

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

DISSERTATION

Kinder mit trockener Haut und atopischer Prädisposition:
Hautbarriere, Hautpflegeregime und Reliabilität und Validität von
Rauheits- und Hautoberflächenparametern verschiedener
Messverfahren

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor rerum medicinalium (Dr. rer. medic.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Marianne Sonja Schario

aus St. Wendel

Datum der Promotion: 30.05.2015

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	1
1 Zusammenfassung der Publikationspromotion	2
1.1 Titel	2
1.2 Autor	2
1.3 Abstract	2
1.4 Einleitung	5
1.5 Zielstellung.....	6
1.6 Methodik.....	7
1.6.1 Genehmigungen	7
1.6.2 Untersuchungen	7
1.6.3 Statistische Auswertung.....	8
1.7 Ergebnisse	9
1.7.1 Publikation 1	9
1.7.2 Publikationen 2, 3 und 4.....	10
1.8 Diskussion	11
1.9 Literaturverzeichnis.....	16
1.10 Appendix	19
1.10.1 Abkürzungsverzeichnis	19
1.10.2 Abbildungsverzeichnis	19
1.10.3 Tabellenverzeichnis.....	19
2 Anteilserklärung an den erfolgten Publikationen	20
3 Liste der ausgewählten Publikationen.....	22
4 Lebenslauf.....	53
5 Publikationsliste	55
6 Eidesstattliche Versicherung	56
7 Danksagung	57

1 Zusammenfassung der Publikationspromotion

1.1 Titel

Kinder mit trockener Haut und atopischer Prädisposition: Hautbarriere, Hautpflegeregime und Reliabilität und Validität von Rauheits- und Hautoberflächenparametern verschiedener Messverfahren

1.2 Autor

Dipl. oec. troph. Marianne Sonja Schario

1.3 Abstract

Hintergrund: Die Integrität der Hautbarriere ist für die Prävention und Therapie der atopischen Dermatitis (AD) von großer Bedeutung. Aktuelle Ergebnisse lassen vermuten, dass in der Primärprävention eine tägliche Hautpflege ab dem Säuglingsalter die Manifestationsrate der AD reduzieren könnte. Entsprechende Empfehlungen oder Leitlinien für Kinder mit trockener Haut und atopischer Prädisposition fehlen jedoch. In dieser Promotionsarbeit wurden die hautphysiologischen Parameter dieser Zielgruppe evaluiert und die Effekte zweier unterschiedlicher Hautpflegeregime auf die Hautbarriere in einer prospektiven, randomisierten Interventionsstudie untersucht.

Methode: Es wurden ein Pflegeregime auf Pflanzenbasis (PB) und eines auf Petrolatumbasis nach dem Deutschen Arzneimittel-Codex (DAC) gewählt. Die Quantifizierung der Barrierefunktion erfolgte an unterschiedlichen Körperregionen mittels nichtinvasiver, standardisierter Methoden. Die Hautoberfläche wurde mittels VisioScan® VC 98 charakterisiert. Bisher gibt es nur vereinzelt Studien zu PRIMOS^{lite} oder VisioScan® VC 98 und Kindern mit trockener Haut und atopischer Prädisposition. Gleichzeitig bestand Forschungsbedarf zur Reliabilität und Validität der Messungen, so dass zusätzlich die Hauttopographie an vier verschiedenen Arealen am Unterarm von Erwachsenen mit diesen beiden Methoden untersucht wurde.

Ergebnisse: Die Hautfunktionsparameter der Kinder mit trockener Haut und atopischer Prädisposition zeigten Besonderheiten im Vergleich zu hautgesunden und Kindern mit AD. Beide Pflegeregime verbesserten den Hautzustand, was sich in der klinischen Beurteilung quantifiziert durch SCORing Atopic Dermatitis (SCORAD) zeigte. Am Ende der Studie waren in der PB-Gruppe die Werte für die Stratum Corneum Hydratation (SCH) signifikant höher und die Werte für den transepidermalen Wasserverlust (TEWL) signifikant niedriger als in der DAC-Gruppe. Die Gruppenunterschiede wurden nur anhand

der Hautfunktionsparameter, nicht jedoch in der klinischen Beurteilung der Haut, erkennbar. Die Untersuchungen der Methoden PRIMOS^{lite} und VisioScan® VC 98 zeigten, dass beide Verfahren zuverlässige und valide Messwerte produzieren. Die Hauttopographie des volaren Unterarms ist von distal nach proximal und kontralateral vergleichbar. Der Vergleich der Rauheitsparameter von Kindern und Erwachsenen zeigt einen altersabhängigen Anstieg der Rauheitsparameter. Die netzartige Struktur der Hautoberfläche wurde anhand der VisioScan® VC 98-Bildaufnahmen von Kindern und Erwachsenen analysiert. Die Anzahl der geschlossenen Polygone pro mm² (NCP/mm²) wurde bestimmt und mit den Rauheitsparametern korreliert. Der Parameter NCP/mm² sinkt mit dem Alter und charakterisiert andere Eigenschaften der Haut als die Rauheitsparameter.

Schlussfolgerung: Die Ergebnisse zeigen, dass Kinder mit trockener Haut und atopischer Prädisposition von einer geeigneten täglichen Pflegeintervention profitieren und dass zur präzisen Beurteilung der Hautbarriere klinische Scores durch biophysikalische Methoden ergänzt werden sollten. Die Erkenntnisse aus den Untersuchungen zur Hauttopographie geben wichtige Hilfestellungen für den Einsatz der Messmethoden in der klinischen Forschung und Hinweise, dass der Parameter NCP/mm² zukünftig in klinischen Studien oder epidemiologischen Erhebungen Anwendung finden könnte. Durch eine differenzierte und frühzeitige Beurteilung der Hautbarrierefunktion und durch eine adäquate Pflegeintervention kann die Hautbarriere von Kindern mit trockener Haut und atopischer Prädisposition stabilisiert und das Risiko der Entwicklung einer AD reduziert werden.

Abstract

Background: Skin barrier integrity is important for prevention and treatment of atopic dermatitis (AD). A protective effect of daily emollient use in neonates at high risk of AD development has recently been suggested. However, evidenced based recommendations for the management of dry skin in children with atopic predisposition are missing. This study aimed at investigating skin barrier function of children with dry skin and atopic predisposition and the effects of emollient application on skin barrier integrity in a prospective, randomized intervention.

Methods: The effects of a plant-based (PB) and a petrolatum-based (DAC) skin care regime were evaluated. Skin barrier function was assessed noninvasively on different body areas and skin surface topography was evaluated by VisioScan® VC 98. Only a

few scientific data of PRIMOS^{lite} and VisioScan®VC98 measurements and children with dry skin and atopic predisposition are available. Additionally, skin surface characteristics on four different areas of the volar forearm were evaluated by VisioScan® VC 98 and PRIMOS^{lite} in adults to compare reliability and interrelatedness of the parameters obtained by both technologies.

Results: Biophysical parameters of children with dry skin and atopic predisposition showed specifics compared to healthy children and children with AD. Clinical evaluations by SCORing Atopic Dermatitis (SCORAD) revealed a similar course of skin condition in both groups. However, the biophysical measurements indicated a difference between effects exerted by use of plant-based emollients and those exerted by petrolatum-based emollients. Stratum Corneum Hydration (SCH) was significant higher and transepidermal water loss (TEWL) significant lower in the plant-based group at the end of the study. Both methods, PRIMOS^{lite} and VisioScan® VC 98, produce reliable and valid measurements. Skin surface topography of the volar forearm is comparable from distal to proximal and contralateral. Comparing roughness parameter of children with adults showed an age-dependent increase of roughness parameter. The network-like structure of the skin surface of children and adults was analyzed by VisioScan® VC 98 images. The number of closed polygons per mm² (NCP/mm²) was counted and a correlation analysis between NCP/mm² and the roughness parameters was performed. The parameter NCP/mm² decreases with age and characterizes the skin properties in a different way from roughness parameter.

