

**STRESS UND ATOPIE:
EINE PSYCHO-NEURO-IMMUNOLOGISCHE UNTERSUCHUNG ZUR ROLLE VON
PSYCHISCHER BELASTUNG UND NEURO-IMMUNER INTERAKTION IM
KRANKHEITSGESCHEHEN AN PATIENTEN MIT NEURODERMITIS IM
VERGLEICH ZU HAUTGESUNDEN PROBANDEN**

Gliederung:

1	<u>EINLEITUNG</u>	7
1.1	Atopische Dermatitis	7
1.1.1	Definition: chronisch rezidivierende ekzematöse Hauterkrankung	7
1.1.2	Epidemiologie und genetischer Hintergrund	8
1.1.3	Erscheinungsformen der AD und klinisches Bild	8
1.1.3.1	Exsudatives Säuglingsekzem als Milchschorf am Kopf beginnend	9
1.1.3.2	Entzündliche Veränderungen im Kindes- und Jugendalter oft als Beugeekzem	9
1.1.3.3	Persistenz beim Erwachsenen: lichenifiziertes Ekzem - Prurigoknötchen	9
1.1.3.4	Gemeinsame Klinik: schwer zu durchbrechender Itch-Scratch cycle	10
1.2	Verschiedene Hypothesen möglicher Pathomechanismen der AD	10
1.3	Wesentlicher Stresseinfluß auf neuroimmunologische Pathologie bei AD und Hautgesunden	13
1.3.1	Aktivierung der Hypothalamus-Hypophysenachse durch Cortisol und Stress	13
1.3.2	Substanz P als wichtiger Stressmediator, verantwortlich für Juckreiz bei AD?	15
1.3.3	Neurotrophine sind wichtige Mediatoren zwischen Immun-und Nervensystem	16
1.3.3.1	Generelle NGF-Erhöhung (Nerve Growth Factor) unter Stress, bei AD möglicherweise stressunabhängig signifikant verändert	16
1.3.3.2	BDNF (Brain-derived neurotrophic factor) signifikant bei AD erhöht, unter Stress stärkerer Anstieg bei Hautgesunden als bei AD	17
1.3.4	Pathophysiologische Immunantwort der Zytokine bei AD: IL-4-Erhöhung bei akuter (TH2) und IFN- γ -Erhöhung bei chronischer AD (TH1)	18
1.4	Definition des Stresses und Zusammenhang mit Atopischer Dermatitis	20
1.4.1	Allgemeine Stressdefinitionen: Reaktion eines Organismus auf Reizereignisse	20
1.4.2	Signifikante Haut- und Immunveränderungen unter verschiedenen Stressmodalitäten und verminderter psychischer Gesundheit bei AD	21
1.4.3	Gestörte Reaktion auf akuten und chronischen Stress bei AD	22

1.5	Therapie der AD: bisher nur symptomatische und keine kausale Therapie möglich	22
2	<u>STAND DER FORSCHUNG</u>	<u>25</u>
2.1	Untersuchungen neuroimmunologischer Parameter in Zusammenhang mit Hautveränderungen bei AD	25
2.2	Untersuchungen zu Zusammenhängen von AD und Psyche	26
2.2.1	Zusammenhang vom chronischem Stress, gemessen als stressreiche Lebensereignisse, und AD: in der Literatur widersprüchliche Diskussion	26
2.2.2	Akuter Stress, gemessen als Stressfaktoren des täglichen Lebens: scheinbarer direkter Zusammenhang mit AD	27
2.2.3	Lebensqualität der Atopiker signifikant vermindert	28
2.2.4	Möglicherweise gestörtes Coping-Verhalten bei Atopikern	29
2.2.5	Nachgewiesener Zusammenhang von AD und vermehrter Angst sowie Depression	29
2.3	Studien über Zusammenhang von AD mit unterschiedlichen neuroimmunologischen Parametern und Psyche	31
3	<u>HERLEITUNG DER FRAGESTELLUNG MIT 3 WESENTLICHEN FRAGEN</u>	<u>33</u>
4	<u>MATERIAL UND METHODIK</u>	<u>34</u>
4.1	Rekrutierung der Probanden	34
4.2	Ausschlusskriterien nach Begleiterkrankungen	34
4.3	Studienaufbau	35
4.3.1	Systematische Anordnung	35
4.3.2	Untersuchungsablauf: Anamnese, Hautuntersuchung, Blutentnahme, psychometrische Fragebögen	35
4.3.2.1	Bestimmung des Hautwertes mittels des „SCORAD“	36
4.3.2.2	Verwertung der Blutproben	37
4.3.2.2.1	Probenvorbereitung des Serumblutes	37
4.3.2.2.2	Heparinisiertes Blut bzw. Durchflusszytometrie (Immunzytometrie)	39
4.3.2.3	Psychometrische Erhebung	41
4.3.2.3.1	Die „Impact of Event Scale“	41
4.3.2.3.2	Der „Perceived Stress Questionnaire“	41
4.3.2.3.3	Der „Daily Hassels and Uplifts“- Fragebogen	42
4.3.2.3.4	Der „COPE“-Fragebogen	42
4.3.2.3.5	Der „Dermatologische Lebensqualitäts-Index“	42

4.3.2.3.6 Die "Hospital Anxiety and Depression Scale"	43
4.4 Statistische Methoden	43
4.4.1 Gruppenbildung	44
4.4.2 Bildung von neuroimmunologischen und psychometrischen Summenscores	45
4.4.2.1 Neuroimmunologische Summenscores	45
4.4.2.2 Psychometrische Summenscores	46
4.4.3 TH1/TH2 Ratio	47
<u>5 STUDIENERGEBNISSE</u>	48
5.1 Hautbefundergebnisse unterteilt nach Krankheitsstärke, Geschlecht und Tageszeit	48
5.2 Ergebnisse der Laboruntersuchungen	50
5.2.1 Cortisol: Signifikant erniedrigt bei schwerer Atopie im Vergleich zur Kontrollgruppe abhängig von der Tageszeit	50
5.2.2 Erniedrigte Substanz P-Werte bei Atopikern in Abhängigkeit vom Schweregrad	52
5.2.3 Nerve Growth Factor: Bei Atopikern erhöht	54
5.2.4 Brain-derived neurotrophic factor: Bei AD signifikant erhöht	56
5.2.5 Neuroimmunologische Summenscores: Atopiker zeigen erhöhte Summenwerte	58
5.2.6 Zytokine: signifikante IFN- γ -Erniedrigung bei AD, IL-4 erniedrigt	60
5.2.7 TH1/TH2 Score: keine signifikanten Unterschiede zwischen AD und Hautgesunden	62
5.3 Ergebnisse der psychometrischen Fragebögen	63
5.3.1 Impact of Event Scale: Vermehrte Belastung durch traumatisches Ereignis bei AD	63
5.3.2 Perceived Stress Questionnaire: signifikant vermehrte Anspannung und verminderte Freude bei AD	64
5.3.3 Daily Hassels- and Uplifts-Fragebogen: Abnahme der positiven Ereignisse mit Zunahme des Schweregrads der AD	66
5.3.4 COPE-Fragebogen: Verminderte "Focus on Positive"-Werte bei AD sowie generelle Abnahme des Copings mit Zunahme des Schweregrads der AD	68
5.3.5 Dermatologischer Lebensqualitäts-Index: Hochsignifikant verminderte Lebensqualität bei Atopikern	69
5.3.6 Hospital Anxiety and Depression Scale	71
5.3.6.1 Angst: signifikant erhöht bei AD, dabei Abnahme mit Schweregraderhöhung	71
5.3.6.2 Depression: signifikant erhöht bei AD, dabei Zunahme mit Schweregraderhöhung	71
5.3.7 Psychologische Summenscores: Besonders erhöhte Werte im Zusammenhang mit DLQI, Angst und Depression bei AD	73
5.4 Korrelationen	74
5.4.1 Korrelationen neuroimmunologischer Parameter untereinander und mit dem Hautwert: Cortisol korreliert signifikant positiv mit BDNF und signifikant negativ mit dem Hautwert	75

5.4.2	Korrelationen psychologischer Parameter mit dem Hautwert: Abnahme der Lebensqualität und Depression korrelieren signifikant positiv mit dem Hautwert	77
5.4.3	Korrelationen psychologischer und neuroimmunologischer Parameter	77
5.4.3.1	Die Impact of Event Scale: je größer die Angst und der subakute Stress, desto größer die Belastung durch traumatische Lebensereignisse bei AD	77
5.4.3.2	Der Percieved Stress Questionnaire: Je höher der tägliche Stress, je schwerer Angst und Depression, desto größer der subakute Stress bei AD	78
5.4.3.3	Der Daily Hassels and Uplifts-Fragebogen: Je höher die täglichen negativen Ereignisse, desto höher die Angst und Depression bei AD	80
5.4.3.4	Der COPE-Fragebogen: Signifikant negative Korrelation zwischen Einschränkung der Lebensqualität und „Focus on Positive“ bei AD	81
5.4.3.5	Der Dermatologische Lebensqualitätsindex: Je höher die Anforderungen, desto geringer die Lebensqualität der Atopiker	82
5.4.3.6	Die Hospital Anxiety and Depression Scale: je größer Angst und Depression, desto größer Sorge, Anspannung und desto geringer die Freude bei AD	82
6	<u>DISKUSSION</u>	<u>84</u>
6.1	Beantwortung der ersten Frage: Laborchemische Veränderungen bei AD	84
6.1.1	Der Cortisolspiegel sinkt mit Zunahme des Schweregrads der AD	84
6.1.2	SP-Veränderungen besonders bei akuter AD im Vergleich zu Hautgesunden	86
6.1.3	Die Rolle des NGF als möglicher Komediator beim TH1/TH2-Switch bei AD	87
6.1.4	Signifikante Erhöhung des BDNF proportional zur Schwere der AD	88
6.1.5	Bedeutung der Summenscores: Mögliche Verstärkung der Cortisolwirkung durch SP	91
6.1.6	Zytokine: signifikante Abnahme der IFN- γ -Werte proportional zur Schwere der AD; signifikant positive Korrelation zwischen IFN- γ und Cortisol	91
6.2	Beantwortung der zweiten Frage: Mögliche Störung der internen Stresswahrnehmung der Atopiker	95
6.3	Enge Zusammenhänge zwischen Belastungs- und immunologischen Parametern	101
6.4	Ein neuroimmunologisches Stressprofil der untersuchten Atopiker ist anzunehmen	103
6.5	Beantwortung der dritten Frage: Das vermutete Stressprofil bei AD ändert sich in Abhängigkeit vom Schweregrad der Erkrankung	104
6.5.1	Mittelschwere AD: Fokussierung des Lebens auf die Atopie mit massivem Coping	105
6.5.2	Schwere AD: gekennzeichnet durch geringes Coping, Resignation und Depression	106
7	<u>ZUSAMMENFASSUNG</u>	<u>109</u>

<u>8</u>	<u>LITERATURVERZEICHNIS</u>	<u>111</u>
<u>9</u>	<u>ABBILDUNGSVERZEICHNIS</u>	<u>119</u>
<u>10</u>	<u>TABELLENVERZEICHNIS</u>	<u>119</u>
<u>11</u>	<u>GRAPHENVERZEICHNIS</u>	<u>122</u>
<u>12</u>	<u>FORMELVERZEICHNIS</u>	<u>122</u>
<u>13</u>	<u>DANKSAGUNG</u>	<u>123</u>
<u>14</u>	<u>LEBENS LAUF</u>	<u>124</u>
<u>15</u>	<u>ERKLÄRUNG AN EIDES STATT</u>	<u>125</u>

Abkürzungen

ACTH	Adrenocorticotropes Hormon
AD	Atopische Dermatitis
AK	Antikörper
BDNF	Brain derived neurotrophic factor
CRH	Corticotropin-Releasing Hormon
DHUS	Daily Hassels and Uplifts
DLQI	Dermatologischer Lebensqualitäts-Index
ELISA	Enzyme-linked immunosorbent assay
HADS	Hospital Anxiety and Depression Scale
HPA	Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse
IES	Impact of Event Scale
IL	Interleukin
INF	Interferon
K	Kontrollprobanden
LZ	Langerhanszellen
M	Mittelwert
N	Nachmittags
MWU	Mann-Whitney-U Test
N	Anzahl der Probanden
NGF	Nerve growth factor
P	Signifikanz
PCR	Polymerase-Chain-Reaction
PSQ	Perceived Stress Questionnaire
R	Korrelation
RT	Raumtemperatur
SCORAD	Severity Scoring of AD Index
SD	Standardabweichung
SP	Substanz P (substance P)
TNF	Tumor Nekrose Faktor
V	Vormittags

1 EINLEITUNG

1.1 Atopische Dermatitis

1.1.1 Definition: chronisch rezidivierende ekzematöse Hauterkrankung

Das atopische Ekzem (syn. Neurodermitis, endogenes Ekzem, atopische Dermatitis, AD) ist definiert als chronische oder chronisch-rezidivierende ekzematöse Hauterkrankung. Es gehört mit dem allergischen Asthma bronchiale, der allergischen Rhinitis und der allergischen Konjunktivitis zum atopischen Formenkreis. Atopie (von gr. *ατοπος* = ungewöhnlich, auffallend, sonderbar, am falschen Ort) ist „die vererbare Neigung zur Entwicklung von Allergien der Haut und Schleimhäute gegen Umweltstoffe meist verbunden mit IgE-Antikörperbildung“ [1]. Für den Krankheitsverlauf spielen neben genetischer Disposition zahlreiche endo- und exogene Faktoren eine Rolle [2]. AD manifestiert sich zu 90% im Kindesalter, wobei 60% im ersten, als so genannter Milchschorf an Kopf und Streckseiten der Extremitäten, und weitere 30% bis zum vierten Lebensjahr auftreten. Bei Erwachsenen sind besonders die Beugeseiten der Ellenbogen- und Kniegelenke, sowie Hände betroffen. Massiver Juckreiz, besonders nachts, ist das Hauptsymptom. Lichenifizierte, exkorierte, schuppige, nässende und krustig bedeckte Ekzeme treten auf. Hospitalisierungen mit Abwesenheit in Schule und Beruf sind die Folgen [3, 4].

Abbildung 1: Klinisches Bild eines erwachsenen Patienten mit Atopischer Dermatitis (Charité 2006):



1.1.2 Epidemiologie und genetischer Hintergrund

In Deutschland sind etwa 6 Millionen Menschen an Neurodermitis erkrankt. Die Prävalenz bei Kindern bis zum Schulalter liegt statistisch gesehen bei 10-20% und bei Erwachsenen bei 1-3% mit massiv steigender Tendenz [2, 5]. Der Inzidenzgipfel findet sich in den ersten beiden Lebensjahren. Bei 70-90% der Patienten wird die Erstdiagnose bis zum fünften Lebensjahr gestellt [4]. Es sind geringfügig mehr Jungen betroffen als Mädchen [6]. Bei einem Großteil der Erkrankten kommt es in der Pubertät zu Genesung. Bei Erkrankungsbeginn im Schulalter ist eine vermehrte Persistenz der Krankheit ins Erwachsenenalter zu beobachten. Nach dem 30. Lebensjahr nimmt die Intensität der Krankheit meistens ab, die Trockenheit der Haut bleibt jedoch konstant bestehen [7].

Es besteht eine genetische Disposition: Ist ein Elternteil betroffen, erkrankt das Kind mit einer Wahrscheinlichkeit von 30%, sind beide betroffen, liegt die Wahrscheinlichkeit zwischen 60-80% [2]. AD vom IgE-vermittelten Typ, die so genannte extrinsische AD, tritt bei diesen Patienten signifikant häufiger auf [8]. Es wird davon ausgegangen, dass das Gen für die Prävalenz zur Erkrankung häufiger von der Mutter als vom Vater übertragen wird, da in Zwillingsstudien festgestellt wurde, dass bei Atopischer Dermatitis eines Elternteils in 63% der Fälle die Mütter und in 37% der Fälle die Väter betroffen waren [9]. In 30% der Fälle tritt im Laufe des Lebens eine weitere atopische Erkrankung auf, die vor allem durch frühe Sensibilisierung gegen nutritive sowie aerogene Allergene getriggert wird [2]. Bei 20% der Patienten sind jedoch weder Familien- noch die Eigenanamnese bezüglich anderer atopischer Erkrankungen positiv [7, 10].

AD findet sich häufiger in kalten, trockenen Regionen als in tropischen Gegenden mit höherer Luftfeuchtigkeit. Die Krankheit unterliegt jahreszeitlichen Schwankungen meist mit einer Verschlimmerung in den Wintermonaten und eine Besserung im Frühjahr bzw. Sommer. Die Umgebung der Patienten spielt eine wesentliche Rolle auf die Exazerbation der Neurodermitis. Psychische Belastungen sowie Stress, Umwelteinflüsse und Nahrungsmittel gelten als wichtige Triggerfaktoren [2, 11, 12]. So wird zum Beispiel bei Kindern, die in der Großstadt bzw. in der Nähe von Industriegebieten aufwachsen, eine vermehrte Inzidenz beobachtet, wohingegen eine kinderreiche Familie oder eine junge Mutter eher als protektive Faktoren gelten [8].

1.1.3 Erscheinungsformen der AD und klinisches Bild

Auf Grund des sehr variablen Erscheinungsbildes der Neurodermitis werden je nach Alter der Patienten verschiedene Stadien unterschieden [2, 13]:

1.1.3.1 Exsudatives Säuglingsekzem als Milchschorf am Kopf beginnend

Bei Säuglingen findet sich meist ab dem dritten Monat ein Ekzem, das im Erscheinungsbild an verbrannte Milch erinnert (im Volksmund Gneis genannt), auch bekannt als Milchschorf. Papulovesikulöse Effloreszenzen treten besonders an Stirn und Kopfhaut auf. Das Ekzem zeigt einen exsudativen Charakter. Juckreiz führt zu massiven Kratzspuren, die als meist scharf begrenzte entzündlich nässende oder entzündlich krustöse symmetrische Hauterscheinungen auftreten. Das Ekzem kann sich bis auf Rumpf und Extremitäten ausbreiten [7]. Das Säuglingsekzem kann chronisch persistent oder chronisch rezidivierend verlaufen: Eine Spontanremission kann in jedem Alter beobachtet werden und tritt in 50% der Fälle auf [2]; oft besteht sie jedoch mindestens bis zum zweiten Lebensjahr [14].

1.1.3.2 Entzündliche Veränderungen im Kindes- und Jugendalter oft als Beugeekzem

In das exsudative Ekzem infiltrieren im Kindesalter (bis 12 Jahre) zunehmend Entzündungszellen [7]. Es entsteht eine meist subakut-chronische ekzematöse Dermatitis, die zu unscharf begrenzten entzündlichen Rötungen, Papeln, Exkorationen mit Verkrustungen und diesen Lebensabschnitt typischen Lichenifikationen [4] führt. Die übrige Haut zeigt starke Trockenheit und feine Schuppung. Vornehmlich sind die Beugeseiten der großen Gelenke (Ekzema flexurarum oder Beugeneckzem [15]), aber auch Hand- und Fußrücken, Thorax, Schultern und Nacken betroffen.

1.1.3.3 Persistenz beim Erwachsenen: lichenifiziertes Ekzem - Prurigoknötchen

In 30-40% der Fälle kann AD in das Erwachsenenalter persistieren oder als Spätmanifestation auftreten. Es entwickelt sich ein chronisch lichenifiziertes Ekzem mit Prurigoknötchen und Papeln, die die Patienten zerkratzen. Als „nummuläres atopisches Ekzem“ wird bezeichnet, wenn die runden trockenen Flecken nur vereinzelt auftreten [4]. Die Prädilektionsstellen sind wie im Kindes- und Jugendalter. Zusätzlich sind Stirn, Augenlider und Nacken betroffen. Ferner können im oberen Brustbereich, an Schultergürtel, an den großen Gelenkbeugen und an den Handrücken Ekzeme auftreten. Am Rumpf treten sie eher flächenhaft und von Entzündung infiltriert auf. Dort tendieren sie zu Konfluenz. Es kann zu einer sekundären Hyperpigmentierung kommen [7].

1.1.3.4 Gemeinsame Klink: schwer zu durchbrechender Itch-Scratch cycle

Massive nächtliche Juckreizkrisen sind typische Symptome der AD. Durch das resultierende symmetrische Kratzen an den juckenden Entzündungsherden, kommt es zu weiteren Exkoriationen, die akute Schübe begünstigen. Durch dieses Juck-Kratzverhalten der Patienten entsteht ein nur schwer durchbrechbarer Circulus vitiosus, der so genannte Itch-Scratch cycle. Es kommt zu einer herabgesetzten Juckreizschwelle. An den Fingern sind typische Veränderungen in Form von Glanznägeln zu erkennen. Diese kommen durch ständiges Scheuern der Finger, die auf diese Weise poliert werden, zustande [16]. Weitere klinische Zeichen, so genannte „Atopie-Stigmata“ [2, 4], können eine Vertiefung der Handlinien (hyperlineäre Palmae), eine gedoppelte Lidfalte (Dennie-Morgan-Falten), die Lichtung der seitlichen Augenbrauen (Hertoghe-Zeichen) oder eine vermehrte Fältelung der Lippen (Pseudo-Parrot-Furchen) sein. Besonders im Winter kann sich eine Cheilitis sicca, das so genannte Lippenleckekezem entwickeln, das durch ständiges Lecken der Lippen getriggert wird. Vegetative Störungen führen zu dem für den Kliniker diagnostisch relevanten weißen Dermographismus der Haut, der durch eine endogene Blockade der β -Rezeptoren (nach der Szentivanyi-Hypothese) ausgelöst wird [4, 13].

Die Ausbildung der Erythrodermie, der maximalen Erscheinung der Neurodermitis, bei welcher die gesamte Haut betroffen ist, kann sich in jedem Alter entwickeln [2, 7]. Ferner können das lichenifizierte atopische Vulvaekzem [15], eine dermatopathische Lymphadenopathie oder Superinfektionen (Impetiginisationen) durch die gestörte Barrierefunktion der Haut [7] auftreten. Als potentiell lebensbedrohlich gelten das Eczema herpeticatum oder die Erythrodermia exfoliativa [2, 14].

1.2 Verschiedene Hypothesen möglicher Pathomechanismen der AD

Die Pathogenese der AD ist bisher nicht vollständig geklärt. Eine Kombination genetischer und immunologischer Dysfunktionen, pharmakologischer Faktoren und Einflüssen der Umwelt wird vermutet [2, 5, 8, 16, 17].

Im Folgenden werden die wichtigsten Pathomechanismen diskutiert, die bisher in der Literatur definiert wurden:

1. Eine biochemische Ursache für die Entstehung der atopischen Dermatitis könnte die durch genetische Dysregulation getriggerte verminderte Funktion der epidermalen Hautbarriere sein [2], bei welcher im dünneren Stratum Corneum eine vermehrte Keratinozytenzahl vorliegt. Erhöhte Durchlässigkeit für pathogene Keime ist ebenso wie transepidermaler Wasserverlust,

Hautexsikkose und Funktionsverlust die Folge. Durch Juckreiz werden Keratinozyten angeregt, proinflammatorische Zytokine wie Interleukin-4 (IL-4) oder den Tumor Nekrose Faktor- α (TNF- α) sowie den zu den Neurotrophinen gehörenden Nerve growth factor (NGF) und das Neuropeptid Substanz P (SP) zu produzieren [18]. Über die verminderte Barriere und durch die, bei den Atopikern typischerweise herabgesetzte zelluläre und humorale Immunität, bewirken eingedrungene Toxine eine Zytokinfreisetzung und führen zu Entzündung [7].

2. Ein weiterer pathogenetischer Ansatz liegt in der Störung der humoralen Immunität. Durch frühen Erstkontakt mit Allergenen kommt es zu Sensibilisierung der Patienten und getriggert durch genetische Disposition zu einer überschießenden Produktion von IgE-Antikörpern und deren hochaffinen Rezeptoren (Fc ϵ R1), die auf Langerhanszellen, Mastzellen, Basophilen exprimiert werden [4]. Bei Zweitkontakt der Haut mit dem Allergen induziert eine IgE-vermittelte allergische Reaktion vom Soforttyp (Typ I nach Coombs und Gell). Die Bindung von Antigenen mit IgE-Antikörpern führt zu Komplexbildung. Die Komplexe lösen durch Bindung an Fc ϵ R1 auf der Oberfläche der Langerhanszellen die Zellaktivierung und Freisetzung von Histamin und anderen Entzündungsmediatoren aus, die zu einer plötzlichen Ekzemauslösung bzw. -verschlechterung führen. [2, 4, 8]. Dies erklärt die vermehrt beobachtete Verbindung zu Hausstaubmilbensenibilisierung und Pollinosis durch vermehrten Allergenkontakt, der ebenfalls den Krankheitszustand verschlimmert [4]. Es kommt zudem durch die IgE-vermittelte Entzündung zu Eosinophilie im Blut der Patienten, wobei das eosinophile kationische Protein als Marker für die Krankheitsaktivität verwendet wird. Ferner führt ein verminderter Abbau der eosinophilen Granulozyten zu Persistenz der AD [2, 4].

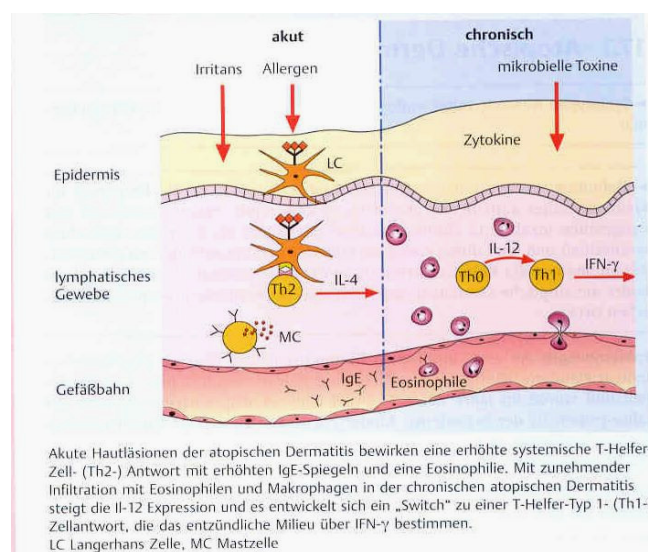
Bos et al. halten die vermehrte IgE-Produktion für den Hauptpathomechanismus des atopischen Ekzems [19]. Hanifin und Chan hingegen stufen die Rolle von IgE eher als untergeordnet ein, da 20% der Atopiker keine erhöhten Serum-IgE-Werte aufweisen [20]. Ferner sind Polymorphismen des IgE-Rezeptors (sowie von IL-4 und IL-13 und deren Rezeptoren) genetisch nachweisbar. Sie befinden sich auf den Genloci der Chromosomen 1q21, 3q21, 17q25 und 20p [7]. Dadurch bewirken die für den Hautgesunden unschädlichen Stoffe wie Pollen oder Nahrungsbestandteile, dass das Immunsystem der Neurodermitiker mit einer akuten Entzündung reagiert.

3. Eine weitere Hypothese in der Entstehung der AD geht davon aus, dass es durch die Histaminfreisetzung zu einer vermehrten Permeabilität der Kapillaren kommt. Extravasation von Plasma und Vasodilatation sind die Folgen. Afferente Axone werden stimuliert, die mit Neuropeptisausschüttung, zum Beispiel von Substanz P, reagieren. SP stimuliert vermehrt Mastzelldegranulation und eine weitere Histaminfreisetzung. Diese führt zu einer gesteigerten

Bildung von SP-produzierenden Nervenfasern. Dieser *Circulus Vitosus*, gilt als eine Ursache für das, sich langsam ausbreitende Erythem und den quälenden Juckreiz [21]. Dennoch sind bei verschiedenen Autoren Widersprüche zu finden, ob es zu einer Zunahme oder Abnahme der Mastzell-Nervenfasern-Kontakte kommt [22-25].

4. Es wird angenommen, dass das TH1/TH2 Gleichgewicht gestört ist [4]: Die TH1-Antwort ist assoziiert mit einer Entzündungsreaktion vom verzögerten Typ (Typ IV nach Coombs und Gell) und findet sich z.B. beim allergischen Kontaktekzem: Antigene werden von Langerhanszellen in der Epidermis aufgenommen und abgebaut (prozessiert), um dann zusammen mit MHC-Molekülen der Klasse II an der Zelloberfläche präsentiert zu werden. Nach Migration in regionale Lymphknoten werden über MHC-II die naiven Th0-Lymphozyten zur Produktion von T-Helferzellen, den TH1-Lymphozyten, aktiviert [2]. Die TH2-Antwort hingegen ist mit der IgE-vermittelten Reaktion vom Soforttyp (siehe oben) assoziiert. Es findet sich bei AD eine Kombination beider Typen, man spricht von einem 2-Phasen Modell [4]: Als mögliches Bindeglied könnten hochaffine FcεR1 der Langerhanszellen angesehen werden [2]. Nach Allergenkontakt entwickelt sich die akute AD vermittelt durch TH2-Antwort mit erhöhten IgE-Antikörpern und Eosinophilie [8]. Die Chronifizierung der Neurodermitis wird durch die zunehmende Infiltration von Eosinophilen und Makrophagen in die Haut getriggert, wodurch vermehrt IL-12 freigesetzt wird, das wiederum zu einer vermehrten TH1-Lymphozytenaktivierung führt. Durch die massive TH2-Lymphozyteninfiltration in die Haut wird somit die TH1-Antwort getriggert und es kommt zu einem Switch des TH1/TH2 Gleichgewichts in Richtung TH1 [4, 26]. Die untenstehende Abbildung zeigt die mögliche Entstehung des TH1/TH2 Ungleichgewichts:

Abbildung 2: Der mögliche Pathomechanismus des TH1/TH2 Switch nach Jung und Moll [4]:



5. Die „Hygiene-Hypothese“ hingegen besagt, dass eine Infektion im frühen Kindesalter ein Übergewicht der TH1-Immunantwort bewirkt. Bei atopisch prädestinierten Personen besteht ein Ungleichgewicht der TH1/TH2 Balance, mit Verschiebung in Richtung von TH2. Zu starke Hygiene in der Umgebung der Kinder könnten Prädisponierung für Erkrankungen des atopischen Formenkreises sein [8].

1.3 Wesentlicher Stresseinfluß auf neuroimmunologische Pathologie bei AD und Hautgesunden

Seit einigen Jahren wird in der Literatur eine enge Beziehung zwischen der Exazerbation der Atopischen Dermatitis, dem Immunsystem, dem Neuroendokrinum und Stress beschrieben [25, 27-29]. Es wird von einer sehr engen netzwerkartigen Verbindung von zentralem Nervensystem (ZNS), dem endokrinen System und dem Immunsystem gesprochen [5, 30]. Neben der Rolle der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse (HPA-Achse) und der verminderten Freisetzung von Cortisol wurde in letzter Zeit besonders auf das Neuropeptid Substanz P (SP) sowie die Neurotrophine Nerve Growth Factor (NGF) und Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) eingegangen [31-35]. Sie werden nicht nur direkt in der Haut zum Beispiel von Keratinozyten synthetisiert, sondern auch durch zentrale Stimuli, wie den Stress, über Nervenfasern in die Haut transportiert [36]. Ferner scheinen sie an dem Switch der Immunantwort von TH2 zu TH1 beteiligt zu sein, der möglicherweise durch chronischen Stress getriggert wird [37, 38]. Es wird außerdem postuliert, dass es unter Stress zu einem Anstieg von Cortisol, SP, NGF und BDNF kommt, wobei die Höhe des Anstiegs von BDNF und Cortisol im Vergleich zu Hautgesunden geringer zu sein scheint (siehe unten). Es wird im Folgenden im Detail auf die einzelnen Faktoren eingegangen:

1.3.1 Aktivierung der Hypothalamus-Hypophysenachse durch Cortisol und Stress

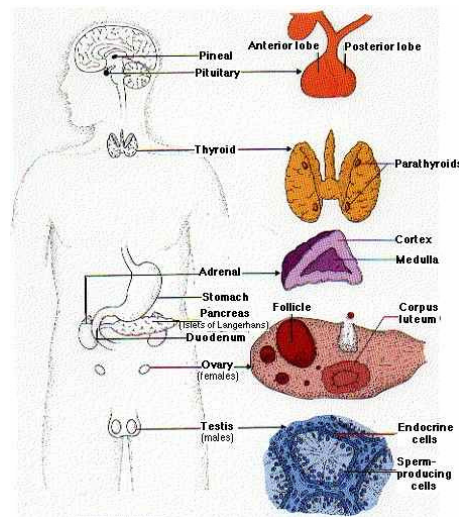
Stress führt bei jedem Menschen zu einer verschieden starken Cortisol-Ausschüttung [39]. Das Hormon Cortisol wird in der Zona fasciculata der Nebennierenrinde aus Cholesterin gebildet und gehört zur Gruppe der Glucocorticoide. Durch Stress wird beim Gesunden die Freisetzung über das Corticotropin-Releasing Hormon (CRH) aus dem Hypothalamus und über das adrenocorticotrope Hormon (ACTH) aus dem Hypophysenvorderlappen stimuliert. Ein circadianer Rhythmus bestimmt die Ausschüttung. Der Tiefstwert des Blutcortisolspiegels wird um Mitternacht, der Höchstwert zwischen sechs und acht Uhr morgens gemessen. 70 % der

Tagesdosis werden in den frühen Morgenstunden ausgeschüttet. Ein Absinken des Cortisolspiegels sowie akuter Stress führen reflektorisch zu einer Aktivierung der Hypothalamus-Hypophysen-Achse („hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis“, HPA-Achse), es werden vermehrt CRH und ACTH frei und stimulieren die Cortisolproduktion (feedback-Regulation). Eine Erhöhung des Spiegels führt physiologisch zur Hemmung der HPA-Achse. Cortisol ist im Blut zu 75% an Transkortin, zu 15% an Albumin gebunden und liegt zu 10% frei vor. Das katabole Hormon Cortisol fördert die Glukoneogenese und ist somit Gegenspieler des Insulins. Auf den Fettstoffwechsel wirkt es lipolytisch, es kommt zu Hyperlipidämie im Blut und Umverteilung des Fettreservoirs. Es fördert die Leukozytenaktivierung, vermindert die Aktivität der B- und T-Zelllymphozyten. Es hat dadurch einen immunsuppressiven Charakter und besitzt daneben einen entzündungshemmenden und antidiuretischen Effekt [40].

Ob sich bei Atopikern signifikant niedrigere Serum Cortisol-Level im Vergleich zu Gesunden finden lassen, ist umstritten [41-43]. Es ist unklar, ob die besonders bei schwerer Atopie niedrigeren Werte im Vergleich zu Hautgesunden auf eine verminderte HPA-Antwort oder auf Therapie mit Corticosteroiden zurückzuführen sind. Unter akutem Stress sowie unter CRH-Stimulation bei Atopikern wurde eine verminderte Cortisol-Antwort gemessen [43, 44]. Diese nur wenig erhöhten Glukokortikoidspiegel führen zu einer SP-Produktion [45] aus den Keratinozyten und einer verminderten Barrierefunktion der Haut.

In der Literatur wird davon ausgegangen, dass eine adäquate HPA-Antwort auf Stress für das neuroimmunologische Gleichgewicht, sowie für den Schutz vor schädigenden Entzündungen und vor allem vor Exazerbation chronisch entzündlicher Krankheiten von wesentlicher Bedeutung ist. Dieses Gleichgewicht scheint bei Atopischer Dermatitis gestört zu sein [5, 46-48]. Es konnte außerdem bei gesunden Probanden gezeigt werden, dass nach Einnahme des Glukokortikoid-Rezeptor Antagonists RU 486 eine Neurodermitis-ähnliche Hauterscheinung zu finden war [48]. Es scheint einen Zusammenhang zwischen Atopischer Dermatitis, Stress und der HPA-Achse zu geben.

Abbildung 3: Die Wirkungen von Cortisol auf verschiedene Organe [49]:



1.3.2 Substanz P als wichtiger Stressmediator, verantwortlich für Juckreiz bei AD?

Der Struktur nach handelt es sich bei der Substanz P um ein Undekapeptid, das als Entzündungsmediator und als Stressmediator bei psychischem und physischem Stress wirkt. Es wurde bereits 1931 von v.Euler und Gaddum beschrieben [50]. SP gehört zu den Tachykininen, einer Untergruppe der Neuropeptide und ist sowohl im peripheren, als auch im zentralen Nervensystem zu finden. In der Haut kommen neben SP auch die Tachykinine Neuropeptid Y, Neuropeptid K, und Neurokinin A vor. Über den Tachykinin-Neurokinin1-Rezeptor (NK1-R) entfaltet SP bei vielen entzündlichen Prozessen seine Wirkung im Sinne der Schmerzübertragung [51, 52].

SP scheint bei Neurodermitikern in der Haut und im Blut erhöht nachweisbar zu sein [53, 54], jedoch finden sich auch Autoren, die einen Abfall von SP im Serum beobachtet haben [27, 55-57]. Pathogenetisch scheint die vermehrte Zahl der Makrophagen, Langerhanszellen oder der eosinophilen Granulozyten bei AD SP direkt freizusetzen. Indirekt soll SP z.B. durch Histamineinfluss aus den Endigungen afferenter Nervenfasern und durch Stimulation der HPA-Achse ausgeschüttet werden. Durch erhöhte mikrovaskuläre Permeabilität, die Extravasation von Plasma in die Epidermis und die Freisetzung von Entzündungsmediatoren induziert SP eine neurogene Entzündung [21]. SP gilt als einer der wichtigsten Mediatoren in der Entstehung des Juckreizes, möglicherweise über die vermehrt nachweisbaren SP-positiven Axone, die in engem Kontakt zu Mastzellen stehen, welche sowohl vermehrt SP-Rezeptoren produzieren als auch für die Freisetzung von Entzündungsmediatoren verantwortlich sind [58].

SP kann nicht nur zu der Freisetzung von IL-4 führen, sondern auch das TH1-Immunprofil stimulieren. So zeigt sich bei chronischen Läsionen und unter chronischem Stress eine Persistenz

von SP, die einerseits durch aktivierte eosinophile Granulozyten, andererseits durch die Hyperinnervation der Haut durch NGF induziert sein kann. Diese kann zu einer IFN- γ Induktion führen. Bei Chronifizierung der AD könnte also SP für den Switch der Immunantwort von TH2 zu TH1 verantwortlich sein. Sie scheint immunmodulatorisch zu wirken [37, 38, 45].

1.3.3 Neurotrophine sind wichtige Mediatoren zwischen Immun-und Nervensystem

Neurotrophine sind dimere Polypeptide. NGF, BDNF, Neurotrophin (NT) 3, 4, 5, 6 und 7 gehören dieser Gruppe an. Sie spielen sowohl zentral als auch peripher ein weites Wirkspektrum durch ihre wesentliche Rolle für Wachstum, Überleben und Differenzierung der Neurone [59]. Es konnte gezeigt werden, dass Neurotrophine bei Entzündungs- und Autoimmunerkrankungen an Immunmodulation und Immunregulation beteiligt sind [60].

Mastzellen, Lymphozyten und Eosinophile besitzen die Fähigkeit, die Bildung von Neurotrophin-Rezeptoren zu induzieren. Neurotrophine und Zytokine sind wichtige Mediatoren zwischen Immunsystem und Nervensystem. Bei Nervenläsionen scheint es zu einer Koexpression dieser beiden zu kommen, deren Zusammenspiel wichtig für Reparaturmechanismen und Degeneration von Nervenfasern ist [61].

Es soll auf die für Neurodermitis bekanntesten Vertreter, NGF und BDNF, eingegangen werden, da postuliert wird, dass sie im Vergleich zu Hautgesunden bei Atopikern signifikant erhöht in Haut und Serum vorliegen [17, 53, 60]:

1.3.3.1 Generelle NGF-Erhöhung (Nerve Growth Factor) unter Stress, bei AD möglicherweise stressunabhängig signifikant verändert

Der Nerve Growth Factor, NGF, ist in den 50er Jahren durch Levi-Motalcini et al. bekannt geworden [62]. NGF wird in Hypothalamus, Hypophyse, Schilddrüse, Testes und Nebenhoden produziert, kann aber auch von glatten Muskelzellen der Gefäße oder in spezifischen Neuronen (sowohl peripher als auch zentral) synthetisiert werden. Hochaffin bindet NGF an einen Tyrosin-Kinase-Rezeptor, den TrkA-Rezeptor. Man unterscheidet TrkA, TrkB und TrkC-Rezeptoren. Niederaffin, gemeinsam mit allen anderen Neurotrophinen, wirkt er über den Neurotrophin-Rezeptor p75 [63]. NGF kann neben den oben genannten Funktionen der Neurotrophine Chemotaxis induzieren, hat eine sensorische, nozizeptive Wirkung und wird bei Erwachsenen in Zusammenhang mit Hyperalgesie bei Entzündungen verschiedener Gewebe gebracht. Bei vielen Entzündungs- und Autoimmunkrankheiten ist NGF genauso wie die Mastzellen, welche NGF direkt induzieren können, deutlich erhöht [64].

NGF liegt unter Stress vermehrt in der Haut vor [65]. Bei Atopie scheint er signifikant erhöht vorzuliegen [17, 53] und in der Haut über vermehrte Hyperinnervation zu den Atopie-spezifischen Symptomen wie z.B. dem Juckreiz zu führen. Unterstützend wirkt die Tatsache, dass NGF zu einer *in vitro* gemessenen Mastzelldegranulation, Mediatorfreisetzung, B- und T-Zellstimulation und Plasmazellproduktion führt [53]. NGF kann eine Expression von Neuropeptiden, z.B. von SP, auch ohne Rezeptorbindung bewirken [53]. SP kann auf der anderen Seite gemeinsam mit IL-4 über Keratinozyten und Eosinophile zu einer Produktion von NGF führen, die wiederum mit einer Inhibition von IFN- γ einhergeht [66-68]. Somit wird vermutet, dass NGF in seiner Wirkung als SP-Modulator ein wichtiger Faktor in der Entstehung und Exazerbation von AD ist und im Zusammenspiel mit SP ein interessanter Immunmodulator vor allem in Bezug auf Zytokinproduktion und den Switch der Immunantwort ist.

1.3.3.2 BDNF (Brain-derived neurotrophic factor) signifikant bei AD erhöht, unter Stress stärkerer Anstieg bei Hautgesunden als bei AD

Der Brain-derived neurotrophic factor, BDNF, ist das zweite Neurotrophin, das nach NGF vor circa fünfundzwanzig Jahren von Barde et al. als Wachstumsfaktor für sensible und autonome Nervenfasern entdeckt wurde [69]. In den letzten Jahren wurde nachgewiesen, dass BDNF in vielen Geweben gemeinsam mit anderen Neurotrophinen als Neuroimmunmodulator, als nicht-neuronaler Wachstumsfaktor und als Stressmediator wirkt [70].

Im Gehirn ist BDNF, von Gliazellen, Astrozyten und Schwann'schen Zellen ausgeschüttet, vor allem im Hippocampus und im Kortex wirksam. Peripher wird BDNF von viszeralem Epithel, T- und B-Lymphozyten, Makrophagen, eosinophilen Granulozyten, Thrombozyten, Monozyten, glatten Gefäßmuskeln und der Haut induziert. BDNF ist wesentlich an der Differenzierung sensorischer Nervenfasern und der Regeneration motorischer und sensorischer Nerven beteiligt [17, 71, 72]. Über seinen hochaffinen TrkB-Rezeptor [70] sowie über den p75-Rezeptor kann BDNF wirken.

