass irgend etwas mit Ihrem Verstand nicht in Ordnung ist	0	1	2	3	4

IV Dermatology Life Quality Index (DLQI)

DERMATOLOGISCHER LEBENSQUALITÄTS-FRAGEBOGEN*

DLQI

Screening-Nr.: | | | |

Datum: | | | | | | | |
T / M / J

Score

Patienten-Initialen: | | | |

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

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

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

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

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

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

Danksagung

Die Erstellung dieser Dissertation wäre ohne die Hilfe und Unterstützung vieler Menschen nicht möglich gewesen.

Zunächst möchte ich mich herzlich bei Frau Prof. Dr. med. M. Worm für die Überlassung des interessanten Themas und die hilfreichen Anregungen sowie die kritische Durchsicht der Arbeit bedanken.

Weiterhin gilt ein großer Dank meiner Betreuerin Frau Dr. S. Soost, die zu jeder Zeit ein offenes Ohr für meine Fragen hatte und stets am erfolgreichen Fortschritt meiner Arbeit interessiert war.

Unerwähnt sollen auch nicht die Mitarbeiter der Arbeitsgruppe Prof. Dr. med. Worm bleiben, die durch anregende Diskussionen zum Voranschreiten der Arbeit beitrugen. Allen Mitarbeitern des Allergie-Centrums-Charité danke ich für die Bereitstellung der Institutsräume auch während der Sprechstundenzeiten.

Frau Dr. Regine Klinger möchte ich für die Bereitstellung der für die Durchführung der Untersuchungen nötigen Messinstrumente danken.

Ein großer Dank gebührt allen Patientinnen und Probandinnen, die viel Zeit und mitunter Schmerzen und Juckreiz auf sich genommen haben, um an meinen Untersuchungen teilzunehmen.

Abschließend gilt ein besonderer Dank meinen Eltern, meiner Mutter Yam Mee und meinem verstorbenen Vater Karl R. Wendt, die mir während meines gesamten Studiums und insbesondere durch ermutigende Worte während der Fertigstellung dieser Arbeit immer unterstützend zur Seite standen. Dieser Dank gilt auch meinem Freund Sebastian Höfer, der ebenfalls in allen Lebenslagen und Phasen dieser Arbeit für mich da war und durch den so mancher Rechtschreibfehler nicht unentdeckt blieb.

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

Eidesstattliche Erklärung

Ich, Nicole Isabella Wendt, erkläre hiermit, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Wahrnehmungs-, Schmerz- und Juckreizschwellen bei Patientinnen mit atopischer Dermatitis – Einfluss des Hormonstatus“ selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.

Berlin, den 02.12.2011

Nicole Isabella Wendt