Conclusion: Children with dry skin and atopic predisposition benefit from a daily skin care regime and biophysical measurements are an important adjunct to clinical scoring for a precise evaluation of skin barrier integrity. The results of the skin surface investigation support the application of optical methods in clinical research. The NCP/mm² might be a possible new parameter in clinical studies or epidemiological surveys. An early and distinct evaluation of skin barrier function and an adequate skin care intervention may stabilize skin barrier of children with dry skin and atopic predisposition and reduce the risk of developing AD.

1.4 Einleitung

Die Haut ist das größte Organ des menschlichen Körpers und stellt die lebenswichtige Grenze zwischen Körperinnerem und Außenwelt dar. Sie dient der Erhaltung der Homöostase innerhalb des menschlichen Organsystems, der Abwehr und dem Schutz vor mechanischen Traumata [1]. Die Hautoberfläche ist charakterisiert durch ein Netzwerk aus Polygonen, welche aus primären und sekundären Linien gebildet werden [2]. Diese Anordnung der Hautlinien ermöglicht eine Deformation des Stratum Corneum (SC), ohne die physikalische Barriere und die Integrität der epidermalen Barriere zu verletzen [3]. Die Unversehrtheit des SC schützt vor einem erhöhten transepidermalen Wasserverlust (TEWL), mikrobieller Fehlbesiedlung und sekundären Infektionen [4]. Die Funktionsfähigkeit der Hautbarriere kann sowohl durch exogene als auch endogene Faktoren beeinträchtigt werden [4]. Bei der atopischen Dermatitis (AD) liegt ein Barrieredefekt vor, welcher durch einen Mangel an epidermalen Barrierelipiden und einer Filaggrin-Mutation hervorgerufen sein kann [5]. Beide Störungen führen zum Erscheinungsbild der trockenen Haut, welche eine Prävalenz von über 90% bei Kindern mit einer AD und bis zu 40% bei Kindern ohne AD hat [6]. Eine geschädigte epitheliale Barriere kann eine erhöhte Penetration von Allergenen und Irritantien ermöglichen, zu einer Beeinträchtigung der Abwehrfunktion und zu entzündlichen Reaktionen führen [7, 8]. Das Erhalten oder die Wiederherstellung einer intakten Hautbarriere durch regelmäßige Hautpflege sind daher Eckpfeiler der AD-Therapie [9]. Erste Ergebnisse zur Primärprävention der AD durch frühzeitige Hautpflege weisen darauf hin, dass bei Säuglingen mit einer atopischen Prädisposition eine tägliche Hautpflege die Manifestationsrate einer AD senken könnte [10]. Allerdings existieren derzeit keine einheitlichen Pflegeempfehlungen für Kinder mit trockener Haut und atopischer Prädisposition. Ebenso gibt es bisher kaum Studien zur Hautphysiologie dieser Zielgruppe. Die Evaluierung der Hautbarriere erfolgt häufig durch die Erhebung klinischer Scores und der Hautfunktionsparameter. Die Quantifizierung des Zustands trockener Haut kann u.a. anhand von Rauheitsparametern erfolgen [11-15]. Zur Charakterisierung und Visualisierung der Hautstruktur in vivo ohne Replikaherstellung dienen optische Methoden wie PRIMOS^{lite} oder VisioScan® VC 98 [16]. Jedoch liegen kaum Studien zu Kindern mit trockener Haut und atopischer Prädisposition und diesen Messmethoden vor. Aufgrund der hohen Prävalenz einer trockenen Haut im Kindesalter und einem erhöhten Risiko der Entwicklung einer AD bei vorliegender atopischer Diathese erscheinen wissenschaftliche Untersuchungen im

Hinblick der Entwicklung evidenzbasierter Empfehlungen für die ärztliche Praxis sinnvoll [6, 17]. Neben der Herstellung von dermatologischen Rezepturen werden auch Apotheker zur Hautberatung und Produktempfehlung kontaktiert [18, 19]. Zur Selbstmedikation dermatologischer Affektionen reicht das pharmazeutische Spektrum an topischen Präparaten von individuell angefertigten Rezepturen nach dem Deutschen Arzneimittel-Codex (DAC) über hypoallergene Produkte spezialisierter Hersteller bis hin zu pflanzenbasierten Produkten (PB) für „trockene Haut und Neurodermitiker“. Für die ärztliche und pharmazeutische Beratungssicherheit wären Leitlinien zur standardisierten Hautpflege von Kindern mit trockener Haut und atopischer Prädisposition von Vorteil.

1.5 Zielstellung

Das Primärziel dieser Promotionsarbeit war es, die Hautbarriere von Kindern mit trockener Haut und atopischer Prädisposition zu untersuchen. Im Rahmen dessen wurden bei Kindern im Alter von 2 bis 6 Jahren mit trockener Haut und atopischer Prädisposition die Effekte von Hautpflegeregimen auf die Hautbarriere anhand klinischer Scores und biophysikalischer Methoden evaluiert. Zusätzlich erfolgte die Erfassung des Hautreliefs durch die VisioScan® VC 98-Methode. Da aus klinischer Sicht die Reliabilität von Messwerten von höchster Bedeutung ist und die Vergleichbarkeit von Studienergebnissen unter anderem von der eingesetzten Messtechnik, dem anatomischen Untersuchungsareal und dem Alter abhängt, wurden weitere Sekundärfragestellungen in die Forschungsarbeit aufgenommen [20, 21]. Es folgten Untersuchungen der PRIMOS^{lite}- und VisioScan® VC 98-Methoden zur Reliabilität der Messwerte und zur Vergleichbarkeit verschiedener Messareale am volaren Unterarm bei Erwachsenen. Weiterhin wurden die Hautoberflächenparameter der VisioScan® VC 98-Methode und das polygonale Netzwerk der Hautoberfläche verschiedener Altersgruppen analysiert. Die Untersuchungen sollen neue Erkenntnisse zur Hautphysiologie von Kindern mit trockener Haut und atopischer Prädisposition liefern und die Effekte von Hautpflegeregimen auf die epidermale Barriere in einer prospektiven Studie erfassen. Die Ergebnisse können zur Entwicklung zukünftiger Hautpflegestrategien für dieses Kollektiv dienen. Die Erkenntnisse aus den Untersuchungen zur Hauttopographie werden wichtige Hilfestellungen für den Einsatz der jeweiligen Messmethode und deren Parameter für klinische Studien und die Praxis liefern.

1.6 Methodik

1.6.1 Genehmigungen

Die Studien wurden von der zuständigen Ethikkommission (EK) genehmigt (EK EA1/197/11 und EK EA1/054/12). Die Durchführung erfolgte gemäß den Prinzipien der ICH-GCP-Leitlinie und der Deklaration von Helsinki.

1.6.2 Untersuchungen

Publikation 1

Die Hautbarriere von Kindern im Alter von 2 bis 6 Jahren mit trockener Haut und atopischer Prädisposition¹ wurde untersucht und während einer 16-wöchigen Intervention wurden die Effekte zweier unterschiedlicher Hautpflegeregime auf die Hautbarriere in einem Anwender-verblindeten, randomisierten Versuchsaufbau erfasst. Es wurden eine im Handel befindliche Creme und Lotion auf pflanzlicher Basis und eine nach dem DAC angefertigte Creme und Lotion auf Petrolatumbasis, die in ihrem Lipid- und Ethanol-Gehalt an die pflanzlichen Produkte angepasst wurde, als Studienprodukte eingesetzt. Der Studienablauf ist in Abbildung 1 dargestellt.