Bei Neurodermitis-Patienten sind laut einigen Autoren signifikant höhere BDNF-Werte im Serum bzw. Plasma zu finden [17, 60]. Es wird angenommen, dass BDNF in Zusammenhang mit eosinophilen Granulozyten und TH2-Zellen ausgeschüttet wird, da nach Behandlung und Milderung der Krankheit eine gemeinsame Abnahme dieser Faktoren beobachtet worden ist [60]. Ferner wird vermutet, dass durch eine gesteigerte Freisetzung der Rezeptoren bei AD Patienten, BDNF eine verstärkte Wirkung entfalten kann. Durch BDNF wird die Apoptose eosinophiler Granulozyten signifikant messbar verhindert und die Chemotaxis gefördert [17]. Ferner konnte

gezeigt werden, dass BDNF unter akutem Stress bei Atopikern und auch bei gesunden Probanden akut ansteigt, jedoch bei Atopikern nicht so stark wie in einer Kontrollgruppe [73]. BDNF scheint antidepressiv und Angst auslösend zu wirken [74]: Die so genannte „Neurotrophin-Hypothese“ wurde im Tiermodell aufgestellt und zeigte, dass die zentrale Erhöhung von BDNF zu einer Verminderung von Depressionen führt und dass umgekehrt, ein verminderter Spiegel die Symptome verschlechtert. Pathophysiologisch beruht die Wirkung darauf, dass BDNF die, durch chronischen Stress (z.B. Depression) ausgelöste Atrophie bestimmter Teile des Hippocampus, aufhalten kann [74]. Bei erhöhten zentralen BDNF-Werten konnte genauso wie bei chronischem Stress vermehrte Angst nachgewiesen werden [74]. Da bisher kein eindeutiger Zusammenhang zwischen Angst und atopischer Dermatitis gezeigt werden konnte, könnte ein möglicher biochemischer Mechanismus die vermehrte Freisetzung von BDNF sein [17, 60, 75]. Bei Entzündungen des atopischen Formenkreises scheinen BDNF und NGF wesentlich an der Wundheilung und Gewebereparatur beteiligt und SP als Juckreizauslöser und Immunmodulator von großer Bedeutung zu sein. Cortisol wirkt als Stressantwort des Menschen und so wird im Folgenden Augenmerk auf den vermuteten Zusammenhang zwischen diesen Neurotrophinen, Neuropeptiden und Stressmediatoren einerseits und dem Hautzustand und den psychischen Belastungen wie z.B. Angst und Depression andererseits gerichtet.

1.3.4 Pathophysiologische Immunantwort der Zytokine bei AD: IL-4-Erhöhung bei akuter (TH2) und IFN- γ -Erhöhung bei chronischer AD (TH1)

Den Zytokinen kommt in der neueren Literatur eine wesentliche Rolle in der Pathophysiologie der AD zu: Die atopische Dermatitis wird sowohl in der akuten, als auch in der chronischen Phase von verschiedenen, synergistisch und antagonistisch wirksamen Zytokinen beeinflusst [60]. Zytokine gehören zur Familie der Proteine und Polypeptide. In pico- und nanomolarer Konzentration können sie frei oder an spezifische Rezeptoren gebunden vorkommen. Es werden die Gruppe der Interleukine IL-1 bis IL-18, der Interferone IFN- α , IFN- β , IFN- γ und die der Tumor-Nekrose-Faktoren, TNF- α und TNF- β , unterschieden. Untereinander sind sie netzwerkartig miteinander verbunden und wichtig für die Kommunikation innerhalb des Immunsystems. Die Zytokine IL-1, IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-10, IL-12, IL-13, TNF- α , - β IFN- γ sind maßgeblich an entzündlichen Prozessen beteiligt [76-78].

In der Akutphase der Neurodermitis tritt eine systemische TH2-Antwort auf (siehe oben) [4, 79]. Sie geht mit einer Freisetzung der Zytokine IL-4, IL-5, IL-6, IL-10 und IL-13 einher. Das zentrale Zytokin ist IL-4, das besonders in den ersten 24 Stunden (h) nach Allergekontakt freigesetzt wird. Die TH2-Immunantwort wirkt vor allem durch Antikörper, Eosinophilie und Inhibition phagozytischer Zellen (siehe oben); wobei im Einzelnen IL-4 und IL-13 die weitere Freisetzung von IgE fördern [8, 60]. Gleichzeitig inhibieren IL-4, IL-10 und IL-13 das TH1-positive Zytokin IFN- γ . IL-5 induziert die Produktion, Differenzierung und Proliferation eosinophiler Granulozyten. IL-4 und IL-5 induzieren deren Infiltration in die Haut [80]. Die TH1-Zellen werden durch IL-10 gehemmt. Die TH2-spezifischen Zytokine führen also zu einer vermehrten Produktion von B-Lymphozyten, indirekt zu einer Mastzelldegranulation, zu Eosinophilie und zu einer IgE-vermittelten Soforttypreaktion im betroffenen Hautareal [4, 8, 10]. Bei Chronifizierung kommt es zu einem so genannten „Switch“ der Immunantwort mit einer Verschiebung des TH1/TH2-Gleichgewichts in Richtung von TH1 (siehe oben). Dafür wird in der Literatur vor allem IL-12 verantwortlich gemacht [4]. IL-12 wird durch massive Mastzelldegranulation und Infiltration von Eosinophilen in die Haut induziert, es stimuliert die TH1-Entwicklung aus nativen T-Helferzellen und die TH1-spezifische Zytokinproduktion von IFN- γ und IL-2 [26]: IFN- γ ist als wichtigstes TH1-abhängiges Zytokin Gegenspieler von IL-4 [7, 8]. IFN- γ wird noch von Monozyten und NK-Zellen produziert. IFN- γ und IL-2 inhibieren die TH2 Antwort und sind für den Wechsel von einem akuten papulovesikulären Ekzem (akute Phase) zur Lichenifikation, epidermaler Hyperplasie und dermalen Fibrose verantwortlich. IFN- γ kann durch Substanz P in Lymphozyten induziert werden, die ohne SP die TH2-spezifischen Zytokine IL-4 und IL-10 produzieren würden. IFN- γ scheint ferner durch Stress (welcher Stress??) beeinflussbar [37, 81, 82]. Es wirkt immunregulatorisch, kann Makrophagen aktivieren und die IgE Synthese hemmen. TH1-Zellen führen zu zell-vermittelter Immunität und Phagozyten-abhängiger Entzündung, indem sie so wie aktivierte Makrophagen, neutrophile Granulozyten und aktivierte Keratinozyten die TNF- α -Produktion induzieren [26]. Die verminderte Hautbarriere der Atopiker geht häufig bei massiver Staphylococcus aureus Besiedelung der Haut mit einer weiteren TNF- α -Freisetzung einher. Wirkungen von TNF- α können Apoptose, Degranulation von neutrophilen Granulozyten, Freisetzung von IFN- γ aus TH1-Zellen oder Induktion anderer Zytokine sein. In der folgenden Übersichtstabelle wird Überblick über die Wirkung der Zytokine bei AD gegeben:

Tabelle 1: Wichtige Zytokine in Zusammenhang mit Atopischer Dermatitis. Wesentliche Wirkungen werden IL-4, IL-5, IL-10, IFN- γ und TNF- α zugeschrieben:

Zytokin	TH-1 bzw. TH-2		Wirkung
IL-4	-	++	Antiinflammatorische Wirkung B-Zell-Aktivierung Stimulation der IgE-Produktion Inhibition von IFN-γ Chemotaxis von Eosinophilen
IL-5	-	++	Produktion, Differenzierung und Chemotaxis von Eosinophilen
IL-10	+	++	Antiinflammatorische Wirkung Inhibition von Makrophagen, IFN-γ und TH1-Zellen
IFN-γ	++	-	Makrophagenaktivierung Ig-Switch von IgM zu IgG Inhibition von IL-4
TNF-α	++	+	Entzündungsinduktion Unspezifische Abwehr

Die (+) Zeichen stellen die Produktion durch die jeweilige Th-Zelle dar. Tabelle verändert nach Bohn und Bauer [83].

Einige Autoren zeigten, dass Stress zu einer TH2-Antwort führt, die über die so genannte HPA-Achse (siehe oben) vermittelt wird [84]. Andere hingegen wiesen unter Stress auch eine vermehrte Ausschüttung von IFN- γ , also der TH1-Antwort und somit der Chronifizierung der AD, nach [85].

1.4 Definition des Stresses und Zusammenhang mit Atopischer Dermatitis

1.4.1 Allgemeine Stressdefinitionen: Reaktion eines Organismus auf Reizereignisse

Stress wird definiert als Muster spezifischer und unspezifischer Reaktionen eines Organismus auf Reizereignisse, die sein Gleichgewicht stören und seine Fähigkeit zur Stressbewältigung strapazieren oder überschreiten [86], wobei v.a. Stressor und Reaktion des Individuums auf Stress von wesentlicher Bedeutung sind [87].

1936 prägte der Zoologe Hans Selye (1907-1982) den Begriff Stress. Er definierte ihn als „unspezifische Reaktion des Körpers auf jegliche Anforderung“. Seine Definition gliedert er erstens in eine Alarmreaktion, zweitens in eine Phase der Resistenz und drittens in eine Erschöpfungsphase des menschlichen Körpers. Er war der Erste, der einen Zusammenhang zwischen der Stress-Antwort und der HPA-Achse (siehe oben) herstellte. Ferner legte er den Ausdruck „Stressor“ als einen Stress-induzierenden Faktor fest und unterteilte Stress in seine beiden Unterformen: Eustress, den guten Stress, auf den der menschliche Körper positiv reagiert, und Distress, den negativen Stress, auf den er mit Abwehr reagiert [88].

Ein weiteres wichtiges Konzept der Stressforschung stellte Richard Lazarus 1974 vor: Das transaktionale Modell. Unter Berücksichtigung der Kognition und Emotion wird sich das Individuum seiner Stresssituation bewusst und versucht, diese zu bewältigen. Primär wird eine Situation entweder als Herausforderung, Bedrohung oder Schaden eingestuft. Je nach Einschätzung entwickelt sich daraus emotional Neugier, Angst oder Ärger. Zur Verarbeitung des Erlebten dienen persönliche Ressourcen wie z.B. Intelligenz, Vermögen, soziale Fähigkeiten, Ausbildung und soziales Netzwerk. Nach einer sekundären Einschätzung kann der Stress bewältigt werden [89]. Stress wird von Lazarus als Überforderung des Individuums gesehen, mit seinen ihm zu Verfügung stehenden Ressourcen auszukommen [90, 91]. Er spricht zum ersten Mal von Coping. Unter Coping werden biologische Verhaltensanpassungen, Problemlösungs- bzw. Bewältigungsverhalten und Konflikt-Management verstanden. Es wird unterschieden zwischen psychologischem, oder psychischem Coping, und sozialem Coping. „...Unter Bewältigungsverhalten (werden) alle jene Versuche verstanden, die Menschen bei belastenden Lebensereignissen einsetzen, um mit internen oder externen Anforderungen umzugehen, d.h. wie sie solche Anforderungen meistern, tolerieren oder aber auch - sofern möglich - vermeiden ...“ [92, 93].

1.4.2 Signifikante Haut- und Immunveränderungen unter verschiedenen Stressmodalitäten und verminderter psychischer Gesundheit bei AD

Stress und Atopische Dermatitis werden seit Langem sowohl in klinischen als auch in experimentellen Studien in engem Zusammenhang gebracht [94], da neben den körperlichen Beschwerden bei Atopikern besonders der seelische Zustand durch die Erkrankung und die AD durch diesen beeinflusst wird. Der zugrunde liegende Pathomechanismus ist bisher ungeklärt. Atopische Dermatitis wurde primär mit stressreichen bzw. traumatischen Lebensereignissen in Verbindung gebracht, da es sowohl unter chronischem Stress als auch bei akuter Exazerbation von AD zu einer starken TH2-Immunantwort kommt [11, 94-99]. Es gibt jedoch neuere Untersuchungen, die auch einen Zusammenhang zwischen akutem Stress bzw. Stress des täglichen Lebens und der Neurodermitis belegen [30, 94, 100]. Zahlreiche Studien haben versucht, künstlich ausgelösten Stress bei Atopikern zu messen [3, 5, 11, 73, 101-103]. Die direkten Wirkungen von Stress auf Neurodermitis sind jedoch schwer messbar, da weder Stress noch Atopische Dermatitis konstante Parameter sind. Sie hängen von sehr vielen äußeren (siehe oben) und inneren Einflüssen, sowie Ausbildungsstand, Komorbiditäten, Krankheitsdauer und Krankheitsschwere ab [104]. Ein Ansatzpunkt zur Stressmessung waren z.B.

Patiententagebücher: Anhand dieser konnten beispielsweise King und Wilson 1991 eine signifikant positive Korrelation zwischen interpersonellem Stress und der Verschlimmerung der Neurodermitis 24h nach Stress feststellen [94, 105]. In weiteren Untersuchungen konnte ein gestörter Umgang mit Stress der Patienten, dem Coping, im Vergleich zu Gesunden beobachtet werden [11, 94, 106, 107]. Die Lebensqualität der Atopiker ist nachgewiesenermaßen eingeschränkt, wobei der massive Juckreiz und das Stigmatisierungsgefühl der Patienten ursächlich dafür sein könnten [108-110]. Es besteht eine signifikant positive Korrelation zwischen dermatologischer Lebensqualität und Schwere der Neurodermitis [104, 109, 111-113]. Hinzu kommt vielfach ein psychisches Ungleichgewicht der Patienten, das sich in Form von vermehrter Depressivität und Angst äußert [107, 114-120].

1.4.3 Gestörte Reaktion auf akuten und chronischen Stress bei AD

Stress führt beim gesunden Menschen zu verschiedenen „Alarmmechanismen“ des Körpers z.B. zu einer Ausschüttung von Noradrenalin, zu einer vermehrten Migration dendritischer Zellen in die Lymphknoten und zu einer verstärkten T-Helferzellantwort. Ferner werden erhöhte IgE und Zytokin-Level beobachtet [121]. Es kann zu einer Hypersensitivitäts-Antwort kommen [122].

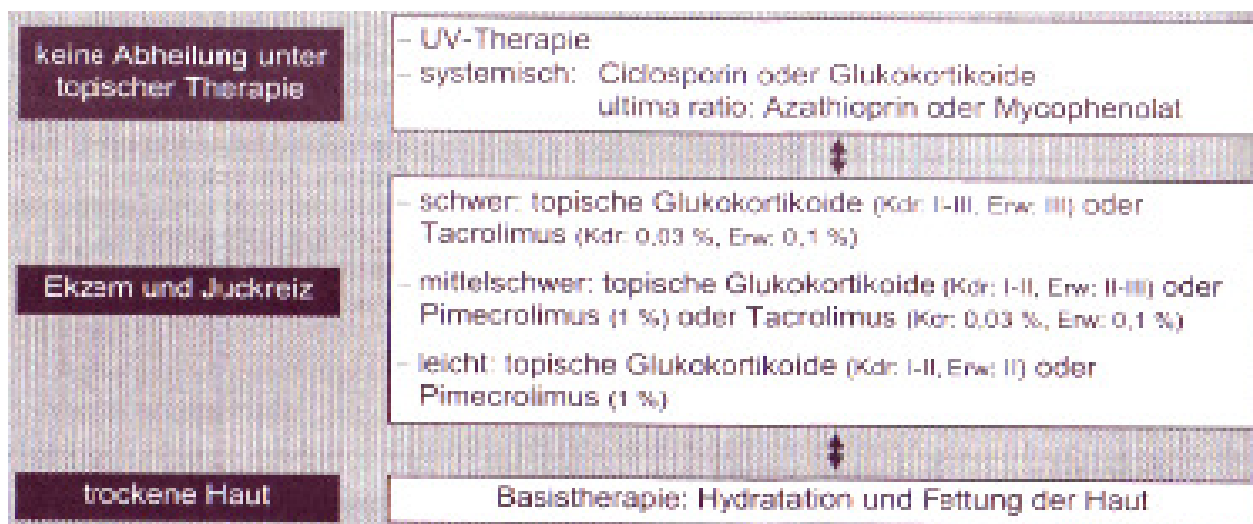
Die neuroimmunologische Stressantwort scheint bei Neurodermitis Patienten gestört zu sein. Dem Stress kommt dabei eine entscheidendere Rolle auf den Verlauf und weniger auf die Auslösung von Neurodermitis zu [94, 122-125]. Stress führt bei AD zu einem IgE-Anstieg, zur Freisetzung von NGF und SP und einer geringen Erhöhung von Cortisol und BDNF (siehe oben) und zu Histaminausschüttung [53, 73]. Akuter Stress scheint über NGF zu einer IFN- γ -Inhibition zu führen, wobei NGF in dieser Phase unter SP- und IL-4-Einfluss vermehrt produziert wird. Ferner steigt bei akutem Stress die IL-5-Produktion, es kommt zu Eosinophilie.

1.5 Therapie der AD: bisher nur symptomatische und keine kausale Therapie möglich

Die Basistherapie der Neurodermitis mit fetthaltigen, steroidfreien und vielfach harnstoffhaltigen, so genannten Moisturizern oder Emollienzien, bildet die wichtigste Grundlage der Therapie. Emollienzien werden sowohl in der akuten Phase, als auch im symptomfreien Intervall angewendet. Sie dienen der Juckreizlinderung, der Minderung der Hauttrockenheit, der Verbesserung der Hautbarriere, der Feuchthaltung der Haut und der Aufrechterhaltung der Lipidschicht. Antipruriginosa, Lokalanästhetika und H1-Antihistaminika versuchen zusätzlich das zentrale Symptom des Juckreizes und den damit verbundenen „Itch-Scratch cycle“ zu

durchbrechen. Bei unzureichendem Erfolg werden auch topische Kortikosteroide der Klasse I-III eingesetzt. Eine Dauertherapie ohne Pausen sollte zur Minimierung der Nebenwirkungen vermieden werden. Ferner können topische Makrolide zur Anwendung kommen. Es haben sich sehr gute Erfolge mit geringen Nebenwirkungen mit den Calcineurininhibitoren Picrolimus und Tacrolimus gezeigt. Besonders bei akuten Schüben sind Kurzzeitbehandlungen sinnvoll. Bei Nicht-Ansprechen kann auf intermittierende Langzeitbehandlung übergegangen werden. Als Ultima Ratio wird eine systemische Therapie mit Corticosteroiden, Azathioprin, Ciclosporin oder Mycophenolaten versucht [16]. Die folgende Abbildung zeigt die aktuellen Therapievorschläge 2007 von Karow und Lang [126]:

Abbildung 4: medikamentöse Therapie bei atopischer Dermatitis nach Karow, Lang 2007 [126]:



Zur Entzündungshemmung kann zusätzlich Phototherapie versucht werden [127]. Häufig ist eine Kombination aus UVA und UVB Strahlen mit Kortikosteroiden eine sehr Erfolg-versprechende Therapie [128]. Je nach Schweregrad der Krankheit können unterschiedliche Zusammensetzungen der Strahlen verwendet werden. Kinder unter zwölf Jahren sollten auf Grund des Krebsrisikos nicht bestrahlt werden, jedoch können sie es laut Studien von Kunz, B. (1997) und Clayton, T.H (2007) bei Therapieresistenz [129, 130]. Zur Linderung der Symptome werden weitere Methoden, wie Änderung der klimatischen Verhältnisse durch Aufenthalte an Meer oder in Gebirgen postuliert. In so genannten Reizklimazonen finden sich deutlich weniger (Aero-)Allergene, die die AD zu triggern scheinen. Ferner kommen die Karenz Allergien-induzierender Nahrungsmittel sowie Alternativmedizin als therapeutische Zusatzmaßnahmen in Betracht [126, 131].

Da die Patienten häufig unter vielfältigen internen sowie externen Stressoren leiden, sollte mit

Hilfe der Ärzte bei der Bewältigung der psychosozialen Probleme geholfen werden. Nicht nur der Itch-Scratch cycle, sondern auch vielfältige Probleme der Krankheitsbewältigung, die Angst vor Kontrollverlust und Stress werden oftmals von den Patienten als Auslösefaktoren ihrer Krankheit angegeben (siehe oben). In Studien konnten gute Erfolge mit Psychotherapie, Entspannungstechniken (Autogenem Training), Stress- Management, dermatologischer Schulung und Verhaltenstherapeutischen Interventionen, gezeigt werden [11, 30, 118, 132, 133]. Die Kombination der letzten beiden scheint für eine signifikante Reduktion der Pharmakadosis entscheidend zu sein [132].

2 STAND DER FORSCHUNG

Atopische Dermatitis wird sowohl in Zusammenhang mit neuroimmunologischen, als auch mit psychosozialen Faktoren gebracht. Vielfältig ist versucht worden, einen Studienaufbau zu finden, der den Hautzustand mit all diesen in Einklang bringt. Es wurden aber immer nur ausschnittsweise die psychologischen und neuroimmunologischen Parameter berücksichtigt. Da die Literatur zu diesem Thema sehr umfangreich ist, soll anhand ausgewählter Beispiele eine Übersicht über den Stand der Forschung gegeben werden:

2.1 Untersuchungen neuroimmunologischer Parameter in Zusammenhang mit Hautveränderungen bei AD

Toyoda et al. [53] überprüften die NGF- und SP-Werte im Plasma bei AD-Patienten und einer Kontrollgruppe. Verschiedene Hautuntersuchungsmethoden wurden verwendet (Rajka, SCORAD (siehe unten: Kap.4.3.2) und EASI). Es zeigte sich bei Atopikern eine signifikante Erhöhung von NGF ($p < 0,0005$) und SP ($p < 0,0001$) im Vergleich zu Hautgesunden; ferner ergab sich eine signifikant positive Korrelation zwischen NGF und SP (Korrelation (r)= 0,92; $p < 0,0001$) innerhalb der AD-Gruppe, nicht jedoch bei der Kontrollgruppe. NGF und SP korrelierten jeweils signifikant positiv mit der Krankheitsaktivität in allen 3 Messsystemen: 1. Rajka: NGF: $p < 0,001$; SP: $p < 0,01$. 2. SCORAD: NGF: $r = 0,656$; $p < 0,005$; SP: $r = 0,752$, $p < 0,0005$ und 3. EASI: NGF: $r = 0,740$; $p < 0,001$; SP: $r = 0,765$; $p < 0,005$.

Raap et al. [134] untersuchten die Rolle von BDNF auf eosinophile Granulozyten bei AD im Vergleich zu einer Kontrollgruppe. Sie unterstrichen die funktionelle Rolle von BDNF auf Eosinophile bei Atopikern, möglicherweise vermittelt über eine erhöhte BDNF-Rezeptorexpression. Folgende Untersuchungsergebnisse wurden gezeigt: Bei Atopikern lagen signifikant erhöhte BDNF-Werte im Serum ($p < 0,001$), im Plasma ($p < 0,05$), auf Eosinophilen ($p < 0,001$) sowie im Überstand stimulierter Eosinophiler ($p < 0,05$) vor. Ferner wurde eine signifikant vermehrte P75 und TrkB Expression auf Eosinophilen nachgewiesen ($p < 0,05$ - 0,001). Die Apoptose Eosinophiler wurde durch BDNF inhibiert ($p < 0,05$ nach 24 und 48 h; $p < 0,001$ nach 72 und 96 h) und der chemotaktische Index BDNF-stimulierter Eosinophiler war signifikant erhöht ($p < 0,001$).

Raap et al. [17] zeigten, dass BDNF und NGF im Serum der AD-Patienten im Vergleich zu Psoriasis-Patienten und einer Kontrollgruppe signifikant erhöht (BDNF: $p < 0,001$, NGF: $p < 0,001$) vorlagen. Es konnten keine signifikanten Unterschiede der BDNF- und NGF-Werte

zwischen extrinsischer (=zusätzliche Rhinitis oder IgE-Erhöhung, IgE- AK oder positiver Pricktest bei mindestens 3 von 10 getesteten Substanzen) und intrinsischer AD festgestellt werden. Ferner wurde eine signifikant positive Korrelation zwischen BDNF und dem Hautzustand (SCORAD) bei Patienten mit intrinsischer AD ($r=0,57$; $p<0,05$), nicht aber bei extrinsischer AD ($r=0,11$; $p=0,69$) ermittelt. Zwischen NGF und dem Hautzustand wurde keine Korrelation gefunden.

Namura et al. [60] betrachteten mittels einer Zweipunkterhebung die Rolle von BDNF, NGF, Eosinophilen und TH2-vermitteltem IL-4 bei Atopikern im Vergleich zu einer Kontrollgruppe und zu Psoriasispatienten:

Besonderes Augenmerk wurde erstens auf die Rolle von BDNF als Marker für Krankheitsaktivität (auch nach konventioneller Therapie) gelegt. Nach Schweregradunterteilung in drei Gruppen (leichte, mittelschwere und schwere AD) ergaben sich signifikant höhere Serum-BDNF-Werte bei Patienten mit mittelschwerer AD (SCORAD: 21,8; $SD\pm 14,5$ ng/ml; $n=31$, $p=0,0151$) und schwerer AD (25,9; $SD\pm 14,7$ ng/ml; $n=10$, $p=0,0115$) im Vergleich zur Kontrollgruppe einerseits und schwerer AD im Vergleich zu Psoriasis Patienten andererseits ($p=0,0423$). Zweitens waren die NGF-Werte bei den Hauterkrankungen leicht erhöht, es konnten keine Signifikanzen ermittelt werden. Drittens zeigten sich signifikant positive Korrelationen zwischen dem SCORAD mit BDNF ($r=0,364$; $p=0,0034$), mit Eosinophilen ($r=0,375$; $p=0,0024$) und mit TH2-positiven Zellen ($r=0,272$; $p=0,0320$). Ferner korrelierte BDNF signifikant positiv mit Eosinophilen ($r=0,387$; $p=0,0017$) und mit TH2-Zellen ($r=0,382$; $p=0,0020$). Nach Milderung der Symptome bei einigen Patienten durch konventionelle Therapie (topische Corticoide, topisches Tacrolimus, Moisturizer und selten eingenommene orale Antihistaminika) konnte eine signifikante Abnahme von BDNF ($p<0,001$) beobachtet werden. Diese korrelierte signifikant positiv mit Veränderungen der Eosinophilen ($r=0,703$; $p=0,0038$) und TH2-positiven Zellen ($r=0,658$; $p=0,0089$), nicht jedoch mit NGF oder TH1-positiven Zellen.

2.2 Untersuchungen zu Zusammenhängen von AD und Psyche

2.2.1 Zusammenhang vom chronischem Stress, gemessen als stressreiche Lebensereignisse, und AD: in der Literatur widersprüchliche Diskussion

Die Verbindung zwischen stressreichen Lebensereignissen (inklusive traumatischen Ereignissen), chronischem Stress, und AD wird in der Literatur sehr widersprüchlich diskutiert [11, 95-98, 135].

Gil et al. [135] prüften die Wirkung traumatischer Lebensereignisse innerhalb des vorangegangenen Jahres und des täglichen Stresses auf den Verlauf der AD bei 44 Kindern mit schwerer AD. Es wurde gezeigt, dass weder das Vorhandensein von Lebensereignissen noch allgemeiner täglicher Stress zu einer Verschlechterung der AD innerhalb von sechs Monaten führt, dass jedoch Stress in der Familie bzgl. der Haut wesentlicher Prädiktor für den Verlauf der AD zu sein scheinen.

Kodama et al. [97] ermittelten in einer Fall-Kontroll-Studie (1457 Probanden) die Wirkung katastrophaler Lebensereignisse, wie z.B. dem Erdbeben, auf AD. Je schwerer die Wohngegend der Probanden durch das Erdbeben zerstört worden war, desto schwerer war der Verlauf der Krankheit einen Monat nach dem Beben. Erhöhter psychologischer Distress, vor allem bedingt durch verminderte Hygiene und das Aussetzen der Therapie in dieser Gruppe, schienen jedoch als Haupt-Triggerfaktoren für die Verschlimmerung verantwortlich gewesen zu sein. Eine bidirektionale Verbindung zwischen Stress und Krankheitsschwere wurde diskutiert. Täglicher akuter Distress und weniger ein traumatisches Lebensereignis wurde als wesentliche Ursache für den Verlauf der Atopischen Dermatitis gesehen.

Auch Buske-Kirschbaum et al. [94] gingen von einer bidirektionalen Verbindung zwischen AD und Stress aus, wobei die zentrale Frage blieb, ob Stress AD auslöst oder umgekehrt.

Kilpelainen et al. [95] versuchten in einer Fall-Kontroll-Studie das Risiko abzuschätzen, an AD, Asthma bronchiale, allergischer Rhinitis oder Konjunktivitis zu erkranken. Bei 10667 Studenten zwischen 18 und 25 Jahren untersuchte Kilpelainen Lebensereignisse, familiären Stress und andere Parameter der personellen Vergangenheit. Es wurde festgestellt, dass die 1352 Atopiker mehr stressreiche Lebensereignisse aufwiesen als andere Allergiker oder die Kontrollgruppe. Zur Messung wurde die Live Event Scale nach Holmes et al. (1967) verwendet. Es zeigten sich ferner signifikant mehr Life Events bei Atopikern innerhalb des vorangegangenen Jahres ($p=0,015$) und 6-10 Jahre vor Untersuchung ($p=0,041$). AD scheint das Auftreten von mehr Live Events zu triggern (durch nachweisbar signifikant erhöhten Stress in der Familie), jedoch konnte nicht bewiesen werden, dass mehr Life Events zu AD führen.

2.2.2 Akuter Stress, gemessen als Stressfaktoren des täglichen Lebens: scheinbarer direkter Zusammenhang mit AD

Akuter Stress bzw. Stressoren des täglichen Lebens werden in direkten Zusammenhang mit der Exazerbation von AD gebracht [30, 94, 100].

King et al. [105] konnten bei 50 Atopikern mit Hilfe von Tagebüchern (14 Tage lang) einen direkten Zusammenhang zwischen emotionalem Stress und dem Hautzustand nachweisen, wobei besonders vermehrte Depression und interpersoneller Stress mit einer signifikanten Verschlimmerung des Hautzustandes einhergingen. Bei interpersonellem Stress konnte eine bidirektionale Verbindung zur Verschlechterung der Haut gezeigt werden, bei Depression hingegen nicht. Interpersoneller Stress zeigte sich somit als Ursache und Wirkung eines verschlechterten Hautzustandes.

Ehlers et al. [100] stellten fest, dass tägliche Reibungen mit einer dem Atopiker nahe stehenden Person, sei es Mutter oder Partner, den täglichen Stress des Patienten im Vergleich zu einer gesunden Kontrollperson verstärken können. Sie sind davon ausgegangen, dass diese negative Kommunikation dazu führt, dass Probleme des täglichen Lebens weniger gut gelöst werden können und somit der tägliche Stress ansteigt.

2.2.3 Lebensqualität der Atopiker signifikant vermindert

Atopiker haben nachgewiesenermaßen eine eingeschränkte Lebensqualität [107-110, 117, 136], dabei stehen vor allem das Sozialleben und das psychologische Wohlbefinden im Vordergrund. Ferner besteht eine signifikant positive Korrelation zwischen dermatologischer Lebensqualität und der Neurodermitisintensität bzw. dem Juck-Kratz-Verhalten der Patienten [104, 109, 111-113, 117].

Grob et al. [113] stellten die Bedeutung der Messung der LQ bezüglich der Selbst-Perception, des Soziallebens und der Freizeitaktivitäten in den Vordergrund ihrer Studie. Im Vergleich zu anderen Hautkrankheiten wie Psoriasis und chronischer Urtikaria wurde Juckreiz als stärkster Triggerfaktor für die Einschränkung der LQ bei Atopikern angesehen.

Baron et al. [108] untersuchten den Zusammenhang zwischen AD und der Verbesserung der Lebensqualität (LQ) unter individueller dermatologischer Therapie zu drei Untersuchungszeitpunkten: Erstuntersuchung, nach sechs Wochen und nach drei Monaten. Baron unterteilte die Schwere der AD nach Hautzustand (mittels SCORAD gemessen) in leicht (<15), mittelschwer (15-40) und schwer (>40). Er konnte eine signifikante Verbesserung der LQ über alle drei Untersuchungszeitpunkte und eine signifikant positive Korrelation zwischen dem Hautzustand und der LQ an den ersten beiden Untersuchungszeitpunkten feststellen.

Maroti et al. [136] stellten bei einer Untersuchung zur Verbesserung der LQ nach sechswöchiger Behandlung der Patienten eine signifikante (57%-ige) Verbesserung der LQ unter Therapie fest. Einschränkung des täglichen Lebens der Atopiker mit Rückzug aus dem öffentlichen Leben,

spezielle Kleidungsgewohnheiten und Sorge um persönliche Beziehungen der Patienten standen im Vordergrund.

2.2.4 Möglicherweise gestörtes Coping-Verhalten bei Atopikern

Scheich et al. [106] stellten fest, dass Atopiker ein gestörtes Stressverhalten im Vergleich zu Patienten mit chronisch obstruktiver Bronchitis haben. Es wurde gezeigt, dass klinisch relevant erhöhte Serum IgE-Level über 100IU/ml bei Atopikern in Zusammenhang mit dem inadäquaten Coping Verhalten der Patienten stehen.

2.2.5 Nachgewiesener Zusammenhang von AD und vermehrter Angst sowie Depression

Viele Studien belegen vermehrte Angst und Depression in Zusammenhang mit Atopischer Dermatitis [114-118, 120, 137]. Es wird ein psychologisches Profil beschrieben, bei welchem die Atopiker vor allem unter Depression, Angst und Anspannung leiden [94, 138]:

Hashiro et al. [114] zeigten in einer Einpunkterhebung, dass AD-Patienten grundsätzlich signifikant depressiver waren (SDS: Self-rating depression scale) ($p=0,008$) und signifikant häufiger zu weiteren Krankheiten, wie Neurose und Psychose, neigten als die Kontrollgruppe. Ferner ergab sich, dass Patienten mit mittelschwerer AD depressiver waren als Patienten mit leichter AD und signifikant häufiger zu psychosomatischen Symptomen neigten als die Kontrollgruppe. Atopiker wiesen höhere Angst-Werte (MAS: Manifest anxiety scale) auf, jedoch ohne signifikante Untersuchungsergebnisse. Kein Test zeigte signifikante Unterschiede zwischen leichter AD und der Kontrollgruppe.

Linnert et al. [118] unterteilten die Patienten in zwei Gruppen: Gruppe 1 wurde nur mit Pharmakotherapie behandelt, Gruppe 2 erhielt zu der herkömmlichen medizinischen Therapie eine zusätzliche 6-monatige Psychotherapie. Sie unterteilten die Patienten jeweils in stark ängstlich und schwach ängstlich. Gruppe 2 zeigte eine Verbesserung des Hautzustandes und der Angst. Patienten mit signifikant höherer STAI-T (siehe unten) zeigten nach Psychotherapie eine signifikante Hautverbesserung ($p<0,05$). Stark ängstliche Patienten ohne Psychotherapie brachen weitaus häufiger die Studie ab als weniger ängstliche.

Der STAI (mean State/Trait anxiety Inventory) wird in Trait anxiety, STAI-T, und State anxiety, STAI-S, eingeteilt. STAI-T entspricht der Tendenz, Angst zu haben, und STAI-S beschreibt die momentane Angst.

Seiffert et al. [119] beschrieben in ihren Ergebnissen einer Zweipunkterhebung, dass sowohl unter Stress bei akuter Krankheit als auch nach Remission (durchschnittlich nach 39 Tagen) AD-

Patienten signifikant depressiver ($p < 0,01$) und signifikant ängstlicher ($p < 0,01$) als Kontrollprobanden waren. Sie zeigten, dass die durchschnittliche Herzfrequenz und der Sympathikotonus bei AD erhöht und der Parasympathikotonus verringert war, jedoch bei akutem Stress kein so massiver Anstieg wie bei Kontrolle zu erkennen war und somit entgegen der Hypothese die psychophysiologische Stressantwort bei AD nicht stärker als bei Kontrollgruppe war.

Annesi-Maesano et al. [120] berichteten in einer Untersuchung zu Angst bei 3916 Allergiepazienten in ärztlicher Behandlung (12 Allergietypen, vor allem Allergische Rhinitis bzw. Konjunktivitis, Asthma und AD) über signifikant höhere STAI-T als STAI-S bei allen Allergikern. Frauen zeigten signifikant höhere Werte als Männer für STAI-S und STAI-T ($P < 0,00$). Bei AD wurden signifikant höhere STAI-S und STAI-T Werte als bei anderen Allergien festgestellt (ANOVA). Rauchen und Stress wurden als Triggerfaktoren für AD ausgeschlossen.

Verschiedene Studien untersuchten den Zusammenhang zwischen Atopischer Dermatitis, Lebensqualität (LQ), Angst und Depression:

Linnert et al. [117] untersuchten in einer Mehrpunkterhebung den Zusammenhang zwischen Angst (gemessen mit STAI), Hautzustand (gemessen mit dem SCORAD) und Lebensqualität (gemessen mittels des Dermatologischen Lebensqualitätsindex, DLQI) bei Atopikern und einer Kontrollgruppe: Sie stellten fest, dass Atopiker signifikant niedrigere Werte als die Kontrollgruppe bzgl. der LQ ($p < 0,001$) und höhere bzgl. der Angst, STAI-S ($p < 0,032$) und STAI-T ($p < 0,001$), aufwiesen. Sie bewiesen eine signifikant positive Korrelation zwischen dem Hautzustand und der Einschränkung der Lebensqualität bzgl. Symptomen, Gefühlen und täglichen Aktivitäten ($r = 0,54$; $p < 0,002$). Eine signifikant positive Korrelation zwischen DLQI und STAI-T bzgl. der Freizeitaktivitäten, persönlichen und sexuellen Beziehungen wurde gezeigt ($r = 0,41$; $p < 0,021$). Starke saisonale Schwankungen des Hautwertes und der Lebensqualität ($p < 0,01$) konnten festgestellt werden. Sie unterstrichen die Rolle der Angst und des Hautzustandes in Bezug auf die Lebensqualität.

Rabung et al. [107] stellten in einer Untersuchung zu Bindungssicherheit der Atopiker fest, dass es eine signifikant positive Korrelation zwischen sicher Gebundenen und LQ ($p < 0,01$) gibt. Anhand der HADS, der Hospital anxiety and depression scale (siehe unten), hat Rabung signifikant höhere Angst ($p < 0,01$) unsicher Gebundener (M: 8,52; SD $\pm 4,07$) im Vergleich zu sicher Gebundenen (M: 6,02; SD $\pm 3,78$) gemessen. Ferner konnten signifikante Korrelationen zwischen Angst und sozialer Unterstützung (negativ, $r = -0,29$; $p < 0,01$) bzw. LQ (positiv, $r = 0,28$; $p < 0,01$) festgestellt werden. Unsicher Gebundene (M: 5,34; SD $\pm 3,82$) waren signifikant

depressiver ($p=0,01$) als sicher Gebundene ($M: 3,79$ $SD \pm 3,43$). Ebenfalls wurde eine signifikant negative Korrelation zwischen Depression und sozialer Unterstützung ($r=-0,52$; $p<0,01$) und eine signifikant positive Korrelation mit LQ ($r=0,42$; $p<0,01$) gezeigt.

2.3 Studien über Zusammenhang von AD mit unterschiedlichen neuroimmunologischen Parametern und Psyche

Hashiro et al. [115] untersuchten in einer Einpunkterhebung drei immunologische Parameter (NK-Zell-Aktivität; IL-4; IFN- γ) und drei psychometrische Parameter (Angst, Depression und Neigung zu Psychose bzw. Neurose) bei AD und einer Kontrollgruppe. Es ergaben sich bei Atopikern eine signifikant niedrigere Nk-Zell-Aktivität ($p<0,01$) und ein IL-4-Wert ($p<0,05$) sowie ein nicht signifikant erhöhtes IFN- γ . Sie wiesen signifikant höhere STAI-S-Werte ($p<0,05$), höhere STAI-T-Werte (nicht signifikant; $p<0,1$), signifikant höhere Depressionswerte ($p<0,05$; two sample t-tests) sowie eine vermehrte Häufung psychosomatischer Symptome im Vergleich zur Kontrollgruppe ($p<0,1$) auf. In keiner Gruppe wurden signifikante Korrelationen zwischen den immunologischen Tests (=I-Tests) und den psychometrischen Tests (=P-Tests), sowie keine signifikanten Korrelationen innerhalb der I-Tests, jedoch innerhalb der P-Tests und keine Korrelationen zwischen Krankheitsschwere und I-Tests bzw. P-Tests nachgewiesen.

Kupfer et al. [73] führten eine Einpunkterhebung zur Erkennung des Zusammenhangs zwischen Stress (ausgelöst durch TSST: freie Rede und arithmetische Übungen vor Publikum mit Video- und Tonbandaufnahme) und den neuroimmunologischen Parametern BDNF und NGF bei AD im Vergleich zu einer Kontrollgruppe durch. Es zeigte sich, dass BDNF bei AD niedriger und NGF höher als bei Kontrolle vorlagen. Nach Stressexposition wurde keine wesentliche Veränderung des NGF-Wertes weder in der AD-Gruppe, noch bei den Kontrollprobanden gemessen. Hingegen zeigten sie bei BDNF in beiden Gruppen erst einen signifikanten Anstieg und nach 20 Minuten einen signifikanten Abfall des Spiegels. Ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen wurde durch die stärkere Reaktion auf Stress in der Kontrollgruppe erreicht ($p<0,05$). Ferner wurde eine gering signifikant negative Korrelation zwischen dem Hautwert (SCORAD) und BDNF ($r=0,34$; $p<0,05$) nachgewiesen.

Buske-Kirschbaum et al. [3, 5] untersuchten in einer Zweipunkterhebung die Wirkung von akutem Stress auf den Hautzustand, auf die Zytokine IL-4 (TH2-Antwort) und IFN- γ (TH1-Antwort) und in einer weiteren Arbeit auf den Cortisol-Spiegel bei atopischer Dermatitis. In der ersten Arbeit wurde gezeigt, dass sich der Hautzustand der Atopiker 24h nach künstlich erzeugtem Stress, hervorgerufen durch den TSST (Trier Social Stress Test), signifikant

verschlechterte ($p=0,05$). Nach dieser Zeit zeigte sich eine signifikante Vergrößerung des betroffenen Hautareals ($p<0,02$). 24h nach Stressexposition wurde eine signifikante Erhöhung der TH2-stimulierenden IgE-Zellen bei Atopikern gefunden ($p<0,005$). Sowohl die 37 Kontrollprobanden als auch die 36 Atopiker zeigten eine signifikante Erhöhung der TH1-Antwort, die mittels einer Verminderung des IL-4-Wertes ($p<0,001$) und einer Erhöhung des IFN- γ -Levels ($p<0,001$) nachgewiesen wurde. Die Erhöhung des IFN- γ 24h nach akutem Stress scheint die Theorie über den TH1-Switch bestätigen zu können.

In der zweiten Studie war der basale Cortisolspiegel vor Stressexposition, gemessen im Speichel der Probanden, bei AD Patienten nicht signifikant erhöht. Jedoch zeigten sich nach akutem Stress signifikant niedrigere Werte bei Atopikern im Vergleich zu Hautgesunden ($p <0,01$). Der Dexamethason-Hemmtest schloss eine Störung des Feedback-Mechanismus auf hypophysärer Ebene aus. Sie vermuten unter akutem Stress eine gestörte HPA-Antwort.

Hashizume et al. [116] untersuchten in einer Einpunkterhebung Angst in Zusammenhang mit der TH1/TH2 (INF-g \times 100/IL-4) Antwort bei Atopikern. Es zeigte sich, dass Atopiker im Vergleich zu Hautgesunden signifikant ängstlicher ($p<0,0001$) waren, auch nach Unterteilung in STAI-S und STAI-T, wobei innerhalb der Gruppe der Atopiker ein signifikant höherer STAI-S-Wert ($p<0,005$) nachweisbar war. Ferner unterschieden sich Männer und Frauen bzgl. der Angst signifikant voneinander ($p<0,003$). Eine stark negative Korrelation zwischen TH1/TH2-Ratio und STAI-T/STAI-S Ratio ($p<0,005$) wurde festgestellt. Patienten mit vermehrter STAI-T hatten eine stärkere Verlagerung in Richtung von TH2. Weitere Korrelationsergebnisse (r): 1.signifikant positive zwischen Serum IgE-levels mit STAI-T ($n=78$; $p<0,01$; Spearman's(r)); 2. signifikant negative zwischen STAI-S und IgE ($n=78$; $p<0,02$; Spearman's(r)); 3. signifikant negative zwischen TH1/TH2-Ratio und STAI-T ($n=20$; $p<0,05$; Kendall's(r)); 4.keine Korrelation zwischen TH1/TH2-Ratio und STAI-S.

3 HERLEITUNG DER FRAGESTELLUNG MIT 3 WESENTLICHEN FRAGEN

Anhand der oben beschriebenen Datenlage kann erkannt werden, dass sich sehr viele Studien mit Teilgebieten der Neuroimmunologie und der Psychologie bei Atopischer Dermatitis beschäftigt haben. Jedoch haben nur wenige Studien den komplexen Zusammenhang zwischen multiplen psychosomatischen und neuroimmunologischen Parametern dargestellt. Es gibt darunter keine, die den Hautzustand der Patienten in einen Gesamtüberblick mit neuroimmunologischen Faktoren und psychologischen Faktoren bringt. Zu den neuroimmunologischen Faktoren sollen Cortisol, NGF, SP, BDNF und ausgewählte Zytokine gerechnet werden. Von möglichen Belastungsparametern sollen chronischer Stress auf Grund von traumatischen Lebensereignissen, subakuter Stress der vorangegangenen 4 Wochen, akuter Stress des täglichen Lebens, das Copingverhalten, die Einschränkung der Lebensqualität, sowie Angst und Depression untersucht werden.