	Pflegephase 1 (Woche 1–4)				Schwimmkurs (SK) + Pflege (Woche 4–12)				Pflegephase 2 (Woche 12–16)	
	V0				V1				V2	V3
Tag = d, Woche = W	d 0				d 28	W 5	W 6	W 7	W 12	W 16
Aufklärung und Einverständniserklärung	x									
Ein- und Ausschlusskriterien	x									
Körperliche Untersuchung	x				x				x	x
Demographische Daten	x									
Körpertemperatur	x				x				x	x
Randomisierung	x									
Unerwünschte Ereignisse/Lokale Intoleranz					x				x	x
Quantitative Erfassung Hautbarriere	x				x				x	x
Optische Erfassung Haut VisioScan®VC98	x				x				x	x
Qualitative Erfassung Haut	x				x				x	x
Klinisches Scoring	x				x				x	x
Tagebuch (Ausgabe = A/Rückgabe = R)	A				A/R				A/R	R
Pflegeprodukte (Ausgabe)	x				x				x	x
Anwendung Produkte	x *S	x*H	x*H	x*H	x*H	x*H	x*H	x*H	x *H	x

Abbildung 1: Studienablauf

*S erste Anwendung im Studienzentrum unter Anleitung *H tägliche Anwendung zu Hause nach Pflegeregime

Die klinische Beurteilung der Kinderhaut erfolgte anhand des SCORAD².

¹ Die atopische Diathese wurde mit dem Erlanger Atopie-Score vom betreuenden Arzt erhoben.

² SCORing Atopic Dermatitis (SCORAD) ist validiert für Kinder mit diagnostizierter AD. Da valide klinische Scores für diese spezielle Zielgruppe fehlen und fast ausschließlich nur Daten von Kindern mit AD vorliegen, wurde der SCORAD ausgewählt, um die Hauttrockenheit zu quantifizieren und um die gewonnenen Daten mit anderen Studienergebnissen zu vergleichen. Der SCORAD wurde vom betreuenden Arzt erhoben.

Der TEWL, die SC Hydratation (SCH) und der pH-Wert sind häufig verwendete Outcome-Parameter in der dermatologischen Forschung zur Quantifizierung der Hautbarrierefunktion und zur Evaluierung der Wirksamkeit von topischen Applikationen [22-24]. Die Messungen wurden mit dem Tewameter® TM 300, Corneometer® CM 825 und Skin-pH-Meter® PH 905 (Courage + Khazaka, Köln, Germany) durchgeführt. Zur Beurteilung der Hautoberfläche „Surface Evaluation of Living Skin“ (SELS) wurde das Gerät VisioScan® VC 98 eingesetzt und mit Hilfe der SELS-Software wurden die SELS-Parameter berechnet (Courage + Khazaka electronic GmbH, Köln, Germany). Die Messungen erfolgten an drei verschiedenen Körperregionen: die Stirn repräsentierte die Anwendung der Creme, der Oberschenkel repräsentierte die Anwendung der Lotion und der Unterarm repräsentierte die Anwendung von Lotion plus Creme.

Publikationen 2 und 3

Bei 24 Erwachsenen wurden am volaren Unterarm jeweils vier Messareale von distal nach proximal gekennzeichnet und jeweils drei Messungen pro Areal vorgenommen. Das Hautoberflächenprofil wurde mittels „Phaseshift Rapid In-vivo Measurement Of Skin“ (PRIMOS) mit dem Gerät PRIMOS^{lite} durchgeführt und die Parameter wurden mit Hilfe der Software PRIMOS 5.7 berechnet (GF Messtechnik GmbH, Teltow, Germany). Zur SELS wurde das Gerät VisioScan® VC 98 inklusive SELS-Software eingesetzt.

Publikation 4

Zur Berechnung der SELS- und Rauheitsparameter des volaren Unterarms von 14 Kindern, 24 Erwachsenen wurde das VisioScan® VC 98 inklusive der SELS-Software verwendet. Die Anzahl der geschlossenen Polygone (NCP/mm²) wurde durch drei unabhängige Personen anhand der Bildaufnahmen bestimmt.

1.6.3 Statistische Auswertung

Die statistische Analyse der Daten wurde mit Hilfe des Statistikprogramms SPSS 20 durchgeführt. Als statistisch signifikant wurden p-Werte von < 0,05 angesehen.

Publikation 1

In der Auswertung kamen nichtparametrische Testmethoden wie der Mann-Whitney-U-Test, der χ^2 -Test, der exakte Fisher-Test für ungepaarte Daten oder der Wilcoxon-Test für gepaarte Daten zur Anwendung. Für Korrelationen wurde der Spearman-Korrelationskoeffizient berechnet.

Publikationen 2, 3 und 4

Für die Auswertung wurden die Intraclass-Korrelationskoeffizienten (ICC) nach Shrout und Fleiss und der Pearson-Korrelationskoeffizient berechnet und die One-Way Analysis of Variance (ANOVA) durchgeführt.

Die finalen Manuskripte wurden bei internationalen Fachzeitschriften eingereicht, von Experten begutachtet (peer-reviewed) und akzeptiert.

1.7 Ergebnisse

1.7.1 Publikation 1

Die Baseline-Werte der Hautfunktionsparameter sind in Tabelle 1 aufgelistet.

Tabelle 1: Hautfunktionsparameter Baseline-Auswertung

Messareal	Gruppe	SCH	TEWL	pH	
Stirn	PB	43.9 ± 9.5	10.6 ± 4.3	4.5 ± 0.4	<u>Signifikanzen zwischen den Gruppen:</u> SCH am Bein (p = 0,030)
	DAC	41.7 ± 10.3	12.2 ± 6.3	4.5 ± 0.4	
volarer	PB	36.3 ± 9.1	9.3 ± 2.2	4.9 ± 0.4	<u>Signifikanzen im Gesamtkollektiv:</u> SCH: Stirn > Unterarm > Oberschenkel (p = 0,001); TEWL: Unterarm < Oberschenkel (p = 0,012); pH: Stirn < Unterarm < Oberschenkel (p < 0,045)
Unterarm	DAC	32.8 ± 7.8	10.7 ± 4.1	4.9 ± 0.4	
Ober- schenkel	PB	32.3 ± 8.4	11.5 ± 3.7	4.9 ± 0.4	
	DAC	27.5 ± 9,3	11.0 ± 2.9	5.0 ± 0.5	

Mittelwerte ± Standardabweichung

Stratum Corneum Hydratation

In der PB-Gruppe stieg die SCH am Unterarm in Woche 4 und 12 signifikant ($p < 0,033$) an. In der DAC-Gruppe waren keine signifikanten Änderungen zu verzeichnen. In Woche 4, 12 und 16 war die SCH am Unterarm in der PB-Gruppe signifikant höher als in der DAC-Gruppe ($p \leq 0,04$). An der Stirn war am Ende der Studie die SCH in der PB-Gruppe signifikant höher als in der DAC-Gruppe ($p = 0,004$). Die SCH am Oberschenkel stieg in beiden Gruppen in Woche 4 und 12 ($p < 0,017$) signifikant an.