Die folgende Arbeit versucht daher, weiteren Aufschluss über die Interaktion zwischen neuroimmunologischen und psychologischen Belastungsparametern und der Schwere der Atopischen Dermatitis zu geben. Im Zuge der Fragestellung wurden Signifikanzen zwischen Neurodermitiskranken und Kontrollprobanden sowie zwischen verschiedenen Schweregraden der Atopischen Dermatitis untereinander und Kontrollprobanden herausgearbeitet. Ferner wurden Korrelationen zwischen neuroimmunologischen Parametern, psychischen Belastungsparametern und der Schwere der AD untersucht. Die Fall-Kontrollstudie wurde im Rahmen einer Einpunkterhebung an der Charité, Universitätsmedizin Berlin, in der Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie durchgeführt.

Folgende Fragen wurden in der hier vorliegenden Arbeit ausführlich untersucht und werden im Folgenden vor dem aktuellen Literaturhintergrund diskutiert (siehe Abbildung 5):

- 1. Welche der untersuchten Parameter der Neuroimmunologie können bei Atopikern im Vergleich zu Hautgesunden Kontrollprobanden signifikant erhöht bzw. erniedrigt nachgewiesen werden? Welche der Parameter korrelieren mit dem Hautwert?*
- 2. Welche psychometrisch messbaren Parameter können bei Atopikern im Vergleich zu Hautgesunden Kontrollprobanden signifikant erhöht bzw. erniedrigt nachgewiesen werden? Welche der Parameter korrelieren mit dem Hautwert?*
- 3. Kann ein neurodermitistypisches psychoimmunologisches Persönlichkeits- und Stressprofil herausgearbeitet werden und gibt es Unterschiede zwischen mittelschwerer und schwerer Neurodermitis?*

4 MATERIAL UND METHODIK

4.1 Rekrutierung der Probanden

87 erwachsene Personen nahmen an der Einpunkterhebung teil, von welchen 46 an Atopischer Dermatitis litten und 41 Hautgesunde Kontroll-Probanden waren. Starke saisonale Schwankungen sowie mögliche Umwelteinflüsse verschiedener Endemiegebiete wurden ausgeschlossen, indem nur Probanden des Großraums Berlin im Winter zwischen dem 16.01.2006 und dem 06.03.2006 an der Studie teilnahmen.

Die Rekrutierung erfolgte über die Poliklinik der Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie, Professor Zuberbier, Charité, Universitätsmedizin Berlin, Campus Mitte. Zum Untersuchungszeitpunkt befanden sich die Patienten bereits in Behandlung in der Charité. Die Kontrollgruppe wurde über Aushänge in öffentlichen Gebäuden rekrutiert.

Die Teilnehmer waren zwischen 18 und 50 Jahren alt, darunter gab es 41 Männer. Davon waren 17 an AD erkrankt mit einem mittleren Alter von 36,31 Jahren (SD:±9,83) und 24 männliche Kontrollprobanden mit einem mittleren Alter von 32,18 Jahren (SD:±7,94). 46 Frauen nahmen an der Studie teil, darunter litten 20 an AD, mittleres Alter: 32,77 Jahre (SD: ±8,82). 17 Frauen gehörten der Kontrollgruppe an, mittleres Alter: 29,19 Jahre (SD: ±7,11). Aus organisatorischen Gründen in der Poliklinik wurden 64 Probanden vormittags und 23 nachmittags untersucht. Unter den AD-Patienten wurden 30 vormittags und 16 nachmittags einbestellt. 34 Kontrollprobanden wurden vormittags und 7 nachmittags zur Teilnahme an der Studie einbestellt.

4.2 Ausschlusskriterien nach Begleiterkrankungen

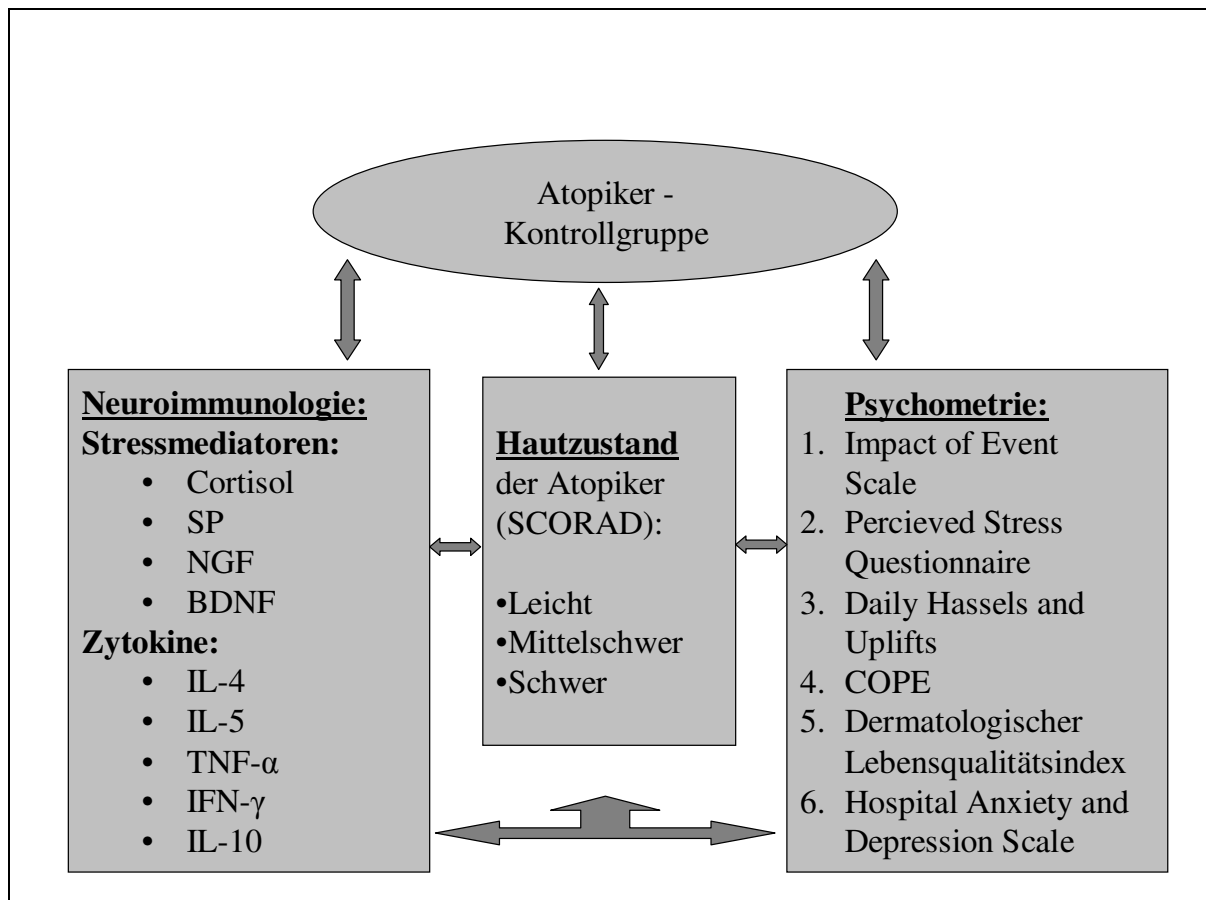
Als Ausschlusskriterien galten internistische Herz-Kreislauf- oder Stoffwechselerkrankungen, antihypertensive Therapie mit Beta-Blockern, sowie Autoimmunkrankheiten oder andere systemisch entzündlichen Erkrankungen. Ferner wurden keine Probanden zugelassen, die dauerhaft systemisch immunsuppressive oder immunmodulierende Therapie (auch mit Corticosteroiden) und/oder UV-Lichttherapie (die weniger als 4 Wochen zurücklag) erhielten. Die Behandlung mit Hormonen oder eine Schwangerschaft waren ebenfalls Ausschlusskriterien, sowie die Teilnahme an anderen klinischen Untersuchungen.

4.3 Studienaufbau

4.3.1 Systematische Anordnung

Die Studie besteht aus zwei bzw. drei Säulen: Atopiker und Kontrollprobanden erhielten erstens verschiedene Fragebögen zur Psychometrie. Allen Teilnehmern wurde zweitens zur Bestimmung der neuroimmunologischen Parameter Blut entnommen. Drittens wurde der Hautzustand bei den Atopikern bestimmt. Die folgende Abbildung stellt eine Übersicht über den Studienaufbau dar:

Abbildung 5: Übersicht über das Studiendesign:



4.3.2 Untersuchungsablauf: Anamnese, Hautuntersuchung, Blutentnahme, psychometrische Fragebögen

Nach ausführlicher Anamnese und der Untersuchung der Haut mittels des SCORAD (siehe unten) wurde eine venöse periphere Blutentnahme mittels eines Butterflys (Firma: Braun; Melsungen, Deutschland) durchgeführt. Es wurde Serumblut und heparinisiertes Blut abgenommen. Die Serumblutproben wurden nach Vorbereitung (siehe Kap.4.3.3.1) bei -80°C im

Kryostaten bis zur weiteren Verarbeitung der ELISA-Bestimmung (Cortisol, SP, BDNF, NGF) eingefroren. Bei 32 Probanden wurde direkt eine Bestimmung der Zytokine aus heparinisiertem Blut per FACS-Analysen in Durchflusszytometrie durchgeführt (25 Patienten und 7 Kontrollprobanden). Im Anschluss an die Blutentnahme beantworteten die Probanden ein Set verschiedener psychometrischer Fragebögen (siehe unten), entweder auf einem kleinen Handcomputer, einem so genannten „Personal Digital Assistant“ der Firma Psion (siehe Tabelle 2), oder in Papierform.

Tabelle 2: Herstellerinformationen zum verwendeten „Personal Digital Assistant“ der Firma Psion:

Hersteller:	Psion
Model:	Revo
Erscheinung:	November 1999
Abmessungen:	157 x 79 x 18 mm (in geschlossenem Zustand)
Gewicht:	ca. 200 Gramm
Bildschirm:	480 x 160 Pixel Touchscreen, 16 Graustufen, 125x88mm sichtbarer Bereich
Prozessor:	36 MHz ARM710T RISC CPU
Betriebssystem:	EPOC 32 (32 bit, Multitasking)
Kommunikation:	RS 232 bei 115 kBaud oder Infrarot IrDA-Kompatibel
Speicher:	8 MB
Eingabe:	Tastatur, Stift
Emulatoren:	Windows 95/98/NT

4.3.2.1 Bestimmung des Hautwertes mittels des „SCORAD“

Alle Probanden wurden einmalig ausführlich dermatologisch untersucht, nachdem sie vorher nach eingehender Aufklärung ihr Einverständnis dazu gegeben hatten. Der Hautzustand der Atopiker wurde mittels des „Severity Scoring of Atopic Dermatitis Index“, dem SCORAD ermittelt: Der Gesamthautwert des Patienten wird anhand verschiedener Kriterien errechnet: Das Ausmaß der Hautläsionen (A) wird mittels der so genannten „Neuner-Regel“ nach Wallace bestimmt. Sie teilt den Körper in Prozent Körperoberfläche ein. Neun Prozent sind jeweils für Arm, Oberschenkel, Unterschenkel und Kopf, 18 Prozent jeweils für vordere und hintere Rumpfseite und ein Prozent für den Genitalbereich zu berechnen. Die Intensität der Atopischen Dermatitis (B) wird auf die 6 Kriterien Erythem, Ödem/Papeln, Nässen/Krusten, Exkoration, Lichenifikation und Trockenheit hin untersucht. Sie können in verschiedene Schweregrade eingeteilt werden, in nicht vorhanden (=0), in gering (=1), in mäßig (=2) und in schwer vorhanden (=3). Als Drittes werden Juckreiz und Schlaflosigkeit subjektiv von den Patienten auf einer Skala von 1-10 (C) eingeteilt. Der Gesamt-SCORAD Index errechnet sich aus der folgenden Formel [139]:

Formel 1: Formel zur Berechnung des SCORAD- Indexes:

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

Zur genaueren Differenzierung der Krankheitsschwere der AD-Patienten wurde eine Einteilung nach dem Vorbild von Baron et al. [108] in drei Gruppen vorgenommen:

Leicht (Gruppe 1): SCORAD <15

Mittelschwer (Gruppe 2): SCORAD 15-40

Schwer (Gruppe 3): SCORAD >40

4.3.2.2 Verwertung der Blutproben

4.3.2.2.1 Probenvorbereitung des Serumblutes

Die Blutproben des Serums wurden 10 Minuten bei 2500 Umdrehungen/Minute (U/min) mit Bremse bei 4°Celsius (C) zentrifugiert. Der Überstand wurde entfernt, jede der 5-6 Proben/Pat. a 500µl in ein Aliquot Eppendorfgefäß (1,5 und 2 ml) der Firma Eppendorf (Hamburg, Deutschland) gefüllt, wobei hämolytische Blutproben notiert wurden. Die Proben wurden beschriftet und im Kryostaten (1720 Leica; Bensheim, Deutschland) eingefroren bei -80°C.

4.3.2.2.1.1 Cortisol- und SP-ELISA

Zur Messung von Cortisol und SP im Serum wurden jeweils ein Cortisol und ein SP Assay Kit der Firma R&D Systems Inc. mit der Katalognummer KGE008 (Cortisol) und KGE007 (SP) verwandt. Es handelt sich bei den Assays um kompetitive ELISA. Beide Kits funktionieren nach denselben Prinzipien:

Cortisol (bzw. SP) konkurrieren mit einer Meerrettich Peroxidase um die Bindungsstelle an monoklonalen Mausantikörpern. Während der Inkubation bindet der Antikörper an Ziegen-Antimausantikörper, die auf der 96 Well Mikroplatte fixiert sind. Nach verschiedenen Waschvorgängen wird eine Substratlösung zur Messung der Enzymaktivität hinzugefügt. Die Farbentwicklung wird nach Stoppen der Reaktion gemessen. Die Farbintensität ist umgekehrt proportional zur Cortisol- bzw. SP-Konzentration.

Im Kit enthaltene Reagenzien zur Cortisolbestimmung (bzw. SP-Bestimmung):

1. Mikroplatte mit Ziegen Anti-maus Antikörpern: Teil 892575 (SP: Teil 892575) - 96 well Styropor Mikroplatte mit Ziegen Antimaus polyklonalen Antikörpern bedeckt.

2.Cortisol Konjugat: Teil 893053 (SP: Teil 893078) - 6 ml Cortisol (SP) konjugiert mit Meerrettich Peroxidase mit rotem Färbemittel und Konservierungsmittel.

3.Cortisol- (SP-) Standard: Teil 893055 (SP: Teil 893080) - 100ng Cortisol (50ng SP) in Puffer mit Konservierungsmitteln.

4.Primäre Antikörperlösung: Teil 893054 (SP: Teil 893079) - 6 ml monoklonale Mausantikörper für Cortisol (SP) im Puffer mit blauem Färbemittel und Konservierungsmittel.

5.Kalibrator Verdünnungsmittel RD5-43 (SP: RD5-45): Teil 895903 (SP: Teil 895905) - 2 Ampullen (21 ml/Ampulle) Pufferprotein auf Konservierungsmittelbasis.

6.Waschpufferkonzentrat (Teil 895003) - 21 ml einer 25-fach konzentrierten Lösung eines Surfactantpuffer mit Konservierungsmittel.

7.Farbreagens A (Teil 895000) – 12,5 ml stabilisiertes Hydrogenperoxid.

8.Farbreagens B (Teil 895001) – 12,5 ml stabilisiertes Chromogen (Tetramethylbenzidin).

9. Stopplösung (Teil 895032) - 6 ml 2 N Schwefelsäure.

Vorbereitung der Serumproben und Durchführung des Assays für Cortisol (bzw. SP):

Die Proben werden in Serum-Separationsröhrchen gegeben (SP: in diese werden zusätzlich Aprotinin gefüllt), nach Gerinnung nach 30min bei 1000 Umdrehungen 15min lang zentrifugiert. Das Serum wird direkt danach in Aliquots gefüllt. 20µl (SP: 100µl) der Probe werden mit 380µl (SP: 100µl) 20-fachem (SP: 2-fachem) Kalibrator Verdünnungsmittel RD5-43 (SP: RD5-45) verdünnt.

Der Cortisol-Assay wird bei Raumtemperatur(RT) durchgeführt. Nach Vorbereitung aller Reagenzien werden 150µl des Kalibratorverdünnungsmittels RD5-43 in die NSB Wells und 100µl davon in die Null-Standard Wells pipettiert. 100µl der verdünnten Probe oder des Standards werden in die entsprechenden Wells gegeben und 50µl Cortisol-Konjugat in alle Wells. Es kommt zu einer Rotfärbung der Wells. 50µl der primären Antikörperlösung werden in alle Wells außer in die non-specific binding (NSB)-Wells gefüllt, die dann mit einem Klebestreifen beklebt werden müssen. Sie färben sich violett und werden 2h bei RT auf dem Shaker (0,12" Orbit) bei 500±50 rpm inkubiert. Nach viermaligem Waschen mit 400µl Waschpuffer und Trocknung der Wells müssen 200µl Substratlösung in jedes Well gegeben werden und für 30min bei RT vor Licht geschützt inkubieren. 50µl der Stopplösung führen zu einer Grünfärbung. Nach weiteren 30min wird bei 450nm bzw. bei möglicher Wellenlängenkorrektur bei 540nm und 570nm gemessen.

Der SP-Assay wird ebenfalls bei RT durchgeführt. Nach Vorbereitung aller Reagenzien werden 100µl des Kalibratorverdünnungsmittels RD5-45 in die NSB Wells und 50µl davon in die Null-Standard Wells pipettiert. 50µl der verdünnten Probe oder des Standards werden in die übrigen

Wells gegeben. 50µl der primären Antikörperlösung werden in alle Wells außer in die NSB-Wells gefüllt, die sich dann blau färben. 50µl SP Konjugat werden in alle Wells pipettiert. Es kommt zu einer Violetfärbung der Wells (außer NSB-Wells). Sie müssen mit einem Klebestreifen beklebt werden. Sie werden 3h bei RT auf dem Shaker (0,12" Orbit) bei 500±50 rpm inkubiert. Nach viermaligem Waschen mit 400µl Waschpuffer und Trocknung der Wells müssen 200µl Substratlösung in jedes Well gegeben werden und für 30min bei RT vor Licht geschützt inkubieren. 50µl der Stopplösung führen zu einer Gelbfärbung. Nach weiteren 30min wird bei 450nm bzw. bei möglicher Wellenlängenkorrektur bei 540nm und 570nm gemessen.

4.3.2.2.1.2 NGF- und BDNF-ELISA

NGF und BDNF wurden mittels des hochsensitiven enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) gemessen. Eine 96 Wellplatte aus Styropor wird mit monoklonalen Ziegen Anti-NGF (Anti BDNF) Antikörpern (AK) über Nacht bei RT dunkel inkubiert. Am 2.Tag erfolgt ein dreimaliges Waschen der Platte mit PBS/Tween. Das Well wird im Anschluss für 2h auf einen Schüttler mit einer Blocklösung (PBS, 3%BSA) gegeben. Proben und Standards (50µl) werden hinzugefügt. Das Ganze wird über Nacht kühl inkubiert. Nach sechsmaligem Waschen werden 50µl des monoklonalen AK BAF 256 (BDNF: AK BAM 648) der Firma: R&D dazugegeben. Im Anschluss an eine zweistündige Inkubation folgt erneutes sechsmaliges Waschen, an welches sich das Hineinpipettieren von 50µl Enzymsubstrat Streptavidin POD anschließt. Nach erneuter 30 minütiger dunkler Inkubation bei RT wird 10x mit PBS/Tween gewaschen. 150µl des Gemisches aus der TMB-Färbelösung (TMB,DMSO,Ethanol) und Gallati (Zitronensäure) im Verhältnis 1:100 wird anschließend hinzugegeben. Die Inkubation erfolgt nach Sicht. Zum Schluss wird die Reaktion mit 150µl 4N H₂SO₄ gestoppt. Am Plattenreader wird bei 450nm und 490nm Referenzfilter gemessen.

4.3.2.2.2 Heparinisiertes Blut bzw. Durchflusszytometrie (Immunzytometrie)

Die Zytokine wurden aus dem heparinisierten Blut mittels der Durchflusszytometrie (FACS) bestimmt. Mit diesem optischen Verfahren passiert innerhalb kürzester Zeit eine Vielzahl an Zellen einzeln einen Laserstrahl. Es wird damit Größe und Komplexität der Zellen bestimmt. Mittels Fluoreszenzfarbstoff werden konjugierte Antikörper gemessen. Als Fluoreszenzfarbstoffe wurden FITC (Fluoreszeinisothiocyanath) der Firma Becton Dickinson Heidelberg für CD3 positive Zellen, PE (Phycoerythrin) der Firma Immunotech für IL-4, IL-5, IFN-γ, TNF-α, IL-10, PerCP (Peridinin-chlorophyll-protein complex) für CD8 positive Zellen und APC (Allophycocyanin) für CD4 positive Zellen verwendet.

Die Stimulation erfolgt mit 10µl PDB (0,00001) 1:10 verdünnt und 10µl Ionomycin (50µg/ml) zur polyklonalen T-Zellaktivierung. 10µl Monensin (20nM), im Verhältnis 1:100 verdünnt, werden zur Transportblockierung intrazellulär produzierter Zytokine aus den Golgiapparat der T-Lymphozyten verwendet. 920µl AIM V wird als serumfreies Lymphozytenmedium, als Negativkontrolle, benutzt. Jedes FACS Röhrchen wird auf 950µl Flüssigkeit aufgefüllt. Pro Färberöhrchen werden jeweils 100µl Blut unter der Sterilbank zur Stimulationslösung gegeben. Zur Bestimmung der extrazellulären AK werden die Röhrchen nach 4h aus dem Inkubator genommen. 3ml PBS wird in jedes Röhrchen gefüllt. Nach 10minütiger Zentrifugation bei 4°C und 1500U/min wird der Überstand abgesaugt. Die AK werden mit je 100µl Mastermix auf die entsprechenden Röhrchen pipettiert, sehr leicht gevortext. Nach 15min. Inkubation bei 4°C wird je Röhrchen 3ml PBS hinzugefügt und leicht gevortext. Es erfolgt eine erneute Zentrifugation bei 4°C und 1500U/min für 10min. Der Überstand wird abgesaugt. Zur Fixierung werden 0,5ml PBS und 0,5ml 4%ige FA in jedes Röhrchen gegeben. Bei Dunkelheit und Raumtemperatur wird für 15min inkubiert. Vor dem Hinzufügen von 3ml PBS wird erneut leicht gevortext. Erneutes Zentrifugieren bei 4°Celsius und 1500U/min für 10min folgt. Nach leichtem Vortexen werden die Röhrchen mit 1ml PBS resuspendiert und über Nacht im dunklen Kühlschrank aufbewahrt. Zur Bestimmung der AK zur Untersuchung der intrazellulären Antigene der Zytokine werden die Proben jeweils mit 2ml PBS aufgefüllt. Wie oben wird zentrifugiert. Der Überstand wird abgesaugt, die Röhrchen werden jeweils mit 0,5ml Saponinpuffer (0,5%) zur Permeabilisierung der T-Lymphozyten versetzt und 10min bei RT inkubiert. Erneut werden 2ml Saponinpuffer hinzugegeben und wiederum bei 4°C und 1500U/min 10min lang zentrifugiert. Der Überstand wird abgesaugt. 2ml PBS werden erneut hinzugefügt, es wird wie oben zentrifugiert und der Überstand abgesaugt. 100µl PBS werden in jedes Röhrchen geben und leicht gevortext. Im Anschluss wird die FACS Messung durchgeführt. Es wurde das Gerät der Firma BD verwendet.

Verwendete Lösungen:

- Phosphate buffered Sialine (PBS): Ca₂₊, Sodium Bicarbonat, GIBCO BRL/Lifetechnologies, Eggenstein
- FA: 1ml Formaldehydlösung 37% (Merck#104003) unter Abzug und 9ml PBS
- Saponinpuffer: 1g Saponin (Firma Sigma Steinheim) auf 20ml im FACS Puffer angesetzt und 1:10 verdünnt im FACS Puffer
- FACS Puffer: 1%BSA, 0,1% Natriumazid
- Ionomycin (Firma Sigma Steinheim)
- Monesin (Firma Signa Steinheim)
- AIM V (Firma Gibco-BRL Karlsruhe)

4.3.2.3 Psychometrische Erhebung

Zur Bestimmung der Belastungsparameter der Probanden wurden einmalig folgende Fragebögen verwendet: Die „Impact of Event Scale“, der „Perceived Stress Questionnaire“, der „Daily Hassels and Uplifts“ Fragebogen, der „COPE“-Fragebogen, der „Dermatologische Lebensqualitätsindex“ und die „Hospital Anxiety and Depression Scale“.

4.3.2.3.1 Die „Impact of Event Scale“

Die „Impact of Event Scale“ (IES) wird seit der Entwicklung von Horowitz zur Darstellung persönlicher Belastungsreaktionen nach traumatischen Lebensereignissen verwendet [140, 141]. Den ersten Teil des Fragebogens bildet die dichotome, so genannte Eventliste, die mit „ja“ oder „nein“ zu beantworten ist. Sie stellt fest, ob eines oder mehrere der 12 möglichen Ereignisse, wie z.B. Explosionen, Scheidung oder Misshandlung während des bisherigen Lebens eingetreten sind. Bei Mehrfachauswahl wird der Proband gebeten, das für ihn belastendste Ereignis zu benennen. Es muss mindestens eine der 12 Antworten bejaht werden, um den zweiten Teil beantworten zu können. In 16 Items wird anhand einer vierstufigen Antwortskala („überhaupt nicht“ (=0), „selten“ (=1), „manchmal“ (=3), „oft“ (=5)) untersucht, wie stark der Proband auf das vorher angegebene bzw. das belastendste Ereignis innerhalb der letzten sieben Tage mit Intrusion (Belästigung bzw. Störung) oder Vermeidung reagiert hat. Es kann entweder ein Summenscore gebildet werden oder es können Intrusion und Vermeidung einzeln untersucht werden.

4.3.2.3.2 Der „Perceived Stress Questionnaire“

Der „Perceived Stress Questionnaire“ (PSQ), 1993 von Levenstein [142] entwickelt, dient der Erfassung der subjektiv erlebten subakuten Stressbelastung des Individuums innerhalb der vorangegangenen vier Wochen [87, 142]. Die 30 Items wurden ursprünglich in sieben Skalen eingeteilt, jedoch wird der PSQ seit einer Faktorenanalyse von Fliege et al. (2005) in vier Skalen gegliedert: Anspannung, Sorgen, Anforderungen und Freude [87]. Anspannung, Sorge und Freude geben die interne Stressreaktion wieder, Anforderung die externe [143]. Die Fragen können mit „fast nie (=0)“, „manchmal (=1)“, „häufig (=2)“ oder „meistens (=3)“ beantwortet werden. Anhand der Skalen lässt sich ein Summenwert errechnen, der zwischen null und eins liegt. Je höher der „Stress-Wert“ ist, desto höher sind Anspannungen, Sorgen und Anforderungen des Individuums und desto geringer ist die Freude [87, 142, 143]. Die einzelnen Skalen können auch getrennt voneinander betrachtet werden.

4.3.2.3.3 Der „Daily Hassels and Uplifts“-Fragebogen

Der „Daily Hassels and Uplifts“-Fragebogen (DHUS) wird zur Untersuchung hochakuter Stressereignisse verwendet, die sich innerhalb der vergangenen 24 Stunden ereignet haben. Die 60 Items sind dichotom [144]. Es werden dabei auf der einen Seite die negativen Ereignisse des Alltags, die Daily Hassels, untersucht, worunter z.B. Streitigkeiten, unerwartete negative Besuche, Rechnungen, Schmerzen, Sorgen, Ungeduld, Verlust, Vergessen oder das Zuspätkommen fallen. Auf der anderen Seite wird positives Geschehen, die Daily Uplifts, wie zum Beispiel erhaltenes Lob, Genuss, Zeit für Hobbies oder Freunde, Geschenke, Glückhaben, Feiern, Zärtlichkeiten, Lösung eines Problems oder Ideenreichtum betrachtet.

4.3.2.3.4 Der „COPE“-Fragebogen

Der „COPE“-Fragebogen bestand ursprünglich aus 60 Items in 15 Skalen. Auf der Basis des Stress-Modells nach Lazarus (und Folkmann) von 1984 wurde er 1989 von Carver et al. entwickelt [145]. Er untersucht die verschiedenen Möglichkeiten der Stressbewältigung bzw. aktive und passive Strategien zum Umgang mit unangenehmen bzw. schwierigen Situationen, welche bei Atopikern als deren Krankheit angesehen werden kann. Der COPE wird in sehr vielen Gesundheitsstudien verwendet, unter anderem bei Depressionen, Drogenabhängigkeit, HIV [146]. Bei AD ist er, der Literatur nach, bisher nicht verwendet worden. Auf Grund mangelnder Compliance der Probanden wurde er als so genannter „Brief COPE“ auf 28 Items und 14 Skalen gekürzt [147]. Die deutsche Version wurde 2000 von Knoll und Carver erneut überarbeitet. Der COPE-Fragebogen, bzw. „Brief COPE“ wird seitdem in die folgenden 4 Skalen nach Knoll eingeteilt: Focus on Positive, Support Seeking, Active Coping und Evasive Coping. Er besteht weiterhin aus 28 Items. Die Werte können zwischen „überhaupt nicht“ und „sehr“ variieren. Die Skala Focus on Positive untersucht die Akzeptanz der schwierigen Situation und die Stimmung der Probanden. Support Seeking spiegelt die seelische und instrumentale Unterstützung und Hinwendung zur Religion wider. Evasive Coping bezieht sich vor allem auf Selbstvorwürfe, Leugnen und Ablenkung von der Situation. Active Coping zeigt, wie der Mensch durch eigenes Handeln und Planung versucht, sich selbst zu helfen [148].

4.3.2.3.5 Der „Dermatologische Lebensqualitäts-Index“

Aufgrund der nachgewiesenen Einschränkung der Lebensqualität bei Atopischer Dermatitis, wird der, in der Dermatologie etablierte, „Dermatologische Lebensqualitäts-Index“ (DLQI) vielfach zur Messung der Lebensqualität angewandt [108, 110, 111, 117, 149]. Er wurde 1994 von Finlay [109] entwickelt. Außer für atopische Dermatitis kann der DLQI auch bei Vitiligo,

Psoriasis und anderen Dermatosen benutzt werden [111]. Der DLQI besteht aus 10 Fragen. Es werden Hautsymptome, sowie die Einschränkung der täglichen Aktivitäten, der Freizeit, der Arbeit bzw. Schule und der persönlichen Beziehungen auf Grund der Hautkrankheit während der vorangegangenen Woche untersucht. Jede Frage kann mit 5 Antwortmöglichkeiten beantwortet werden, die einen max. Punktwert von drei Punkten pro Frage zulassen (Entfällt=0, gar nicht=0, etwas=1, stark=2, sehr stark=3). Ein Gesamtpunktwert zwischen 0 und 30 kann erreicht werden. Je höher der Wert ist, desto geringer ist die Lebensqualität [109, 117, 149].

4.3.2.3.6 Die “Hospital Anxiety and Depression Scale”

Die „Hospital Anxiety and Depression Scale“ (HADS) wurde speziell zur Erfassung von Angst und Depression bei körperlichen Erkrankungen entwickelt und besteht aus 14 Fragen. Sie enthält die zwei Subskalen Angst und Depression. Pro Subskala können mögliche Werte zwischen 0 und 21 erreicht werden. Die Fragen beziehen sich auf die vorangegangene Woche, sind nicht dichotomisiert und die Antwortmöglichkeiten auf die einzelnen Fragen abgestimmt [150]. Die Fragen beschäftigen sich mit dem Unterschied zwischen dem Jetzt und der Vergangenheit bzw. der Zukunft des Probanden, zum Beispiel ob er sich genauso freuen kann wie früher oder ob er mit Freude in die Zukunft blicken kann oder nicht. Ferner wird gefragt, ob und wie oft sich der Proband glücklich, entspannt oder angespannt und überreizt fühlt (z.B. nie, selten, manchmal, oft, immer). Es werden ferner beunruhigende Gedanken, ängstliche Vorahnungen, panische Zustände, Ratlosigkeit und das Interesse an der eigenen äußeren Erscheinung untersucht.

4.4 Statistische Methoden

Die Dokumentation der Daten erfolgte mit Microsoft-EXCEL und die anschließende Auswertung mit dem Statistikprogramm SPSS 9.0. Zur Berechnung der Signifikanzen wurde der Mann-Whitney-U Test (MWU) für zwei nicht verbundene Stichproben verwendet. Mittels des Pearson’s Korrelationskoeffizients (bei zufälligen Variablen mit vorgegeben Maximalwerten) und Spearman’s Korrelationskoeffizients wurden Korrelationen berechnet. Ferner kamen T-Tests für Unterschiede zwischen Gruppen für nicht verbundene Stichproben zum Einsatz. Das Signifikanzniveau wurde mit $p \leq 0,05$ festgelegt. Die Ergebnisse werden als Mittelwerte (M) \pm Standardabweichung (SD) beschrieben.

4.4.1 Gruppenbildung

Es wurden in der Statistik folgende dichotome Gruppen gebildet: Verglichen wurden AD-Patienten mit gesunden Probanden, alle teilnehmenden Männer mit allen teilnehmenden Frauen und alle vormittags untersuchten mit allen nachmittags untersuchten Probanden. Jeweils wurden die AD-Patienten und die gesunden Probanden in Geschlecht bzw. Untersuchungszeitpunkt unterteilt. Als dritte Stufe der Unterteilung wurden Diagnose, Geschlecht und Untersuchungszeitpunkt gemeinsam berücksichtigt, z.B.: Atopiker, männlich, vormittags. Die folgenden drei Übersichten stellen die Einteilungen tabellarisch dar:

Tabelle 3: Gruppenunterteilung einzeln nach Diagnose, Geschlecht, Untersuchungszeitpunkt:

	Gruppe (Anzahl der Untersuchten)
Diagnose	Atopiker (N=41) - Kontrollproband (N=46)
Geschlecht	Männlich (N=41) - Weiblich (N=46)
Untersuchungszeitpunkt	Vormittags (N=64) - Nachmittags (N=23)

N:Anzahl der Probanden:

Tabelle 4: Gruppenunterteilung nach Diagnose und Geschlecht, Diagnose und Untersuchungszeitpunkt:

	Gruppe	Gruppe	Gruppe	Gruppe
Diagnose	Atopiker	Atopiker	Kontrollproband	Kontrollproband
Geschlecht	Männlich	Weiblich	Männlich	Weiblich
Anzahl der Untersuchten	N=17	N=29	N=24	N=17
Diagnose	Atopiker	Atopiker	Kontrollproband	Kontrollproband
Untersuchungszeitpunkt	Vormittags	Nachmittags	Vormittags	Nachmittags
Anzahl der Untersuchten	N=30	N=16	N=34	N=7

N:Anzahl der Probanden.

Tabelle 5: Gruppenunterteilung nach Diagnose, Geschlecht und Untersuchungszeitpunkt:

	Gruppe	Gruppe	Gruppe	Gruppe
Diagnose	Atopiker	Atopiker	Kontrollproband	Kontrollproband
Geschlecht	Männlich	Weiblich	Männlich	Weiblich
Untersuchungszeitpunkt	Vormittags	Vormittags	Vormittags	Vormittags
Anzahl der Untersuchten	N=18	N=19	N=11	N=16
Diagnose	Atopiker	Atopiker	Kontrollproband	Kontrollproband
Geschlecht	Männlich	Weiblich	Männlich	Weiblich
Untersuchungszeitpunkt	Nachmittags	Nachmittags	Nachmittags	Nachmittags
Anzahl der Untersuchten	N=6	N=10	N=6	N=1

N:Anzahl der Probanden.

4.4.2 Bildung von neuroimmunologischen und psychometrischen Summenscores

Es wurden Summenscores verschiedener Parameter erstellt. Auf der einen Seite wurden die psychometrischen und auf der anderen Seite die neuroimmunologischen Parameter zusammengefasst.

4.4.2.1 Neuroimmunologische Summenscores

Die neuroimmunologischen Parameter Cortisol, SP, BDNF und NGF sind zu Summenscores zusammengefasst worden. Um eine Vergleichbarkeit der Testergebnisse zu erreichen, wurden die einzelnen Werte in Standardwerte umgerechnet. Als Standardskala wurde eine so genannte Z-Transformation vorgenommen: Der Mittelwert aller erlangten Werte der jeweiligen Gruppe wird von dem alten Wert abgezogen. Der resultierende Wert muss durch die Standardabweichung dividiert werden, um den Z-Wert zu erlangen. Es wird von einer Normalverteilung der Werte ausgegangen werden.

Es wurde folgende Umrechnungsformel benutzt:

Formel 2: Formel zur Transformierung beliebiger Werte in Z-Werte zur Erlangung einer Standardskala:

$$Z = (X - M) / SD$$

Z:neuer Wert; X:alter Wert; M:Mittelwert; SD:Standardabweichung.

Die Z-Werte können zwischen -1 und +1 variieren. Zur Vermeidung negativer Werte und zur besseren Übersicht wurden die Z-Werte in den so genannten T-Test umgerechnet: Dabei wird der Gesamtmittelwert nicht mit null wie beim Z-Wert, sondern mit 50 festgelegt. Die Standardabweichung schwankt nicht zwischen ± 1 , sondern zwischen 50 ± 10 . Die Z-Werte müssen nach der folgenden Formel umgerechnet werden, indem sie mit 10 multipliziert werden und zum Ergebnis dann 50 addiert wird:

Formel 3: Formel zur Erreichung von vergleichbaren Werten mittels des T-Tests:

$$T = (Z \times 10) + 50$$

Z:Z-Wert; T:neuer T-Wert.

Die jeweiligen T-Werte wurden zu verschiedenen Summenscores addiert und durch die Anzahl der Einzelwerte dividiert. Es gab Summenscores, die aus allen 4 Parametern bestanden, und andere, die sich nur aus zwei bis drei Blutwerten zusammensetzten. Microsoft-EXCEL wurde zur Berechnung und graphischen Darstellung der Werte und SPSS zur statischen Auswertung der oben genannten Gruppen verwendet.

Tabelle 6: Summenscores der Blutparameter:

Name:	Kombinationen:
Summenscore 1	Cortisol, SP, BDNF, NGF
Summenscore 2	Cortisol, SP, NGF
Summenscore 3	Cortisol, SP, BDNF
Summenscore 4	Cortisol, NGF, BDNF
Summenscore 5	SP, NGF, DNF
Summenscore 6	Cortisol, SP
Summenscore 7	Cortisol, NGF
Summenscore 8	Cortisol, BDNF
Summenscore 9	SP, NGF
Summenscore 10	SP, BDNF
Summenscore 11	NGF, BDNF

4.4.2.2 Psychometrische Summenscores

Zur Erlangung vergleichbarer Werte zur Berechnung der psychologischen Summenscores wurden die einzelnen Werte in Prozent zum maximal erreichbaren Wert ausgedrückt. Nach Addition der Prozentwerte wurde der jeweilige Summenscore gebildet und durch die Anzahl der Einzelwerte dividiert. Es sollen folgende Scores Aufschluss bringen:

Tabelle 7: Summenscores der psychometrischen Parameter:

Name:	Kombinationen:
Summenscore Stress, alle Parameter	DLQI, IES, PSQ, HADS, Hassels (Ohne Uplifts)
Summenscore 1	IES, Angst, Depression
Summenscore 2	DLQI, PSQ
Summenscore 3	DLQI, Angst, Depression
Summenscore 4	DLQI, Depression
Summenscore 5	DLQI, Angst
Summenscore 6	Angst, Depression, PSQ
Summenscore 7	Angst, Depression
Summenscore 8	Depression, PSQ
Summenscore 9	Angst, PSQ
Summenscore 10	Angst, Hassel
Summenscore 11	Hassel, PSQ
Summenscore 12	Angst, Hassel, PSQ
Summenscore 13	COPE Skalen mit Uplifts
Summenscore 14	COPE Skalen ohne Uplifts

4.4.3 TH1/TH2 Ratio

Ferner wurde nach Vorbild Hashizumes, 2005, [116] eine TH1/TH2-Ratio auf zwei verschiedene Arten nach derselben Formel berechnet: Das TH1-spezifische Zytokin IFN- γ wurde mit 100 multipliziert und durch das TH2-spezifische Zytokin IL-4 dividiert. In der ersten Berechnung (A) wurden nur die IFN- γ und IL-4 Werte der CD4+ T-Zellen benutzt. In der zweiten Berechnung (B) wurde jeweils die Summe der IFN- γ und IL-4 Werte aller CD3+, CD4+ und CD8+ positiven Zellen, verwendet.

Formel 4: Formel zur Berechnung der TH1/TH2 Ratio[116]:

$$\text{TH1/TH2} = \text{IFN-}\gamma \times 100 / \text{IL-4}$$

5 STUDIENERGEBNISSE

Die 46 Atopiepatienten haben einen Altersmittelwert (M) von 34,08 Jahren und eine Standardabweichung (SD) von $\pm 9,26$, die 41 Kontrollprobanden (K) waren im Mittel 30,93 Jahre (SD: $\pm 7,66$) alt. Es besteht kein statistisch signifikanter Altersunterschied, weder zwischen den Atopikern und der Kontrollgruppe ($p=0,122$; MWU), noch zwischen den Geschlechtern, sei es in der Gesamtheit der Probanden ($p=0,208$; MWU), sei es nach Diagnose getrennt voneinander betrachtet (AD: $p=0,250$; MWU; Kontrolle: $p=0,204$; MWU). Es kann kein signifikanter Altersunterschied bezüglich der Gruppen an verschiedenen Untersuchungszeitpunkten beobachtet werden (AD: $p=0,433$; MWU; Kontrolle: $p=0,575$; MWU).

5.1 Hautbefundergebnisse unterteilt nach Krankheitsstärke, Geschlecht und Tageszeit

Der Hautzustand der Atopiker wurde mittels des SCORAD errechnet (siehe Tabelle 8). Es ergibt sich bei den Patienten ein Mittelwert von $M=38,86$ (SD: $\pm 13,84$). Vormittags besteht ein Mittelwert $M=39,81$ (SD: $\pm 14,86$) und nachmittags $M=37,07$ (SD: $\pm 11,93$), wobei kein signifikanter Unterschied zwischen den Untersuchungszeitpunkten nachgewiesen wird ($p=0,645$; MWU). Männer haben eine Mittelwert von $M=41,57$ (SD: $\pm 14,62$), Frauen von $M=37,27$ (SD: $\pm 13,36$). Es besteht kein signifikanter Geschlechtsunterschied ($p=0,531$; MWU).

Nach Baron et al. [108] zur Schweregradeinteilung der AD gibt es unter den Patienten zwei Fälle (4,3%; Gruppe 1) mit leichter Neurodermitis (2 Frauen: eine vormittags und eine nachmittags) mit einem $M=10,79$ (SD: $\pm 0,56$), 23 Fälle (50%; Gruppe 2) mit mittelschwerer AD mit einem $M=30,19$ (SD: $\pm 5,49$). und 21 Fälle (45,7%; Gruppe 3) mit schwerer AD mit einem $M=51,02$ (SD: $\pm 8,78$). Es soll vor allem in der Arbeit auf mittelschwere und schwere AD eingegangen werden, da die Gruppe der leichten AD nur aus zwei Patienten besteht. Die Werte der leichten AD werden in den Tabellen und Graphen beschrieben. An mittelschwerer AD leiden 8 Teilnehmer und 15 Teilnehmerinnen der Studie, 15 wurden vormittags (5♂; 10♀) und 8 (3♂; 5♀) nachmittags in der Studie untersucht. Der Gruppe 3 gehören 9 männliche und 12 weibliche Probanden an, 14 sind Teil der Vormittagsgruppe (6♂; 8♀) und 7 Teil der Nachmittagsgruppe (3♂; 4♀), siehe Graph1. Die untenstehende Tabelle stellt eine Übersicht über die Hautbefundergebnisse der Patienten dar:

Tabelle 8: Übersicht über die Verteilung der Hautwerte innerhalb der untersuchten Probanden mit Einteilung in die untersuchten Gruppen:

	M: SCORAD	SD: SCORAD	(N)
Kontrolle	0,00	0,00	41
Atopiker	38,86	13,84	46
Gruppe 1 (<15)	10,79	0,56	2
Gruppe 2 (15-40)	30,19	5,49	23
Gruppe 3 (>40)	51,02	8,78	21
Atopiker, vormittags	39,81	14,86	30
Atopiker, nachmittags	37,07	11,93	16
Atopiker, ♂	41,57	14,62	17
Atopiker, ♀	37,27	13,36	29

Im ersten Teil Einteilung nach Baron [108]; im Folgenden eine Einteilung nach Untersuchungszeitpunkt, im unteren Teil nach Untersuchungszeitpunkt und Geschlecht. M:Mittelwert, SD:Standardabweichung, N:Anzahl der Probanden.