TEWL

Am Ende der Studie waren in der PB-Gruppe die TEWL-Werte an der Stirn und am Unterarm signifikant niedriger als in der DAC-Gruppe ($p \leq 0,039$), an der Stirn zusätzlich in Woche 4 ($p < 0,001$) und am Unterarm zusätzlich in Woche 12 ($p = 0,008$).

pH-Wert

Im Vergleich zur Baseline waren in Woche 12 die pH-Werte in der DAC-Gruppe an allen Messregionen und in der PB-Gruppe an der Stirn signifikant niedriger ($p \leq 0,035$) und in

Woche 16 in der DAC-Gruppe an der Stirn und am Unterarm ($p < 0,016$). Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen.

Klinische Beurteilung der Haut

Der objektive SCORAD sank in beiden Gruppen signifikant in Woche 4, 12 und 16 ($p < 0,014$). Der Grad der Trockenheit reduzierte sich in der PB-Gruppe signifikant in Woche 4, 12 und 16 ($p < 0,020$) und in der DAC-Gruppe in Woche 4 und 16 ($p < 0,031$). Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen.

1.7.2 Publikationen 2, 3 und 4

Die 24 Erwachsenen wurden in eine Gruppe von 12 jüngeren Erwachsenen (32,9 (7,2) Jahre; Mittelwerte (MW) und Standardabweichung (SD)) und in eine Gruppe von 12 älteren Erwachsenen (68,3 (2,5); MW (SD)) eingeteilt.

Die Mittelwerte und Standardabweichungen der SELS- und Rauheitsparameter der Gruppe jüngerer Erwachsener wurden berechnet. Die Reliabilitätskoeffizienten der gewonnenen Daten der vier verschiedenen Hautareale waren vergleichbar für die Messwerte des VisioScan® VC 98 wie auch für die Werte des PRIMOS^{lite}. Die Interrater-Reliabilitätskoeffizienten bewegten sich von 0,95 bis 1,00 für VisioScan® VC 98 und 0,35 bis 1,00 für PRIMOS^{lite}. Die Korrelation der Messwerte von VisioScan® VC 98 und PRIMOS^{lite} ergaben insgesamt 352 Variablenpaare, von denen 40 (11,4%) signifikant waren. Die Korrelationskoeffizienten zwischen den Messwerten der beiden Messmethoden zeigten eine Bandbreite von -0,64 für die Korrelation zwischen Rz und SEw bis 0,85 für die Korrelation PC (Sternrauheit) und SEsc. An allen Messarealen brachten die PRIMOS^{lite}-Messungen für Rmax, Rz, Rp und Ra etwa doppelt so hohe Werte hervor wie die VisioScan® VC 98-Messungen dieser Parameter. Die Mittelwerte und Standardabweichungen der SELS- und Rauheitsparameter von vier verschiedenen Hautarealen beider Unterarme der Gruppe älterer Erwachsener wurden ermittelt. Im Vergleich linker und rechter Unterarm waren 12 von 32 verglichenen Mittelwertdifferenzen statistisch signifikant ($p < 0,05$).

Die Bildanalyse des Unterarms von 14 Kleinkindern, 12 jüngeren und 12 älteren Erwachsenen (Abbildung 2) ergab eine höhere NCP/mm² für die Kindergruppe im Vergleich zu der Gruppe der Erwachsenen (Tabelle 2). Für alle Gruppen zusammen errechnete sich ein Intraclass-Korrelationskoeffizient von 0,90 (95% CI 0,83–0,94).

Tabelle 2: Anzahl geschlossener Polygone (NCP)/mm²

Rauheitsparameter	Kinder <i>n</i> = 14	Jüngere Erwachsene <i>n</i> = 12	Ältere Erwachsene <i>n</i> = 12	ANOVA (<i>p</i>)
NCP/mm ²	3.13 (1.09)	0.96 (0.74)	1.00 (0.86)	< 0.001
<i>MW (SD)</i>				

NCP/mm²: Anzahl geschlossener Polygone pro mm²; SD: Standardabweichung; MW: Mittelwerte

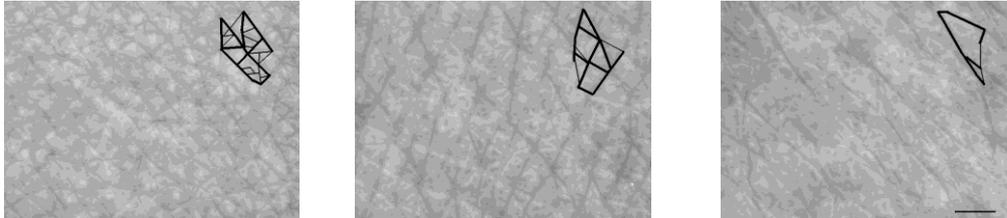


Abbildung 2: UVA-Bilder des volaren Unterarms verschiedener Altersgruppen; Beispiele geschlossener Polygone, welche als geometrische Formen beschrieben sind, umgeben von primären Linien (fett markiert) und sekundären Linien (hell markiert)

Die Mittelwerte von SEr- und allen DIN-Rauheitsparametern stiegen mit zunehmendem Alter an und die Unterschiede zwischen allen Altersgruppen waren für alle Rauheitsparameter mit Ausnahme jener für SEsc und SEw signifikant ($p \leq 0,026$). Die NCP korrelierten negativ mit dem Alter, alle DIN-Rauheitsparameter sowie die SELS-Parameter SEsm und SEr korrelierten positiv mit dem Alter. SEsc und SEw zeigten eine schwache Assoziation mit dem Alter. Alle SELS- und DIN-Parameter veränderten sich unabhängig von der NCP/mm².

1.8 Diskussion

Eine wichtige Aufgabe der Haut ist ihr Barriere-Mechanismus [1]. Die Integrität der Hautbarriere ist für die Prävention und Therapie der AD von großer Bedeutung [9]. Eine gestörte epidermale Barriere bei der AD spiegelt sich hautphysiologisch in niedrigen SCH-Werten, erhöhten TEWL- und pH-Werten wider und ist klinisch am Erscheinungsbild trockener Haut erkennbar [25-27]. Ein Vergleich der Hautfunktionsparameter der Kinder mit trockener Haut und atopischer Prädisposition dieser Studie mit Ergebnissen anderer Studien zeigte für die Stirn und den Unterarm eine niedrigere Hydratation des Stratum Corneum (SCH), als von gleichaltrigen nichtatopischen Kindern berichtet wird [28, 29]. In anderen Studien wird an Hautläsionen von Kindern mit manifestierter AD von ähnlich reduzierten SCH-Werten berichtet [30-32]. Durch die Pflegeintervention stieg in der PB-Gruppe im Gegensatz zur DAC-Gruppe am Unterarm die SCH an und

erreichte Werte, welche von anderen Hautpflegestudien bei Kindern mit AD berichtet werden. Die Werte blieben jedoch unter den Werten von nichtatopischen Kindern [29]. Ein Vergleich der TEWL-Werte des Unterarms der Kinder mit trockener Haut und atopischer Disposition im Studienkollektiv mit denen von 1- bis 6-jährigen Kindern ohne AD anderer Studien lässt eine leichte Erhöhung der TEWL-Werte vermuten [29, 33]. Sowohl die TEWL-Werte als auch die SCH des Unterarms bei Kindern mit trockener Haut und atopischer Prädisposition sind ähnlich den Werten von Patienten, welche mit einer moderaten AD klassifiziert wurden [34]. Die signifikante Reduzierung der TEWL-Werte in Woche 12 am Unterarm in der PB-Gruppe weist auf eine Verbesserung der Hautbarriere durch das tägliche Pflegeregime hin. Nach 16 Wochen waren an der Stirn und am Unterarm die SCH-Werte in der PB-Gruppe signifikant höher und die TEWL-Werte signifikant niedriger als in der DAC-Gruppe. Dieses Ergebnis könnte durch die Eigenschaften des Pflanzenextraktes hervorgerufen sein [35]. Dieser enthält Mittagsblumenpresssaft, dessen Inhaltsstoffspektrum eine Verwandtschaft zu den natürlichen Feuchthaltefaktoren (NMF) zeigt [36]. Die hygroskopischen und wasserbindenden Eigenschaften der NMFs beeinflussen die Hydratation und Enzymaktivität des SC [37]. Eine Reduzierung der Enzymaktivität kann zu einer Störung der epidermalen Desquamation führen [38]. Die klinische Folge ist das Erscheinungsbild der trockenen Haut und die Entwicklung von Mikrofissuren und Unterbrechungen der Integrität in der epidermalen Barriere. Dies kann die Penetration von Allergenen, Irritanzien oder Mikroorganismen erleichtern und in der Folge zu entzündlichen Hautveränderungen führen [8, 39]. Anatomische Unterschiede existieren auch bei der NMF-Konzentration, diese ist am Oberschenkel niedriger als am Unterarm [25, 40]. Dies könnte erklären, weshalb am Oberschenkel, unabhängig vom Pflegeregime, die tägliche Applikation von Lotion zu einem signifikanten Anstieg der SCH führte. Ob die zusätzliche Anwendung von Creme am Oberschenkel ähnlich wie am Unterarm eine Reduzierung der TEWL-Werte hervorgerufen hätte, wäre in einer weiteren Untersuchung zu prüfen. Beide Pflegeregime stabilisierten den pH-Wert im sauren Milieu, was zur Stärkung der antimikrobiellen Abwehr beitragen kann [41]. Bei einer AD gehört die Stärkung der Hautbarriere durch regelmäßige Hautpflege zur Basistherapie [9]. Die positive Entwicklung des objektiven SCORAD und der Trockenheit in beiden Pflegeregimen lässt vermuten, dass auch Kinder mit trockener Haut und atopischer Prädisposition von einer täglichen Hautpflege profitieren. Allerdings wurden die unterschiedlichen Effekte der Pflegeregime auf die Hautfunktionsparameter in der klinischen, visuellen Beurteilung nicht sichtbar. Aus diesem Grund sollte – um die

Hautbarriere sowie die Wirksamkeit einer Intervention sensitiver beurteilen zu können – in klinischen Studien neben einem klinischen Scoring ergänzend die Hautbarrierefunktion durch biophysikalische Messmethoden erfasst werden. Die differenzierte Beurteilung der epidermalen Barriere könnte ebenso für die ärztliche Praxis relevant sein und möglicherweise der Früherkennung pathologischer Hautprozesse dienen. Neben Dermatologen werden auch Pädiater und Apotheker zu Hauterkrankungen kontaktiert [42]. Während Dermatologen von ihrem geschulten Auge und ihren Erfahrungen profitieren, ist die visuelle und palpatorische Beurteilung der Haut für andere Berufsgruppen schwieriger [43]. Als objektive Unterstützung werden biophysikalische Methoden empfohlen [19]. Zusätzlich ermöglicht die Kombination der Methoden eine eindeutigere Beurteilung einer Pflegeindikation und -intervention [28]. Möglicherweise kann durch die differenzierte Hautdiagnostik ein Hochrisikokollektiv frühzeitig identifiziert und durch eine prophylaktische Intervention das Risiko, eine AD zu entwickeln, reduziert werden. Die Entwicklung einheitlicher Pflegeleitlinien für Kinder mit trockener Haut und atopischer Prädisposition sowie die Absicherung der ärztlichen und pharmazeutischen Pflegeregime durch die objektive Bewertung der Haut inklusive der ergebnisbezogenen Auswahl von Pflegeprodukten erscheinen anhand der Studienergebnisse sinnvoll.

In der klinischen Forschung werden zur Bestimmung der Mikrotopographie Methoden wie VisioScan® VC 98 und PRIMOS^{lite} eingesetzt. Allerdings sind zum Vergleich von Studienergebnissen sowohl das ausgewählte Messareal als auch die Messmethode von Bedeutung [21, 44]. Der Vergleich der Rauheitsparameter beider Methoden zeigt, dass die absoluten Werte nicht vergleichbar sind, jedoch weisen beide Verfahren bei allen gemessenen Hautarealen am Unterarm eine gleiche Reihenfolge der Werte wie folgt auf: $R_{max} > R_z > R_p > R_a$. Es ist anzunehmen, dass die Messgeräte vergleichbare Eigenschaften der Hautoberfläche messen, allerdings in einer systematisch unterschiedlichen Vorgehensweise [45]. Die Berechnung der Interrater-Reliabilität der einzelnen Methoden wie auch die Korrelation der Messwerte beider Methoden führen zu dem Ergebnis, dass beide Verfahren zuverlässige Messungen liefern und valide Messwerte produzieren [45]. Die Messwerte des volaren Unterarms zeigen, dass die Hautoberflächentopographie von distal nach proximal vergleichbar ist [46]. Neben dem altersabhängigen Anstieg der Rauheitsparameter wurden für zwei der vier Messareale bei den älteren Erwachsenen höhere Standardabweichungen und höhere ICC-Koeffizienten bei der PRIMOS^{lite}-Methode beobachtet [46, 47]. Es ist zu vermuten, dass die Heterogenität der Hautoberflächenstruktur bei älteren Testpersonen stärker ausgeprägt ist und PRIMOS^{lite}

die intra-individuellen Unterschiede, welche sich durch den individuellen Alterungsprozess ergeben, genauer erfassen kann. Der Vergleich der SELS- und Rauheitsparameter des VisioScan® VC 98 zwischen dem rechten und dem linken Unterarm über die jeweils vier Messareale gibt den Hinweis, dass die Messwerte auch kontralateral vergleichbar sind [46]. Somit sollte in klinischen Studien eine Randomisierung für beide Unterarme möglich sein, was für Studien mit atopischen Kindern aufgrund der Prädilektionsstellen notwendig werden könnte. Die Auswertung der Daten der älteren Erwachsenen zeigt, dass die Parameter SEsc, SEw und Rp der VisioScan® VC 98-Methode nur wenig mit den Parametern der PRIMOS^{lite}-Methode korrelierten, was vermuten lässt, dass unterschiedliche Aspekte der Hauttopographie gemessen werden [46]. Die Analyse der Werte der drei verschiedenen Altersgruppen zeigte, dass die SEr- und SEsm-Parameter positiv mit dem Alter korrelierten, während die Parameter SEsc und SEw nur eine schwache Assoziation zeigten [47]. Diese Erkenntnisse könnten die Ergebnisse der Auswertung der SELS-Parameter der durchgeführten Studie mit den Kindern mit trockener Haut und atopischer Prädisposition erklären, hier wurden während 16 Wochen Pflegeintervention nur bei den Parametern SEsc und SEw signifikante Unterschiede gemessen (Manuskript in Vorbereitung). Die Anwendung des VisioScan® VC 98 zur Charakterisierung der Hautoberfläche wird häufig in Studien mit Erwachsenen eingesetzt [45]. Daten zu den SELS- und Rauheitsparametern von Kindern sind jedoch limitiert und somit auch die Vergleichbarkeit der absoluten Werte mit anderen Studienergebnissen. Die Bestimmung von Normwerten dieser Parameter an ausgewählten Körperregionen könnte sinnvoll sein.