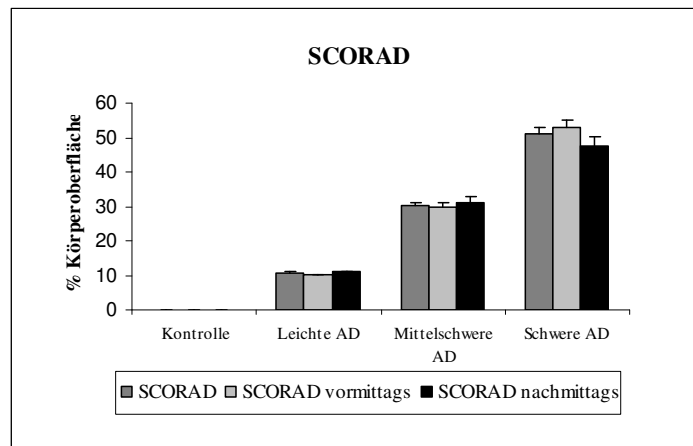
Die Gruppen (2, 3, 0) unterscheiden sich hochsignifikant voneinander, sowohl vormittags als auch nachmittags, siehe unten stehenden Tabelle 9. Bei Gruppe 1 (leichte AD) gibt es nicht signifikante Ergebnisse am Vormittag und am Nachmittag mit den Gruppen 2 und 3, siehe Tabelle 9, da die Stichprobe jeweils nur aus einem Probanden in Gruppe 1 besteht.

Tabelle 9: Übersicht über signifikante P-Werte (Mann-Whitney-U Test) bezüglich des SCORADs zwischen AD, Kontrolle und den jeweiligen Gruppen:

SCORAD	AD und Kontrolle	Gruppe 1 und Kontrolle	Gruppe 2 und Kontrolle	Gruppe 3 und Kontrolle	Gruppe 1 und Gruppe 2	Gruppe 1 und Gruppe 3	Gruppe 2 und Gruppe 3
Gesamt	<i><u>0,000</u></i>	<i><u>0,002</u></i>	<i><u>0,000</u></i>	<i><u>0,000</u></i>	<i><u>0,007</u></i>	<i><u>0,008</u></i>	<i><u>0,000</u></i>
Vormittags	<i><u>0,000</u></i>	<i><u>0,000</u></i>	<i><u>0,000</u></i>	<i><u>0,000</u></i>	0,104	0,105	<i><u>0,000</u></i>
Nachmittags	<i><u>0,000</u></i>	<i><u>0,008</u></i>	<i><u>0,000</u></i>	<i><u>0,001</u></i>	0,121	0,127	<i><u>0,001</u></i>

Gruppeneinteilung nach Schweregraden der AD nach Baron [108] sowie Einteilung nach Untersuchungszeitpunkten; signifikante Werte kursiv und unterstrichen.

Graph 1: Unterschiede der Hautwerte verschiedener Schweregrade der AD:



Unterscheidung der Werte zwischen vormittags und nachmittags; aus Übersichtsgründen werden auf die Pfeile für die hochsignifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen (siehe Tabelle 9) verzichtet.

5.2 Ergebnisse der Laboruntersuchungen

5.2.1 Cortisol: Signifikant erniedrigt bei schwerer Atopie im Vergleich zur Kontrollgruppe abhängig von der Tageszeit

Ein Cortisol-Mittelwert von $M=41,85\text{ng/ml}$ ($SD:\pm 25,37$) bei Kranken und $M=53,19\text{ng/ml}$ ($SD:\pm 33,36$) bei Gesunden wurde gemessen (siehe Tab.10, 11). Der Wert eines männlichen Atopikers liegt außerhalb der möglichen Range der Werte und konnte nicht bestimmt werden. Vormittags können für Neurodermitis-Kranke ein Mittelwert von $M=47,67\text{ng/ml}$ ($SD:\pm 28,52$), nachmittags von $M=31,29\text{ng/ml}$ ($SD: \pm 13,62$) gemessen werden. Es zeigt sich eine Signifikanz von $p=0,049$ (MWU) zwischen den beiden Untersuchungszeitpunkten (siehe Tab.12). Für die Kontrollgruppe werden ebenfalls vormittags signifikant höhere Werte ($58,55\text{ng/ml}$; $SD:\pm 34,01$; $p=0,007$; MWU) als nachmittags ($27,17\text{ng/ml}$; $SD:\pm 10,2$) ermittelt (siehe Tab.12).

Männer mit AD zeigen vormittags niedrigere Werte ($M=40,49\text{ng/ml}$; $SD:\pm 21,66$) als die männlichen Kontrollprobanden ($M=61,29\text{ng/ml}$; $SD:\pm 37,47$). Der Cortisol-Wert bei gesunden Männern am Nachmittag ($M=27,63\text{ng/ml}$; $SD:\pm 11,1$) erweist sich als stärker erniedrigt vergliche mit AD Patienten: $M:30,04\text{ng/ml}$ ($SD: \pm 14,88$). Gesunde Frauen zeigen morgens einen höheren Wert ($M=55,48\text{ng/ml}$; $SD:\pm 30,57$) gegenüber Patientinnen ($M=51,45\text{ng/ml}$; $SD:\pm 31,41$). Ebenso wie bei den Männern kann ein stärkerer Abfall des Cortisolspiegels beobachtet werden: AD-Patientinnen nachmittags: $M=32,05\text{ng/ml}$ ($SD:\pm 13,58$); Kontrollprobandinnen: $M=24,35\text{ng/ml}$. Statistisch signifikante Werte können nicht ermittelt werden.

Nach Einteilung der Patienten in die drei Gruppen nach Baron [108] ergeben sich folgende Werte: Probanden mit schwerer AD ($M=32,73\text{ng/ml}$; $SD: \pm 14,75$) haben gegenüber Patienten

mit mittelschwerer AD (M=47,65ng/ml; SD: ±30,4) und der Kontrollgruppe einen niedrigeren Wert. Dabei ergibt sich eine statistische Signifikanz von p=0,023 (MWU) zwischen der Gruppe 3 und gesunden Probanden (siehe Tab.13). Keine statistischen Signifikanzen können zwischen den Gruppen 2 und den Kontrollprobanden gefunden werden: p=0,6 (MWU; siehe Tab.13).

Je gravierender der Hautzustand der Patienten ist, desto weniger stark ist der Cortisol-Rhythmus im Tagesverlauf: Unterteilungen in die drei Schweregrade in vormittags und nachmittags ergeben, dass vormittags die Patienten der Gruppe 3 (M=33,71ng/ml; SD:±15,04) einen niedrigeren Cortisol-Wert aufweisen als Gruppe 2 (M=57,82ng/ml; SD:±32,86). Wie in Graph 2 abgebildet, zeigen sich nachmittags ähnliche Werte für Gruppe 3 (M=30,91ng/ml; SD:±15,19) und Gruppe 2 (M=28,59ng/ml; SD:±10,36).

Signifikante Unterschiede zwischen vormittags und nachmittags nach Gruppeneinteilung ergeben sich für mittelschwer betroffenen Patienten mit p=0,007 (MWU) jedoch nicht für schwer betroffene mit p=0,938 (MWU; siehe Tab.12-13 und Graph2). Werden die Gruppen nach Untersuchungszeitpunkt getrennt voneinander betrachtet ergibt sich, dass schwer betroffene Atopiker vormittags signifikant höhere Werte als die Kontrollgruppe aufweisen (p=0,013; MWU; siehe Tab.13 und Graph2). Ferner zeigt sich ein signifikanter Unterschied zwischen schwerer und mittelschwerer AD von p=0,016 am Vormittag (siehe Tab.13). Weder nachmittags noch bei Untersuchung der mittelschwer betroffenen Atopiker ergeben sich Signifikanzen (siehe Tab.13). Es gibt keine signifikanten Unterschiede zwischen Männern und Frauen weder bei Kranken noch bei Gesunden (Werte daher nicht tabellarische aufgeführt).

Tabelle 10, 11: Übersicht über Cortisolwerte bei AD und Kontrolle nach Unterteilung nach Geschlecht, Untersuchungszeitpunkt, Gruppeneinteilung der Atopiker nach Baron [108]:

	M (ng/ml)	SD	(N)
K	53,19	33,36	41
AD	41,85	25,37	45
K, v	58,55	34,01	34
AD, v	47,67	28,52	29
K, n	27,17	10,2	7
AD, n	31,29	13,62	16
K, v, ♂	61,29	37,47	18
AD, v, ♂	40,49	21,66	10
K, v, ♀	55,48	30,57	16
AD, v, ♀	51,45	31,41	19
K, n, ♂	27,63	11,1	6
AD, n, ♂	30,04	14,88	6
K, n, ♀	24,35		1
AD, n, ♀	32,05	13,58	10

	M (ng/ml)	SD	(N)
K	53,19	33,36	41
Gruppe 1	66,25	15,11	2
Gruppe 2	47,65	30,4	23
Gruppe 3	32,73	14,75	21
K, v	58,55	34,01	34
Gruppe 1, v	76,94		1
Gruppe 2, v	57,82	32,86	15
Gruppe 3, v	33,71	15,04	13
K, n	27,17	10,2	7
Gruppe 1, n	55,57		1
Gruppe 2, n	28,59	10,36	8
Gruppe 3, n	30,91	15,19	7

M:Mittelwert, SD:Standardabweichung, N:Anzahl der Probanden, K:Kontrolle; AD: Atopische Dermatitis, v:vormittags; n:nachmittags; ♀:weiblich; ♂: männlich.

Tabelle 12: Mann-Whitney-U-Test: Signifikante Unterschiede der Cortisolwerte zwischen vormittags und nachmittags:

Cortisol	AD	Kontrolle	Gruppe 1	Gruppe 2	Gruppe 3
P-Werte v-n	<u>0,049</u>	<u>0,007</u>	0,317	<u>0,008</u>	0,905

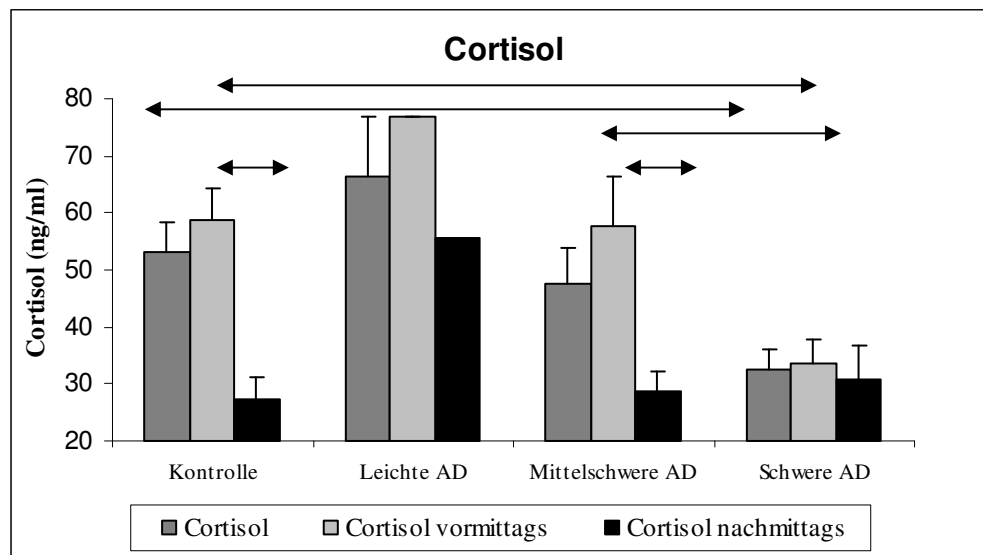
P-Werte(MWU); AD: Atopische Dermatitis, v:vormittags; n:nachmittags; Gruppeneinteilung nach Baron[108] signifikante Werte kursiv und unterstrichen.

Tabelle 13: Mann-Whitney-U-Test: Signifikante Unterschiede der Cortisolwerte zwischen den Gruppen [108] unterteilt in vormittags und nachmittags:

Cortisol	AD und Kontrolle	Gruppe 1 und Kontrolle	Gruppe 2 und Kontrolle	Gruppe 3 und Kontrolle	Gruppe 1 und Gruppe 2	Gruppe 1 und Gruppe 3	Gruppe 2 und Gruppe 3
Gesamt	0,148	0,299	0,6	<u>0,023</u>	0,161	0,052	0,088
Vormittags	0,195	0,373	0,983	<u>0,013</u>	0,329	0,107	<u>0,016</u>
Nachmittags	0,423	0,127	0,643	0,565	0,121	0,275	0,563

Signifikante Werte kursiv und unterstrichen.

Graph 2: Vergleich der Cortisol-Werte zwischen Hautgesunden und Atopikern verschiedener Schweregrade:



Unterscheidung der Werte zwischen vormittags und nachmittags; die Signifikanzen werden mit Pfeilen dargestellt; signifikante Unterschiede zwischen den Untersuchungszeitpunkten bei der Kontrollgruppe (p=0,049; MWU) und mittelschwer betroffenen AD-Patienten (p=0,008; MWU) sowie zwischen der Kontrollgruppe und schwerer AD gesamt (p=0,023; MWU) und vormittags (p=0,013; MWU) sowie vormittags zwischen Mittelschwer und schwer betroffenen Atopikern (p=0,016; MWU).

5.2.2 Erniedrigte Substanz P-Werte bei Atopikern in Abhängigkeit vom Schweregrad

Bei Atopikern kann ein SP-Wert von M=0,53ng/ml (SD:±0,42) und bei der Kontrollgruppe ein ähnlicher von M=0,54ng/ml (SD:±0,4) ermittelt werden mit p=0,662 (MWU), wobei bei einer weiblichen AD-Patientin kein Wert ermittelt werden konnte, da er sich außerhalb der messbaren Werte befindet (siehe Tab.14, 15).

Es ergibt sich vormittags bei beiden Gruppen der gleiche Wert von 0,57ng/ml (AD: SD:±0,47; K: SD:±0,43). Nachmittags liegen die SP-Werte bei AD-Patienten bei M=0,44ng/ml (SD:±0,29)

und bei Gesunden bei M=0,42ng/ml (SD:±0,26); siehe Graph 3. Signifikante Unterschiede zwischen den Untersuchungszeitpunkten sind nicht festzustellen (AD: p=0,586; MWU und Kontrolle: p=0,647; MWU), zwischen AD und Kontrolle ist p=0,72 (MWU) vormittags und ist p=0,871 (MWU) nachmittags ermittelt worden, siehe Tab.16, 17.

Männliche Atopiker haben vormittags einen niedrigeren SP-Wert (M=0,46ng/ml; SD:±0,44) als Gesunde (M:0,75ng/ml; SD:±0,44). Nachmittags verhält es sich umgekehrt: AD♂: M=0,49ng/ml (SD:±0,34) und K♂: M=0,34ng/ml (SD:±0,13). Frauen mit AD hingegen zeigen morgens höhere Werte (M=0,64ng/ml; SD:±0,47) als Frauen der Kontrollgruppe (M=0,36ng/ml; SD:±0,29). Nachmittags zeigt sich bei K♀ mit M=0,95ng/ml ein höherer Wert als die AD♀ mit M=0,42ng/ml; SD:±0,28). Statistisch signifikante Werte können nicht ermittelt werden.

Für Atopiker nach Einteilung in die drei Gruppen nach Baron [108] ergibt sich für Gruppe 2 ein SP-Mittelwert von M=0,53ng/ml (SD:±0,28) und für Gruppe 3 von M=0,52ng/ml (SD:±0,28). Patienten mit mittelschwerer Atopie haben vormittags einen höheren SP-Wert (M=0,66ng/ml; SD:±0,51) als nachmittags (M=0,3ng/ml; SD:±0,18). Schwer betroffene Atopiker weisen umgekehrt vormittags einen geringeren Wert (M=0,46ng/ml; SD:±0,44) als nachmittags (M=0,64ng/ml; SD:±0,31). Interessanterweise zeigt sich am Nachmittag ein signifikanter Unterschied zwischen mittelschwer (M=0,3ng/ml; SD:±0,18) und schwer (M=0,64ng/ml; SD:±0,31) betroffenen Atopikern (p=0,028; MWU; siehe Tab. 16, 17).

Weitere statistische Signifikanzen können nach diesen Unterteilungen nicht gemessen werden.

Die p-Werte sind in Tab. 16,17 dargestellt:

Tabelle 14, 15: Übersicht über SP-Werte bei AD und Kontrolle nach Unterteilung nach Geschlecht, Untersuchungszeitpunkt, Gruppeneinteilung der Atopiker nach Baron [108]:

	M (ng/ml)	SD	(N)			M (ng/ml)	SD	(N)
K	0,54	0,4	41		K	0,54	0,4	41
AD	0,53	0,42	45		Gruppe 1	0,6	0,52	2
K, v	0,57	0,43	34		Gruppe 2	0,53	0,45	22
AD, v	0,57	0,47	29		Gruppe 3	0,52	0,4	21
K, n	0,42	0,26	7		K, v	0,57	0,43	34
AD, n	0,44	0,29	16		Gruppe 1, v	0,97		1
K, v, ♂	0,75	0,44	18		Gruppe 2, v	0,66	0,51	14
AD, v, ♂	0,46	0,48	11		Gruppe 3, v	0,46	0,44	14
K, v, ♀	0,36	0,29	16		K, n	0,42	0,26	7
AD, v, ♀	0,64	0,47	18		Gruppe 1, n	0,23		1
K, n, ♂	0,34	0,13	6		Gruppe 2, n	0,3	0,18	8
AD, n, ♂	0,49	0,34	6		Gruppe 3, n	0,64	0,31	7
K, n, ♀	0,95		1					
AD, n, ♀	0,42	0,28	10					

M:Mittelwert, SD:Standardabweichung, N:Anzahl der Probanden, K:Kontrolle; AD: Atopische Dermatitis, v:vormittags; n:nachmittags; ♀:weiblich; ♂: männlich.

Tabelle 16: Mann-Whitney-U-Test: Signifikante Unterschiede der SP-Werte zwischen vormittags und nachmittags:

SP	AD	Kontrolle	Gruppe 1	Gruppe 2	Gruppe 3
P-Werte v-n	0,586	0,628	0,317	0,133	0,179

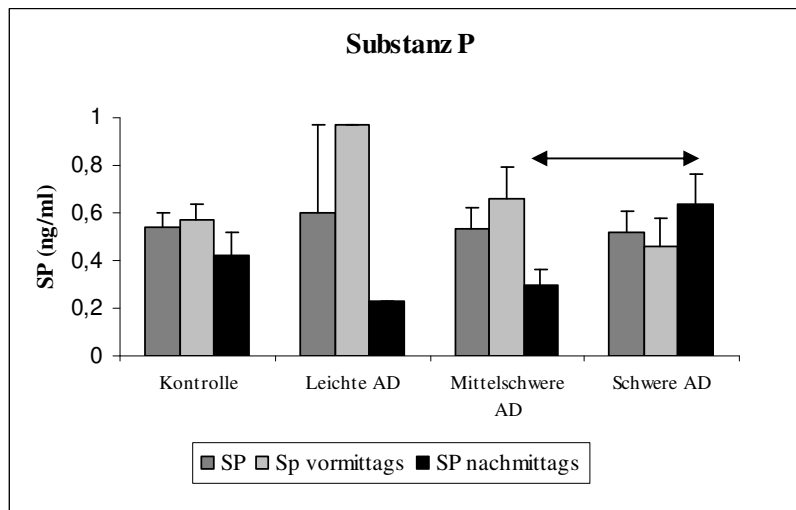
P-Werte(MWU); AD: Atopische Dermatitis, v:vormittags; n:nachmittags; Gruppeneinteilung nach Baron[108] signifikante Werte kursiv und unterstrichen.

Tabelle 17: Mann-Whitney-U-Test: Signifikante Unterschiede der SP-Werte zwischen den Gruppen [108] unterteilt in vormittags und nachmittags:

SP	AD und Kontrolle	Gruppe 1 und Kontrolle	Gruppe 2 und Kontrolle	Gruppe 3 und Kontrolle	Gruppe 1 und Gruppe 2	Gruppe 1 und Gruppe 3	Gruppe 2 und Gruppe 3
Gesamt	0,662	0,773	0,554	0,829	0,676	0,827	0,923
Vormittags	0,720	0,276	0,751	0,247	0,355	0,247	0,251
Nachmittags	0,841	0,513	0,355	0,110	0,699	0,275	<u>0,028</u>

Signifikante Werte kursiv und unterstrichen.

Graph 3: Vergleich der Substanz P-Werte zwischen Hautgesunden und Atopikern verschiedener Schweregrade:



Unterscheidung der Werte zwischen vormittags und nachmittags; die Signifikanzen werden mit Pfeilen dargestellt; signifikante Unterschiede nachmittags zwischen mittelschwerer und schwerer AD (p=0,028; MWU).

5.2.3 Nerve Growth Factor: Bei Atopikern erhöht

Bei 16 Atopikern und bei 15 Kontrollprobanden war es möglich, NGF-Werte zu ermitteln. Die Werte der anderen Probanden liegen außerhalb des Messbereichs. Innerhalb der Patientengruppe gibt es 7 Werte von Männern und 9 Werte von Frauen, innerhalb der Kontrollgruppe konnten für 7 Männer und für 8 Frauen Werte bestimmt werden (siehe Tab.18, 19). Atopiker zeigen einen NGF-Mittelwert von $M=0,26\text{ng/ml}$ ($SD:\pm 0,5$). Vormittags liegt er ($M=0,28\text{ng/ml}$; $SD:\pm 0,55$) höher als nachmittags ($M=0,14\text{ng/ml}$; $SD:\pm 0,13$). Die Kontrollprobanden ($M=0,12\text{ng/ml}$; $SD:\pm 0,19$) haben einen unsignifikant niedrigeren Mittelwert als die Atopiker ($p=0,363$; MWU); vormittags niedriger ($M=0,07\text{ng/ml}$; $SD:\pm 0,05$) als nachmittags ($M=0,76\text{ng/ml}$; $SD:\pm 0,52$;

p=0,105; MWU) und ist damit nachmittags weit höher als bei Atopikern, jedoch nicht signifikant (p=0,180; MWU), da der Nachmittagswert nur von einem Patienten stammt, siehe Tab.20.

Bei männlichen AD-Patienten kann vormittags ein höherer Wert (M=0,09ng/ml; SD:±0,07) als nachmittags (M=0,01ng/ml) gemessen werden. Werte für männliche Kontrollprobanden vormittags werden mit M=0,08ng/ml (SD:±0,06) und nachmittags mit M=0,76ng/ml ermittelt. Bei Frauen mit AD ist am Vormittag ein höherer Mittelwert (M=0,45ng/ml) als am Nachmittag (M=0,21ng/ml; SD:±0,07) zu verzeichnen. Gesunde Frauen haben vormittags einen niedrigeren Wert (M=0,06ng/ml; SD:±0,05) als Atopie-Patientinnen. Nachmittags kann kein Wert gesunder Frauen ermittelt werden. Der Wert liegt außerhalb des Messbereiches. Statistisch signifikante Werte können nicht ermittelt werden.

Nach Gruppeneinteilung nach Baron [108] kann ein statistisch unsignifikant höherer Wert (M=0,32ng/ml; SD:±0,67) für Gruppe 2 als für Gruppe 3 (M=0,21ng/ml; SD:±0,34) gemessen werden (p=0,427; MWU), siehe Tab.21 und Graph 4. Patienten mit mittelschwerer Atopie zeigen vormittags höhere NGF-Werte (M=0,35ng/ml; SD:±0,73) als nachmittags (M=0,16ng/ml), (p=0,313; MWU). Bei Gruppe 3 kann ebenfalls am Vormittag ein höherer Wert (M=0,23ng/ml; SD:±0,38) als am Nachmittag (M=0,14ng/ml; SD:±0,18) gemessen werden (p=0,770; MWU), siehe Graph 4. Weder in der Gesamtgruppe, noch nach Einteilung in die drei Schweregrade, noch bei alleiniger Betrachtung am Vormittag und am Nachmittag oder zwischen den Geschlechtern können statistische Signifikanzen gezeigt werden (siehe Tab.20, 21).

Tabelle 18, 19: Übersicht über NGF-Werte bei AD und Kontrolle nach Unterteilung nach Geschlecht, Untersuchungszeitpunkt, Gruppeneinteilung der Atopiker nach Baron [108]:

	M (ng/ml)	SD	(N)
K	0,12	0,19	15
AD	0,26	0,5	16
K, v	0,07	0,05	14
AD, v	0,28	0,55	13
K, n	0,76		1
AD, n	0,14	0,13	3
K, v, ♂	0,08	0,06	5
AD, v, ♂	0,09	0,07	7
K, v, ♀	0,06	0,05	8
AD, v, ♀	0,45	0,72	7
K, n, ♂	0,76		1
AD, n, ♂	0,01		1
K, n, ♀			0
AD, n, ♀	0,21	0,07	2

	M (ng/ml)	SD	(N)
K	0,12	0,19	15
Gruppe 1			0
Gruppe 2	0,32	0,67	7
Gruppe 3	0,21	0,34	9
K, v	0,07	0,05	14
Gruppe 1, v			0
Gruppe 2, v	0,35	0,73	6
Gruppe 3, v	0,23	0,38	7
K, n	0,76		1
Gruppe 1, n			0
Gruppe 2, n	0,16		1
Gruppe 3, n	0,14	0,18	2

M:Mittelwert, SD:Standardabweichung, N:Anzahl der Probanden, K:Kontrolle; AD: Atopische Dermatitis, v:vormittags; n:nachmittags; ♀:weiblich; ♂: männlich.

Tabelle 20: Mann-Whitney-U-Test: Signifikante Unterschiede der NGF- Werte zwischen vormittags und nachmittags:

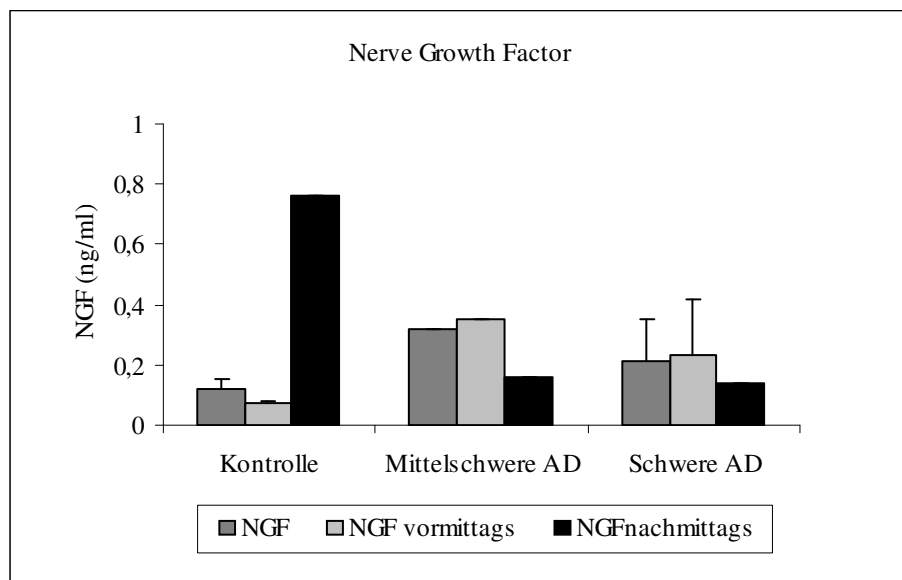
NGF	AD	Kontrolle	Gruppe 1	Gruppe 2	Gruppe 3
P-Werte v-n	0,840	0,105		0,313	0,770

P-Werte(MWU); AD: Atopische Dermatitis, v:vormittags; n:nachmittags; Gruppeneinteilung nach Baron[108] signifikante Werte kursiv und unterstrichen.

Tabelle 21: Mann-Whitney-U-Test: Unterschiede der NGF-Werte zwischen den Gruppen [108] unterteilt in vormittags und nachmittags:

NGF	AD und Kontrolle	Gruppe 1 und Kontrolle	Gruppe 2 und Kontrolle	Gruppe 3 und Kontrolle	Gruppe 1 und Gruppe 2	Gruppe 1 und Gruppe 3	Gruppe 2 und Gruppe 3
Gesamt	0,363		0,341	0,571			0,427
Vormittags	0,308		0,458	0,371			0,474
Nachmittags	0,180		0,317	0,221			1,000

Graph 4: Vergleich der Nerve Growth Factor-Werte zwischen Hautgesunden und Atopikern verschiedener Schweregrade:



Unterscheidung der Werte zwischen vormittags und nachmittags.

5.2.4 Brain-derived neurotrophic factor: Bei AD signifikant erhöht

Bei 45 Atopikern können BDNF-Werte ermittelt werden (männlich:16; weiblich:29; siehe Tab.22, 23). Es zeigt sich ein BDNF-Mittelwert von 2,19ng/ml (SD: ±1,4). Am Vormittag lässt sich ein hochsignifikant ($p=0,000$; MWU) höherer Wert ($M=2,89\text{ng/ml}$; $SD:\pm 1,24$) als am Nachmittag ($M=0,92\text{ng/ml}$; $SD:\pm 0,45$) nachweisen (siehe Tab.24). Die 39 Kontrollprobanden (männlich:22; weiblich:17) zeigen einen signifikant niedrigeren Wert ($M=1,59\text{ng/ml}$; $SD:\pm 1,08$) als AD-Patienten allgemein ($p=0,033$; MWU), sowie vormittags ($M=1,7\text{ng/ml}$; $SD:\pm 1,14$)

($p=0,001$; MWU). Nachmittags ($M=1,07\text{ng/ml}$; $SD:\pm 0,52$) ist die nicht festzustellen ($p=0,593$; MWU); siehe Tab.25. Vormittags ist er bei Gesunden nicht signifikant höher als nachmittags ($p=0,304$; MWU; siehe Tab.24).

Männer mit Atopie zeigen am Morgen einen höheren Wert ($M=2,88\text{ng/ml}$; $SD:\pm 1,43$) als am Nachmittag ($M=0,95\text{ng/ml}$; $SD:\pm 0,38$). AD-krankte Frauen haben ebenfalls höhere Werte vormittags ($M=2,9\text{ng/ml}$; $SD:\pm 1,16$) als nachmittags ($M=0,91\text{ng/ml}$; $SD:\pm 0,51$). Bei männlichen Kontrollprobanden wird vormittags eine höherer Wert ($M=1,43\text{ng/ml}$; $SD:\pm 1,06$) als nachmittags ($M=0,97\text{ng/ml}$; $SD:\pm 0,49$) gemessen. Bei gesunden Frauen kann ein Wert von $M=1,97\text{ng/ml}$ ($SD:\pm 1,18$) am Morgen und von $M=1,67\text{ng/ml}$ am Nachmittag gezeigt werden. Statistisch signifikante Werte können nicht ermittelt werden.

Nach Baron's Schweregradeinteilung der Atopiker [108] zeigt sich bei Gruppe 2 ein leicht niedrigerer BDNF-Wert ($M=2,1\text{ng/ml}$; $SD:\pm 1,46$) als bei Gruppe 3 ($M=2,3\text{ng/ml}$; $SD:\pm 1,39$); ($p=0,609$; MWU), siehe Tab. 25. In beiden Gruppen sind vormittags hochsignifikant höhere Werte als nachmittags zu verzeichnen: Gruppe 2 vormittags: $M=2,75\text{ng/ml}$ ($SD:\pm 1,39$), nachmittags: $M=0,89\text{ng/ml}$ ($SD:\pm 0,53$); ($p=0,001$; MWU). Gruppe 3 vormittags: $M=3,03\text{ng/ml}$ ($SD:\pm 1,12$), nachmittags: $M=0,91\text{ng/ml}$ ($SD:\pm 0,39$); ($p=0,001$; MWU), siehe Tab.24, 25 und Graph 5). Der niedrige Wert der Kontrollprobanden ($M=1,59\text{ng/ml}$; $SD:\pm 1,08$) zeigt sich signifikant unterschiedlich zu dem Wert der Gruppe 3 ($M=2,3\text{ng/ml}$; $SD:\pm 1,39$); ($p=0,044$; MWU). Vormittags sind haben die Hautgesunden ($M=1,7\text{ng/ml}$; $SD:\pm 1,14$) im Vergleich zu den Werten der Gruppe 2 $M=2,75\text{ng/ml}$ ($SD:\pm 1,39$), ($p=0,013$; MWU), und Gruppe 3 $M=3,03\text{ng/ml}$ ($SD:\pm 1,12$) einen signifikant niedrigeren Wert ($p=0,002$; MWU),

Tabelle 22, 23: Übersicht über BDNF-Werte bei AD und Kontrolle nach Unterteilung nach Geschlecht, Untersuchungszeitpunkt, Gruppeneinteilung der Atopiker nach Baron [108]:

	M (ng/ml)	SD	(N)
K	1,59	1,08	39
AD	2,19	1,4	45
K, v	1,7	1,14	34
AD, v	2,89	1,24	29
K, n	1,07	0,52	7
AD, n	0,92	0,45	16
K, v, ♂	1,43	1,06	16
AD, v, ♂	2,88	1,43	10
K, v, ♀	1,97	1,18	16
AD, v, ♀	2,9	1,16	19
K, n, ♂	0,97	0,49	6
AD, n, ♂	0,95	0,38	6
K, n, ♀	1,67		1
AD, n, ♀	0,91	0,51	10

	M (ng/ml)	SD	(N)
K	1,59	1,08	39
Gruppe 1	2,15	1,2	2
Gruppe 2	2,1	1,46	23
Gruppe 3	2,3	1,39	20
K, v	1,7	1,14	34
Gruppe 1, v	3		1
Gruppe 2, v	2,75	1,39	15
Gruppe 3, v	3,05	1,12	13
K, n	1,07	0,52	7
Gruppe 1, n	1,3		1
Gruppe 2, n	0,89	0,53	8
Gruppe 3, n	0,91	0,39	7

M:Mittelwert, SD:Standardabweichung, N:Anzahl der Probanden, K:Kontrolle; AD: Atopische Dermatitis, v:vormittags; n:nachmittags; ♀:weiblich; ♂: männlich.

Tabelle 24: Mann-Whitney-U-Test: Signifikante Unterschiede der BDNF-Werte zwischen vormittags und nachmittags:

BDNF	AD	Kontrolle	Gruppe 1	Gruppe 2	Gruppe 3
P-Werte v-n	<u>0,000</u>	0,289	0,317	<u>0,001</u>	<u>0,001</u>

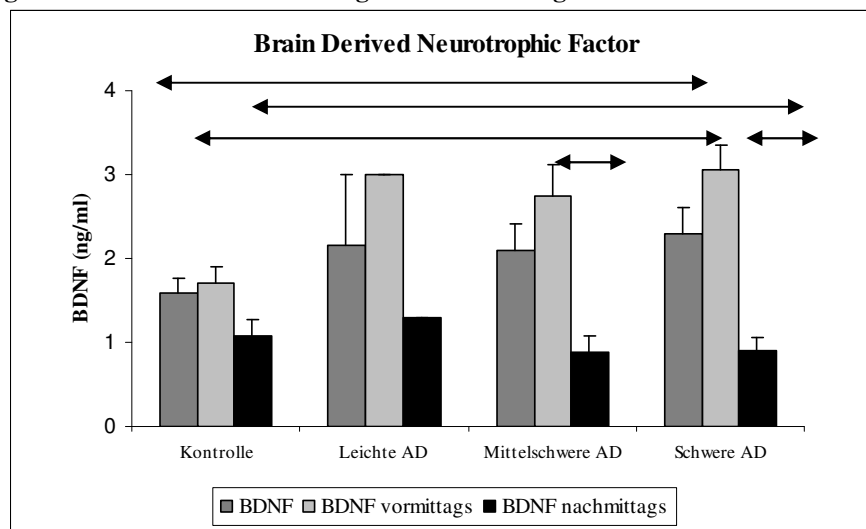
P-Werte(MWU); AD: Atopische Dermatitis, v:vormittags; n:nachmittags; Gruppeneinteilung nach Baron[108]; signifikante Werte kursiv und unterstrichen.

Tabelle 25: Mann-Whitney-U-Test: Signifikante Unterschiede der BDNF-Werte zwischen den Gruppen [108] unterteilt in vormittags und nachmittags:

BDNF	AD und Kontrolle	Gruppe 1 und Kontrolle	Gruppe 2 und Kontrolle	Gruppe 3 und Kontrolle	Gruppe 1 und Gruppe 2	Gruppe 1 und Gruppe 3	Gruppe 2 und Gruppe 3
Gesamt	<u>0,033</u>	0,397	0,155	<u>0,044</u>	0,689	0,909	0,609
Vormittags	<u>0,001</u>	0,345	<u>0,013</u>	<u>0,002</u>	0,588	0,901	0,447
Nachmittags	0,593	0,513	0,563	0,565	0,245	0,275	0,817

Signifikante Werte kursiv und unterstrichen.

Graph 5: Vergleich der BDNF-Werte zwischen Hautgesunden und Atopikern verschiedener Schweregrade und Unterscheidung der Werte zwischen vormittags und nachmittags:



Die Signifikanz werden mit Pfeilen dargestellt. signifikante Unterschiede zwischen der Kontrollgruppe mit und schwer betroffenen AD-Patienten ($p=0,044$; MWU) sowie vormittags zwischen der Kontrollgruppe mit mittelschwerer ($p=0,013$; MWU) und schwerer AD ($p=0,002$; MWU) sowie zwischen den Untersuchungszeitpunkten innerhalb der mittelschwer ($p=0,001$; MWU) und schwer ($p=0,001$; MWU) Betroffenen.

5.2.5 Neuroimmunologische Summenscores: Atopiker zeigen erhöhte Summenwerte

Es ist versucht worden, anhand von Summenscores die erlangten Ergebnisse zu verdeutlichen. Es ergeben sich folgende Feststellungen: Atopiker weisen in fast allen Varianten der Addition höhere Werte als Kontrollprobanden auf. Eine Ausnahme bildet die Verbindung von SP und Cortisol, in der sich niedrigere Werte darstellen. Es kann bei dem allgemeinen Vergleich zwischen Atopikern und Kontrollprobanden kein signifikanter Unterschied ermittelt werden.

Jedoch zeigt sich nach Unterteilung in die Subgruppen, dass neurodermitiskranke Frauen (M=45,21; SD: \pm 2,64) vormittags bei Summenscore 3, der sich aus Cortisol plus SP plus BDNF zusammensetzt, einen signifikant höheren Wert zeigen als die Frauen der Vergleichsgruppe (M=43,75; SD: \pm 2,56); $p=0,042$ (MWU). Bei derselben Gruppe sind auch in Summenscore 10, aus SP und BDNF gebildet, signifikant höhere Werte feststellbar: M(AD)=45,71; SD: \pm 3,21; M(K)=43,92; SD: \pm 2,84 ($p=0,002$; MWU). Die folgende Tabelle stellt die Mittelwerte aller neuroimmunologischer Summenscores bei Atopikern im Vergleich zu Hautgesunden dar:

Tabelle 26: Übersicht über Mittelwerte der neuroimmunologischen Summenscores bei Atopikern und Kontrollgruppe sowie p-Werte zwischen Kontrolle und Atopikern (MWU)

	SU 1 alle 4 T- werte	SU 2 (CO+S p+NG) /3	SU 3 (CO+S p+BD) /3	SU 4 (CO+ NG+B D)/3	SU 5 (Sp+N G+BD)/3	SU 6 (CO+S p) /2	SU 7 (CO+ NG)/2	SU 8 (CO+ BD)/2	SU 9 (Sp+N G)/2	SU 10 (Sp+B D)/2	SU 11 (NG+ BD)/2	(N)
K.	49,29	49,6	50,02	49,41	48,27	51,09	50,29	49,85	48,24	48,92	48,31	41
AD.	52,56	51,69	50,27	52,57	53,18	49,27	51,27	50,24	51,81	51,13	53,86	46
P	0,407	0,827	0,944	0,475	0,183	0,399	0,295	0,834	0,739	0,303	0,061	

CO:Cortisol; SP:Substanz P; NG:Nerve growth factor; BD:Brain derived neurotrophic factor; N:Anzahl der Probanden; K:Kontrolle; AD:Atopische Dermatitis; v:vormittags; n:nachmittags; p:P-Wert (Mann-WMU).

Tabelle 27: Auszug aus den Summenscoreergebnissen mit Fokus auf Summenscore 3 und 10:

	M: SU 3 (CO+Sp+BD)/3	SD: SU 3 (CO+SP+BD)/3	(N)	M: SU 10 (SP+BD)/2	SD: SU 10 (SP+BD)/2	(N)
K, v, ♂	52,75	8,58	16	51,33	7,73	16
AD, v, ♂	51,87	8,77	9	52,99	10,46	10
K, v, ♀	43,75	2,56	6	43,92	2,84	6
AD, v, ♀	45,21	2,64	6	45,71	3,21	6
K, n, ♂	49,62	5,36	15	48,06	5,25	16
AD, n, ♂	54,23	5,66	19	55,49	6,95	10
K, n, ♀	50,21		1	54,15		1
AD, n, ♀	44,75	3,65	10	44,68	4,52	10

M:Mittelwert, SD:Standardabweichung; CO:Cortisol; SP:Substanz P; NG:Nerve growth factor; BD:Brain derived neurotrophic factor; N:Anzahl der Probanden; K:Kontrolle; AD:Atopische Dermatitis; v:vormittags; n:nachmittags; ♀:weiblich; ♂: männlich.

Es zeigt sich bei den Summenscores, dass Cortisol und BDNF besonders vormittags ihre größte Aktivität zu haben scheinen. Eine weitere Einteilung der Summenscores nach Schweregrad der

AD nach Baron [108] kann wie auch ohne Einteilung zu keinen signifikanten Ergebnissen führen.

Bei getrennter Betrachtung der Ergebnisse bezüglich des Untersuchungszeitpunktes fällt auf, dass besonders bei Scores, in welchen Cortisol und BDNF enthalten sind, ein signifikanter Unterschied zwischen vormittags und nachmittags zu verzeichnen ist. Vor allem in der Gruppe der Atopiker fällt dieser Unterschied auf.

Tabelle 28: Übersicht über Unterschiede zwischen vormittags und nachmittags bei Atopikern bzw. der Kontrollgruppe getrennt voneinander betrachtet.

	SU 1 alle 4 T- werte	SU 2 (CO+S p+NG) /3	SU 3 (CO+S p+BD) /3	SU 4 (CO+ NG+B D)/3	SU 5 (Sp+N G+BD)3	SU 6 (CO+S p) /2	SU 7 (CO+ NG)/2	SU 8 (CO+ BD)/2	SU 9 (Sp+N G)/2	SU 10 (Sp+B D)/2	SU 11 (NG+ BD)/2	(N)
K	0,385	0,901	0,120	0,789	0,264	<i><u>0,022</u></i>	0,385	<i><u>0,016</u></i>	0,172	0,085	0,107	41
AD.	0,112	0,665	<i><u>0,000</u></i>	<i><u>0,021</u></i>	0,201	0,054	0,665	<i><u>0,000</u></i>	0,638	<i><u>0,000</u></i>	<i><u>0,019</u></i>	46

CO:Cortisol; SP:Substanz P; NG:Nerve growth factor; BD:Brain derived neurotrophic factor; N:Anzahl der Probanden; K:Kontrolle; AD:Atopische Dermatitis; signifikante Werte kursiv und unterstrichen.