Die optischen Messmethoden ermöglichen neben der Berechnung der Rauheitsparameter auch die Analyse der Hautoberflächenmuster. Die netzwerkartigen Strukturen geben Hinweise zum Grad der Hautschädigung und Hautalterung [48, 49]. Die Auszählung der geschlossenen Polygone pro mm^2 hat sich mit einem ICC von 0,90 als eine reliable Methode erwiesen [47]. Die Auswertung der NCP/ mm^2 zeigte signifikante Unterschiede zwischen den drei Altersgruppen, wobei Kinder einen mehr als dreimal höheren Wert aufweisen [47]. Die Abnahme der NCP/ mm^2 am volaren Unterarm scheint eine Folge der intrinsischen und extrinsischen Hautalterung zu sein [47, 49, 50]. Die schwache Korrelation der NCP/ mm^2 mit den Rauheitsparametern deutet darauf hin, dass die NCP/ mm^2 andere Eigenschaften der Haut beschreibt als die Rauheitsparameter. Entsprechend ist die NCP/ mm^2 als zusätzlicher Parameter zur Charakterisierung der Haut anzusehen [47]. Hautoberflächenmuster sind vererblich und zeigen anatomische Unter-

schiede [51, 52]. Manche Charakteristika, wie Palmare Hyperlinearität, werden als diagnostische Zeichen genutzt. Bei Asthmatikern sind die Handinnenflächen gekennzeichnet durch eine höhere Anzahl von Furchen „ridge“ und ein ausgeprägtes Gitternetzmuster „grip pattern“ am Daumenballen [53]. Bei der AD zeigen die Korneozyten, welche die Hautoberfläche bilden, bereits morphologische Veränderungen [54-56]. Zu gesunder Haut unterscheidet sich die trockene, nichtläsionale Haut bei AD durch ein unregelmäßiges Muster mit ausgeprägten, irregulär verlaufenden primären Linien und einen Verlust von Sekundärlinien [14]. Hieraus ergeben sich neue Fragestellungen für weiterführende Untersuchungen zum Vergleich des Parameters NCP/mm^2 zwischen gesunden Kindern und Kindern mit AD. Sollte sich dieser signifikant unterscheiden, wäre in weiteren Studien zu prüfen, ob sich der Parameter NCP/mm^2 zur Früherkennung pathologischer Hautprozesse für die Krankheits-Prädiktion eignet und die Auszählung der NCP/mm^2 zur Identifizierung eines Hochrisikokollektivs für intensive prophylaktische Pflegemaßnahmen dienen könnte.

Die vorgelegte Promotionsarbeit liefert neue Erkenntnisse über die Hauteigenschaften von Kindern mit trockener Haut und atopischer Prädisposition und wissenschaftliche Daten zum Einfluss unterschiedlicher Pflegeregime auf die Hautbarriere. Die Ergebnisse können in die Entwicklung zukünftiger Hautpflegestrategien für diese Zielgruppe einfließen. Die Erkenntnisse aus den Untersuchungen zur Hauttopographie geben wichtige Hilfestellungen für den Einsatz der Messmethoden in klinischen Studien. Die Analyse der Mikrotopographie zeigt, dass die NCP/mm^2 als zusätzlicher Parameter in klinischen Studien oder epidemiologischen Erhebungen Anwendung finden könnte. Weitere Untersuchungsreihen müssen diese ersten Erkenntnisse und die praktische Relevanz überprüfen und festigen.

1.9 Literaturverzeichnis

1. Chuong, C.M., et al., *What is the 'true' function of skin?* Exp Dermatol, 2002. **11**(2): p. 159-87.
2. Voros, E., C. Robert, and A.M. Robert, *Age-related changes of the human skin surface microrelief.* Gerontology, 1990. **36**(5-6): p. 276-85.
3. Schellander, F.A. and J.T. Headington, *The stratum corneum--some structural and functional correlates.* Br J Dermatol, 1974. **91**(5): p. 507-15.
4. Cork, M.J., et al., *Epidermal barrier dysfunction in atopic dermatitis.* J Invest Dermatol, 2009. **129**(8): p. 1892-908.
5. Jungersted, J.M., et al., *Stratum corneum lipids, skin barrier function and filaggrin mutations in patients with atopic eczema.* Allergy, 2010. **65**(7): p. 911-8.
6. Bohme, M., et al., *Hanifin's and Rajka's minor criteria for atopic dermatitis: which do 2-year-olds exhibit?* J Am Acad Dermatol, 2000. **43**(5 Pt 1): p. 785-92.
7. Tupker, R.A., et al., *Susceptibility to irritants: role of barrier function, skin dryness and history of atopic dermatitis.* Br J Dermatol, 1990. **123**(2): p. 199-205.
8. Seyfarth, F., et al., *Dry skin, barrier function, and irritant contact dermatitis in the elderly.* Clin Dermatol, 2011. **29**(1): p. 31-6.
9. Eichenfield, L.F., et al., *Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: Section 2. Management and treatment of atopic dermatitis with topical therapies.* J Am Acad Dermatol, 2014. **71**(1): p. 116-32.
10. Simpson, E.L., et al., *A pilot study of emollient therapy for the primary prevention of atopic dermatitis.* J Am Acad Dermatol, 2010. **63**(4): p. 587-93.
11. Fischer, T.W., W. Wigger-Alberti, and P. Elsner, *Assessment of 'dry skin': current bioengineering methods and test designs.* Skin Pharmacol Appl Skin Physiol, 2001. **14**(4): p. 183-95.
12. Cook, T.H., et al., *Quantification of the skin's topography by skin profilometry.* Int J Cosmet Sci, 1982. **4**(5): p. 195-205.
13. Linde, Y.W., *Dry skin in atopic dermatitis.* Acta Derm Venereol Suppl (Stockh), 1992. **177**: p. 9-13.
14. Linde, Y.W., A. Bengtsson, and M. Loden, *'Dry' skin in atopic dermatitis. II. A surface profilometry study.* Acta Derm Venereol, 1989. **69**(4): p. 315-9.
15. Eberlein-Konig, B., et al., *Skin surface pH, stratum corneum hydration, trans-epidermal water loss and skin roughness related to atopic eczema and skin dryness in a population of primary school children.* Acta Derm Venereol, 2000. **80**(3): p. 188-91.
16. Byrne, A.J., *Bioengineering and subjective approaches to the clinical evaluation of dry skin.* Int J Cosmet Sci, 2010.
17. Chamlin, S.L., K. Kaulback, and A.J. Mancini, *What is "high risk?" a systematic review of atopy risk and implications for primary prevention.* Pediatr Dermatol, 2009. **26**(3): p. 247-56.
18. Tucker, R., *Community pharmacists' perceptions of the skin conditions they encounter and how they view their role in dermatological care.* Int J Pharm Pract, 2012. **20**(5): p. 344-6.
19. Dermopharmazie, G.f., *Dermokosmetika zur Reinigung und Pflege trockener Haut.* 2009.