5.2.6 Zytokine: signifikante IFN- γ -Erniedrigung bei AD, IL-4 erniedrigt

Die Zytokine IL-4, IL-5, IFN- γ , TNF- α und IL-10 konnten von 32 Probanden (21 AD, 11 Kontrolle) untersucht werden. Atopiker zeigen im Vergleich zu den Kontrollprobanden verminderte Werte in allen untersuchten Parametern, sowohl auf der Seite der TH2-positiven Zytokine wie auf der der TH1-positiven. Diese Unterschiede bleiben auch bei Unterteilung in männlich und weiblich bestehen.

Der Übersicht halber soll nur auf die zentralen Zytokine der TH2-bzw. der TH1-Antwort, das IL-4 (TH2) und das IFN- γ (TH1), eingegangen werden: Interferon gamma weist einen signifikant höheren Wert bei gesunden Probanden (M=15,06; SD:±6,04) im Vergleich zu Atopikern (M=10,99; SD:±7,06) auf. Die statistische Signifikanz liegt bei p=0,025 (MWU). Nach Einteilung der Gruppe in die Schweregrade [108] kann gezeigt werden, dass nur Patienten mit schwerer Atopie signifikant niedrigere Werte an IFN- γ (M=7,59; SD:±4,87) im Vergleich zu hautgesunden Probanden (M=15,06; SD:±6,04) aufweisen, p=0,016 (MWU), siehe Graph 6. Die höchsten Werte an IFN- γ weist die Gruppe der mittelschwer Betroffenen auf, worauf auf ein Übergewicht der TH1-Antwort (chronische AD) geschlossen werden kann, was noch durch den im Vergleich zu schwerer AD niedrigen IL-4 Wert bestätigt wird. Interleukin 4 liegt ebenfalls in der Gruppe der Atopiker (M=0,66; SD: ±0,34) vermindert gegenüber der Kontrollgruppe

(M=0,73; SD: ±0,16) vor. Es besteht kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen (p=0,347; MWU). Es zeigt sich jedoch, dass bei schwerer Atopie die höchsten Werte zu verzeichnen sind. Gemeinsam mit den signifikant verminderten IFN- γ -Werten in dieser Gruppe kann von einer TH2-Antwort, also einer akuten Phase der AD, ausgegangen werden. Dies wird zusätzlich noch durch die höchsten IL-5 Werte in der Gruppe der Kranken bestätigt (siehe Tab.29).

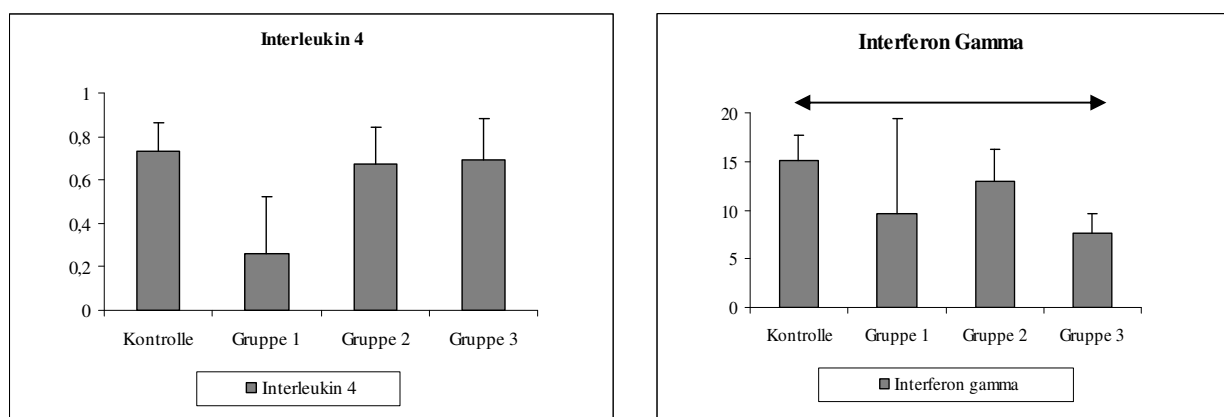
Es können keine weiteren signifikanten Unterschiede ermittelt werden. Da die Werte aus technischen Gründen nur vormittags ermittelt werden konnten, lässt sich keine Aussage über die Veränderung der Werte zwischen vormittags und nachmittags machen. Tabelle 29 gibt der Vollständigkeit halber die Ergebnisse aller Zytokine wieder:

Tabelle 29: Übersicht über die Zytokinergebnisse, eingeteilt nach Diagnose, in die Atopieschweregrade nach Baron[108] und in Geschlecht und Diagnose:

	M: IL4	M: IL5	M: IFN γ	M: TNF α	M: IL 10	SD: IL4	SD: IL5	SD: IFN γ	SD: TNF α	SD: IL 10	(N)
K	0,73	0,58	15,06	13,24	0,96	0,16	0,55	6,04	7,51	0,49	7
AD	0,66	0,37	10,99	9,85	0,83	0,34	0,25	7,06	4,62	0,39	25
Gruppe 1	0,26	0,13	9,69	12,83	0,49						1
Gruppe 2	0,67	0,35	12,92	10,48	0,84	0,42	0,28	7,77	5,22	0,48	13
Gruppe 3	0,69	0,43	7,59	8,24	0,84	0,13	0,19	4,87	3,36	0,10	7
K, ♂	0,76	0,72	13,44	14,48	0,98	0,17	0,3	1,4	12,29	0,42	3
A, ♂	0,67	0,37	9,48	7,41	0,68	0,28	0,16	4,64	3,69	0,24	8
K, ♀	0,72	0,51	15,99	12,53	0,95	0,16	0,67	7,55	4,12	0,56	4
A, ♀	0,65	0,37	11,74	11,07	0,9	0,38	0,29	8,06	4,66	0,43	17

M:Mittelwert, SD:Standardabweichung, N:Anzahl der Probanden. K:Kontrolle; AD:Atopische Dermatitis; ♀:weiblich; ♂: männlich.

Graph 6:Übersicht über IL-4 und TNF α : Vergleich der drei Schweregrade der AD[108] mit der Kontrollgruppe:



Die Signifikanzen werden mit Pfeilen dargestellt. Signifikante Unterschiede des Interferon gammas zwischen der Kontrollgruppe und schwerer Atopie (p=0,016;MWU).

5.2.7 TH1/TH2 Score: keine signifikanten Unterschiede zwischen AD und Hautgesunden

Die TH1/TH2 Ratio (IFN- γ x100/IL-4) nach Hashizume [116] ergibt bei Atopikern in Berechnung A (nur CD4+Zellen): M=2214,15 (SD: \pm 1721,43), in Berechnung B (Gesamtwerte): M=2327,12 (SD: \pm 1821,62). Bei der Kontrollgruppe finden sich ähnliche Werte: (A) M=2263,21 (SD: \pm 1120,45), (B) M=2136,84 (SD: \pm 777,43). Ein signifikanter Unterschied zwischen Kontrolle und AD kann nicht ermittelt werden p(A)=0,487 (MWU); p(B)=0,592 (MWU).

Nach Schwere der Atopie wurden die Patienten in drei Gruppen nach Baron [108] geteilt, wobei Atopiker mit mittelschwerer AD die höchsten Werte aufweisen:

Gruppe 0: M(A)=2263,21 (SD: \pm 1120,45), M(B)=2136,84 (SD: \pm 777,43), N=11.
 Gruppe 1: M(A)=3547,83, M(B)=3813,07, N=1.
 Gruppe 2: M(A)=2697,84 (SD: \pm 1913,96), M(B)=2847,74 (SD: \pm 1998,19), N=13.
 Gruppe 3: M(A)=1125,334(SD: \pm 604,04), M(B)=1147,97 (SD: \pm 705,74), N=7.

Es zeigt sich, dass Patienten mit schwerer Atopie (Gruppe 3) signifikant niedrigere Werte des TH1/TH2 Scores (p(A)=0,026 und p(B)=0,021; MWU) als Kontrollprobanden aufweisen (siehe Tab.30), dieses Ergebnis geht mit dem signifikant verminderten IFN- γ (siehe oben) einher. Es können keine Signifikanzen innerhalb der anderen Gruppen festgestellt werden, wobei sich der Unterschied zwischen mittelschwerer und schwerer Atopie dem Signifikanzniveau annähert (p=0,056; MWU).

Alle männlichen Probanden weisen einen niedrigeren Mittelwert (M(A)=1658,84; SD: \pm 977,93; M(B)=1831,83; SD: \pm 1134,61) als weibliche (M(A)=2530,7202; SD: \pm 1685,04; M(B)=2486,88; SD: \pm 1683,75) auf. Männliche Atopiker haben ebenfalls niedrigere Werte (M(A)=1634,59; SD: \pm 1189,47; M(B)=1808,95; SD: \pm 1424,63) als weibliche Atopikerinnen (M(A)=2503,93; SD: \pm 1906,48; M(B)=2586,2; SD: \pm 1987,84). Auch gesunde Männer haben (M(A)=1701,28; SD: \pm 595,27; M(B)=1871,87; SD: \pm 478,14) ebenso wie Atopiker niedrigere Werte als Frauen (M(A)=2584,31; SD: \pm 1258,72; M(B)=2288,25; SD: \pm 905,25). Es sind keine Signifikanzen nachweisbar und es ist nicht möglich, eine Aussage über das Verhalten der Werte am Vormittag und Nachmittag zu treffen.

Tabelle 30: Signifikant niedrigere Werte der TH1/TH2 Ratio der Patienten mit schwerer Atopie (Gruppe 3) im Vergleich zur Gesunden Kontrollgruppe:

Test Statistics ^b		
	TH.1.2.A	TH1.2.B
Mann-Whitney U	14,000	13,000
Wilcoxon W	42,000	41,000
Z	-2,219	-2,309
Asymp. Sig. (2-tailed)	,026	,021
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,027 ^a	,020 ^a

a. Not corrected for ties.

b. Grouping Variable: GRUPPE.S

5.3 Ergebnisse der psychometrischen Fragebögen

5.3.1 Impact of Event Scale: Vermehrte Belastung durch traumatisches Ereignis bei AD

Die Impact of Event Scale (IES) wurde zur Messung belastender oder traumatischer Lebensereignisse eingesetzt. Bei AD-Patienten können keine vermehrten Life events nachgewiesen werden. Die untersuchten Atopiker haben mit $M=1,67$ ($SD: \pm 2,03$) geringfügig weniger Lebensereignisse als die Kontrollgruppe $M=1,78$ ($SD: \pm 1,93$); $p=0,182$; MWU.

Von 46 Atopikern erlebten 30 und von 41 Kontrollprobanden 29 zwischen 1-8 traumatischen Lebensereignissen in der Vergangenheit. Darunter zeigen die AD-Patienten im Vergleich zu Kontrolle sowohl erhöhte Intrusionswerte (Störung bzw. Belastung durch das Ereignis) als auch Vermeidungswerte: Intrusion: $M(AD)=1,06$ ($SD:\pm 1,23$), $M(K)=0,54$ ($SD:\pm 0,79$). Vermeidung: $M(AD)=1,0$ ($SD:\pm 1,21$), $M(K)=0,53$ ($SD:\pm 0,82$). Der Mittelwert aus Intrusion und Vermeidung führt gemeinsam ($p=0,182$; MWU) ebenso wenig wie bei getrennter Betrachtung der Parameter $p(\text{Intrusion})=0,147$ (MWU) und $p(\text{Vermeidung})=0,126$ (MWU) zu signifikanten Ergebnissen.

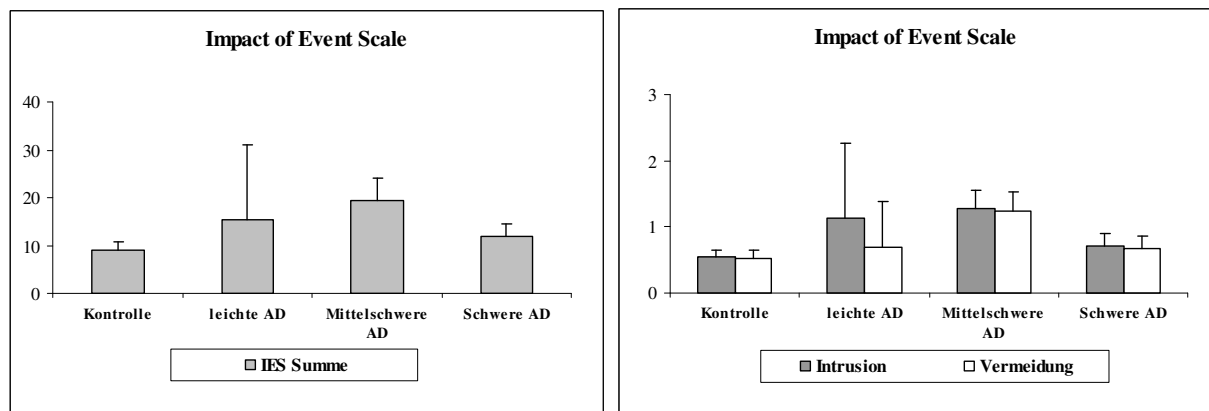
Nach Schweregradunterteilung der AD kann ein vermehrtes Auftreten von Lebensereignissen in der Gruppe der mittelschweren Atopie festgestellt werden: 17 von 23 bejahten ein Ereignis in ihrer Vergangenheit. Jedoch besteht kein signifikantes Mehrauftreten der Ereignisse bei mittelschwerer Atopie im Vergleich zu schwerer AD ($p=0,060$; MWU) oder der Kontrollgruppe ($p=0,605$; MWU). Mit Zunahme der AD-Schwere sinken sowohl Vermeidung als auch Intrusion. Es zeigen sich bei mittelschwerer Atopie die höchsten Werte der Gruppen: Intrusion: $M(\text{mittelschwer})=1,27$ ($SD:\pm 1,40$), $M(\text{schwer})=0,71$ ($SD:\pm 0,87$); $p=0,327$ (MWU). Vermeidung: $M(\text{mittelschwer})=1,24$ ($SD:\pm 1,44$), $M(\text{schwer})=0,68$ ($SD:\pm 0,76$); $p=0,332$ (MWU). Ein signifikanter Geschlechtsunterschied kann nicht bewiesen werden. Tabelle 31 und Graph 7 stellen die IES-Werte in der Übersicht dar:

Tabelle 31: Übersicht über Impact of Event Scale (IES) Werte bei Atopie und Kontrolle und Einteilung nach Baron [108]:

	(N)	M: IES	(N1)	M: Intr.	M: Verm.	M:IES Mitte	SD: IES	SD: Intr.	SD: Verm.	SD:IES Mitte
Kontrolle	41	1,78	29	0,54	0,53	8,86	2,03	0,79	0,82	12,06
Atopiker	46	1,67	30	1,06	1	16,47	1,93	1,23	1,21	18,17
Gruppe 1	2	5,00	2	1,13	0,69	15,50	0	1,59	0,97	21,92
Gruppe 2	23	2,00	17	1,27	1,24	19,53	2,07	1,40	1,44	21,25
Gruppe 3	21	1,00	11	0,71	0,68	11,91	1,41	0,87	0,76	12,16

IES=errechneter Mittelwert der Lebensereignisse, N1= Anzahl der Probanden, die traumatische Ereignisse in der Vergangenheit aufweisen, Verm=Vermeidung, Intr.=Intrusion, IES Mitte= Mittelwert von IES Intrusion und Vermeidung M:Mittelwert, SD:Standardabweichung, N:Anzahl der Probanden.

Graph 7: Übersicht über die Impact of Event Scale (IES) Werte: Vergleich der drei Schweregrade[108] der AD mit der Kontrollgruppe:



Linker Graph: Gesamtsummen IES; rechter Graph: Darstellung von Intrusion und Vermeidung.

5.3.2 Perceived Stress Questionnaire: signifikant vermehrte Anspannung und verminderte Freude bei AD

Der Perceived Stress Questionnaire (PSQ) wurde zur Messung mittelfristiger Stressaufnahme und Stressverarbeitung der Probanden angewendet. Der Summenwert des PSQ ergibt einen geringfügig erhöhten Wert bei Atopikern ($M=0,42$; $SD:\pm 0,16$) im Vergleich zur Kontrollgruppe ($M=0,37$; $SD:\pm 0,16$); $p=0,083$ (MWU); siehe Tab.33.

Bei Betrachtung der einzelnen Skalen kann jedoch festgestellt werden, dass bei Atopikern signifikant mehr Anspannung ($M(AD)=50,14$; $SD:\pm 20,98$; $M(K)=38,84$; $SD:\pm 20,25$; $p=0,023$; MWU) und signifikant weniger Freude ($M(AD)=53,19$; $SD:\pm 20,73$; $M(K)=62,11$; $SD:\pm 19,69$; $p=0,050$; MWU; Tab. 33) besteht.

Bei Unterteilung nach Schweregrad der AD nach Baron [108] werden die Ergebnisse durch die Signifikanz zwischen schwerer Atopie ($N=21$) und der Kontrolle ($N=43$) bestätigt (Anspannung: $p=0,028$; Freude: $p=0,019$; MWU). Bei mittelschwerer AD ($N=23$) zeigt sich ein anderes Profil der Stresswahrnehmung: die signifikant erhöhte Anspannung ($p=0,083$; MWU) und geringere Freude ($p=0,221$; MWU) der schwer kranken Atopiker sind nicht mehr nachweisbar und stattdessen die Sorge der Patienten signifikant höhere Werte ($M=41,74$; $SD: \pm 19,92$) als die der Kontrollgruppe annimmt ($p=0,023$; MWU). Interessanterweise weisen Atopiker geringere Werte an Anforderungen ($M=47,68$; $SD: \pm 23,68$) als die Kontrollgruppe ($M=51,54$; $SD: \pm 19,89$) auf. Es bestehen keine Signifikanzen ($p=0,343$; MWU; Tab. 33).

Bei getrennter Betrachtung der Geschlechter und Diagnose wird festgestellt, dass signifikant mehr Sorge innerhalb der kranken Frauen nur bei schwerer AD ($M=22,88$; $SD:11,13$; $N=12$) im Vergleich zu mittelschwerer AD ($M=45,33$; $SD:21,26$; $N=15$; $p=0,026$; MWU; Tab.33) nachweisbar ist, hingegen innerhalb der Kontrollgruppe Frauen generell signifikant höhere

Anforderungswerte haben als Männer ($p=0,04$; MWU). Ferner zeigt sich, dass vormittags männliche Atopiker im Vergleich zu Männern der gesunden Kontrollgruppe signifikant höhere Werte bezüglich Sorge ($M(AD)=41,21$; $SD: \pm 17,59$; $M(K)=27,41$; $SD: \pm 19,12$; $p=0,031$; MWU) und signifikant weniger Freude ($M(AD)=49,7$; $SD: \pm 22,58$; $M(K)=66,3$; $SD: \pm 11,93$; $p=0,039$; MWU) haben, dieser Unterschied ist nachmittags nicht mehr nachweisbar. Innerhalb der Gruppe mit mittelschwerer Atopie kann ein signifikanter Unterschied bzgl. der Freude zwischen Männern ($M=75,56$; $SD: \pm 13,88$) und Frauen ($M=40,00$; $SD: \pm 9,43$), allerdings nur nachmittags, gezeigt werden ($p= 0,036$; MWU). Tabelle 32,33 bzw. Graph 8 stellen eine Übersicht über die PSQ-Werte und diese in die verschiedenen Gruppen eingeteilt sowie die Signifikanzen dar:

Tabelle 32: Übersicht über die PSQ-Werte und nach deren Einteilung in die Skalen Sorge (Sor.), Anspannung (Ans.), Freude (Fre.) und Anforderung (Anf.):

	M: PSQ	M: Sor.	M: Ans.	M: Fre.	M: Anf.	SD: PSQ	SD: Sor.	SD: Ans.	SD: Fre.	SD: Anf.	(N)
Kontrolle	0,37	30,41	39,84	62,11	51,54	0,16	19,15	20,25	19,69	19,89	41
Atopiker	0,42	36,67	50,14	53,19	47,68	0,16	19,31	20,98	20,73	23,68	46
Gruppe 1	0,28	20,0	36,66	73,34	33,33	0,00	9,43	4,72	18,86	0	2
Gruppe 2	0,43	41,74	48,70	56,23	47,54	0,16	19,92	21,50	20,28	21,68	23
Gruppe 3	0,43	32,70	53,02	47,94	49,20	0,16	18,00	21,24	20,40	26,87	21
K, v, ♂	0,33	27,41	36,3	66,3	45,19	0,13	19,12	11,93	18,92	15,6	18
AD, v, ♂	0,44	41,21	49,7	49,7	49,7	0,16	17,59	22,58	17,22	27,38	11
K, v, ♀	0,35	28,89	41,11	54,45	47,78	0,09	12,41	7,79	12,23	17,08	16
AD, v, ♀	0,35	27,78	40	66,67	42,22	0,21	23,64	23,85	27,65	23,35	19
K, n, ♂	0,42	36,25	44,17	59,58	60,83	0,19	20,07	29,4	22,77	22,95	6
AD, n, ♂	0,42	37,19	49,82	53,68	47,72	0,13	19,54	17,97	21,83	22,58	6
K, n, ♀	0,21	0	26,67	73,33	40						1
AD, n, ♀	0,46	36	57,33	48	48,67	0,18	19,17	23,35	16,57	24,96	10

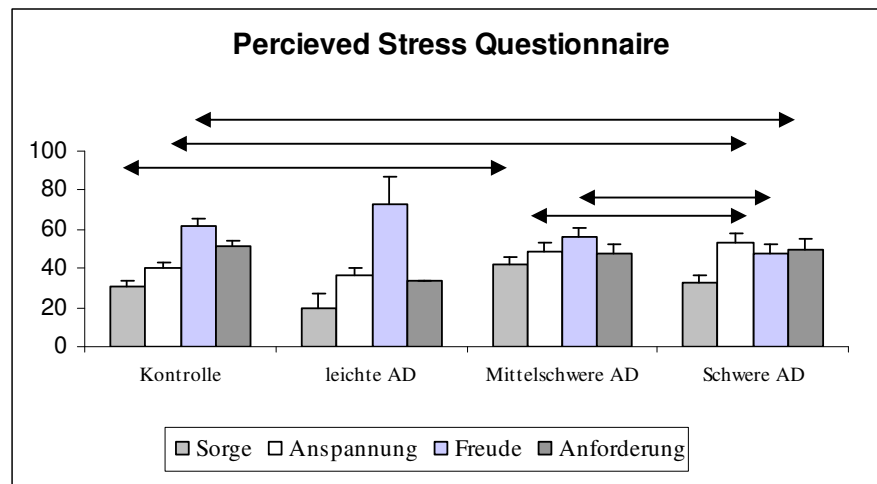
Untergliederung in Diagnose, Untersuchungszeitpunkt und Geschlecht sowie Schweregrade nach Baron[108]: M:Mittelwert, SD:Standardabweichung, N:Anzahl der Probanden; K:Kontrolle; AD:Atopische Dermatitis; v:vormittags; n:nachmittags; ♀:weiblich; ♂: männlich.

Tabelle 33: Mann-Whitney-U-Test: Signifikante Unterschiede der PSQ-Werte und deren Einteilung in die Skalen Sorge (Sor.), Anspannung (Ans.), Freude (Fre.) und Anforderung (Anf.) zwischen den Gruppen [108]:

PSQ	AD und Kontrolle	Gruppe 2 und Kontrolle	Gruppe 3 und Kontrolle	Gruppe 2 und Gruppe 3
Gesamt	0,083	0,088	0,149	0,962
Sorge	0,114	<u>0,023</u>	0,559	0,155
Anspannung	<u>0,023</u>	0,083	<u>0,028</u>	0,464
Freude	<u>0,050</u>	0,221	<u>0,019</u>	0,241
Anforderung	0,343	0,402	0,670	0,943

Signifikante Werte kursiv und unterstrichen.

Graph 8: Übersicht über die verschiedenen PSQ Werte: Sorge, Anspannung, Freude, Anforderung bei Einteilung der AD in Schweregrade [108] im Vergleich zur Kontrollgruppe:



Die Signifikanzen werden mit Pfeilen dargestellt. Signifikante Unterschiede zwischen Kontrollgruppe und atopischer Dermatitis bzgl. der Anspannung ($p=0,023$; MWU) und der Freude ($p=0,050$; MWU) sowie zwischen mittelschwerer AD und schwerer AD bzgl. der Anspannung ($p=0,028$; MWU) und der Freude ($p=0,019$; MWU) sowie zwischen der Kontrollgruppe und mittelschwerer AD bzgl. der Sorge ($p=0,023$; MWU).

5.3.3 Daily Hassels- and Uplifts-Fragebogen: Abnahme der positiven Ereignisse mit Zunahme des Schweregrads der AD

Zur Untersuchung der Stressoren (Hassels) innerhalb der vorangegangenen 24 Stunden auf der einen und Annehmlichkeiten (Uplifts) auf der anderen Seite wurde der Fragebogen DHUS (Daily Hassels and Uplifts) verwendet. Es wird festgestellt, dass sich Atopiker ($M=4,54$; $SD:\pm 3,07$) an genau gleich vielen täglichen Unannehmlichkeiten stören wie die Kontrollprobanden ($M=4,54$; $SD:\pm 3,80$); $p=0,595$ (MWU). Ferner zeigt sich, dass die täglichen positiven Ereignisse bei Atopikern leicht vermindert sind ($M(AD)=10,22$; $SD:\pm 4,54$); $M(K)=11,8$; $SD:\pm 5,12$); $p=0,136$ (MWU); siehe Tab. 35. Ebenso nehmen sie mit schlechterem Hautzustand ab. Der tägliche Distress hingegen weist in allen Gruppen ähnliche Werte auf (siehe Tab.34). Vormittags weisen alle 87 Probanden niedrigere Werte als nachmittags auf sowohl bzgl. der Hassels als auch der Uplifts; siehe Tab.34, 35. Neurodermitiskranke Männer haben geringere Hassels und Uplifts als Frauen mit Atopie und signifikant weniger Uplifts als Männer der Kontrollgruppe ($p=0,023$; MWU). Frauen der Atopiegruppe weisen vermehrt Hassels und Uplifts im Vergleich zu Männern mit AD oder zu gesunden Frauen auf. Bei AD nehmen Frauen vermehrt und Männer vermindert tägliche Freuden und Ärgernisse wahr. Mit Schwere der Krankheit nehmen die Daily Hassels leicht zu, wobei die höchsten Werte in Gruppe 2 gezeigt

werden können (M=4,87; SD:±3,27); Gruppe 3 (M=4,43; SD:±2,94); p=0,687 (MWU), siehe Tab.35.

Die Uplifts hingegen erreichen bei schwerer Dermatitis den niedrigsten Wert aller Gruppen von M=9,86 (SD:±4,54). Frauen mit mittelschwerer AD (M=13,00; SD:±3,56) zeigen am Vormittag signifikant mehr Uplifts als Männer (M=6,80; SD:±4,64); p=0,028 (MWU). Nachmittags ist dies nicht messbar. Ferner haben Frauen mit mittelschwerer AD vormittags (M=13,0; SD:± 3,56; N=5) signifikant mehr Uplifts als nachmittags (M=8,0; SD:±3,60; N=3); p=0,19 (MWU). Die Tabelle 34 zeigt die unterschiedlichen Ergebnisse der Daily Hassels und Uplifts:

Tabelle 34: Übersicht über Daily Hassels (DH) und Uplifts (US) bei Atopie und Kontrolle:

	M:DH	M:US	SD:DH	SD:US	(N)
Kontrolle	4,54	11,80	3,80	5,12	41
Atopiker	4,54	10,22	3,07	4,54	46
Gruppe 1	2,00	14,50	0,00	0,71	2
Gruppe 2	4,87	10,17	3,27	4,65	23
Gruppe 3	4,43	9,86	2,94	4,54	21
Kontrolle, vormittags	4,26	11,12	3,13	4,93	34
Atopiker, vormittags	3,83	10,57	2,45	4,63	30
Kontrolle, nachmittags	5,86	15,14	6,31	5,08	7
Atopiker, nachmittags	5,88	9,56	3,7	4,44	16
Kontrolle, männlich	5,21	12,71	4,41	5,47	24
Atopiker, männlich	4	8,59	2,78	4,87	17
Kontrolle, weiblich	3,59	10,53	2,53	4,45	17
Atopiker, weiblich	4,86	11,17	3,23	4,12	29

Untergliederung nach Diagnose, Schweregradeinteilung [108], Untersuchungszeitpunkt und Geschlecht:M:Mittelwert, SD:Standardabweichung, N:Anzahl der Probanden.

Tabelle 35: Mann-Whitney-U-Test: Signifikante Unterschiede der DHUS-Werte zwischen den Gruppen [108]:

DHUS	AD und Kontrolle	Gruppe 2 und Kontrolle	Gruppe 3 und Kontrolle	Gruppe 2 und Gruppe 3
Hassels	0,595	0,401	0,702	0,687
Uplifts	0,136	0,222	0,138	0,733

5.3.4 COPE-Fragebogen: Verminderte “Focus on Positive“-Werte bei AD sowie generelle Abnahme des Copings mit Zunahme des Schweregrads der AD

Der COPE Fragebogen gilt der Untersuchung von Bewältigungsstrategien. Er unterteilt sich in die vier einzelnen Skalen Focus on Positive (FP), Support Seeking (SC), Active Coping (AC) und Evasive Coping (EC). Atopiker weisen verminderte Werte in FP auf: $M(AD)=42,51$ ($SD:\pm 18,93$), $M(K)=44,72$ ($SD:\pm 26,35$); $p=0,698$ (MWU). Erhöhte Werte zeigen sich bei SC, AC und EC: Support Seeking: $M(AD)=32,61$ ($SD:\pm 21,65$), $M(K)=28,59$ ($SD:\pm 22,69$); $p=0,343$ (MWU). Active Coping: $M(AD)=50,36$ ($SD:\pm 22,22$), $M(K)=47,76$ ($SD:\pm 23,94$); $p=0,969$ (MWU). Evasive Coping: $M(AD)=23,31$ ($SD:\pm 15,74$), $M(K)=21,27$ ($SD:\pm 14,32$); $0,611$ (MWU). Signifikante Unterschiede zu den Kontrollprobanden zeigen sich nicht (siehe Tab. 37). Nach Schweregradeinteilung der Atopie [108] kann festgestellt werden, dass alle Werte mit der Schwere der Atopie abnehmen. Ein signifikanter Abfall der Werte bei dem Evasive Coping kann zwischen mittelschwerer ($M=27,29$; $SD:\pm 15,79$) und schwerer AD ($M=16,93$; $SD:\pm 12,85$) gefunden werden ($p=0,036$; MWU), siehe Graph 9. Bei Frauen mit mittelschwerer AD kann eine signifikante Zunahme des Evasive Copings im Laufe des Tages gezeigt werden: $M(v)=22,22$ ($SD:\pm 13,61$; $N=5$); $M(n)=41,11$ ($SD:\pm 13,38$; $N=3$); $p=0,025$ (MWU). Eine weitere Einteilung in Untersuchungszeitpunkt bzw. Geschlecht kann keine signifikanten Ergebnisse darlegen, daher wird in der untenstehenden Übersichtstabelle nicht darauf eingegangen:

Tabelle 36: Übersicht über COPE Werte bei Atopie und Kontrolle und Schweregradeinteilung [108]:

	M:EC	M:SC	M:FP	M:AC	SD:EC	SD:SC	SD:FP	SD:AC	(N)
Kontrolle	21,27	28,59	44,72	47,76	14,32	22,69	26,35	23,94	41
Atopiker	23,31	32,61	42,51	50,36	15,74	21,65	18,93	22,22	46
Gruppe 1	44,45	61,11	61,11	54,17	15,72	15,72	23,57	29,47	2
Gruppe 2	27,29	36,23	44,20	51,09	15,79	20,23	17,53	20,15	23
Gruppe 3	16,93	25,93	38,89	49,21	12,85	21,18	19,72	24,85	21

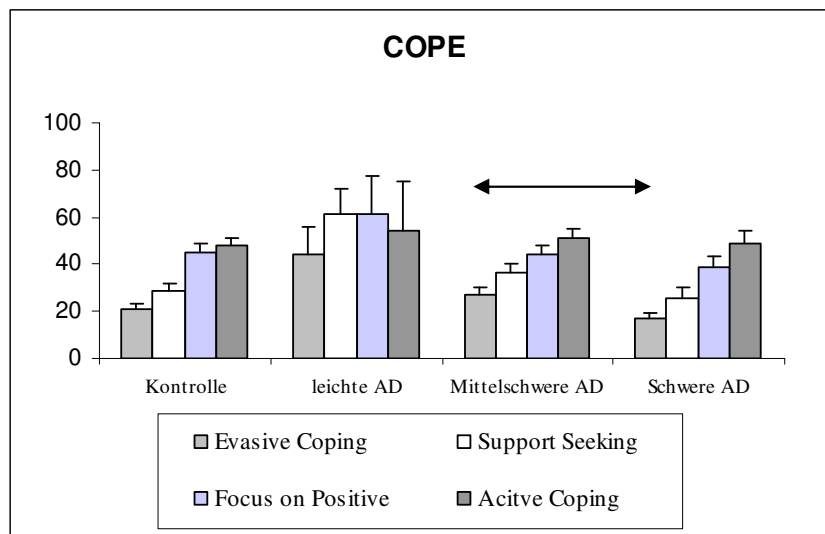
EC: Evasive Coping; SC: Support Seeking; FP: Focus on Positive; AC: Active Coping; M:Mittelwert, SD:Standardabweichung, N:Anzahl der Probanden.

Tabelle 37: Mann-Whitney-U-Test: Signifikante Unterschiede der COPE-Werte bei Atopie und Kontrolle und Schweregradeinteilung [108]:

COPE	AD und Kontrolle	Gruppe 2 und Kontrolle	Gruppe 3 und Kontrolle	Gruppe 2 und Gruppe 3
EC	0,611	0,153	0,271	<u>0,036</u>
SC	0,343	0,144	0,697	0,099
FP	0,698	0,983	0,359	0,315
AC	0,969	0,871	0,863	0,619

EC: Evasive Coping; SC: Support Seeking; FP: Focus on Positive; AC: Active Coping; signifikante Werte kursiv und unterstrichen.

Graph 9: Der COPE Fragebogen; Vergleich der drei Schweregrade der AD [108] mit der Kontrollgruppe:



Die Signifikanzen werden mit Pfeilen dargestellt. Signifikante Unterschiede des Evasiven Copings zwischen mittelschwerer und schwerer AD ($p=0,036$; MWU).

5.3.5 Dermatologischer Lebensqualitäts-Index: Hochsignifikant verminderte Lebensqualität bei Atopikern

Atopische Patienten zeigen einen DLQI-Mittelwert von $M=6,15$ ($SD:\pm 5,39$), wohingegen bei den Kontrollprobanden ein hochsignifikant niedrigerer Wert von $M=0,37$ ($SD:\pm 1,26$) gemessen wird, $p=0,000$ (MWU); siehe Tab. 39.

Bei Einteilung der Untersuchten in Untersuchungszeitpunkt bzw. Untersuchungszeitpunkt und Geschlecht bleibt dieser hochsignifikante Unterschied jeweils zwischen Kranken und Gesunden bestehen. Es zeigt sich bei männlichen schwer betroffenen Patienten nach Baron [108] ein signifikanter Unterschied ($p=0,028$; MWU) zwischen vormittags ($M=6,8$; $SD:\pm 3,54$; $N=6$) und nachmittags ($M=2,0$; $SD:\pm 1,0$; $N=3$).

Es kann ferner nachgewiesen werden, dass mit der Schwere der AD auch die Einschränkung der Lebensqualität zunimmt: Jedoch kann keine signifikante Minderung der LQ zwischen mittelschwerer und schwerere AD festgestellt werden ($p=0,096$; MWU); siehe Tab. 39. Ein signifikanter Unterschied zwischen Frauen und Männern innerhalb der Kranken ($p=0,293$; MWU) und innerhalb der Gesunden ($p=0,682$; MWU) besteht nicht, ebenso wenig wie eine signifikante Veränderung des Wertes im Laufe des Tages: Bei AD-Patienten $M(\text{vormittags})=7,2$; $SD:\pm 6,07$; $M(\text{nachmittags})=4,19$; $SD:\pm 3,08$; $p=0,172$ (MWU) und bei Kontrollprobanden $M(\text{vormittags})=0,38$; $SD:\pm 1,37$; $M(\text{nachmittags})=0,29$; $SD:\pm 0,49$; $p=0,552$ (MWU) zwischen vormittags und nachmittags. wie aus Tabelle 38 ersichtlich.

Tabelle 38: Übersicht über den Dermatologische Lebensqualitäts-Index mit Gruppeneinteilungen und Übersicht über Lebensqualitätsveränderung mit Zunahme der Krankheitsschwere bei Gruppeneinteilung der Atopiker nach Baron [108]:

	M: DLQI	SD: DLQI	(N)
Kontrolle	0,37	1,26	41
Atopiker	6,15	5,39	46
Gruppe 1	0,00	0,00	2
Gruppe 2	5,35	1,07	23
Gruppe 3	7,61	1,19	21
Kontrolle, vormittags	0,38	1,37	34
Atopiker, vormittags	7,2	6,07	30
Kontrolle, nachmittags	0,29	0,49	7
Atopiker, nachmittags	4,19	3,08	16
Kontrolle, vormittags, ♂	0,44	1,65	18
Atopiker, vormittags, ♂	5,82	3,97	11
Kontrolle, vormittags, ♀	0,31	1,01	16
Atopiker, vormittags, ♀	8	6,98	19
Kontrolle, nachmittags, ♂	0,33	0,52	6
Atopiker, nachmittags, ♂	2,83	2,48	6
Kontrolle, nachmittags, ♀	0		1
Atopiker, nachmittags, ♀	5	3,23	10

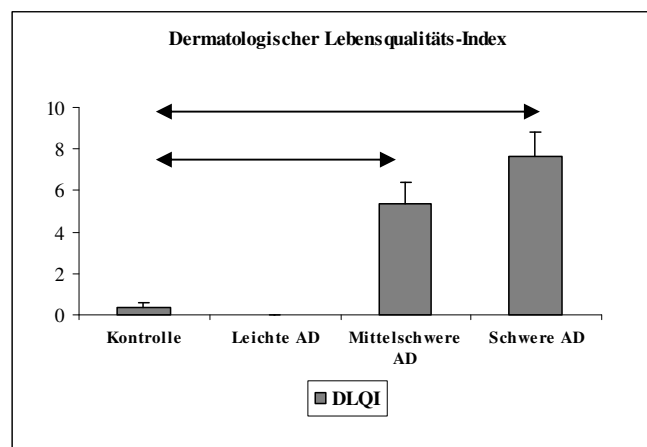
M: Mittelwert, SD: Standardabweichung, N: Anzahl der Probanden; ♀: weiblich; ♂: männlich.

Tabelle 39: Mann-Whitney-U-Test: Signifikante Unterschiede der DLQI-Werte bei Atopie und Kontrolle und Schweregradeinteilung [108]:

DLQI	AD und Kontrolle	Gruppe 2 und Kontrolle	Gruppe 3 und Kontrolle	Gruppe 2 und Gruppe 3
DLQI	<u>0,000</u>	<u>0,000</u>	<u>0,000</u>	0,096

Signifikante Werte kursiv und unterstrichen.

Graph 10: Der DLQI-Fragebogen; Vergleich der drei Schweregrade der AD [108] mit der Kontrollgruppe:



Die Signifikanzen werden mit Pfeilen dargestellt. Hochsignifikante Unterschiede zwischen dem DLQI und mittelschwerer AD ($p=0,000$; MWU) und schwerer AD ($p=0,000$; MWU).

5.3.6 Hospital Anxiety and Depression Scale

Zur Messung von Angst und Depression wurde die HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale) ausgewählt.

5.3.6.1 Angst: signifikant erhöht bei AD, dabei Abnahme mit Schweregraderhöhung

Atopiker haben signifikant mehr Angst als Kontrollprobanden: $M(AD)=7,46$ ($SD:\pm 2,82$), $M(K)=6,22$ ($SD:\pm 3,62$); $p=0,050$ (MWU). Es kann gezeigt werden, dass mit Zunahme der Krankheitsschwere die Angstwerte leicht unsignifikant zurückgehen: mittelschwere AD: $M=7,52$ ($SD:\pm 2,81$); schwere AD: $M=7,33$ ($SD:\pm 3,07$); $p=0,868$ (MWU). siehe Tab. 40, 41.

Frauen ($M(AD)=7,69$; $SD:\pm 2,41$; $M(K)=6,47$; $SD:\pm 4,02$) weisen in beiden Gruppen höhere Werte als Männer ($M(AD)=7,06$; $SD:\pm 3,53$; $M(K)=6,04$; $SD:\pm 3,38$) auf, es kann kein signifikanter Unterschied zwischen den Geschlechtern festgestellt werden; $p=0,167$ (MWU). Ferner zeigen Atopiker weniger Schwankung im Laufe des Tages als die Kontrollgruppe. Vormittags: $M(AD)=7,43$ ($SD:\pm 2,98$); $M(K)=6,47$ ($SD:\pm 3,88$). Nachmittags: $M(AD)=7,5$ ($SD:\pm 2,68$); $M(K)=5$ ($SD\pm 1,53$); Es besteht keine Signifikanz zwischen vormittags und nachmittags bei den Atopikern $p=0,825$ (MWU) ebenso wenig wie bei den Kontrollprobanden $p=0,424$ (MWU). Eine Dichotomisierung der Angstwerte in hochängstlich und schwach ängstlich kann keine weiteren Ergebnisse liefern.

5.3.6.2 Depression: signifikant erhöht bei AD, dabei Zunahme mit Schweregraderhöhung

Atopiker ($M:3,72$; $SD:\pm 3,79$) sind signifikant depressiver als hautgesunde Probanden $M=2,73$ ($SD:\pm 2,69$); $p=0,008$ (MWU; siehe Tab. 41). Je schlechter der Hautzustand der Patienten ist, desto stärker ist auch die depressive Stimmungslage. Eine statistische Signifikanz kann zwischen schwer betroffenen Atopikern ($M=5,81$; $SD:\pm 4,00$) und der Kontrollgruppe ermittelt werden, $p=0,002$ (MWU), siehe Tab. 41 und Graph 11. Depression verändert sich nur geringfügig im Laufe des Tages, Atopiker sind vormittags weniger depressiv als nachmittags ($p=0,359$; MWU). Bei Hautgesunden verhält es sich umgekehrt ($p=0,722$; MWU; M-Werte siehe Tab.40). Die Depression ist nicht signifikant zwischen den Geschlechtern verschieden ($p=0,905$; MWU). Es kann ermittelt werden, dass männliche Atopiker signifikant niedrigere Werte aufweisen, als Gesunde: $M(AD)=5,59$ ($SD:\pm 2,54$); $M(K)=2,58$ ($SD:\pm 4,32$); $p=0,014$ (MWU). Besonders deutlich tritt dieser Unterschied vormittags hervor: $M(AD)=7$ ($SD:\pm 4,22$); $M(K)=2,67$ ($SD:\pm 2,85$); $p=0,003$ (MWU). Nachmittags wird keine statistische Signifikanz nachgewiesen ($p=0,818$; MWU). Die folgende Tabelle zeigt eine Übersicht der Angst- und Depressionswerte:

Tabelle 40: Übersicht über Angst- und Depressionswerte mit Gruppeneinteilungen und Übersicht über Veränderung mit Zunahme der Krankheitsschwere bei Gruppeneinteilung der Atopiker nach Baron [108]:

	M: Angst	M: Depression	SD: Angst	SD: Depression	(N)
Kontrolle	6,22	2,73	3,62	2,69	41
Atopiker	7,46	4,72	2,85	3,79	46
Gruppe 1	8,00	0,50	1,41	0,71	2
Gruppe 2	7,52	4,09	2,81	3,42	23
Gruppe 3	7,33	5,81	3,07	4,00	21
K, v	6,47	2,88	3,88	2,87	34
AD, v	7,43	5,03	2,98	3,76	30
K, n	5	2	1,53	1,53	7
AD, n	7,5	4,13	2,68	3,9	16
K, ♂	6,04	2,58	3,38	2,54	24
AD, ♂	7,06	5,59	3,53	4,32	17
K, ♀	6,47	2,94	4,02	2,97	17
AD, ♀	7,69	4,21	2,41	3,43	29
K, v, ♂	6,28	2,67	3,83	2,85	18
AD, v, ♂	7,64	7	3,78	4,22	11
K, v, ♀	6,69	3,13	4,05	2,96	16
AD, v, ♀	7,32	3,89	2,52	3,03	19
K, n, ♂	5,33	2,33	1,37	1,37	6
AD, n, ♂	6	3	3,03	3,41	6
K, n, ♀	3	0			1
AD, n, ♀	8,4	4,8	2,12	4,18	10

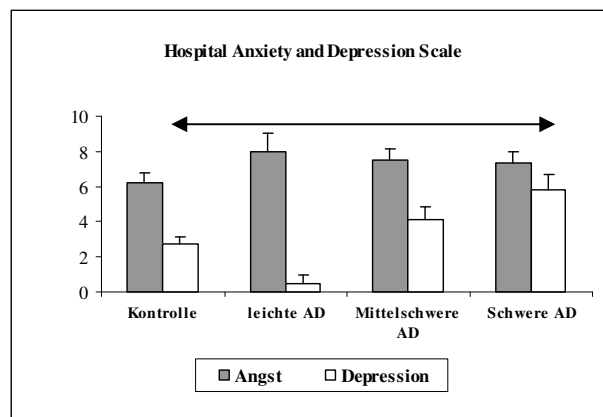
M:Mittelwert, SD:Standardabweichung, N:Anzahl der Probanden; K:Kontrolle; AD:Atopische Dermatitis; v:vormittags; n:nachmittags; ♀:weiblich; ♂: männlich.

Tabelle 41: Mann-Whitney-U-Test: Signifikante Unterschiede der Angst- und Depressionswerte bei Atopie und Kontrolle und Schweregradeinteilung [108]:

HADS	AD und Kontrolle	Gruppe 2 und Kontrolle	Gruppe 3 und Kontrolle	Gruppe 2 und Gruppe 3
Angst	<u>0,050</u>	0,099	0,153	0,868
Depression	<u>0,008</u>	0,074	<u>0,002</u>	0,111

Signifikante Werte kursiv und unterstrichen.

Graph 11: HADS; Angst und Depression; Vergleich der drei Schweregrade der AD mit der Kontrollgruppe:



Die Signifikanzen werden mit Pfeilen dargestellt. Signifikanter Unterschied zwischen der Kontrollgruppe und schwerer AD ($p=0,002$; MWU).

5.3.7 Psychologische Summenscores: Besonders erhöhte Werte im Zusammenhang mit DLQI, Angst und Depression bei AD

Ebenso wie bei den neuroimmunologischen Parametern wurden auch bei den gemessenen Belastungsparametern Summenscores erstellt. Es zeigt sich, dass Atopiker in allen Scores, in welchen der DLQI vorkommt, signifikant höhere Werte als ihre Vergleichsgruppe aufweisen. Ebenso finden sich signifikant höhere Angst, Depressions-Scorewerte mit oder ohne PSQ bei AD. Ferner zeigt sich, dass auch bei Verbindung der COPE Skalen erhöhte Werte bei Atopikern zu finden sind. Eine Übersicht über die Scores ist in der unten stehenden Tabelle abgebildet:

Tabelle 42: Übersicht über Mittelwerte der psychometrischen Summenscores bei Atopikern und Kontrollgruppe und deren signifikante Differenzen:

Name:	Kombinationen:	Atopiker	Kontrolle	P (MWU)
Summenscore Stress	DLQI, IES, PSQ, HADS, Hassels (Ohne Uplifts)	35,42	25,97	<u>0,004</u>
SU 1	IES, Angst, Depression	23,97	19,15	<u>0,041</u>
SU 2	DLQI, PSQ	31,44	18,91	<u>0,000</u>
SU 3	DLQI, Angst, Depression	26,16	14,61	<u>0,000</u>
SU 4	DLQI, Depression	21,48	7,11	<u>0,000</u>
SU 5	DLQI, Angst	28,01	15,42	<u>0,000</u>
SU 6	Angst, Depression, PSQ	33,45	26,41	<u>0,020</u>
SU 7	Angst, Depression	28,99	21,31	<u>0,014</u>
SU 8	Depression, PSQ	32,42	24,81	<u>0,012</u>
SU 9	Angst, PSQ	38,94	33,11	<u>0,035</u>

SU 10	Angst, Hassel	25,33	22,37	0,247
SU 11	Hassel, PSQ	28,76	25,87	0,265
SU 12	Angst, Hassel, PSQ	46,51	40,67	0,145
SU 13	COPE Skalen mit Uplifts	38,64	38,73	0,966
SU 14	COPE Skalen ohne Uplifts	37,2	35,59	0,740

P: Signifikanzniveau (Mann-Whitney-U Test); signifikante Werte kursiv und unterstrichen.

Bei Schweregradeinteilung nach Baron [108] fällt auf, dass zwischen mittelschwerer und schwerer AD ein signifikanter Unterschied nur bei Summenscore 4 (DLQI und Depression) nachweisbar ist, $p=0,048$ (MWU), dass sozusagen Depression und die eingeschränkte Lebensqualität besonders bei Verschlechterung des Hautzustandes von Bedeutung für den Patienten sind. Patienten mit mittelschwerer AD zeigen keinen signifikanten Unterschied zur Kontrollgruppe in Score 2 (DLQI, PSQ) und Score 6 (Angst, Depression, PSQ). Der Summenscore Gesamtwert gleicht sich dem der Kontrollgruppe an: $M(\text{mittelschwere AD})=35,31$; $SD:\pm 13,78$; $M(K)=25,97$; $SD:\pm 12,62$. Das Signifikanzniveau sinkt auf $p=0,022$ (MWU). Bei schwerer AD kann kein signifikanter Unterschied in Score 2 (DLQI, PSQ) und Score 9 (Angst, PSQ) ermittelt werden. Der Gesamtsignifikanzwert der Parameter liegt mit Werten von $M(\text{schwere AD})=36,27$; $SD:\pm 13,54$ höher als bei Patienten mit mittelschwerer AD; $p=0,009$ (MWU).

Weder innerhalb der Kranken noch innerhalb der Gesunden lassen sich signifikante Unterschiede zwischen den Geschlechtern feststellen; $p(\text{Summenscore AD}):0,818$ (MWU); $p(\text{Summenscore gesund}):0,599$ (MWU). Innerhalb der Gruppe der männlichen Patienten zeigt sich, dass bei Werten von $M(AD)=33,32$; $(SD:\pm 14,75)$; $M(K)=26,30$; $(SD:\pm 13,61)$ kein Signifikanzniveau des Gesamtsummenscores zwischen AD und Kontrolle zu erreichen ist ($p=0,169$). Bei weiblichen Probanden besteht jedoch der signifikante Unterschied bei dem Gesamtsummenscore ($M(AD)=36,64$; $SD:\pm 12,51$; $M(K)=25,50$; $SD:\pm 11,47$; $p=0,020$; MWU). Sowohl bei Männern als auch bei Frauen zeigen sich nur bei den DLQI-abhängigen Scores 2,3,4,5 signifikante Unterschiede zwischen AD und Kontrolle.

5.4 Korrelationen

Eine Reihe positiver und negativer Korrelationen sowohl zwischen Hautwerten und Blutwerten, als auch zwischen Hautwerten und Ergebnissen psychometrischer Fragebögen als auch zwischen letzteren und Blutwerten konnten ermittelt werden. Der Übersicht halber wird nur zwischen

Atopie und Kontrolle unterschieden, spezielle Korrelationen der mittelschwer bzw. schwer betroffenen Atopiker werden ggf. in der Diskussion der Ergebnisse genannt:

5.4.1 Korrelationen neuroimmunologischer Parameter untereinander und mit dem Hautwert: Cortisol korreliert signifikant positiv mit BDNF und signifikant negativ mit dem Hautwert

Unter den neuroimmunologischen Parametern korreliert innerhalb der Gruppe der Atopiker der Cortisol-Wert signifikant positiv mit SP ($r=0,303$; $p=0,045$; Spearman) sowie Cortisol mit BDNF ($r=0,322$; $p=0,033$; Spearman). Wie aus Tab.43 ersichtlich korreliert Cortisol signifikant negativ mit dem Hautwert der Patienten ($r=-0,390$; $p=0,008$; Spearman).

Tabelle 43: Spearman Korrelation: Untersuchung der Korrelationen zwischen Blutserumwerten und SCORAD-Werten innerhalb der Gruppe der Patienten:

	SCORAD	Cortisol	SP	NGF
Cortisol	<u>$r=-0,390$ ($p=0,008$)</u>			
SP	$r=-0,095$ ($p=0,536$)	<u>$r=0,303$ ($p=0,045$)</u>		
NGF	$r=-0,004$ ($p=0,987$)	$r=0,184$ ($p=0,511$)	$r=0,378$ ($p=0,148$)	
BDNF	$r=0,144$ ($p=0,346$)	<u>$r=0,322$ ($p=0,033$)</u>	$r=0,166$ ($p=0,283$)	$r=-0,084$ ($p=0,757$)

Vor den Klammern Spearman Korrelationen (r-Werte); in Klammern p-Werte (MWU); signifikante Werte kursiv und unterstrichen.

Auch innerhalb der Kontrollgruppe ergeben sich signifikant positive Korrelationen zwischen Cortisol-Werten und BDNF-Werten ($r=0,368$; $p=0,021$; Spearman). Zwischen Cortisol- und NGF-Werten ($r=-0,529$; $p=0,043$; Spearman) ist im Gegensatz zu der Patientengruppe eine signifikant negative Korrelation zu messen, wie in Tab.44 gezeigt:

Tabelle 44: Spearman Korrelation: Untersuchung der Korrelationen der Blutserumwerte bei Kontrollprobanden:

	Cortisol	SP	NGF
SP	$r=0,218$ ($p=0,172$)		
NGF	<u>$r=-0,529$ ($p=0,043$)</u>	$r=-0,286$ ($p=0,302$)	
BDNF	<u>$r=0,368$ ($p=0,021$)</u>	$r=-0,055$ ($p=0,740$)	$r=-0,393$ ($p=0,147$)

Vor den Klammern Spearman Korrelationen (r-Werte); in Klammern p-Werte (MWU); signifikante Werte kursiv und unterstrichen.

Innerhalb der Atopiegruppe lassen sich signifikant positive Korrelationen der Zytokine feststellen: Es korrelieren signifikant positiv TNF- α mit IFN- γ ($r=0,481$; $p=0,027$; Spearman), IL-10 mit IL-4 ($r=0,526$; $p=0,014$; Spearman), IL-4 mit IL-5 ($r=0,819$; $p=0,000$; Spearman) und IL-10 mit IL-5 ($r=0,572$; $p=0,006$; Spearman).

Zwischen dem TH1/TH2 Gleichgewicht (sowohl in Berechnung A wie in Berechnung B, hier

immer Berechnung B beschrieben) und den Zytokinen ergeben sich signifikant positive Korrelationen bei Neurodermitikern mit IL-5 ($r=0,610$; $p=0,003$; Spearman) und IL-10 ($r=0,458$; $p=0,037$; Spearman). Ferner kann eine signifikant positive Korrelation zwischen Cortisol und IFN- γ ($r=0,451$; $p=0,046$; Spearman) sowie Cortisol und TNF- α ($r=0,484$; $p=0,030$; Spearman) nachgewiesen werden, sowie zwischen SP und IFN- γ ($r=0,487$; $p=0,029$; Spearman) und sowie zwischen NGF und IL-10 ($r=0,762$; $p=0,017$; Spearman). Eine signifikant negative Korrelation zwischen Zytokinen und dem Hautwert wird bei Betrachtung des SCORADs und des TH1/TH2-Gleichgewichts gezeigt ($r=-0,529$; $p=0,013$; Spearman). Die untenstehende Tabelle stellt die Korrelationen zwischen diesen dar:

Tabelle 45: Spearman Korrelation: Zur Untersuchung der Korrelation zwischen Zytokinen und SCORAD-Werten:

	SCORAD	IL-4	IL-5	IFN- γ	TNF- α	IL-10
IL-4	$r=0,297$ ($p=0,190$)					
IL-5	$r=0,293$ ($p=0,197$)	<u>$r=0,819$</u> (<u>$p=0,000$</u>)				
IFN- γ	$r=-0,291$ ($p=0,201$)	$r=-0,034$ ($p=0,884$)	$r=0,006$ ($p=0,980$)			
TNF- α	$r=-0,184$ ($p=0,425$)	$r=0,198$ ($p=0,389$)	$r=0,075$ ($p=0,746$)	<u>$r=0,481$</u> (<u>$p=0,027$</u>)		
IL-10	$r=-0,006$ ($p=0,980$)	<u>$r=0,526$</u> (<u>$p=0,014$</u>)	<u>$r=0,572$</u> (<u>$p=0,007$</u>)	$r=-0,104$ ($p=0,654$)	$r=0,162$ ($p=0,482$)	
TH1/TH2	<u>$r=-0,530$</u> (<u>$p=0,013$</u>)	<u>$r=-0,732$</u> (<u>$p=0,000$</u>)	<u>$r=-0,611$</u> (<u>$p=0,003$</u>)	<u>$r=0,652$</u> (<u>$p=0,001$</u>)	$r=0,147$ ($p=0,525$)	$r=-0,459$ ($p=0,037$)

Vor den Klammern Spearman Korrelationen (r-Werte); in Klammern p-Werte (MWU); signifikante Werte kursiv und unterstrichen.

In der Kontrollgruppe gibt es weder signifikant positive noch negative Korrelationen innerhalb der Zytokine, noch zwischen Zytokinen und neuroimmunologischen Parametern.

Innerhalb der Atopiekranken lässt sich ferner eine signifikant positive Korrelation zwischen dem Summenscore (Cortisol und BDNF) und TNF- α nachweisen ($r=0,455$; $p=0,043$; Spearman). In beiden Berechnungen des TH1/TH2-Gleichgewichts zeigen sich signifikant positive Korrelationen zum Summenscore Cortisol plus NGF (A: $r=0,761$; $p=0,028$; Spearman; B: $r=0,788$; $p=0,020$; Spearman). Innerhalb der gesunden Kontrollgruppe können keine signifikanten Korrelationen bezüglich der neuroimmunologischen Summenscores gefunden werden.

5.4.2 Korrelationen psychologischer Parameter mit dem Hautwert: Abnahme der Lebensqualität und Depression korrelieren signifikant positiv mit dem Hautwert

Bei Betrachtung der psychologischen Parameter zeigt sich innerhalb der Gruppe der AD-Patienten, dass mit Scherzunahme der AD die Depression zunimmt und die Lebensqualität sinkt: signifikant positive Korrelationen zwischen dem Hautzustand und Depression ($r=0,337$; $p=0,022$; Pearson) und zwischen dem Hautwert und der dermatologischen Lebensqualität ($r=-0,371$; $p=0,011$; Pearson) werden nachgewiesen. Eine signifikant negative Korrelation besteht zwischen dem SCORAD und dem Evasive Coping ($r=-0,414$; $p=0,004$; Pearson), dem SCORAD und dem Support Seeking ($r=-0,325$; $p=0,027$; Pearson) sowie Hautwert und der Freude ($r=-0,292$; $p=0,048$; Pearson). Eine negative Korrelation zwischen der Summe der Lebensereignisse und dem SCORAD kann nachgewiesen werden, ein Signifikanzniveau wird nicht erreicht ($r=-0,252$; $p=0,090$; Pearson).

Dies Summenscores ergeben, dass der Gesamt-COPE in signifikant negativem Zusammenhang mit dem Hautzustand steht ($r=-0,373$; $p=0,010$; Pearson). Wird der COPE mit den Uplifts kombiniert, bleibt die signifikant negative Korrelation zum SCORAD bestehen ($r=-0,328$; $p=0,026$; Pearson). Der Gesamtsummenscore ergibt kein signifikant korrelierbares Ergebnis mit dem Hautwert ($r=0,189$; $p=0,208$; Pearson). Diejenigen Summenscores, in welchen sich der DLQI befindet korrelieren signifikant positiv mit dem Hautzustand der Atopiker.

5.4.3 Korrelationen psychologischer und neuroimmunologischer Parameter

Innerhalb der Gruppe der Atopiker können zahlreiche Zusammenhänge zwischen den psychologischen Parametern gemessen werden. Die Parameter werden nacheinander besprochen, wobei jeweils zuerst auf die Atopiker und dann auf die Kontrollprobanden eingegangen wird:

5.4.3.1 Die Impact of Event Scale: je größer die Angst und der subakute Stress, desto größer die Belastung durch traumatische Lebensereignisse bei AD

Es kann festgestellt werden, dass Atopiker keine signifikant positiven oder negativen Korrelationen mit dem Eintreten eines traumatischen Lebensereignisses zeigen. Unter den 30 Patienten, die vermehrte Lebensereignisse aufweisen, kann eine signifikant positive Korrelation zwischen Intrusion bzw. Vermeidung und Angst festgestellt werden (Intrusion: $r=0,560$; $p=0,001$; Pearson), (Vermeidung: $r=0,500$; $p=0,004$; Pearson). Ferner zeigt sich bei diesen Patienten eine signifikant positive Korrelation mit dem subakuten Stresswert, dem PSQ: (Intrusion: $r=0,508$; $p=0,004$; Vermeidung: $r=0,465$; $p=0,009$; Pearson). Diese Korrelationen

bleiben bei Unterteilung des PSQ in Sorge, Anspannung, Freude bestehen. Bei den Werten der Anforderung kann keine signifikante Korrelation mit dem IES nachgewiesen werden. Die folgende Tabelle stellt eine Gesamtübersicht der Korrelationen bei Neurodermitikern dar:

Tabelle 46: Übersicht über Pearson Korrelationen zwischen traumatischen Lebensereignissen und subakutem Stress bei Atopikern.

	IES-Summe	Intrusion	Vermeidung	PSQ	Sorge	Anspannung	Freude
Intrusion	<i>r=0,951</i> <i>(p=0,000)</i>						
Vermeidung	<i>r=0,984</i> <i>(p=0,000)</i>	<i>r=0,953</i> <i>(p=0,000)</i>					
PSQ	<i>r=0,441</i> <i>(p=0,015)</i>	<i>r=0,508</i> <i>(p=0,004)</i>	<i>r=0,465</i> <i>(p=0,010)</i>				
Sorge	<i>r=0,462</i> <i>(p=0,010)</i>	<i>r=0,572</i> <i>(p=0,001)</i>	<i>r=0,471</i> <i>(p=0,009)</i>	<i>r=0,763</i> <i>(p=0,000)</i>			
Anspannung	<i>r=0,504</i> <i>(p=0,005)</i>	<i>r=0,543</i> <i>(p=0,002)</i>	<i>r=0,530</i> <i>(p=0,003)</i>	<i>r=0,883</i> <i>(p=0,000)</i>	<i>r=0,539</i> <i>(p=0,000)</i>		
Freude	r=0,312 (p=0,093)	<i>r=-0,406</i> <i>(p=0,026)</i>	r=-0,340 (p=0,066)	<i>r=-0,736</i> <i>(p=0,000)</i>	<i>r=-0,633</i> <i>(p=0,000)</i>	<i>r=-0,555</i> <i>(p=0,000)</i>	
Anforderung	r=0,218 (p=0,248)	r=0,226 (p=0,229)	r=0,225 (p=0,233)	<i>r=0,786</i> <i>(p=0,000)</i>	<i>r=0,314</i> <i>(p=0,033)</i>	<i>r=0,766</i> <i>(p=0,000)</i>	<i>r=-0,380</i> <i>(p=0,009)</i>

Vor den Klammern Pearson Korrelationen (r-Werte); in Klammern p-Werte (MWU); signifikante Werte kursiv und unterstrichen.

Bei Atopikern kann ferner eine signifikant positive Korrelation zwischen Intrusion bzw. Vermeidung mit Evasive Coping nachgewiesen werden (Intrusion: $r=0,426$; $p=0,019$; Vermeidung: $r=0,376$; $p=0,041$; Pearson). Die weiteren COPE-Parameter korrelieren mit ihnen nicht signifikant positiv. Eine signifikant positive Korrelation ergibt sich ferner zwischen daily hassels und Intrusion ($r=0,320$; $p=0,049$; Pearson). Signifikant korrelierbare Ergebnisse zwischen traumatischen Lebensereignissen und der Lebensqualität, der Depression, den Uplifts, sowie den neuroimmunologischen Parametern oder Summenscores ergeben sich nicht. Innerhalb der gesunden Kontrollgruppe kann weder eine signifikant positive Korrelation mit Angst, noch mit PSQ, den daily hassels oder dem Evasive Coping nachgewiesen werden.

5.4.3.2 Der Percieved Stress Questionnaire: Je höher der tägliche Stress, je schwerer Angst und Depression, desto größer der subakute Stress bei AD

Der Summenscore des PSQ korreliert bei Atopikern signifikant positiv mit den Lebensereignissen (siehe oben), mit den Daily Hassels ($r=0,514$; $p=0,000$; Pearson), mit Angst ($r=0,692$; $p=0,000$; Pearson) und mit Depression ($r=0,512$; $p=0,000$; Pearson). Bei Unterteilung des PSQ in Sorge, Anspannung, Freude und Anforderungen ergibt sich, dass alle sowohl PSQ-Werte signifikant positiv untereinander als auch mit den Lebensereignisse, den Hassels und der

Depression korrelieren, siehe Tab.47; mit einer Ausnahme: Anforderungen mit Depression korrelieren nicht signifikant ($r=0,155$; $p=0,304$; Pearson). Ferner korreliert Freude hochsignifikant negativ mit Angst, Depression, Daily Hassels und signifikant positiv mit Uplifts ($r=0,417$; $p=0,004$; Pearson). Tab. 47 stellt die Ergebnisse in einer Übersicht dar:

Tabelle 47: Übersicht über Pearson Korrelationen zwischen subakutem Stress, Angst, Depression, Daily Hassels und Uplifts bei Atopikern.

	PSQ	Sorge	Anspannung	Freude	Anforderung	Angst	Depression	Hassels
Sorge	<u>$r=0,763$</u> <u>($p=0,000$)</u>							
Anspannung	<u>$r=0,883$</u> <u>($p=0,000$)</u>	<u>$r=0,539$</u> <u>($p=0,000$)</u>						
Freude	<u>$r=-0,736$</u> <u>($p=0,000$)</u>	<u>$r=-0,633$</u> <u>($p=0,000$)</u>	<u>$r=-0,555$</u> <u>($p=0,000$)</u>					
Anforderung	<u>$r=0,786$</u> <u>($p=0,000$)</u>	<u>$r=0,314$</u> <u>($p=0,033$)</u>	<u>$r=0,766$</u> <u>($p=0,000$)</u>	<u>$r=-0,380$</u> <u>($p=0,009$)</u>				
Angst	<u>$r=0,692$</u> <u>($p=0,000$)</u>	<u>$r=0,602$</u> <u>($p=0,000$)</u>	<u>$r=0,667$</u> <u>($p=0,000$)</u>	<u>$r=-0,440$</u> <u>($p=0,002$)</u>	<u>$r=0,643$</u> <u>($p=0,002$)</u>			
Depression	<u>$r=0,512$</u> <u>($p=0,000$)</u>	<u>$r=0,480$</u> <u>($p=0,001$)</u>	<u>$r=0,426$</u> <u>($p=0,003$)</u>	<u>$r=-0,636$</u> <u>($p=0,000$)</u>	$r=0,155$ ($p=0,304$)	<u>$r=0,549$</u> <u>($p=0,000$)</u>		
Hassels	<u>$r=0,514$</u> <u>($p=0,000$)</u>	<u>$r=0,409$</u> <u>($p=0,005$)</u>	<u>$r=0,433$</u> <u>($p=0,003$)</u>	<u>$r=-0,337$</u> <u>($p=0,022$)</u>	<u>$r=0,319$</u> <u>($p=0,031$)</u>	<u>$r=0,576$</u> <u>($p=0,000$)</u>	<u>$r=0,319$</u> <u>($p=0,031$)</u>	
Uplifts	$r=-0,166$ ($p=0,271$)	$r=-0,100$ ($p=0,510$)	$r=-0,126$ ($p=0,403$)	<u>$r=0,417$</u> <u>($p=0,004$)</u>	$r=-0,083$ ($p=0,582$)	<u>$r=-0,027$</u> <u>($p=0,860$)</u>	<u>$r=-0,400$</u> <u>($p=0,006$)</u>	$r=0,173$ ($p=0,250$)

Vor den Klammern Pearson Korrelationen (r-Werte); in Klammern p-Werte (MWU); signifikante Werte kursiv und unterstrichen.

Der PSQ-Summenwert korreliert ferner mit Evasive Coping signifikant positiv ($r=0,343$; $p=0,019$; Pearson) und mit Focus on Positive negativ ($r=-0,313$; $p=0,034$; Pearson). Sorge und Freude korrelieren signifikant mit Focus on Positive (Sorge: negative Korrelation: $r=-0,385$; $p=0,008$; Freude: positive Korrelation: $r=0,473$; $p=0,000$; Pearson). Anforderungen zeigen signifikant positive Korrelationen zum Evasive Coping ($r=0,352$; $p=0,016$; Pearson). Anspannung und Einschränkung der Lebensqualität korrelierten signifikant positiv ($r=0,292$; $p=0,049$; Pearson).

Korrelationen zu den neuroimmunologischen Parametern Cortisol, SP,NGF und BDNF ergeben eine signifikant negative Korrelation zwischen Sorge und NGF ($r=-0,504$; $p=0,046$; Pearson), ferner zwischen dem Summenscore Cortisol plus NGF plus BDNF und dem PSQ-Summenwert bzw. Freude: Eine negative Korrelation zu PSQ: $r=-0,523$; $p=0,045$ und eine positive Korrelation zu Freude: $r=0,540$; $p=0,037$; (Pearson) kann gezeigt werden. Eine signifikant positive Korrelation zwischen Sorge und IL-4: $r=0,496$; $p=0,022$ (Pearson) wird nachgewiesen.

Auch in der Gruppe der gesunden Probanden kann eine signifikant positive Verbindung zwischen Angst, bzw. Depression und dem PSQ gezeigt werden. Keine signifikante Korrelation

besteht mit Daily Hassels, Uplifts oder traumatischen Lebensereignissen, jedoch mit dem COPE: Der Summen-PSQ korreliert signifikant positiv mit dem Evasive Coping ($r=0,350$; $p=0,025$; Pearson) und dem Active Coping ($r=0,491$; $p=0,001$; Pearson). Die Korrelationen der Sorge-Werte alleine verhalten sich ähnlich: Korrelation mit dem Evasive Coping ($r=0,408$; $p=0,008$; Pearson) und dem Active Coping ($r=0,454$; $p=0,002$; Pearson). Eine Korrelation zwischen Freude und dem Active Coping kann im Gegensatz zu Atopikern bei den Kontrollprobanden als signifikant positiv nachgewiesen werden ($r=0,458$; $p=0,002$; Pearson).

5.4.3.3 Der Daily Hassels and Uplifts-Fragebogen: Je höher die täglichen negativen Ereignisse, desto höher die Angst und Depression bei AD

Innerhalb der Atopiker kann keine signifikant positive Korrelation zwischen den Daily Hassels und Uplifts ermittelt werden ($r=0,173$; $p=0,250$; Pearson), siehe Tab. 47,48.

Die Hassels korrelieren signifikant positiv mit der Vermeidung der Gedanken an traumatische Lebensereignisse, sowie dem PSQ-Summenwert und seinen Unterteilungen (siehe oben). Uplifts hingegen korrelieren nur signifikant positiv mit Freude, siehe Tab.47. Bezüglich des COPE und des DHUS kann eine signifikant positive Korrelation zwischen Uplifts und dem Support Seeking gezeigt werden ($r=0,514$; $p=0,000$; Pearson). Der Summenscore des COPE korreliert signifikant positiv mit den Uplifts ($r=0,396$; $p=0,006$; Pearson). Die Daily Hassels korrelieren hochsignifikant positiv mit Angst ($r=0,576$; $p=0,000$; Pearson), signifikant mit Depression ($r=0,319$; $p=0,031$; Pearson). Uplifts hingegen zeigen in der Studie eine signifikant negative Korrelation mit Depression ($r=0,400$; $p=0,006$; Pearson), nicht mit Angst, wie in Tab. 48 dargestellt. Keine signifikante Korrelation besteht zwischen dem COPE und der Lebensqualität der Patienten.

Tabelle 48: Detail-Übersicht über Korrelationen zwischen Daily Hassels, Uplifts, Angst und Depression bei Atopikern:

	Angst	Depression	Hassels
Depression	<i><u>$r=0,549$</u></i> ($p=0,000$)		
Hassels	<i><u>$r=0,576$</u></i> ($p=0,000$)	<i><u>$r=0,319$</u></i> ($p=0,031$)	
Uplifts	$r=-0,027$ ($p=0,860$)	<i><u>$r=-0,400$</u></i> ($p=0,006$)	$r=0,173$ ($p=0,250$)

Vor den Klammern Pearson Korrelationen (r -Werte); in Klammern p -Werte (MWU); signifikante Werte kursiv und unterstrichen, siehe auch Tab. 47.

Signifikant positiv korrelierbare Ergebnisse werden zwischen Uplifts und Cortisol ($r=0,334$; $p=0,025$; Pearson) und Uplifts und SP ($r=0,362$; $p=0,014$; Pearson) ermittelt. Es besteht ein signifikant negativer Zusammenhang zwischen BDNF und den Daily Hassels ($r=-0,335$; $p=0,024$; Pearson), der in Tab.49 gezeigt wird:

Tabelle 49: Übersicht über Pearson Korrelationen zwischen Daily Hassels bzw. Uplifts und den neuroimmunologischen Parametern Cortisol, SP, NGF und BDNF innerhalb der Gruppe der Atopiker:

	Hassels	Uplifts	Cortisol	SP	NGF
Uplifts	r=0,173 (p=0,250)				
Cortisol	r=-0,51 (p=0,739)	<i><u>r=0,334</u></i> <i><u>(p=0,025)</u></i>			
SP	r=-0,16 (p=0,918)	<i><u>r=0,362</u></i> <i><u>(p=0,014)</u></i>	r=0,201 (p=0,192)		
NGF	r=0,054 (p=0,842)	r=0,297 (p=0,265)	r=0,174 (p=0,536)	<i><u>r=0,584</u></i> <i><u>(p=0,018)</u></i>	
BDNF	<i><u>r=-0,335</u></i> <i><u>(p=0,024)</u></i>	r=-0,025 (p=0,873)	r=0,232 (p=0,130)	r=-0,238 (p=0,120)	r=-0,162 (p=0,549)

Vor den Klammern Pearson Korrelationen (r-Werte); in Klammern p-Werte (MWU); signifikante Werte kursiv und unterstrichen.

Signifikant positive Korrelationen zwischen den Uplifts und fünf neuroimmunologischen Summenscores werden errechnet: Cortisol plus SP plus NGF ($r=0,538$; $p=0,038$; Pearson), Cortisol plus SP plus BDNF ($r=0,338$; $p=0,026$; Pearson), Cortisol plus NGF plus BDNF ($r=0,569$; $p=0,027$; Pearson), Cortisol plus SP ($r=0,443$; $p=0,0026$; Pearson) und Cortisol plus NGF ($r=0,539$; $p=0,038$; Pearson). Signifikante Korrelationen zwischen DHUS und Zytokinen können nicht gezeigt werden.

In der Gruppe der Gesunden kann hingegen eine signifikant positive Korrelation zwischen den Hassels und Uplifts gezeigt werden ($r=0,419$; $p=0,006$; Pearson). Zwischen dem DHUS und Angst bzw. Depression kann keine signifikante Verbindung gezeigt werden. Eine positiv signifikante Korrelation zwischen den Uplifts und dem Support Seeking bei gesunden Probanden besteht ebenso wie bei den Kranken ($r=0,359$; $p=0,021$; Pearson). Ferner zeigen sich signifikant positive Korrelationen zwischen den Hassels und allen vier COPE Skalen: 1. Evasive Coping ($r=0,375$; $p=0,016$; Pearson), 2. Support Seeking ($r=0,373$; $p=0,016$; Pearson), 3. Focus on Positive ($r=0,446$; $p=0,003$; Pearson) und 4. Active Coping ($r=0,355$; $p=0,022$; Pearson).

Signifikant positive Korrelation zwischen den neuroimmunologischen Parametern und dem DHUS wird nur zwischen den Hassels und IL-10 gefunden ($r=0,662$; $p=0,026$; Pearson).

5.4.3.4 Der COPE-Fragebogen: Signifikant negative Korrelation zwischen Einschränkung der Lebensqualität und „Focus on Positive“ bei AD

Der COPE-Fragebogen korreliert bei Kranken mit folgenden Parametern:

Intrusion und Vermeidung traumatischer Lebensereignisse so wie der PSQ-Gesamtwert sind signifikant positiv mit dem Evasive Coping korrelierbar (siehe oben). Ebenso bestehen signifikante Korrelationen zwischen dem Focus on Positive und dem PSQ-Gesamtwert (negativ),

der Sorge (negativ) und der Freude (positiv). Eine signifikant positive Korrelation findet sich zwischen Support Seeking (SC) und dem Alter der Patienten ($r=-0,310$; $p=0,036$; Pearson), sowie den Daily Hassels (siehe oben). Angst korreliert signifikant positiv mit dem Evasive Coping (EC) und negativ mit dem Focus on Positive (FC): EC: $r=0,335$; $p=0,023$ (Pearson). FC: $r=-0,297$; $p=0,045$ (Pearson). Depression korreliert nur mit FC hochsignifikant negativ: $r=-0,582$; $p=0,000$; Pearson. Es besteht eine signifikant negative Korrelation zwischen FC und der Einschränkung der Lebensqualität ($r=-0,336$; $p=0,022$; Pearson).

Bei Betrachtung der Korrelationen zwischen den neuroimmunologischen Parametern und dem COPE kann ein signifikant positiver Zusammenhang zwischen NGF und SC gezeigt werden: $r=0,680$; $p=0,004$ (Pearson). Von den Summenscores korreliert SC positiv mit dem Score Cortisol plus SP plus NGF ($r=0,554$; $p=0,032$; Pearson), mit dem Score Cortisol plus SP ($r=0,567$; $p=0,0274$; Pearson) und mit dem Score SP plus NGF ($r=0,565$; $p=0,022$; Pearson).

Korrelationen mit Zytokinen und dem COPE können nicht nachgewiesen werden.

Innerhalb der Gruppe der Kontrollprobanden findet sich keine signifikante Korrelation zwischen SC und dem Alter der Probanden. EC korreliert signifikant positiv mit Angst und Depression: Angst: $r=0,484$; $p=0,001$ (Pearson); Depression: $r=0,389$; $p=0,011$ (Pearson). Mit Angst korreliert das Active Coping (AC) signifikant positiv: $r=0,354$; $p=0,027$ (Pearson). Korrelationen mit neuroimmunologischen Parametern oder Zytokinen sind nicht nachweisbar.

5.4.3.5 Der Dermatologische Lebensqualitätsindex: Je höher die Anforderungen, desto geringer die Lebensqualität der Atopiker

Innerhalb der Gruppe der Atopiker lässt sich eine signifikant positive Korrelation zwischen dem DLQI-Wert und dem Anforderungswert aus dem PSQ und eine signifikant negative mit Focus on Positive des COPE (siehe oben) zeigen. Es können keine signifikanten Korrelationen zwischen der Lebensqualität und traumatischen Lebensereignissen, dem DHUS-Fragebogen, dem Gesamt-PSQ-Wert und dem Gesamt-COPE-Ergebnissen nachgewiesen werden (siehe oben). Ferner sind keine signifikant korrelierbaren Ergebnisse zwischen dem DLQI, Angst und Depression nachweisbar, ebenso wenig wie zwischen DLQI und neuroimmunologischen Parametern bzw. ihren Summenscores oder der TH1/TH2 Ratio.

5.4.3.6 Die Hospital Anxiety and Depression Scale: je größer Angst und Depression, desto größer Sorge, Anspannung und desto geringer die Freude bei AD

Atopiker zeigen eine hochsignifikant positive Korrelation zwischen Angst und Depression

($r=0,549$; $p=0,000$; Pearson). Wie oben bereits erwähnt finden sich signifikante Korrelationen zwischen Angst und folgenden Parametern:

Hochsignifikant positiv korreliert Angst mit den Daily Hassels. Keine Korrelation zeigt sich mit Uplifts, dem DLQI und auch nicht mit der Wahrscheinlichkeit, traumatische Lebensereignisse zu erleben, aber es kann eine signifikant positive Korrelation mit Intrusion und Vermeidung nach diesen Ereignissen nachgewiesen werden (siehe oben). Hochsignifikant positiv korreliert Angst zudem mit dem Gesamt-PSQ-Wert, sowie mit Sorge, Anspannung und Anforderung und negativ mit Freude. Ferner zeigt sich eine signifikant negative Korrelation mit dem Focus on positive aus dem COPE-Fragebogen. Keine Korrelationen lassen sich zwischen Angst und den neuroimmunologischen Parametern nachweisen, jedoch finden sich signifikant negative Korrelationen zwischen Angst und drei Summenscores: 1. Mit dem Score Cortisol plus SP plus NGF: $r=-0,522$; $p=0,046$ (Pearson). 2. Mit dem Score SP plus NGF plus BDNF: $r=-0,518$; $p=0,039$ (Pearson). 3. Mit dem Score Cortisol plus NGF: $r=-0,539$; $p=0,038$ (Pearson). NGF kommt in allen drei Scores vor, die Korrelation zu Angst liegt bei: $r=-0,472$; $p=0,065$ (Pearson). Depression korreliert bei Atopikern hochsignifikant positiv mit dem Alter der Patienten ($r=0,481$; $p=0,000$; Pearson) und signifikant positiv mit den Daily Hassels und signifikant negativ mit den Uplifts (siehe oben). Ebenso wie Angst zeigt sich eine signifikant positive Korrelation zu PSQ-Gesamtwert, Sorge, Anspannung, eine negative zu Freude, zu dem Gesamt-COPE und eine hochsignifikant negative zu dem Focus on Positive. Keine signifikanten Korrelationen sind zwischen Depression und traumatischen Lebensereignissen und dem DLQI messbar. Depression korreliert signifikant negativ mit IFN- γ ($r=-0,484$; $p=0,026$; Pearson), mit TNF- α ($r=-0,441$; $p=0,045$; Pearson) und mit der TH1/TH2 Ratio (Ratio B: $r=-0,644$; $p=0,001$; Pearson), verschiebt das Gleichgewicht in Richtung TH2. Weitere Korrelationen zu neuroimmunologischen Parametern oder Summenscores können nicht gefunden werden.

Bei der gesunden Kontrollgruppe lässt sich eine hochsignifikant positive Korrelation zwischen Angst und Depression von $r=0,548$; $p=0,000$ (Pearson) nachweisen. Ferner zeigen sich, wie oben beschrieben, hochsignifikante Korrelationen zwischen Angst und dem Gesamt-PSQ und all seinen Einzel-Werten (Sorge, Freude, Anspannung und Anforderung). Depression korreliert ebenso hochsignifikant mit dem Gesamtwert wie mit Sorge, Freude und Anspannung. Angst und Depression korrelieren beide signifikant positiv mit dem Evasive Coping und Angst zusätzlich mit dem Active Coping. Signifikante Korrelationen zwischen Angst und den neuroimmunologischen Parametern bzw. den Zytokinen können nicht festgestellt werden. Depression hingegen zeigt eine signifikante Korrelation zu IL-5 ($r=0,677$; $p=0,022$; Pearson).

6 DISKUSSION

Atopische Dermatitis wird als chronisch rezidivierende Hautkrankheit seit langem in engen Zusammenhang mit neuroimmunologischen Parametern auf der einen und psychischen Belastungsparametern auf der anderen Seite gebracht.

Die vorliegende Arbeit zur psychoneuroimmunologischen Untersuchung von psychischer Belastung und neuroimmuner Interaktion bei Neurodermitis im Vergleich zu Hautgesunden Probanden kann als sehr umfassende Arbeit zu diesem Thema gesehen werden. In der Literatur finden sich sehr viele verschiedene Ansätze zur Erforschung der komplexen Zusammenhänge der Atopischen Dermatitis. Bisher gibt es jedoch keine Studie, die eine derart große Anzahl an Parametern untersucht hat, wie es in der vorliegenden Studie getan worden ist. Die vorgenommenen Messungen zur Untersuchung sowohl der neuroimmunologischen als auch der psychologischen Parameter sind in verschiedenen Studien anderer Universitäten bereits vorgenommen worden und gelten als etablierte Verfahren.

Es soll nun nacheinander auf die eingangs gestellten Fragen eingegangen werden:

6.1 Beantwortung der ersten Frage: Laborchemische Veränderungen bei AD

Erste Frage:

Welche der untersuchten Parameter der Neuroimmunologie können bei Atopikern im Vergleich zu Hautgesunden Kontrollprobanden signifikant erhöht bzw. erniedrigt nachgewiesen werden?

Welche der Parameter korrelieren mit dem Hautwert?

6.1.1 Der Cortisolspiegel sinkt mit Zunahme des Schweregrads der AD

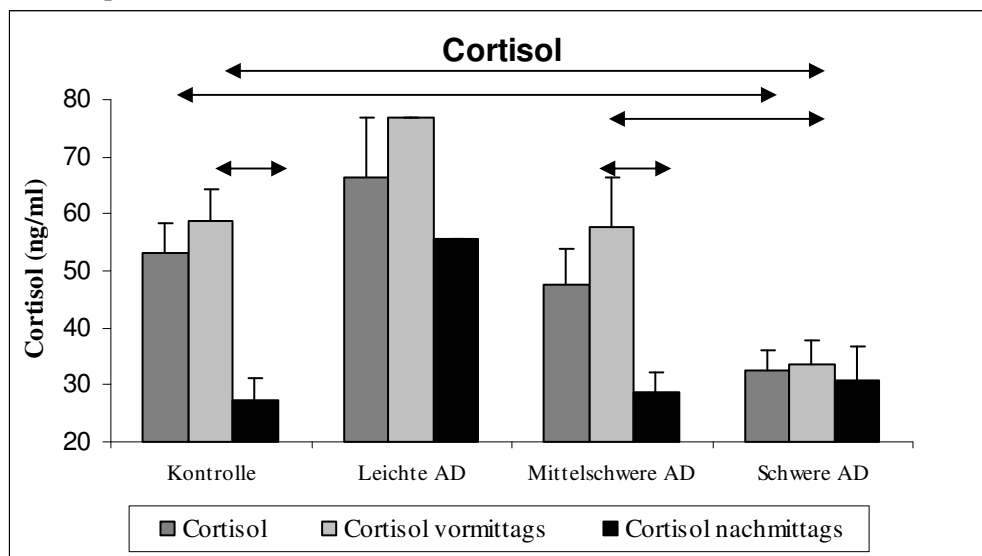
Bei Betrachtung der Cortisolwerte zeigt sich, dass bei den hier untersuchten Atopikern Cortisol leicht vermindert im Vergleich zur Kontrollgruppe vorliegt. Wie bei Buske-Kirschbaum beschrieben sind auch in der vorliegenden Studie keine signifikant unterschiedlichen basalen Cortisolwerte festzustellen [5]. Interessante Beobachtungen ergeben sich bei Betrachtung der Schweregradeinteilung: So können für Cortisol signifikant erniedrigte Werte ($p=0,023$) bei schwerer Atopie im Vergleich zu Hautgesunden ermittelt werden (siehe Graph

). Da die hier untersuchten Patienten nicht unter Kortikosteroidtherapie standen, könnte auch bei ihnen eine verminderte HPA-Achse bestehen, wie auch bei Buske-Kirschbaum, Rupprecht, Ellison und Timmer-de Mik [41-43] diskutiert. Buske-Kirschbaum [5] stellte signifikant niedrigere Cortisolwerte nach Stressexposition im Speichel der Atopiker im Vergleich zur

Kontrollgruppe fest. Sie postuliert dabei als Ursache eine Veränderung der gestörten HPA-Achse, bei der die Stressantwort der Patienten vermindert ist. Es stellt sich in diesem Zusammenhang die Frage, wie gestresst die hier untersuchten Patienten mit schwerer Atopie sind und welche Stressform bei schwerer Atopie mit Cortisol korreliert. Es könnte angenommen werden, dass schwer betroffene Atopiker höhere Stresswerte aufweisen als die restlichen Probanden, da sie die geringsten Cortisolwerte aufweisen. So zeigen sie signifikant höhere Werte für Anspannung, Depression und signifikant niedrigere Werte für Freude und Lebensqualität im Vergleich zur Kontrollgruppe, jedoch können keine signifikanten Korrelationen mit Cortisol nachgewiesen werden, es wird im weiteren Verlauf der Arbeit darauf eingegangen. Verglichen mit Patienten mit mittelschwerer AD zeigen sie signifikant weniger Evasive Coping. Es zeigt sich also ein inner Mehrstress, der sich durch vermehrte Resignation und weniger aktives Handeln gegen die Krankheit darstellt (siehe unten). Dieses mögliche Bild soll nach Betrachtung der anderen Parameter im Vergleich zu mittelschwerer AD vervollständigt werden.