20. Kottner, J., et al., *Guidelines for Reporting Reliability and Agreement Studies (GRRAS) were proposed*. Int J Nurs Stud, 2011. **48**(6): p. 661-71.
21. Manuskiatti, W., D.A. Schwindt, and H.I. Maibach, *Influence of age, anatomic site and race on skin roughness and scaliness*. Dermatology, 1998. **196**(4): p. 401-7.
22. Kottner, J., et al., *Do repeated skin barrier measurements influence each other's results? An explorative study*. Skin Pharmacol Physiol, 2014. **27**(2): p. 90-6.
23. Darlenski, R., et al., *Non-invasive in vivo methods for investigation of the skin barrier physical properties*. Eur J Pharm Biopharm, 2009. **72**(2): p. 295-303.
24. Pinnagoda, J., et al., *Guidelines for transepidermal water loss (TEWL) measurement. A report from the Standardization Group of the European Society of Contact Dermatitis*. Contact Dermatitis, 1990. **22**(3): p. 164-78.
25. Horii, I., et al., *Stratum corneum hydration and amino acid content in xerotic skin*. Br J Dermatol, 1989. **121**(5): p. 587-92.
26. Berry, N., et al., *A clinical, biometrological and ultrastructural study of xerotic skin*. Int J Cosmet Sci, 1999. **21**(4): p. 241-52.
27. Moncrieff, G., et al., *Use of emollients in dry-skin conditions: consensus statement*. Clin Exp Dermatol, 2013. **38**(3): p. 231-8; quiz 238.
28. Schario, M., et al., *Children with dry skin and atopic predisposition: daily use of emollients in a participant-blinded, randomized, prospective trial*. Skin Pharmacol Physiol, 2014. **27**(4): p. 208.
29. Fluhr, J.W., S. Pfisterer, and M. Gloor, *Direct comparison of skin physiology in children and adults with bioengineering methods*. Pediatr Dermatol, 2000. **17**(6): p. 436-9.
30. Seidenari, S. and G. Giusti, *Objective assessment of the skin of children affected by atopic dermatitis: A study of pH, capacitance and TEWL in eczematous and clinically uninvolved skin*. Acta Dermato-Venereologica, 1995. **75**(6): p. 429-433.
31. Szczepanowska, J., A. Reich, and J.C. Szepietowski, *Emollients improve treatment results with topical corticosteroids in childhood atopic dermatitis: A randomized comparative study*. Pediatric Allergy and Immunology, 2008. **19**(7): p. 614-618.
32. Hon, K.L.E., et al., *The ideal moisturizer: A survey of parental expectations and practice in childhood-onset eczema*. Journal of Dermatological Treatment, 2013. **24**(1): p. 7-12.
33. Ludriksone, L., et al., *Skin barrier function in infancy: a systematic review*. Arch Dermatol Res, 2014.
34. Addor, F.A., et al., *Atopic dermatitis: correlation between non-damaged skin barrier function and disease activity*. Int J Dermatol, 2012. **51**(6): p. 672-6.
35. Deters, A.M., U. Meyer, and F.C. Stintzing, *Time-dependent bioactivity of preparations from cactus pear (Opuntia ficus indica) and ice plant (Mesembryanthemum crystallinum) on human skin fibroblasts and keratinocytes*. J Ethnopharmacol, 2012. **142**(2): p. 438-44.
36. Wende, K., et al., *Dank Trockenstress zum Hautpflegemittel*. Pharmazeutische Zeitung, 2006. **151**: p. 322-324.
37. Feng, L., et al., *Characteristic differences in barrier and hygroscopic properties between normal and cosmetic dry skin. II. Depth profile of natural moisturizing factor and cohesivity*. Int J Cosmet Sci, 2014. **36**(3): p. 231-8.

38. Rawlings, A.V. and R. Voegeli, *Stratum corneum proteases and dry skin conditions*. Cell Tissue Res, 2013. **351**(2): p. 217-35.
39. Proksch, E., et al., *Role of the epidermal barrier in atopic dermatitis*. J Dtsch Dermatol Ges, 2009. **7**(10): p. 899-910.
40. Harding, C.R., et al., *Dry skin, moisturization and corneodesmolysis*. Int J Cosmet Sci, 2000. **22**(1): p. 21-52.
41. Harder, J., J.M. Schroder, and R. Glaser, *The skin surface as antimicrobial barrier: present concepts and future outlooks*. Exp Dermatol, 2013. **22**(1): p. 1-5.
42. Tucker, R. and D. Stewart, *Why people seek advice from community pharmacies about skin problems*. Int J Pharm Pract, 2014.
43. Kang, B.C., et al., *Optimizing EEMCO guidance for the assessment of dry skin (xerosis) for pharmacies*. Skin Res Technol, 2014. **20**(1): p. 87-91.
44. Kleesz, P., R. Darlenski, and J.W. Fluhr, *Full-body skin mapping for six biophysical parameters: baseline values at 16 anatomical sites in 125 human subjects*. Skin Pharmacol Physiol, 2012. **25**(1): p. 25-33.
45. Kottner, J., et al., *Comparison of two in vivo measurements for skin surface topography*. Skin Res Technol, 2013. **19**(2): p. 84-90.
46. Trojahn, C., et al., *Reliability and validity of two in vivo measurements for skin surface topography in aged adults*. Skin Res Technol, 2014.
47. Trojahn, C., et al., *Relation between skin micro-topography, roughness, and skin age*. Skin Res Technol, 2014.
48. Choi, Y.H., et al., *Skin texture aging trend analysis using dermoscopy images*. Skin Res Technol, 2014.
49. Gao, Q., et al., *Automatic measurement of skin textures of the dorsal hand in evaluating skin aging*. Skin Res Technol, 2013. **19**(2): p. 145-51.
50. Pailler-Mattei, C., et al., *In vivo skin biophysical behaviour and surface topography as a function of ageing*. J Mech Behav Biomed Mater, 2013. **28**: p. 474-83.
51. Wolf, J. and S. Hanusova, *Influence of the age on skin relief in man*. Folia Morphol (Praha), 1970. **18**(3): p. 262-81.
52. Hanusova, S. and V. Dolejsi, *[Types of skin surface relief]*. Arch Klin Exp Dermatol, 1958. **208**(1): p. 1-23.
53. Xue, W., W. Han, and Z.S. Zhou, *ADAM33 polymorphisms are associated with asthma and a distinctive palm dermatoglyphic pattern*. Mol Med Rep, 2013. **8**(6): p. 1795-800.
54. Kashibuchi, N., et al., *Three-dimensional analyses of individual corneocytes with atomic force microscope: morphological changes related to age, location and to the pathologic skin conditions*. Skin Res Technol, 2002. **8**(4): p. 203-11.
55. Tagami, H., et al., *Atopic xerosis: employment of noninvasive biophysical instrumentation for the functional analyses of the mildly abnormal stratum corneum and for the efficacy assessment of skin care products*. J Cosmet Dermatol, 2006. **5**(2): p. 140-9.
56. Fartasch, M., T.L. Diepgen, and O.P. Hornstein, *Are hyperlinear palms and dry skin signs of a concomitant autosomal ichthyosis vulgaris in atopic dermatitis?* Acta Derm Venereol Suppl (Stockh), 1989. **144**: p. 143-5.

1.10 Appendix

1.10.1 Abkürzungsverzeichnis

DAC	Deutscher Arzneimittel-Codex
AD	Atopische Dermatitis
ANOVA	One-Way Analysis of Variance
EK	Ethikkommission
ICC	Intraclass-Korrelationskoeffizienten
MW	Mittelwert
NCP	Anzahl geschlossener Polygone
NMF	Natürliche Feuchthaltefaktoren
PB	Pflanzenbasis
PC	Anzahl der Peaks
PRIMOS	Phaseshift Rapid In-vivo Measurement Of Skin
Ra	arithmetischer Mittenrauwert
Rmax	maximale Rautiefe
Rp	Höhe der größten Profilspitze innerhalb der Gesamtstrecke
Rz	arithmetischer Mittelwert der Einzelrautiefen
SCH	Stratum Corneum Hydratation
SCORAD	Scoring Atopic Dermatitis
SD	Standardabweichung
SELS	Surface Evaluation of Living Skin
SEsc	Schuppigkeit
SEsm	Hautglätte
SEr	Hautraugigkeit
SEw	Falten
TEWL	Transepidermaler Wasserverlust

1.10.2 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Studienablauf

Abbildung 2: UVA-Bilder des volaren Unterarms verschiedener Altersgruppen

1.10.3 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Hautfunktionsparameter Baseline-Auswertung

Tabelle 2: Anzahl geschlossener Polygone (NCP)/mm²

2 Anteilserklärung an den erfolgten Publikationen

Marianne Sonja Schario hatte folgenden Anteil an den folgenden Publikationen:

Publikation 1

Schario M, Lünemann L, Stroux A, Reissbauer A, Zuberbier T, Blume-Peytavi U, Garcia Bartels N. Children with dry skin and atopic predisposition: daily use of emollients in a participant-blinded, randomized, prospective trial, *Skin Pharmacology and Physiology*, 2014; 27: 208-216, [Epub 2014 April 3], Impact-Factor: 2.885

Gesamtanteil 85%:

Beteiligung am Studienprotokoll; Durchführung der klinischen Studie; Probandenrekrutierung und -betreuung; Hautphysiologische Messungen und Erfassung der Hautoberflächentopographie; Datenerfassung, -kontrolle, -auswertung und Statistik; Verfassen, Einreichen und Korrektur des Manuskriptes

Publikation 2

Kottner J, **Schario M**, Garcia Bartels N, Pantchechnikowa E, Hillmann K, Blume-Peytavi U. Comparison of two in vivo measurements for skin surface topography, *Skin Research and Technology*, 2013; 19: 84-90, Impact-Factor: 1.409

Gesamtanteil 50%:

Beteiligung an der Idee, Konzept und Design der Studie; Erfassung der Hautoberflächentopographie; Datenerfassung, -kontrolle und -auswertung; Beteiligung an der Manuskripterstellung

Publikation 3

Trojahn C, **Schario M**, Dobos G, Blume-Peytavi U, Kottner J. Reliability and validity of two in vivo measurements for skin surface topography in aged adults, *Skin Research and Technology*, 2014; 0: 1-7, Impact-Factor: 1.409

Gesamtanteil 50%:

Beteiligung an der Idee, Konzept und Design der Studie; Erfassung der Hautoberflächentopographie; Datenerfassung, -kontrolle und -auswertung; Beteiligung an der Manuskripterstellung

Publikation 4

Trojahn C, Dobos G, **Schario M**, Ludriksone L, Blume-Peytavi U, Kottner J. Relation between skin micro-topography, roughness, and skin age, Skin Research and Technology, 2014; 0: 1-7, Impact-Factor: 1.409

Gesamtanteil 30%:

Beteiligung an der Idee, Konzept und Design der Studie; Datenauswertung; Beteiligung an der Manuskripterstellung

Unterschrift, Datum und Stempel des betreuenden Hochschullehrers/der betreuenden Hochschullehrerin

Unterschrift des Doktoranden/der Doktorandin

3 Liste der ausgewählten Publikationen

Schario et al. Children with dry skin and atopic predisposition: daily use of emollients in a participant-blinded, randomized, prospective trial, *Skin Pharmacology and Physiology*, 2014; 27: 208-216 DOI: 10.1159/000360546

<http://dx.doi.org/10.1159/000360546>

Impact-Factor: 2.885

Kottner et al. Comparison of two in vivo measurements for skin surface topography, *Skin Research and Technology*, 2013; 19: 84-90 DOI: 10.1111/srt.12009

<http://dx.doi.org/10.1111/srt.12009>

Impact-Factor: 1.409

Trojahn et al. Reliability and validity of two in vivo measurements for skin surface topography in aged adults, *Skin Research and Technology*, 2014; 0: 1-7 DOI: 10.1111/srt.12156

<http://dx.doi.org/10.1111/srt.12156>

Impact-Factor: 1.409

Trojahn et al. Relation between skin micro-topography, roughness, and skin age, *Skin Research and Technology*, 2014; 0: 1-7 DOI: 10.1111/srt.12158

<http://dx.doi.org/10.1111/srt.12158>

Impact-Factor: 1.409

4 Lebenslauf

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

5 Publikationsliste

Originalarbeiten (peer-reviewed)

Schario M, Lünemann L, Stroux A, Reissauer A, Zuberbier T, Blume-Peytavi U, Garica Bartels N. Children with dry skin and atopic predisposition: daily use of emollients in a participant-blinded, randomized, prospective trial. *Skin Pharmacology and Physiology* 2014; 27: 208-216

Kottner J, **Schario M**, Garcia Bartels N, Pantchechnikova E, Hillmann K, Blume-Peytavi U. Comparison of two in vivo measurements for skin surface topography. *Skin Research and Technology* 2013; 19: 84-90

Trojahn C, **Schario M**, G. Dobos, Blume-Peytavi U, Kottner J. Reliability and validity of two in vivo measurements for skin surface topography in aged adults. *Skin Research and Technology* 2014; 0: 1-7

Trojahn C, Dobos G, **Schario M**, Ludriksone L, Blume-Peytavi U, Kottner J. Relation between skin micro-topography, roughness, and skin age. *Skin Research and Technology* 2014; 0: 1-7

Abstract

Lünemann L, Ludriksone L, **Schario M**, Stroux A, Blume-Peytavi U, Garica Bartels N. Wirkung von Hautpflege auf die Barrierefunktion von Säuglingen mit trockener Haut und atopischer Prädisposition. Poster, Deutscher Kongress für Perinatale Medizin 2013. *Z Geburtshilfe Neonatol* 2013; 217 - Po11_2.

6 Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Marianne Sonja Schario, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Kinder mit trockener Haut und atopischer Prädisposition: Hautbarriere, Hautpflegeregime und Reliabilität und Validität von Rauheits- und Hautoberflächenparametern verschiedener Messverfahren“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -www.icmje.org) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an den ausgewählten Publikationen entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Betreuer/in, angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift

7 Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich herzlich bei folgenden Menschen bedanken:

Prof. Dr. med. Ulrike Blume-Peytavi danke ich für das entgegengebrachte Vertrauen und die Möglichkeit, mein Dissertationsprojekt zu realisieren, sowie für ihre fachliche Unterstützung und ihr Engagement.

PD Dr. med. Natalie Garcia Bartels danke ich für die fachliche Unterstützung und Betreuung beim wissenschaftlichen Schreiben.

PD Dr. rer. cur. Jan Kottner danke ich für den wissenschaftlichen Austausch und den Impuls, noch tiefer in die Wissenschaft und Forschung einzutauchen.

Dr. med. Kathrin Hillmann und Lena Lünemann danke ich für die ärztliche Begleitung während der klinischen Phase und Andrea Stroux für die Unterstützung bei statistischen Fragen.

Frau Dr. Sabine Fimmel und meinen Mitdoktoranden Andrea Lichterfeld, Carina Trojahn, Vera Kanti und Gabor Dobos danke ich für die hilfreichen Impulse im wissenschaftlichen Austausch.

Weiterhin danke ich allen Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern des CRC, die ich wegen der Vielzahl hier nicht alle aufführen kann, für Ihre vielfältige Hilfe.

Uwe Simon danke ich insbesondere für seine beratende Unterstützung, Motivation und die Ermutigung, dieses Dissertationsprojekt zu beginnen.

Diese Arbeit widme ich meinem Vater Hans Josef „Sepp“ Schario.