Es zeigt sich, dass bei den Patienten eine signifikant positive Korrelation zwischen SP und Cortisol ($p=0,040$) besteht, die die These von Katajama [45] bestätigt. Es scheint eine gestörte Barrierefunktion der Haut vorzuliegen.

Graph 12: Vergleich der Cortisolwerte zwischen Hautgesunden und Atopikern verschiedener Schweregrade (entspricht Graph 2):



Unterscheidung der Werte zwischen vormittags und nachmittags; die Signifikanzen werden mit Pfeilen dargestellt; signifikante Unterschiede zwischen den Untersuchungszeitpunkten bei der Kontrollgruppe ($p=0,049$; MWU) und mittelschwer betroffenen AD-Patienten ($p=0,008$; MWU) sowie zwischen der Kontrollgruppe und schwerer AD gesamt ($p=0,023$; MWU) und vormittags ($p=0,013$; MWU) sowie vormittags zwischen Mittelschwer und schwer betroffenen Atopikern ($p=0,016$; MWU).

Die signifikant verminderten Cortisolwerte der Atopiker im Vergleich zur Kontrollgruppe werden nach Unterteilung in die Untersuchungszeitpunkte nur vormittags erreicht ($p=0,013$;

MWU; siehe Graph8). Auch bei Gesunden unterliegen sie einem starken circadianen Rhythmus. Morgens finden sich signifikant höhere Werte als nachmittags ($p=0,049$; MWU). Bei schwerer Atopie sind die tageszeitlichen Schwankungen weitgehend aufgehoben (siehe Tab.9), ein signifikanter Unterschied zwischen vormittags und nachmittags kann nicht gezeigt werden (siehe Graph8). Dies spricht für einen verminderten circadianen Rhythmus bei Atopikern im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden. Die Cortisolwerte sinken mit zunehmender Schwere der AD (siehe Graph8). Das wird durch die signifikant negative Korrelation zwischen Cortisol und dem SCORAD bestätigt ($p=0,008$).

Ferner ergibt sich ein signifikanter Unterschied zwischen schwerer und mittelschwerer AD am Vormittag ($p=0,015$) und ein signifikanter Unterschied zwischen vormittags und nachmittags bei Atopikern ($p=0,049$) und bei der Kontrollgruppe ($p=0,049$), auch bei mittelschwerer AD alleine betrachtet ($p=0,007$), jedoch nicht bei schwerer bzw. leichter AD (siehe Graph8). Über signifikante Unterschiede zwischen vormittags und nachmittags wird bei Buske-Kirschbaum [5] nicht gesprochen, da alle Probanden zwischen 10 und 12 Uhr untersucht worden sind. Auch ist keine Schweregradeinteilung vorgenommen worden.

6.1.2 SP-Veränderungen besonders bei akuter AD im Vergleich zu Hautgesunden

Die hier gemessenen Serumwerte der Substanz P weisen bei Atopikern im Vergleich zu Gesunden minimal verminderte Werte auf, eine Korrelation zum SCORAD besteht nicht. Die SP-Werte der Patienten ändern sich mit kaum nach Schweregradeinteilung nach Baron [108], siehe Graph 2. Es zeigen sich bei SP bei allen Probanden vormittags höhere SP-Werte als nachmittags, wie auch bei Cortisol. Signifikante Unterschiede zwischen den einzelnen Gruppen bestehen nicht. Ferner sind die SP-Werte der AD-Patientinnen nachmittags niedriger als vormittags. Bei Männern ist das Verhältnis umgekehrt. Innerhalb der Kontrollgruppe zeigen Frauen nachmittags höhere Werte und Männer nachmittags niedrigere Werte. Im Unterschied zu den hier vorliegenden Ergebnissen finden sich bei Toyoda et al. [53] signifikant erhöhte SP-Werte bei Atopikern. Er verweist weder auf unterschiedliche Untersuchungszeitpunkte noch auf Unterschiede der Geschlechter, noch werden verschiedene Schweregrade untersucht. Möglicherweise könnte die hier gemessene Abweichung der Ergebnisse an der starken Streuung der Werte liegen. Es ist nicht möglich, Tendenzen der SP-Werte zu erkennen.

Da davon ausgegangen wird, dass SP die Zytokinproduktion stimuliert, wurden die Korrelationen zwischen SP und Zytokinen untersucht. Es ist innerhalb der Gruppe der Atopiker eine signifikant positive Korrelation zwischen SP und IFN- γ zu erkennen ($r=0,487$; $p=0,029$;

Spearman). Bei schwerer AD alleine betrachtet kann diese Korrelation nachgewiesen werden ($r=0,828$; $p=0,021$; Pearson); bei mittelschwerer AD nicht. Das bedeutet, dass SP nach diesen Daten vor allem bei schwerer AD einen starken Einfluss auf die akute TH2-Antwort, nicht aber auf die chronische TH1-Antwort zu haben scheint. Die Daten gehen mit den Ergebnissen der Zytokinlevel einher, die durch die signifikant erniedrigten IFN- γ bei schwerer Atopie zeigen, dass die hier untersuchten Patienten mit mittelschwerer AD in einer chronischen Phase und die der Schwerbetroffenen in einer akuten Phase der Krankheit zu sein scheinen.

6.1.3 Die Rolle des NGF als möglicher Komediator beim TH1/TH2-Switch bei AD

Bei Atopikern zeigen sich leicht erhöhte NGF Serumwerte, ebenso wie bei Namura [60] und bei Kupfer et al. [73]. Bei Toyoda [53] und bei Raap [17] hingegen werden signifikant erhöhte NGF-Werte beschrieben.

Bei Toyoda besteht eine signifikant positive Korrelation zwischen den NGF-Werten und dem SCORAD [53]. Raap [17], Namura [60] und Kupfer [73] konnten keine signifikante Korrelation zwischen NGF und dem SCORAD feststellen, sie postulieren eine Unabhängigkeit der Parameter. Diese Ergebnisse können in der vorliegenden Studie nur teilweise bestätigt werden, da sich eine signifikant negative Korrelation zwischen NGF und der Krankheitsschwere bei mittelschwerer AD zeigt ($r=-0,782$; $p=0,037$; Spearman). Der Grund für die Verschiedenheit der Ergebnisse ist nicht eindeutig feststellbar, eine mögliche Erklärung könnten die verschiedenen ELISA Systeme sein, die verwendet worden sind, sowie die starken Schwankungen der Werte von Proband zu Proband. Deshalb ist die Anzahl der Werte innerhalb des Messbereichs sehr gering. Bei NGF konnten die Proben von 16 Atopikern (7 mit mittelschwerer, 7 mit schwerer und 2 mit leichter AD) und von 15 Kontrollprobanden gemessen werden. Auch Namura konnte nur bei 12 von 20 Atopikern und bei 12 von 21 Kontrollprobanden die NGF-Werte bestimmen. Es sind bei AD-Patienten vormittags doppelt so hohe Werte wie nachmittags zu finden, wobei nachmittags nur 3 Werte bestimmt werden konnten. Bei den Kontrollprobanden verhalten sich die Werte umgekehrt. Es zeigt sich somit, dass der Schweregrad AD für die Höhe der NGF-Werte wichtig ist.

Es zeigt sich eine signifikant positive Korrelation zwischen SP und NGF bei mittelschwerer AD ($r=0,801$; $p=0,029$; Pearson). Ferner kann bei Einteilung in Untersuchungszeitpunkte am Vormittag die Korrelation beibehalten werden ($r=0,584$; $p=0,018$; Pearson). Auch bei Toyoda et al. [53] zeigt sich diese Korrelation ($r=0,92$; $P<0,0001$), eine Unterscheidung in vor- und nachmittags wird allerdings nicht vorgenommen. Die starken Schwankungen der Werte scheinen

gerade bei mittelschwerer AD keinen Einfluss auf das Verhältnis von SP und NGF zu haben. Es scheint also, dass die NGF- und SP-Werte bei chronischer mittelschwerer AD besonders eng verbunden sind und somit von herausragender Bedeutung im Vergleich zu akut Kranken mit schwerer AD und zu Kontrollprobanden sind. Wie bereits bei Cortisol beobachtet, zeigt sich auch bei SP und NGF ein anderes neuroimmunologisches Profil zwischen mittelschwerer und schwerer AD. Interessant ist, dass die Tageszeit auch auf die beiden Werte einen Einfluss zu haben scheint. In diesem Zusammenhang kann gezeigt werden, dass es ein sehr enges Verhältnis zwischen NGF und IL-4 bzw. TNF- α gibt ($r=-1$; $p=0,000$; Spearman). Dies könnte bedeuten, dass NGF ein wesentlicher Faktor sowohl für die TH2- wie auch die TH1-Antwort bei Atopie ist und dass sich das nachgewiesene Verhältnis (siehe oben; [53]) zwischen SP und NGF bei dem Switch der Immunantwort von TH2 zu TH1 bei Chronifizierung der AD möglicherweise durch die gegenseitige Stimulation bestätigt.

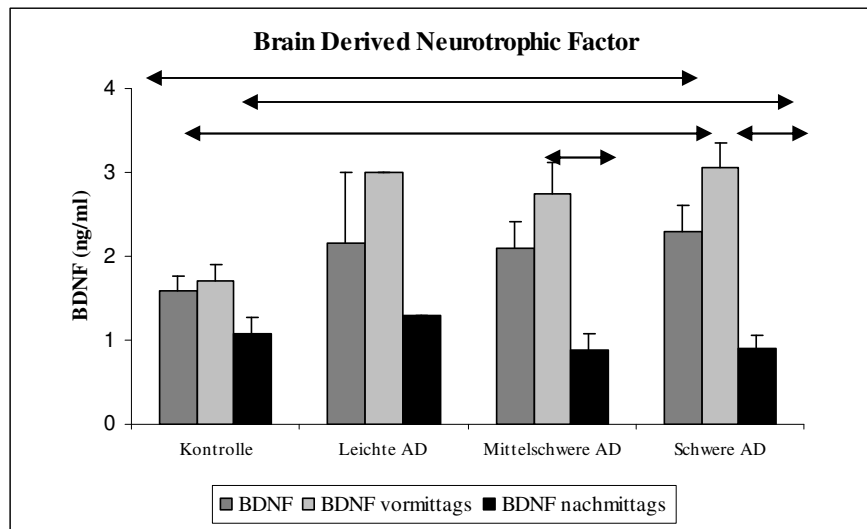
6.1.4 Signifikante Erhöhung des BDNF proportional zur Schwere der AD

Es wird festgestellt, dass Atopiker im Vergleich zu Hautgesunden signifikant erhöhte Werte für BDNF ($p=0,033$) aufweisen, wie auch bei Raap [134, 151] und Namura [60] nachgewiesen. Kupfer hingegen beschreibt verminderte Werte bei AD, die gegenläufig zu den NGF Werten sind. Diese Hypothese kann in der vorliegenden Studie nicht bestätigt werden, da sich sowohl BDNF- als auch NGF-Werte als erhöht nachweisen lassen.

Interessante Beobachtungen ergeben sich bei Betrachtung der Schweregradeinteilung: Die BDNF Werte steigen mit Zunahme der Schwere der AD. Ähnlich wie für Cortisol können für BDNF signifikant erhöhte Werte bei schwerer Atopie im Vergleich zu Hautgesunden ($p=0,044$) ermittelt werden (siehe Graph2). Bei Atopikern mit mittelschwerer AD ist dies nicht zu messen. Es kann eine hochsignifikant positive Korrelation zwischen der Schwere der AD, gemessen mittels des SCORADs, und BDNF bei Betrachtung der Patienten am Vormittag ermittelt werden ($r=0,453$; $p=0,000$; Spearman). Am Nachmittag ist dies nicht zu finden, wobei bei mittelschwerer, bei schwerer AD und bei AD aller Patienten ein hochsignifikanter Unterschied zwischen vormittags und nachmittags nachweisbar ist (siehe Graph9). Bei den Kontrollprobanden können keine tageszeitlichen Schwankungen nachgewiesen werden ($p=0,304$). Raap [17] zeigte ebenfalls eine positive Korrelation zwischen SCORAD und BDNF bei intrinsischer AD, wobei alle Patienten vormittags einbestellt worden waren, um tageszeitliche Schwankungen auszuschließen. Es gibt bisher keine Studie, die die tageszeitlichen Schwankungen von BDNF untersucht hat. Auch Namura [60] zeigte die positive Korrelation

zwischen BDNF und SCORAD. Er weist signifikant erhöhte Serumwerte nach der Schweregradeinteilung nach, die durch die vorliegende Arbeit bestätigt werden. Kupfer hingegen zeigte eine signifikant negative Korrelation zwischen dem subjektiven Teil des SCORAD (Juckreiz und Schlaflosigkeit) und dem BDNF-Wert unter Stress. Es wird auf die von Buske-Kischbaum [5] gemessene Senkung von Cortisol unter Stress verwiesen und eine ähnliche Aufgabe der NGF- bzw. Entzündungssenkung durch BDNF postuliert (siehe oben). Diese Hypothese kann durch die vorliegende Datenlage nicht bestätigt werden, da weder Cortisol noch BDNF innerhalb der Kranken negative Korrelationen zu NGF aufweisen und sich BDNF trotz einiger Gemeinsamkeiten mit Cortisol besonders in der Stressantwort anders verhält. Da in der vorliegenden Untersuchung kein künstlicher Stress erzeugt worden ist, können Cortisol und BDNF bezüglich der Stressparameter untersucht werden (siehe unten). Es gibt zwischen Cortisol und BDNF einige Gemeinsamkeiten, die auf Grund der signifikant positiven Korrelation in der Gruppe der der Atopiker von Interesse sind ($p=0,033$). Es zeigt sich bei der Gruppe der schwer betroffenen Atopiker die signifikant positive Korrelation zwischen Cortisol und BDNF ($p=0,039$), die bei mittelschwerer AD nicht nachzuweisen ist. Gemeinsam ist den beiden Parametern ihr Verhalten im Tagesverlauf. Morgens zeigen sich bei beiden Parametern erhöhte und nachmittags verminderte Werte. Innerhalb der AD-Gruppe sowie innerhalb der Kontrollgruppe sind die Cortisolwerte zwischen vormittags und nachmittags signifikant verschieden (AD: $p=0,049$; K: $p=0,005$), die BDNF-Werte sind nur bei Atopikern vormittags signifikant erhöht: $p=0,000$. Es kann jedoch festgestellt werden, dass die tageszeitlichen Schwankungen von Cortisol bei Atopikern nicht so stark ausgeprägt sind wie bei Hautgesunden, Atopiker weisen besonders bei schwerer Atopie im Vergleich zu Hautgesunden niedrigere Werte auf (siehe Graph9). BDNF verhält sich bezüglich der Höhe der Werte bei AD-Patienten im Vergleich zur Kontrollgruppe umgekehrt, da Atopiker größere Schwankungen als die Kontrollgruppe zeigen und die tageszeitlichen Unterschiede zwischen vormittags und nachmittags im Gegensatz zum Cortisol mit Schwere der AD zunehmen; bei Cortisol nehmen sie mit der Schwere der AD ab. So können bei mittelschwerer AD signifikant niedrigere Werte für beide Parameter am Nachmittag gefunden werden (BDNF: $p=0,000$; Cortisol: $p=0,007$). Bei schwerer AD hingegen bleibt dieses Signifikanzniveau nur bei BDNF nachweisbar ($p=0,000$). Von tageszeitlichen Schwankungen bei BDNF wurde in der Literatur bisher noch nicht gesprochen, die vorliegenden Ergebnisse bringen zum ersten Mal Erkenntnis darüber.

Graph 13: Vergleich der BDNF-Werte zwischen Hautgesunden und Atopikern verschiedener Schweregrade und Unterscheidung der Werte zwischen vormittags und nachmittags (entspricht Graph 4):



Die Signifikanz werden mit Pfeilen dargestellt. signifikante Unterschiede zwischen der Kontrollgruppe mit und schwer betroffenen AD-Patienten ($p=0,044$; MWU) sowie vormittags zwischen der Kontrollgruppe mit mittelschwerer ($p=0,013$; MWU) und schwerer AD ($p=0,002$; MWU) sowie zwischen den Untersuchungszeitpunkten innerhalb der mittelschwer ($p=0,001$; MWU) und schwer ($p=0,001$; MWU) Betroffenen.

Die signifikant positive Korrelation zwischen SP und BDNF bei mittelschwerer AD am Vormittag ($r=0,556$; $p=0,049$; Spearman) ist in diesem Kontext interessant, da bei mittelschwerer AD SP möglicherweise (nicht statistisch signifikant) $IFN-\gamma$ induziert (siehe oben) und daher das Verhalten von BDNF bzgl. der Zytokine untersucht werden soll. Namura [60] schlägt BDNF als sinnvollen Marker zur Bestimmung der Krankheitsaktivität vor, da er feststellen konnte, dass die BDNF-Werte nach konventioneller Therapie mit topischen Steroiden und Moisturizern, nicht jedoch mit systemischen Steroiden, signifikant abnahmen. Diese Abnahme ging in seinen Studien mit einer signifikanten Abnahme der TH2 positiven IL-4 Zytokine und der Eosinophilen einher. Er zeigte eine signifikant positive Korrelation zwischen BDNF und IL-4 (Pearson), nicht jedoch zu dem TH1 positiven $IFN-\gamma$. Er nimmt an, dass sowohl Eosinophile als auch TH2-Zellen die Quellen der BDNF Produktion sind. Das bedeutet, dass er BDNF als akuten Mediator der akuten Immunantwort der AD sieht. Die Daten können durch vorliegende Studie bestätigt werden, da sich bei den Patienten mit schwerer AD eine signifikant positive Korrelation zwischen BDNF und IL-4 ($r=0,714$; $p=0,071$; Pearson) zeigt. Schwer betroffene Atopiker scheinen sich durch die akute TH2-Antwort auszuzeichnen. Bei ihnen ist eine signifikant positive Korrelation zwischen SP und $IFN-\gamma$ sowie eine signifikante Abnahme der $IFN-\gamma$ -Werte nachweisbar. BDNF und SP scheinen bei akuter AD antagonistisch und bei chronischer synergistisch zu agieren.

6.1.5 Bedeutung der Summenscores: Mögliche Verstärkung der Cortisolwirkung durch SP

Werden Summenscores gebildet, fallen besonders die Scores auf, in welchen Cortisol und BDNF auftreten: In der Gruppe der Atopiker können signifikante Unterschiede zwischen vor- und nachmittags gefunden werden, sei es in Kombination von Cortisol und BDNF, sei es in Kombination mit anderen Parametern. Innerhalb der Gesunden sind Signifikanzen nur bei den Scores zu finden, in welchen die Parameter kombiniert vorliegen. Es ist eine signifikant positive Korrelation zwischen Cortisol und BDNF ($p=0,021$) bei Gesunden ebenso wie bei Atopikern zu finden. Diese Ergebnisse bekräftigen die oben beschriebenen Vermutungen zu Cortisol und BDNF.

Ferner fällt bei den Scores auf, dass bei Atopikern diejenigen Scores Signifikanzen zwischen vormittags und nachmittags aufweisen, in welchen als dritter Parameter SP vorhanden ist; SP scheint die Wirkung von Cortisol zu verstärken. Eine signifikant positive Korrelation zwischen SP und Cortisol kann festgestellt werden ($p=0,045$; Spearman). SP liegt bei Atopikern leicht vermindert im Vergleich zur Kontrollgruppe vor. SP zeigt wie Cortisol vormittags höhere Werte als nachmittags. Bei Unterteilung in Subgruppen kann die Korrelation nicht weiter nachgewiesen werden. Erklärbar ist dieses Ergebnis gerade bei schwerer AD, bei welcher Cortisol signifikant vermindert vorliegt, mit BDNF korreliert und bei welcher SP mit $\text{IFN-}\gamma$ korreliert. Möglicherweise sind sowohl Cortisol als auch SP an der Chronifizierung der akuten AD beteiligt.

6.1.6 Zytokine: signifikante Abnahme der $\text{IFN-}\gamma$ -Werte proportional zur Schwere der AD; signifikant positive Korrelation zwischen $\text{IFN-}\gamma$ und Cortisol

Entgegen der Untersuchung von Hashiro [115], der einen signifikant niedrigeren IL-4-Wert sowie ein nicht signifikant erhöhtes $\text{IFN-}\gamma$ bei Atopikern im Vergleich zu Hautgesunden nachwies, ergibt sich in der vorliegenden Studie, dass bei Betrachtung von $\text{IFN-}\gamma$ signifikant niedrigere Werte bei Atopikern im Vergleich zu Hautgesunden auftreten ($p=0,025$) und IL-4 vermindert vorliegt. $\text{IFN-}\gamma$ liegt bei schwerer Atopie ebenso wie Cortisol signifikant erniedrigt im Vergleich zur Kontrollgruppe vor ($p=0,016$). Das Level dieses TH1-spezifischen Zytokins nimmt mit Schwere der AD ebenso wie das, bei TH1-Antwort vermehrt vorkommende, $\text{TNF-}\alpha$ ab. Es kann eine signifikant positive Korrelation zwischen den beiden Zytokinen ($p=0,027$) und zwischen Cortisol und $\text{IFN-}\gamma$ ($p=0,046$; Spearman) und $\text{TNF-}\alpha$ ($p=0,030$; Spearman) bei Atopikern nachgewiesen werden. $\text{IFN-}\gamma$ korreliert neben dem Cortisol auch mit SP positiv

($p=0,029$; Spearman). Das bedeutet, dass bei den hier untersuchten Atopikern mit hohen Cortisol- bzw. SP-Werte auch die Chronifizierungsparameter der TH1-Antwort steigen. SP könnte also, wie bereits oben diskutiert, im Kontext mit Cortisol und IFN- γ eine Rolle beim Switch von TH2- zu TH1-Antwort bzw. bei der Reaktivierung der AD in schweren Fällen spielen.

Bei schwerer AD zeigt sich eine stark positive Korrelation zwischen Cortisol und IL-4 ($r=0,89$; $p=0,019$; Spearman). Betrachtet man die positive Korrelation von Cortisol und IL-4 sowie die Korrelation zwischen SP und IFN- γ , welches mit der Schwere der AD sinkt, müsste man eigentlich auch eine Abnahme des IL-4 bei schwerer AD erwarten, da Cortisol den niedrigsten Wert zeigt, jedoch steigt IL-4 als IFN- γ Gegenspieler und stärkstes Zytokin der TH2-Antwort mit Schwere der AD gemeinsam mit IL-5 leicht an. Es liegt eine hochsignifikant positive Korrelation dieser Interleukine vor ($p=0,000$). IL-4 scheint also auch unabhängig von der positiven Korrelation zu Cortisol besonders als starker Mediator der TH2-Antwort zu wirken.

IL-10 bleibt bei mittelschwerer und schwerer AD gleich, was durch seine sowohl in der TH1- wie auch in der TH2-Antwort erklärbar ist. Dennoch ist eine signifikant positive Korrelation sowohl zwischen IL-10 und IL-4 ($p=0,014$), als auch IL-10 und IL-5 ($p=0,007$) nachweisbar.

Bei schwerer Atopie kann zusätzlich eine signifikant erniedrigte TH1/TH2 Ratio gefunden werden ($p(B)=0,021$, $p(A)=0,026$). Es ist eine signifikant negative Korrelation zwischen dem SCORAD und der TH1/TH2 Ratio nachweisbar ($p=0,013$), ebenso wie zwischen der Ratio und IL-5 ($p=0,003$) und IL-10 ($p=0,037$). Das bedeutet, dass bei schwerer Atopie bei den hier untersuchten Patienten im Vergleich zur Kontrollgruppe das TH1/TH2 Gleichgewicht in Richtung TH2 verschoben vorliegt. Dies bestätigt die obigen Angaben, nach welchen die schwer betroffenen Atopiker in einer akuten Phase ihrer Erkrankung sind, in der die TH2-Antwort überwiegt. Im Vergleich zu mittelschwerer AD stellt sich eine Abnahme der Ratio dar, die allerdings nicht signifikant zu verzeichnen ist.

Ferner zeigt sich eine hochsignifikant negative Korrelation zwischen NGF und IL-4 und TNF- α ($r=-1$; $p=0,000$) bei schwerer AD. Namura [60] konnte keine signifikante Korrelation zwischen diesen Parametern nachweisen. NGF gilt jedoch als Faktor, der Entzündung auslösen kann und der im Serum nicht nur Histamin, Eosinophile, sondern auch Zytokine stimulieren und durch diese stimuliert werden kann. Es ist beschrieben, dass TNF- α zu einer Stimulation von NGF führen kann, die hier gemessene Korrelation kann bei schwerer AD ein enges Verhältnis dieser beiden Parameter bestätigen. Ferner konnte gezeigt werden, dass durch Mastzellen und TH2

positive Zellen, wie dem IL-4, eine Mehrproduktion der NGF Rezeptoren (wie dem TrkA) an den Zellen während der akuten Entzündung hervorgerufen werden kann [53, 152-154]. NGF scheint möglicherweise für den Switch zwischen TH2- und TH1-Antwort mitverantwortlich zu sein. Jedoch ist zu bemerken, dass nur bei drei Patienten mit schwerer Atopie sowohl NGF- als auch Zytokinwerte ermittelt werden konnten, das Ergebnis daher nicht als sehr relevant angegeben werden soll. Es ist ferner zu beachten, dass bei 13 Patienten mit mittelschwerer und 7 mit schwerer AD Zytokinwerte ermittelt werden konnten.

In der folgenden Tabelle werden bereits genannte Studien im Vergleich zur vorliegenden Arbeit aufgeführt, um hier einen kurzen Überblick über die signifikanten Studienergebnisse und Korrelationen zu gewähren:

Tabelle 50: Stand der Forschung, wichtige literarische Quellen in der Übersicht im Vergleich zu der hier vorliegenden Studie:

Erstautor Jahr	K♂	K♀	AD ♂	AD ♀	ADS	LQ	AN	DE	ST	EV	COR T	SP	BDNF	NGF	TH1/TH2
Raap, U., 2005.	keine Angaben		n=30 KMA (♂+♀)		+								+		
Raap, U., T. Werfel, 2006.	n=33 (♂+♀), MA:33±13; PSO: n=23, MA:29±7		n=30 KMA (♂+♀)		+ *BD NF								+ *ADS (iAD)	+	
Toyoda, M., 2002.	n=20 KG,M A: 26	n=15	n=29 KG,M A:24	n=23	+ *SP *NGF							+ *ADS *NGF		+ *ADS *SP	
Namura, K., 2007.	n=10 KG, MA: 27,2 ±6,9	n=10	n=30 KG,M A:27,4 ±8,1	n=32	+ *BD NF *TH2								+ *ADS *TH2	(+)	+ TH2 *ADS *BDNF
Kilpelaine n., 2002.	n=1352 (♂+♀)		n=1352 (♂+♀)		+					+					
Baron, S.E., 2006.	0	0	n=26, MA:43 ±15,9	n=37, MA:29 ±15,7	+ *LQ	+ *ADS									
Hashiro, M., 1997.	n= 16 KG,M A:27,3 ±9,9	n=18	n=19 KG,M A:24,4 ±8	n=26	+		(+)	+							
Linnet, J., 2001.	0	0	n=9 MA:30 ,3	n=23 MA:27 ,5	+		+								
Seiffert, K., 2005.	n=2 KG,M A:26,5	n=13	n=2 KG,M A:27,7	n=13	+		+	+	(-)						
Annesi-Maesano, I., 2006.	0	0	39,50%	61,50%	+		+	ss	(-)						
Rabung, S., 2004.	0	0	♂31,5%,♀68,5% von 124; MA:28,6±9,4		+ *LQ	+ug *sg ADS *AN *DE	+ *LQ	+ug *LQ							
Linnet, J., et al. 1999.	n=7 MA:42 ,3	n=15M A: 37,1	n=9 MA: 30,3	n=23 MA: 27,5	+ *LQ	+ *ADS *AN (STAI -T)	+ STAI-T*LQ								

Hashiro, M., 1998.	n= 27 (♂+♀) MA:29,5±7,1	n= 30 (♂+♀) MA:24,5 ±5,8	+		+	+										- IL-4 (+)IF N-γ
Hashizume, H., 2005.	n=20 KG,M A:24±2	n=38	n=33; KG,M A:25±2	n=52	+		+									(-) TH1/TH2
Buske-Kirschbaum, A., 2002.	n=19 KG, MA:24 ,5 ±3,4	n=18	n=18 KG, MA:25 ±3,8	n=18	+											AD+K :+TH1 p.stress
Buske-Kirschbaum, A., 2002.	n=19 KG, MA:24 ,5 ±3,4	n=18	n=18 KG, MA:25 ±3,8	n=18	+							- p.stress				
Kupfer J, 2001.	n=9 KG, MA:26 ,2 ±8,1	n=15	n=8 KG, MA:27 ,8 ±7,1	n=28	+		#BD NF									(-) + AD u.K:p. stress #ADS
Vorliegende Studie	n=24 MA: 32,18 ± 7,94	n=17 MA: 29,19 ± 7,11	n=17M A: 36,31 ± 9,83	n=29 MA: 32,77 ± 8,82	+	+	(+)	+	(+)	(+/-)	(-)	(-/+)	+	(+)		*ADS
Erstautor Jahr	K♂	K♀	AD ♂	AD ♀	ADS	LQ	AN	DE	ST	EV	CORT	SP	BDNF	NGF	TH1/TH2	

Erklärungen: **K**=Kontrolle, **AD**=Atopische Dermatitis, **ADS**=Schwere der Atopischen Dermatitis, **LQ**=Einschränkung der Lebensqualität, **An**=Angst, **De**=Depression, **ST**= Stress, **EV**=Lebensereignisse, **Cort**=Cortisol, **SP**=Substanz P, **BDNF**=Brain derived neurotrophic factor, **NGF**=Nerve growth factor, **TH1/TH2**= TH1/TH2 Balance bzw. gemessene Zytokine, n=Anzahl der Probanden, **KG**=keine Geschlechtseinteilung, **MA**=mean age ±Standardabweichung, **KMA**=kein mean age, **PSO**=Psoriasis. +signifikant erhöhter Wert bei AD (bzw. bei LQ ist die Einschränkung signifikant höher), (+) nicht signifikant erhöhter Wert, - signifikant erniedrigter Wert, (-) signifikant erniedrigter Wert, Bei Atopikern: (*) signifikant positive Korrelation mit...; (#) signifikant negative Korrelation mit...; iAD= intrinsische AD. **Baron et.al.** 2006:T1=Untersuchungszeitpunkt 1; T3:nach 6 Wochen; T3:nach 3 Monaten. **Rabung, et al** 2004: sg=sicher gebunden, ug= unsicher gebunden. Linnert, J., et al. 1999: STAI-T:Trait anxiety, **Buske-Kirschbaum, A., 2002**:.p.Stress: post Stressexposition.

Es zeigen sich keine wesentlichen Unterschiede zwischen Kranken und Gesunden bezüglich der SP und NGF Werte. Ein Grund könnte im Vergleich zu anderen Studien die unterschiedliche ELISA Technik sein. Dabei könnten in weiteren Studien möglicherweise nicht nur die Laborbestimmungsmethoden, sondern auch die Blutentnahme und die Lagerung der Proben optimiert werden. Der Messbereich sollte erweitert werden, sodass mehr Werte bestimmt werden können. Ebenso sollte nach Confoundingfaktoren gesucht werden, die die Messung beeinflussen könnten. Es wäre ferner zu überlegen, ob in der nächsten Studie nur vormittags Patienten untersucht werden, sodass einerseits bei mehr Probanden die Zytokine gemessen werden können und dass andererseits ein möglicher Counfounder bzgl. des NGF vermieden werden kann. Ferner könnten dabei auch tageszeitliche Schwankungen der anderen Parameter wie von Cortisol und BDNF vermieden werden und möglicherweise klarere Ergebnisse erzielt werden.

6.2 Beantwortung der zweiten Frage: Mögliche Störung der internen Stresswahrnehmung der Atopiker

Zweite Frage:

Welche psychometrisch messbaren Parameter können bei Atopikern im Vergleich zu Hautgesunden Kontrollprobanden signifikant erhöht bzw. erniedrigt nachgewiesen werden? Welche der Parameter korrelieren mit dem Hautwert?

Buske-Kirschbaum [94] und Kodama [97] gehen wie verschiedene andere Autoren von einer bidirektionalen Verbindung zwischen AD und Stress aus. Es ist jedoch unklar, ob Stress AD auslöst oder umgekehrt. Es wird daher auf verschiedene Stressformen eingegangen, um festzustellen, welche Stressoren die Atopiker am meisten im Vergleich zu Hautgesunden belasten. Ferner ist dargestellt, wie sich die Parameter bei unterschiedlichen Schweregraden der AD verändern, da bereits bei Betrachtung der immunologischen Parameter ein deutlicher Unterschied zwischen mittelschwerer und schwerer AD zu verzeichnen war:

In vielen Studien wird der Zusammenhang zwischen stressreichen Lebensereignissen, also chronischem Stress, und AD sehr widersprüchlich diskutiert [11, 95-98, 135]. Kipelainen [95] zeigte, dass Atopiker bis zu zehn Jahre vor Untersuchung signifikant mehr Life Events als die Kontrollgruppe aufwiesen. Er geht davon aus, dass AD das Auftreten von mehr Live Events triggert (durch nachweisbar signifikant erhöhten Stress in der Familie). Kodama [97] hingegen zeigte, dass bei Atopikern zwar nach einem Erdbeben mit dem Grad der Zerstörung der Wohngegend die Krankheitsschwere einen Monat nach dem Beben zunahm, jedoch schloss er, dass vielmehr täglicher Distress wie die verminderte Hygiene in diesen Gebieten eine wesentlichere Rolle auf die Exazerbation der AD spielen. Gil et al. [135] stellten fest, dass weder das Vorhandensein von Lebensereignissen noch täglicher Stress zu einer Verschlechterung der AD, jedoch Stress in der Familie und bzgl. der Haut wesentliche Prädiktoren für den Verlauf der AD zu sein scheinen. Auch in der vorliegenden Untersuchung zeigt sich, dass bei AD kein signifikantes Mehrauftreten traumatischer Lebensereignisse bei Atopikern zu verzeichnen ist. Bei Betrachtung des Verhaltens der Atopiker nach Auftreten von traumatischen Lebensereignissen zeigt sich, dass sie erhöhte Werte der Intrusion und Vermeidung im Vergleich zu Hautgesunden aufweisen. Man sieht ferner, dass mittelschwer betroffene Atopiker die höchsten Werte der Intrusion, also der Störung und der Belastung durch das Ereignis, und der Vermeidung aufweisen. Patienten mit schwerer Atopie zeigen zwar höhere Werte als die Kontrollgruppe, jedoch kann eine Annäherung an die Werte der Gesunden beobachtet werden. Sie scheinen weniger durch traumatische Lebensereignisse belastet zu sein und ähnlich wie

hautgesunde Probanden damit umzugehen.

Bei Betrachtung der einzelnen Skalen des als subakut geltenden Fragebogens PSQ kann eine statistische Signifikanz zwischen Atopikern und der Kontrollgruppe festgestellt werden, wie bereits im psychologischen Profil bei Buske-Kirschbaum und White [94, 138] beschrieben. Atopiker zeigen signifikant erhöhte Anspannung ($p=0,023$) und signifikant verminderte Freude ($p=0,023$). Bei mehr als 40% Hautbeteiligung verhalten sich Atopiker signifikant angespannter ($p=0,028$) und weniger fröhlich ($p=0,019$) als die Kontrollgruppe. Interessanterweise kann bei mittelschwerer AD keine statistische Signifikanz für diese Parameter nachgewiesen werden. Eine signifikant negative Korrelation zwischen Freude und dem SCORAD kann bei allen Atopikern festgestellt werden ($p=0,048$). Atopiker mit mittelschwerer AD hingegen zeigen ein Profil mit mehr Sorge als alle anderen Gruppen, es wird signifikant mehr Sorge im Vergleich zur Kontrollgruppe ($p=0,023$) beobachtet. Bei Frauen findet sich sogar signifikant mehr Sorge bei schwerer AD als bei mittelschwerer AD ($p=0,026$). Da Anspannung, Sorge und Freude zur internen Stressreaktion gehören, ist von einer gestörten internen Stressreaktion auszugehen, wobei die externe (also Anforderungen) nicht beeinträchtigt ist. Atopiekranken Männer und Frauen haben unterschiedliche Tagesverläufe der Stresswahrnehmung nicht nur untereinander sondern auch im Vergleich zur Kontrollgruppe: So sind vormittags erhöhte PSQ-Werte bei Frauen, bei Männern nachmittags zu finden. Bei der Kontrollgruppe verhält es sich umgekehrt. So kann zum Beispiel am Nachmittag bei mittelschwerer AD signifikant weniger Freude bei Frauen im Vergleich zu Männern nachgewiesen werden. Alle vier PSQ-Werte können diese Feststellung bestätigen.

Betrachtet man nun die hochakuten Stressoren des täglichen Lebens, fällt auf, dass, wie bereits bei Gil [135] beschrieben, Atopiker und Kontrollprobanden sehr ähnliche Werte aufweisen. Jedoch kann festgestellt werden, dass Frauen innerhalb der Atopiker gerade am Morgen mehr positive Ereignisse als nachmittags ($p=0,019$) und als Männer mit AD ($p=0,028$) aufweisen. Bestätigt wird dies durch den signifikanten Unterschied zwischen den Ergebnissen gesunder Männer im Vergleich zu kranken ($p=0,023$). Eine Beobachtung wie bei Ehlers [100], der durch vermehrte tägliche interpersonelle Reibungen eine Erhöhung des Stresses der Atopiker sieht, kann durch die hochsignifikant positive Korrelation zwischen den Daily Hassels und dem PSQ ($p=0,000$) gemacht werden. Es zeigt sich also, dass die täglichen Stressoren einen Einfluss auf das innere Gleichgewicht und die interne Stressreaktion bei Atopikern haben. Bei Kontrollprobanden scheint es als Beispiel keine Rolle zu spielen wie fröhlich eine Person ist, wenn sie morgens den Bus verpasst hat. Atopiker sind also, auch wenn sie primär keine höheren täglichen Stressoren als hautgesunde Probanden aufweisen, für die Wirkung der Stressoren auf

das innere Gleichgewicht anfälliger als Hautgesunde und zeigen stärkere Stressreaktionen (z.B. mit einem PSQ-Anstieg).

Wie bereits bei Scheich et al. [106] beschrieben, weisen Atopiker ein gestörtes Stressverhalten und ein inadäquates Copingverhalten auf. Der Umgang mit unangenehmen oder schwierigen Situationen, wie zum Beispiel der Krankheit, ist gestört. Es ergeben sich bei Atopikern in der Studie erhöhte Werte des Evasive Coping, des Support Seekings und des Active Copings und verminderte Werte bei Focus on Positive im Vergleich zu Hautgesunden. Eine signifikant positive Korrelation zwischen dem SCORAD und dem Evasive Coping ($p=0,004$) sowie dem SCORAD und dem Support Seeking ($p=0,027$) können nachgewiesen werden. Es zeigt sich aber, dass Atopiker mit mittelschwerer AD signifikant erhöhte Werte des Evasive Coping im Vergleich zu Probanden mit schwerer AD ($p=0,036$) haben. Von Evasive Coping wird dann gesprochen, wenn die Probanden vermehrte Selbstvorwürfe, Leugnen und Ablenkung von den bedrohlichen Situationen zeigen. Ferner kann beobachtet werden, dass sowohl das Support Seeking, also das instrumentale und seelische Hilfesuchen, als auch das aktive, eigene Handeln mit Schwere der AD abnehmen. Bei schwerer AD sinken die Werte ebenso wie die Werte Vermeidung und Intrusion der Impact of Event Scale. Auch der Focus on Positive nimmt mit der Schwere der AD ab. Das bedeutet, dass, je schwerer die Patienten betroffen sind, sie sich immer weniger aktiv oder passiv gegen ihre Krankheit wehren und weniger im Vergleich zu schwächer Betroffenen versuchen, von ihrer Krankheit abzulenken oder sie zu leugnen. Jedoch sinkt auch mit der zunehmenden Schwere der AD auch der Fokus auf das Positive im Leben, das Selbstwertgefühl der Patienten sinkt. Ihre Stimmungslage nimmt ab, sie versuchen weniger durch aktives eigenes Handeln oder Planung der Zukunft, ihre Krankheit zu „bekämpfen“. Das bedeutet, dass sie die Hoffnung auf Heilung weniger in Betracht ziehen als Patienten mit mittelschwerer AD. Es scheint zu einer gewissen Art von Resignation und Akzeptanz zu kommen.

Es stellt sich also heraus, dass die subakuten Stressoren bzw. die Stressreaktion der Patienten in der hier vorliegenden Untersuchung besonders deutlich erhöht vorliegen (siehe oben). Bei Muller et al. wurde beschrieben, dass es zwischen dem wahrgenommenen Stress, also dem PSQ, und dem Coping Verhalten der Probanden einen engen Zusammenhang gibt. Er beschreibt, dass es einen signifikanten Zusammenhang zwischen dem Leugnen von Situationen oder Selbstvorwürfen (Evasive Coping) und hohen Stresswerten gibt. Auch in der vorliegenden Untersuchung kann eine signifikante Korrelation zwischen dem PSQ und dem Evasive Coping bei Kranken ($p=0,019$) und auch bei der Kontrollgruppe ($p=0,025$) ermittelt werden. Ferner zeigt sich bei beiden Gruppen eine negative Korrelation zwischen dem PSQ und dem Focus on

Positive. Eine von Muller beschriebene Korrelation zwischen dem aktiven Coping und dem PSQ kann nur innerhalb der Gruppe der Gesunden ($r=0,491$; $p=0,001$; Pearson) bestätigt werden. Die Verbindung von Stresserleben und der Umgang mit diesem scheint in der menschlichen Natur verankert zu sein und nicht Atopie spezifisch. Jedoch zeigt sich das aktive Reagieren auf Stress als abgeschwächt bei den Patienten im Vergleich zur Kontrollgruppe.

Im Folgenden soll schließlich die Lebensqualität und die psychosomatische Stimmungslage der Patienten betrachtet werden:

Atopiker haben nachgewiesenermaßen eine signifikant verminderte Lebensqualität im Vergleich zu Hautgesunden [107-110, 117, 136]. Sowohl Maroti [136] als auch Baron [108] stellten eine signifikante Verbesserung der Lebensqualität nach Therapie fest. Sie zeigte, dass diese mit der Verbesserung des Hautzustandes einherging. Eine starke Korrelation zwischen der dermatologischen Lebensqualität und Stärke der Neurodermitis wird in vielen Studien beschrieben [104, 109, 111-113, 117].

Auch in der vorliegenden Studie zeigen Atopiker eine hochsignifikant verminderte Lebensqualität im Vergleich zu Hautgesunden ($p=0,000$). Sowohl mittelschwerkranke als auch schwere kranke AD-Patienten weisen hochsignifikant höhere Werte der Einschränkung der Lebensqualität als die Kontrollgruppe auf. Zwischen beiden Gruppen der AD kann kein Signifikanzniveau erreicht werden. Mit Zunahme der AD-Schwere sinkt die Lebensqualität der Patienten. Linnet [117] stellte eine signifikant positive Korrelation zwischen SCORAD und DLQI bzgl. der Symptome, Gefühle und tägliche Aktivitäten fest. Es besteht auch in dieser Studie eine signifikant negative Korrelation zwischen der Schwere der AD und der Lebensqualität ($p=0,011$). Laut Grob et al. [113] geht die Einschränkung der Lebensqualität mit einer Einschränkung der Selbstwahrnehmung, des Soziallebens und der Freizeitaktivitäten einher. Es kann in der vorliegenden Studie festgestellt werden, dass bei Atopikern mit der Steigerung der Lebensqualität signifikant die Anspannung abnimmt und der Fokus auf das Positive steigt. Es zeigt sich jedoch, dass nach Schweregradeinteilung der AD das Verhältnis von Lebensqualität zu anderen Parametern anders wird: Mittelschwer betroffene zeigen eine signifikant positive Korrelation zwischen Support Seeking und der Einschränkung der LQ ($r=0,428$; $p=0,041$; Pearson). Das bedeutet, dass je mehr die Lebensqualität der Patienten mit mittelschwerer AD eingeschränkt ist, desto öfter suchen sie nach Hilfe zur Bewältigung der Krankheit. Schwer betroffene Patienten zeigen keine positive Korrelation zu SC, jedoch eine signifikant positive Korrelation zwischen der Einschränkung der Lebensqualität und dem Evasive Coping ($p=0,040$) und eine negative zu Freude ($p=0,044$). Es kann angenommen werden, dass je höher die Lebensqualität schwer betroffener Atopiker ist, desto weniger leugnen

sie ihre Situation. Sie zeigen wie bereits erwähnt niedrigere EC-Werte als mittelschwer betroffene. Interessanterweise zeigt sich bei schwerer AD ferner eine signifikant positive Korrelation zwischen BDNF und der Einschränkung der LQ ($p=0,045$). BDNF ist somit möglicherweise ein Parameter, der nicht nur die Schwere der AD zu beeinflussen vermag (siehe oben), sondern auch die Lebensqualität. Je höher BDNF, desto geringer ist die Lebensqualität der Patienten, allerdings nur bei schwerer AD, darauf wird später genau eingegangen.

Schließlich soll das psychologische Profil der Atopiker von Seiten der Angst und Depression her beleuchtet werden. Hashiro [115] zeigte wie auch Annesi-Maesano [120], Linnet [117, 118], Seiffert [119], Rabung [107] und viele mehr signifikant erhöhte Angstwerte bei Atopikern im Vergleich zu hautgesunden Kontrollprobanden. Bei Neurodermitispatienten in der hier vorliegenden Studie sind diese signifikant erhöht vorzufinden ($p=0,050$). Tageszeitliche Schwankungen scheinen bei Atopikern geringer als bei Kontrollprobanden vorzuliegen, daher soll nicht weiter darauf eingegangen werden. Annesi-Maesano [120] berichtet ferner über signifikant erhöhte Angstwerte bei Frauen im Vergleich zu Männern, dieses Ergebnis kann in keiner der Gruppen bestätigt werden. In der vorliegenden Untersuchung zeigen mittelschwer betroffene Atopiker höhere Angstwerte als schwer betroffene. Signifikante Unterschiede der Angstwertehöhere Angst kann weder zwischen mittelschwerer, noch schwerer Angst und Gesunden nachgewiesen werden. Linnet [118] zeigte, dass besonders Patienten mit starker Trait anxiety, also der Neigung, Angst zu haben, bezüglich der Ängstlichkeit und vor allem des Hautwertes von einer Psychotherapie profitieren und dass ohne Psychotherapie die Angst ein Parameter erhöhter Labilität der Patienten sein kann. Diese Labilität zeigt sich auch bei den hier untersuchten chronisch kranken Patienten. Durch vermehrte Angst und vermindertes Copingverhalten (siehe oben).

Atopiker weisen signifikant höhere Depressionswerte ($p=0,008$) als Hautgesunde auf, wobei bei schwerer AD die höchsten Werte und einen signifikanten Unterscheid ($p=0,002$) zu Gesunden festzustellen ist. Depression verhält sich ähnlich wie die Einschränkung der Lebensqualität, wobei bei mittelschwerer AD die Patienten nicht signifikant depressiver sind als die Hautgesunden. Signifikant vermehrte Depression zeigte auch Hashiro [114, 115], der beschrieb, dass Atopiker besonders bei mittelschwerer AD zusätzlich zur Depression häufiger zu psychosomatischen Symptomen neigten als die Kontrolle bzw. nur leicht betroffene Atopiker. Seiffert [119], der die Patienten unter akuten Stress setzte, berichtet, dass Atopiker sowohl in der akuten Krankheitsphase als auch nach Remission zu signifikant ängstlicher und depressiver sind als Kontrollprobanden.

In diesem Zusammenhang soll genauer auf die Verbindung dieser psychologischen Zustände der

Patienten und anderer Parameter eingegangen werden: Es kann eine signifikant positive Korrelation zwischen der Depression und dem SCORAD nachgewiesen werden ($p=0,022$). Frauen zeigen höhere Angst- und Depressionswerte als Männer sowohl in der Gruppe der Atopiker als auch bei den Kontrollprobanden. Angst und Depression korrelieren negativ mit dem Focus on positive bei Atopikern. Ferner zeigt sich, dass Angst, der PSQ, Vermeidung und Intrusion traumatischer Ereignisse positiv mit dem Evasive Coping korrelieren. Bei Gesunden besteht dieses Verhältnis zwischen Angst und dem evasive Coping ebenfalls, bei der Kontrollgruppe korreliert auch Depression positiv mit dem Evasive Coping.

In verschiedenen Studien konnte ein enger Zusammenhang zwischen Angst, Depression, LQ bei Atopikern gezeigt werden: So stellte Rabung [107] bei sicher Gebunden Patienten deutlich weniger Angst und Depression als bei unsicher Gebunden und eine positive Korrelation zu sozialer Unterstützung fest. Er wies ferner eine signifikant positive Korrelation zwischen Angst und der Einschränkung der LQ nach. In der vorliegenden Studie kann keine signifikante Korrelation zwischen Angst bzw. Depression und der LQ erreicht werden. Bereits 1991 beschrieb King [105], dass es einen engen Zusammenhang zwischen interpersonellem Stress, Depression und der Verschlechterung des Hautzustandes gibt. Es ist in dieser Studie nachzuweisen, dass Depression nicht nur signifikant mit dem SCORAD, sondern auch mit vielen verschiedenen Stressparametern aus dem PSQ, dem Evasiven Coping und Angst korreliert. Ferner kann auch eine signifikant negative Korrelation zu den TH2-Zytokinen nachgewiesen werden. Es zeigt sich also, dass die Atopiker besonders bei chronischer AD in einem äußerst engem Zusammen von Psychologie und Neuroimmunologie versuchen müssen, ihre Krankheit zu bewältigen. Es werden deshalb noch einmal alle Parameter bezüglich ihres Zusammenhangs zwischen neuroimmunologischen und psychologischen Parametern untersucht. Die folgende Tabelle gibt der Übersicht halber bereits beschriebene signifikante Unterschiede (MWU) zwischen den jeweiligen Gruppen an:

Tabelle 51: Übersicht über signifikante Unterschiede (P-Werte; Mann-Whitney-U Test) eingeteilt in Schweregrade und Untersuchungszeitpunkte:

	AD und Kontrolle	Gruppe 2 und Kontrolle	Gruppe 3 und Kontrolle	Gruppe 3 und Gruppe 2	AD: V und N	Kontrolle: V und N
SCORAD	<u>0,000</u>	<u>0,000</u>	<u>0,000</u>	<u>0,000</u>	0,645	1
Angst	<u>0,050</u>	0,099	0,153	0,868	0,825	0,413
Depression	<u>0,008</u>	0,074	<u>0,002</u>	0,111	0,359	0,712
Hassels	0,595	0,401	0,702	0,687	0,071	0,611
Uplifts	0,136	0,222	0,138	0,733	0,563	0,082
IES.Summe	0,182	0,142	0,527	0,402	0,626	0,565
IES.Intrusion	0,147	0,092	0,594	0,327	0,539	0,502
IES.Vermeidung	0,126	0,094	0,486	0,332	0,667	0,817
PSQ	0,083	0,088	0,149	0,962	0,695	0,755
Sorge	0,114	<u>0,023</u>	0,559	0,155	0,259	0,600
Anspannung	<u>0,023</u>	0,083	<u>0,028</u>	0,464	0,935	0,930
Freude	<u>0,050</u>	0,221	<u>0,019</u>	0,241	0,659	0,530
Anforderung	0,343	0,403	0,670	0,943	0,719	0,489
PSQ	0,083	0,088	0,149	0,962	0,695	0,755
DLQI	<u>0,000</u>	<u>0,000</u>	<u>0,000</u>	0,096	0,172	0,310
Evasive Coping	0,610	0,153	0,271	<u>0,036</u>	0,702	0,328
Support Seeking	0,343	0,144	0,697	0,099	0,702	0,496
Focus on Positive	0,698	0,983	0,359	0,315	0,479	0,781
Active Coping	0,969	0,871	0,863	0,619	0,926	0,861
Cortisol	0,148	0,600	<u>0,023</u>	0,088	<u>0,049</u>	<u>0,006</u>
SP	0,662	0,554	0,829	0,923	0,586	0,628
NGF	0,363	0,341	0,571	0,427	0,840	0,105
BDNF	<u>0,033</u>	0,155	<u>0,044</u>	0,609	<u>0,000</u>	0,289
IL-4	0,331	0,434	0,618	0,721		
IL-5	0,474	0,450	0,892	0,249		
IFN-γ	<u>0,025</u>	0,140	0,016	0,088		
TNF-α	0,267	0,487	0,135	0,405		
IL-10	0,463	0,582	0,618	0,905		
TH1/2.B	0,592	0,706	0,021	0,052		

V=vormittags; N=nachmittags; die signifikanten Ergebnisse werden kursiv und unterstrichen dargestellt.

6.3 Enge Zusammenhänge zwischen Belastungs- und immunologischen Parametern

Betrachtet man die Parameter Daily Hassels, PSQ, Angst, Depression und Intrusion nach

traumatischen Ereignissen, so stellt man bei Atopikern signifikant positive Korrelationen zwischen all diesen fest (einzige Ausnahme bildet Depression und Intrusion). Es besteht somit eine enge Beziehung zwischen dem akuten, subakuten und chronischen Stress und dem psychischem Ungleichgewicht der Patienten. Es kann also nicht von einem Hauptparameter alleine gesprochen werden, der die Haut- und Blutwerte der AD-Patienten beeinflusst, es muss die Komplexität betrachtet werden.

Bei der gesunden Kontrollgruppe lassen sich hingegen nur Korrelationen zwischen den drei Parametern Angst, Depression und PSQ feststellen. Korrelationen mit den Hassels oder Intrusion, also mit akutem und chronischem Stress, können nicht nachgewiesen werden.

Werden jetzt die neuroimmunologischen Parameter in diesem Zusammenhang nacheinander untersucht, stellt man fest, dass BDNF signifikant negativ mit den Daily Hassels ($p=0,024$) korreliert. Je höher die Hassels, desto niedriger BDNF. Wenn man die Atopiker vormittags und nachmittags getrennt voneinander betrachtet, fällt auf, dass nur vormittags BDNF und Hassels korrelieren, nachmittags nicht. Nachmittags hingegen kann eine signifikant negative Korrelation zwischen BDNF und Intrusion ($r=-0,564$; $p=0,028$) und dem Anforderungswert aus dem PSQ ($r=-0,400$; $p=0,033$) ermittelt werden. Nach Schweregradeinteilung nach Baron [108] zeigt sich bei schwerer AD eine signifikant positive Korrelation zwischen der Einschränkung der Lebensqualität und BDNF. Es kann also festgestellt werden, dass BDNF nicht einheitlich mit der Gruppe der 5 ausgewählten Parameter des Stresses und der psychischen Gesundheit korreliert, da er vor allem sehr stark von tageszeitlichen Schwankungen abhängt. Die so genannte „Neurotrophin-Hypothese“, nach welcher BDNF im Tiermodell negativ mit Depression korrelierte, kann in dieser Studie bei keiner der Gruppen bestätigt werden. Gegen diese Hypothese spricht auch, dass sich bei schwerer AD sowohl signifikant vermehrte Depression als auch signifikant erhöhte BDNF-Werte zeigen. Eine Korrelation zwischen Angst und BDNF besteht nicht. Die antidepressive und Angstausslösende Wirkung, die von Govindarajan postuliert wurde, kann ebensowenig bestätigt werden [74].

Wie Cortisol und BDNF verhalten sich im Gegensatz zu den Hassels die Uplifts im Tagesverlauf: Vormittags sind im Vergleich zu nachmittags höhere Werte nachweisbar. Auch Cortisol zeigt sich aufgrund seiner tageszeitlichen Schwankungen als Parameter, der sehr unterschiedliche Korrelationen im Tagesverlauf aufweist. Eine signifikant positive Korrelation zeigt sich zwischen ihm und den Uplifts ($p=0,025$), aber auch nur am Vormittag. Es kann gezeigt werden, dass bei Verschlechterung der AD die Korrelierbarkeit zwischen Cortisol und den Uplifts nur noch in der Gruppe der mittelschwer betroffenen Atopiker nachweisbar ist ($p=0,045$). Wie Cortisol zeigt auch SP eine Korrelation mit den Daily Uplifts ($p=0,014$) bei Atopikern, die

nachmittags ebenfalls nicht mehr nachgewiesen werden kann, obwohl SP keinen wesentlichen tageszeitlichen Schwankungen zu unterliegen scheint.

Wird der Parameter NGF betrachtet, so findet sich eine Annäherung an eine signifikante Korrelation zu Angst. Fünf der neuroimmunologischen Summenscores, in welchen NGF vorkommt, korrelieren signifikant negativ mit Angst. NGF korreliert ferner negativ mit Depression, PSQ, IES und signifikant negativ mit Sorge bei Atopikern. NGF ist also im Gegensatz zu den anderen drei Parametern nicht von hochakuten Stressoren, sondern eher von der psychischen Gesundheit abhängig. Wird nach Schweregraden eingeteilt, kann keine signifikante Korrelation gemessen werden, jedoch bleibt die oben genannte negative Korrelation bestehen. Dieser Zusammenhang kann bei Gesunden nicht nachgewiesen werden. Ferner zeigt sich in Zusammenhang mit NGF eine signifikant positive Korrelation zum Support Seeking bei schwerer AD. Schwer betroffene Atopiker mit hohen NGF Levels scheinen eher bereit zu sein, Hilfe entgegen zu nehmen als diejenigen mit geringen NGF-Werten; obwohl gezeigt wurde, dass schwer betroffene Atopiker sich weniger mit der Krankheit auseinandersetzen und dass das Copingverhalten eher gering ist. NGF könnte also bei dem Bild des schwer Betroffenen Atopikers der Parameter sein, der sich gegenläufig zu den anderen verhält und durch dessen Anstieg eine Verbesserung der Stimmungslage der Patienten erreicht werden könnte. Bestätigt wird dieses Ergebnis durch die signifikant negative Korrelation zwischen dem PSQ und dem Summenscore NGF plus BDNF ($p=0,045$) sowie die positive Korrelation zwischen Freude und dem Summenscore Cortisol, BDNF und NGF ($p=0,037$). Dies zeigt, dass bei Anstieg der Parameter auch die Freude steigt. Einher geht das Ergebnis mit der negativen Korrelation zwischen akutem Stress und Cortisol bzw. BDNF und zwischen Angst und NGF. Atopiker, die eine positive Gesinnung haben zeigen interessanterweise höhere Cortisol-, BDNF- und NGF-Werte.

Hashiro [115] und Hashizume [116] zeigten, dass Angst positiv mit der TH2-Antwort korreliert, in der hier vorliegenden Studie kann keine Korrelation zu Angst, jedoch zwischen Depression und IFN- γ , TNF- α und der TH1/TH2 Ratio gezeigt werden. Besonders deutlich wird dies, wenn mittelschwere AD betrachtet wird: Die Korrelationen werden als signifikant festgestellt, bei schwerer AD jedoch nicht.

6.4 Ein neuroimmunologisches Stressprofil der untersuchten Atopiker ist anzunehmen

Interessante Beobachtungen ergeben sich bei erneuter Betrachtung der Blutwerte in Zusammenhang mit dem Haut- und Stressprofil der Atopiker: So sinkt der Cortisolspiegel

proportional zu der Schwere der AD. Da aber Cortisol signifikant positiv mit SP, IFN- γ und TNF- α korreliert, hieße das bei den hier untersuchten Patienten, dass sich das Zytokinprofil in Richtung von TH2 verschiebt, da IFN- γ als TH1 spezifisches Zytokin bei schwerer AD niedrig ist. Die Patienten mit schwerer AD befinden sich also in akuten Stadien ihrer Krankheit. Unterstützt wird diese Hypothese durch die signifikant positive Korrelation zwischen SP und IFN- γ . Hohe SP-Werte scheinen also für die Patienten bzgl. der Schwere und der akuten Krankheit von Vorteil zu sein. Auch diese These bestätigt sich durch die positive Korrelation zwischen SP und den Daily Uplifts bei Atopikern. Ebenso wie SP zeigt auch NGF ein ähnliches Verhalten: Es besteht eine signifikant positive Korrelation zwischen NGF und Uplifts, sowie eine negative zwischen NGF und Sorge. Wie oben bereits erwähnt korreliert NGF annähernd signifikant negativ mit Angst und Support Seeking. Sie zeigen den Willen, etwas gegen die Krankheit zu tun, es bestehen wenig Angst und Sorge. Bisher konnte dieser Zusammenhang zwischen NGF und der Psyche in keiner Studie gezeigt werden. Interessant ist ferner die negative Korrelation zwischen BDNF und den Daily Hassels. Es scheint also nach dieser Einpunkterhebung, als könnten die täglichen Stressoren einen Einfluss auf die Blutwerte haben und als wäre bei hohen BDNF-Werten auch der tägliche Stress hoch. Das bedeutet also zusammenfassend, dass Atopiker, die sich von täglichen Stressoren beeinflussen lassen und interne Labilität zeigen, hohe Werte an BDNF, geringe an SP, NGF und Cortisol zeigen, woraus sich eine schwere akute Neurodermitis ergeben kann.

6.5 Beantwortung der dritten Frage: Das vermutete Stressprofil bei AD ändert sich in Abhängigkeit vom Schweregrad der Erkrankung

Dritte Frage:

Kann ein neurodermitistypisches psychoimmunologisches Persönlichkeits- und Stressprofil herausgearbeitet werden und gibt es Unterschiede zwischen mittelschwerer und schwerer Neurodermitis?

In der Literatur besteht bisher kein Konsens über ein Neurodermitis typisches Persönlichkeitsprofil, es wird mehr von einer unspezifischen Belastungssituation wie sie bei chronisch Kranken zu finden ist ausgegangen [107]. Jedoch beschreiben viele Studien sich wiederholende Kennzeichen der Atopiker: Besonders bezüglich vermehrter Angst und Depression bei Atopikern [114-118, 120, 137] ist dies in Zusammenhang mit Anspannung beschrieben worden [94, 138]. Anspannung, Sorge und Freude stellen die interne Stressreaktion

dar, Anforderung hingegen die externe [143]. Eine Störung der internen ist bei Atopikern im Vergleich zu Hautgesunden zu beobachten (siehe oben), wohingegen die externe Stressreaktion nur unwesentlich verändert ist: Die Anforderungen beinhalten Zeitmangel, Termindruck oder Aufgabenbelastung. Eine leichte Verminderung dieser Werte ist feststellbar. Das könnte bedeuten, dass sich Atopiker weniger Anforderungen stellen. Dies geht einher mit den starken inneren psychosomatischen Veränderungen im Angst- und Depressionsverhalten der Neurodermitispatienten. Trotz der identischen Werte der Hassels bei Atopikern und gesunden Kontrollprobanden, scheinen die täglichen Stressoren nicht ohne Bedeutung für die Neuroimmunologie zu sein (siehe oben). Wird auch die Einschränkung der Lebensqualität berücksichtigt, kann das bedeuten, dass bei Atopikern besonders das innere Gleichgewicht gestört ist, sie sich weniger Anforderungen stellen, jedoch versuchen, den täglichen Alltag „normal“ zu leben. Auf psychischer Ebene könnte es heißen, dass sie bei Verarbeitung traumatischer Ereignisse, des wahrgenommenen Stresses und ihrer Krankheit aus dem Gleichgewicht kommen. Darauf reagieren sie mit vermehrter Ängstlichkeit, Depression und Anspannung. Unter Anspannung fallen Erschöpfung, Unausgeglichenheit und das Fehlen körperlicher Entspannung [87].

Es soll jedoch nicht nur auf das bisher beschriebene Persönlichkeitsprofil der Atopiker, sondern auch auf die Unterschiede zwischen mittelschwerer und schwerer AD eingegangen werden:

6.5.1 Mittelschwere AD: Fokussierung des Lebens auf die Atopie mit massivem Coping

Die 23 Patienten mit mittelschwerer Neurodermitis der untersuchten Gruppe zeichnen sich besonders durch ein psychisches Profil aus, bei welchem die Patienten besonders unter Sorge, Vermeidung, Intrusion und Einschränkung der Lebensqualität leiden. Sie zeigen besonders starke Angst und sind im Vergleich zu Hautgesunden depressiver. Die Anforderungen, denen sie sich aussetzen sind im Vergleich zu Kontrollprobanden und schwerer Betroffenen geringer. Das bedeutet, dass sie sich sehr stark auf die Krankheit fokussieren. Es kann angenommen werden, die Krankheit stehe im Zentrum des Lebens der Patienten. Sie zeigen die höchsten Coping-Werte aller Probanden. Sie versuchen sowohl passiv gegen ihre Krankheit vorzugehen, indem sie sich beispielsweise Unterstützung suchen, als auch selbst aktiv dagegen zu handeln. Die Werte des evasiven Copings sind sehr hoch, die Patienten messen auch durch Leugnen oder Vermeidung unangenehmer krankheitsbezogener Stressoren der AD Wichtigkeit bei. Je höher jedoch die Krankheit die Lebensqualität der Patienten einschränkt, desto weniger oft versuchen die Atopiker, Hilfe zur Krankheitsbewältigung zu suchen. Ferner ist, wie bereits erwähnt, eine enge

Verbindung zwischen subakuten, akuten, chronischen Stressoren und dem psychischen Gleichgewicht vorhanden, z.B. zwischen Angst und den Hassels, die beide in dieser Gruppe ihre höchsten Werte aufweisen. Es kann somit eine Beeinträchtigung des psychischen Gleichgewichts auch durch die täglichen Stressoren verursacht werden.

Die Auswirkungen der Psyche zeigen sich auch im neuroimmunologischen Profil der Patienten: So können Verbindungen zwischen Depression und IL-4 sowie IL-5 gezeigt werden. Sorge und IL-4 weisen die höchsten Werte aller Probanden auf; das bedeutet, dass mit Zunahme der Sorge der Betroffenen die Krankheit in Richtung des akuten (schweren) Stadiums verschoben wird. Bei mittelschwerer AD zeigt sich interessanterweise bzgl. BDNF ein signifikanter Unterschied zur Kontrollgruppe lediglich am Vormittag mit $p=0,013$ (MWU) auf Grund der oben diskutierten tageszeitlichen Schwankungen des BDNF und dessen vermuteter größter Wirkung am Vormittag. BDNF zeigt eine signifikant negative Korrelation mit der Wahrscheinlichkeit, dass traumatische Lebensereignisse auftreten; das heißt, dass bei Patienten mit vielen dieser Lebensereignisse mit mittelschwerer AD niedrige BDNF-Werte zu finden sind. Ferner zeigt sich eine signifikant positive Korrelation zwischen BDNF und Cortisol, was hieße dass niedrige Cortisolwerte, die bekanntermaßen mit einer Verschlimmerung der AD einhergehen, zu niedrigen BDNF-Werten führen, die sich wiederum bei Patienten mit wenigen Lebensereignissen in der Vergangenheit finden. Da aber die Patienten dieser Gruppe auf Grund der Zytokinwerte eine Verschiebung des Gleichgewichts in Richtung TH1 zeigen, könnte es sein, dass es sich um ein gruppenspezifisches Ergebnis bei chronisch kranken Atopikern handelt. Außerdem kann eine signifikant positive Korrelation vormittags zwischen BDNF und SP nachgewiesen werden, die dafür spricht, dass SP zur Chronifizierung beiträgt. SP ist ein wichtiger Immunmodulator, der u.a. als Juckreizauslöser eine wichtige Rolle spielt.

Ferner scheint besonders für die mittelschwere AD NGF eine herausragende Rolle zu spielen: Es zeigt sich anhand der negativen Korrelation zwischen NGF und Depression sowie der positiven Korrelation zwischen NGF und dem Support Seeking, dass die Psyche der Patienten durch niedrige NGF-Werte positiv beeinflusst werden kann, da sich der Wille, Hilfe anzunehmen verstärkt und sich ihre Gefühlslage stabilisiert.

6.5.2 Schwere AD: gekennzeichnet durch geringes Coping, Resignation und Depression

Bei mehr als 40% Hautbeteiligung findet sich ein Profil, das von dem vorher beschriebenen Profil abweicht. Je schwerer die AD ist, desto eingeschränkter ist auch die Lebensqualität und die Depression der Patienten. Sie zeigen sich als signifikant angespannter. Sie weisen weniger

tägliche Uplifts und signifikant weniger Freude auf als Hautgesunde. Jedoch ist auch eine Abnahme der Hassels, der Sorge und der Angst zu verzeichnen. Die Patienten scheinen die Schwere der Krankheit zu akzeptieren. Die niedrigeren Copingwerte im Vergleich zu mittelschwerer AD zeigen, dass die Selbstvorwürfe, das Leugnen und das Ablenken von schwierigen Situationen abnehmen und sogar unter Werte der Kontrollgruppe sinken. Ferner wird mit Zunahme der Krankheitsschwere die Stimmung der Patienten (FP) schlechter. Eigenes Handeln (AC) sowie das Suchen von Hilfe oder das Hinwendung zur Religion (SC) nimmt immer weiter ab. Die Coping-Werte sinken. Möglicherweise kommt es zu der Akzeptanz der Krankheit oder auch Resignation, ja sogar Trägheit, der Patienten. Der Wille, aktiv oder passiv etwas gegen ihre Krankheit zu tun, scheint zu schwinden. Jedoch sinkt auch mit der zunehmenden Schwere der AD der Fokus auf das Positive: Das bedeutet, dass sie die Hoffnung auf Heilung weniger in Betracht ziehen als Patienten mit mittelschwerer AD. Trotz der erhöhten Werte von Intrusion und Vermeidung der traumatischen Ereignisse zeigen sie eine Annäherung an die Werte der Gesunden. Sie gehen in gleicher Weise wie sie mit traumatischen Lebensereignissen um.

Bei Betrachtung der neuroimmunologischen Parameter ergibt sich, dass eine positive Korrelation zwischen BDNF und der Einschränkung der Lebensqualität besteht. Im Vergleich zu der Gesamtgruppe der Atopiker scheint bei schwerer AD BDNF nicht ein Faktor zu sein, der sich positiv auf das Leben bzw. die LQ der Patienten auszuwirken scheint, denn bei schwerer AD ist sowohl die Lebensqualität signifikant eingeschränkt als auch BDNF signifikant erhöht. Es besteht vormittags eine signifikante Korrelation zwischen dem SCORAD und BDNF. Interessant ist auch der Cortisolwert, der signifikant erniedrigt im Vergleich zu Hautgesunden vorliegt und mit BDNF positiv korreliert: Es zeigt sich eine positive Korrelation mit IL-4, der SP und eine negative mit dem SCORAD. Wie oben beschrieben zeigt sich ein Zusammenhang zwischen SP und IL-4, der das Ergebnis ebenso bestätigt wie die signifikant erniedrigten IFN- γ -Werte. Die TH1/TH2 Ratio ist bei diesen Patienten signifikant erniedrigt gegenüber Hautgesunden. Der SCORAD korreliert signifikant positiv mit der Ratio, was für die Vermutung spricht, dass je schwerer die AD ist, desto akuter sind die hier untersuchten Patienten betroffen.

Eine ausreichend große Gruppe an Atopikern mit leichter AD wäre für weitere Studien wünschenswert, sodass bezüglich aller Stress- und Psychologieparameter neue Ergebnisse der drei Schweregrade gewonnen werden können. Dabei sollte bei mittelschwerer AD zusätzlich auf die Krankheitsbewältigung und bei schwerer AD auf das psychische Gleichgewicht eingegangen

werden. Ferner könnte in weiteren Studien auf pharmakologischer Basis eine mögliche Blockierung der BDNF-Rezeptoren unter Berücksichtigung der tageszeitlichen Schwankungen untersucht werden, da sich gezeigt hat, dass in den hier untersuchten Gruppen nicht nur ein Zusammenhang zwischen BDNF und dem Hautzustand, sondern auch zwischen BDNF und der Psyche der Patienten besteht. Dieses Thema sollte in weiteren Studien genauer untersucht werden.

In dieser Studie ist versucht worden, einen großen Zusammenhang zwischen sehr unterschiedlichen Parametern herzustellen, die alle Ursache bzw. Folge der atopischen Dermatitis zu sein scheinen. Sehr interessante Ergebnisse haben sich bezüglich der BDNF-Werte ergeben. Ferner konnte gezeigt werden, dass es in zukünftigen Studien gilt, die Patienten nach der Schwere der Neurodermitis zu unterteilen, da nicht nur auf psychologischer, sondern auch auf neuroimmunologischer Ebene massive Unterschiede zu verzeichnen waren. Ein weiterer kleiner Schritt im Verständnis des komplexen „psychologischen Profils“ der Patienten wurde gemacht, der auch dazu Anlass geben sollte, dieses spannende Thema weiter zu untersuchen, um den Patienten eine bestmögliche Therapie und in Zukunft mögliche Chancen auf Heilung zu geben.

7 ZUSAMMENFASSUNG

Bei der vorliegenden Studie handelt es sich um eine Einpunkterhebung zur Untersuchung des Zusammenhangs zwischen Neuroimmunologie und Psychologie bei Atopischer Dermatitis im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe. Es wurden Cortisol, SP, BDNF, NGF und die Zytokine IL-4, IL-5, IL-10, IFN- γ und TNF- α untersucht. Auf psychologischer Ebene wurden mittels Fragebögen die Parameter chronischer Stress mittels der „Impact of Event Scale“, der subakute Stress mittels des „Perceived Stress Questionnaires“ und der akute Stress des täglichen Lebens mittels der „Daily Hassel and Uplift Scale“ ermittelt. Das Copingverhalten der Probanden wurde mit dem COPE-Fragebogen und die Lebensqualität der Atopiker mittels des dermatologischen Lebensqualitätsindex gemessen. Angst und Depression wurden mittels der „Hospital Anxiety and Depression Scale“ erfasst. Ferner wurden zur genaueren Beurteilung der Ergebnisse die Atopiker nach Schweregrad der Krankheit in leicht, mittelschwer und schwer betroffene Patienten gegliedert.

Es kann festgestellt werden, dass Atopiker im Vergleich zu Hautgesunden signifikant höhere BDNF-Werte aufweisen, wobei sich signifikante Unterschiede zwischen vormittags und nachmittags zeigen, die bisher noch nie beschrieben worden sind. BDNF steigt proportional zur Schwere der AD. Im Gegensatz dazu zeigt sich mit Zunahme der Krankheitsschwere eine Abnahme des Cortisolspiegels. Besonders bei akuter AD sind die Werte erniedrigt. Es kann von einer gestörten HPA-Achse ausgegangen werden. Es zeigen sich signifikant höhere IFN- γ -Werte bei Atopikern, wobei festgestellt werden muss, dass der Großteil der Patienten an mittelschwerer AD leidet, bei welcher die Werte am höchsten nachgewiesen worden sind. Ferner wird festgestellt, dass die Hypothese eines möglichen Einflusses von SP und NGF auf den TH1/TH2 Switch bestätigt werden kann, da besonders bei mittelschwerer, chronischer AD die beiden Parameter in engem Zusammenhang mit den Zytokinen und den psychologischen Parametern stehen.

Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass bei Atopikern eine enge Verbindung zwischen den verschiedenen Stressformen und der psychischen Gesundheit besteht und dass daher in der Praxis nicht nur auf die klinischen Symptome, sondern auch auf das psychologische Ungleichgewicht der Patienten eingegangen werden muss. Interessanterweise zeigt sich, dass die Parameter BDNF und Cortisol bei Atopikern in negativem Zusammenhang zu täglichem Stress stehen, die gestörte HPA-Achse scheint mit einer gestörten Stressreaktion der Patienten einherzugehen. Dies wird besonders durch die Tatsache unterstützt, dass sie sich durch tageszeitliche Schwankungen morgens mit erhöhten und nachmittags mit erniedrigten Werten

darstellen. SP scheint trotz seiner Stabilität während des Tages ebenfalls mit dem akuten Stress in enger Verbindung zu stehen, wobei festgestellt werden muss, dass diese drei Parameter bei positiven Ereignissen am Tag ansteigen und bei Distress sinken. Im Falle von Cortisol geht das mit der Schwere der AD einher. NGF zeigt sich als Parameter, der bei psychischer Labilität besonders niedrig ist, auch hier hätte man erwartet, dass eine positive Korrelation zwischen Angst und NGF nachweisbar ist und keine negative. Die Zytokine zeigen besonders bei mittelschwerer AD eine enge Verbindung zu Depression, welche den engen Zusammenhang zwischen psychischem Gleichgewicht und Hautzustand bei chronischer Krankheit unterstützen.

Bezüglich der psychologischen Parameter ergibt sich, dass bei Atopikern eine Störung der internen Stresswahrnehmung festgestellt werden kann, die in engem Zusammenhang mit Angst, Depression und eingeschränkter Lebensqualität der Patienten steht. Die traumatischen Lebensereignisse sind bei beiden Gruppen nicht unterschiedlich. Werden die täglichen Stressoren untersucht, zeigt sich, dass Atopiker, die sich von täglichen Stressoren beeinflussbar sind, vermehrte interne Labilität zeigen, hohe Werte an BDNF sowie geringe an SP, NGF und Cortisol aufweisen. Dieses Bild kann schlimmstenfalls mit einer schweren akuten Neurodermitis einhergehen. Auf den ersten Blick zeigen sich keine wesentlichen Unterschiede in der Stresswahrnehmung zwischen Kranken und Gesunden. Werden jedoch die Patienten nach Schweregraden eingeteilt, ergibt sich, dass mittelschwer betroffene Atopiker ein unterschiedliches psychologisches sowie neuroimmunologisches Profil aufweisen:

Die untersuchten Patienten mit mittelschwerer AD zeigen sich in einer chronischen Phase der Krankheit, wobei IFN- γ als zentrales Zytokin der TH1-Antwort erhöht vorliegt. Sie konzentrieren sich sehr stark psychisch auf ihre Krankheit. Sie zeichnen sich als besorgt aus, sie versuchen aktiv und passiv gegen ihre Krankheit vorzugehen. Die Konzentration auf die Krankheit steht im Zentrum ihres Lebens, sie versuchen, sie mit Vermeidung und Leugnen zu bekämpfen.

Bei schwerer Atopie hingegen zeigen die Patienten ein neuroimmunologisch akutes Profil, welches sich psychisch durch eine Entfernung von der Krankheit zeigt, indem sie trotz signifikant eingeschränkter Lebensqualität und Depression die aktive Konzentration nicht auf die Krankheit richten, sondern sich in einer Art Resignation befinden.

Es sollte also bei der Therapie der Patienten je nach Schweregrad eine unterschiedliche psychologische Betreuung zusätzlich zur Pharmakotherapie angewandt werden, wobei das neuroimmunologische Profil der Patienten mit in die Therapie, nicht nur zur Durchbrechung des *Itch-Scratch cycle*, miteinbezogen werden muss und in weiteren Studien daraufhin untersucht werden muss.

8 LITERATURVERZEICHNIS

1. *Der Brockhaus, in Brockhaus in 10 Bänden.* 2005, Brockhaus: Leipzig, Mannheim.
2. Rassner, G., *Dermatologie Lehrbuch und Atlas.* Vol. 7. 2002, München/Jena: Urban & Fischer.
3. Buske-Kirschbaum, A., et al., *Stress-induced immunomodulation is altered in patients with atopic dermatitis.* J Neuroimmunol, 2002. **129**(1-2): p. 161-7.
4. Jung E., M.I., *Duale Reihe.* Dermatologie. Vol. 5. 2003, Stuttgart: Thieme.
5. Buske-Kirschbaum, A., et al., *Altered responsiveness of the hypothalamus-pituitary-adrenal axis and the sympathetic adrenomedullary system to stress in patients with atopic dermatitis.* J Clin Endocrinol Metab, 2002. **87**(9): p. 4245-51.
6. Schmied, C.S., J.H. Ruzicka, T. Ring, J. Przybilla, B., *Epidemiology of Atopic Eczema Handbook of atopic eczema.* 1991, Berlin; Heidelberg; New York Springer-Verlag.
7. Fritsch, P., *Dermatologie und Venerologie: Lehrbuch und Atlas.* 1998, Springer Verlag: Berlin; Heidelberg; New York; Barcelona; Hongkong; London; Mailand; Paris; Singapur; Tokio. p. 190-196.
8. Abramovits, W., *Atopic dermatitis.* J Am Acad Dermatol, 2005. **53**(1 Suppl 1): p. S86-93.
9. Bradley, M., et al., *Characterization by phenotype of families with atopic dermatitis.* Acta Derm Venereol, 2000. **80**(2): p. 106-10.
10. Moll, I., ed. *Dermatologie.* Vol. 6. 1989, Thieme Verlag: Stuttgart. 158-165.
11. Niemeier, V., et al., *[From neuropeptides and cytokines to psychotherapy. Skin diseases between psychoneuroimmunology research and psychosomatic treatment].* Forsch Komplementarmed, 1999. **6 Suppl 2**: p. 14-8.
12. Wahn, U., et al., *The development of atopic phenotypes: genetic and environmental determinants.* Nestle Nutr Workshop Ser Pediatr Program, 2007. **59**: p. 1-11; discussion 11-15.
13. Merk, H.R., T. Ring, J. Przybilla, B., *Handbook of atopic eczema,* ed. Springer-Verlag. 1991, Berlin; Heidelberg; New York. 192-203.
14. Przybilla, B., et al., *Stigmata of atopic constitution in patients with atopic eczema or atopic respiratory disease.* Acta Derm Venereol, 1991. **71**(5): p. 407-10.
15. Braun-Falco, O., Plewig, P., Wolf, H., *Dermatologie und Venerologie.* 1996, Heidelberg; New York; Tokio: Springer Verlag.
16. Abels, C. and E. Proksch, *[Therapy of atopic dermatitis].* Hautarzt, 2006. **57**(8): p. 711-23; quiz 724-5.
17. Raap, U., et al., *Circulating levels of brain-derived neurotrophic factor correlate with disease severity in the intrinsic type of atopic dermatitis.* Allergy, 2006. **61**(12): p. 1416-8.
18. Botchkarev, V.A., et al., *Neurotrophins in skin biology and pathology.* J Invest Dermatol, 2006. **126**(8): p. 1719-27.
19. Bos, J.D., et al., *Immune dysregulation in atopic eczema.* Arch Dermatol, 1992. **128**(11): p. 1509-12.
20. Hanifin, J.M. and S. Chan, *Biochemical and immunologic mechanisms in atopic dermatitis: new targets for emerging therapies.* J Am Acad Dermatol, 1999. **41**(1): p. 72-7.
21. Jarvikallio, A., I.T. Harvima, and A. Naukkarinen, *Mast cells, nerves and neuropeptides in atopic*

- dermatitis and nummular eczema*. Arch Dermatol Res, 2003. **295**(1): p. 2-7.
22. Urashima, R. and M. Mihara, *Cutaneous nerves in atopic dermatitis. A histological, immunohistochemical and electron microscopic study*. Virchows Arch, 1998. **432**(4): p. 363-70.
 23. Sugiura, H., T. Maeda, and M. Uehara, *Mast cell invasion of peripheral nerve in skin lesions of atopic dermatitis*. Acta Derm Venereol Suppl (Stockh), 1992. **176**: p. 74-6.
 24. Toyoda, M. and M. Morohashi, *Morphological assessment of the effects of cyclosporin A on mast cell-nerve relationship in atopic dermatitis*. Acta Derm Venereol, 1998. **78**(5): p. 321-5.
 25. Bauer, O. and E. Razin, *Mast Cell-Nerve Interactions*. News Physiol Sci, 2000. **15**: p. 213-218.
 26. Romagnani, S., *T-cell subsets (Th1 versus Th2)*. Ann Allergy Asthma Immunol, 2000. **85**(1): p. 9-18; quiz 18, 21.
 27. Paus R, P.E.M., Eichmüller S, Botchkarev V A., *Neural mechanisms of hair growth control*. J Investig Dermatol Symp Proc, 1997. **2**: p. 61-68.
 28. Weigent D A, C.D.J., Blalock J E, *Bidirectional communication between the neuroendocrine and immune systems. Common hormones and hormone receptors*. Ann N Y Acad Sci 1990. **579**: p. 17-27.
 29. Baluk, P., *Neurogenic inflammation in skin and airways*. J Investig Dermatol Symp Proc, 1997. **2**: p. 76-81.
 30. Buske-Kirschbaum, A., et al., *Endocrine stress responses in TH1-mediated chronic inflammatory skin disease (psoriasis vulgaris)--do they parallel stress-induced endocrine changes in TH2-mediated inflammatory dermatoses (atopic dermatitis)?* Psychoneuroendocrinology, 2006. **31**(4): p. 439-46.
 31. Harvima I T, V.H., Naukkarinen A, Paukkonen K, Neittaanmaki H, Harvima R J, Horsmanheimo M. , *Association of cutaneous mast cells and sensory nerves with psychic stress in psoriasis*. Psychother Psychosom, 1993. **60**: p. 168-176.
 32. Fraiture A L, P.-F.C., Pierard G E. , *The cutaneous neurosensory axis and the neuro-immuno-cutaneous system*. Rev Med Liege 1998. **53**: p. 676-679.
 33. Slominski A, W.J., *Neuroendocrinology of the skin*. Endocr Rev, 2000. **21**: p. 457-487.
 34. Scholzen T, A.C.A., Bunnett N W, Luger T A, Olerud J E, Ansel J C., *Neuropeptides in the skin: interactions between the neuroendocrine and the skin immune systems*. Exp Dermatol, 1998. **7**: p. 81-96.
 35. Singh L K, P.X., Alexacos N, Letourneau R, Theoharides T C., *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**: p. 225-239.
 36. Slominski A T, R.B., Zbytek B, Wei E T, Fechner K, Curry J, Wortsman J., *Corticotropin releasing hormone and related peptides can act as bioregulatory factors in human keratinocytes*. In Vitro Cell Dev Biol Anim, 2000. **36**: p. 211-216.
 37. Levite, M., *Neuropeptides, by direct interaction with T cells, induce cytokine secretion and break the commitment to a distinct T helper phenotype*. Proc Natl Acad Sci U S A, 1998. **95**(21): p. 12544-9.
 38. Akdis, M., et al., *Expression of cutaneous lymphocyte-associated antigen on human CD4(+) and CD8(+) Th2 cells*. Eur J Immunol, 2000. **30**(12): p. 3533-41.
 39. Young, E.A., J. Abelson, and S.L. Lightman, *Cortisol pulsatility and its role in stress regulation and health*. Front Neuroendocrinol, 2004. **25**(2): p. 69-76.

40. Herold, G., *Innere Medizin*. 2007, Köln: Herold. 691, 696, 697.
41. 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.
42. Ellison, J.A., et al., *Hypothalamic-pituitary-adrenal function and glucocorticoid sensitivity in atopic dermatitis*. *Pediatrics*, 2000. **105**(4 Pt 1): p. 794-9.
43. Rupprecht, M., et al., *Cortisol, corticotropin, and beta-endorphin responses to corticotropin-releasing hormone in patients with atopic eczema*. *Psychoneuroendocrinology*, 1995. **20**(5): p. 543-51.
44. Buske-Kirschbaum A, J.S., Psych D, Wustmans A, Kirschbaum C, Rauh W, Hellhammer D. , *Attenuated free cortisol response to psychosocial stress in children with atopic dermatitis*. *Psychosom Med* 1997. **59**: p. 419-426.
45. Katayama I, B.S.J., Hamasaki Y, Igawa K, Miyazaki Y, Yokozeki H, Nishioka K., *Stress response, tachykinin, and cutaneous inflammation*. *Investig Dermatol Symp Proc*, 2001. **6**: p. 81-86.
46. Sternberg, E.M., et al., *Inflammatory mediator-induced hypothalamic-pituitary-adrenal axis activation is defective in streptococcal cell wall arthritis-susceptible Lewis rats*. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1989. **86**(7): p. 2374-8.
47. Chrousos, G.P., *The hypothalamic-pituitary-adrenal axis and immune-mediated inflammation*. *N Engl J Med*, 1995. **332**(20): p. 1351-62.
48. Laue, L., et al., *Effect of chronic treatment with the glucocorticoid antagonist RU 486 in man: toxicity, immunological, and hormonal aspects*. *J Clin Endocrinol Metab*, 1990. **71**(6): p. 1474-80.
49. addisons.org.au, w.
50. von Euler, U.S.G.J.H., *An unidentified depressor substance in certain tissue extracts* *J Physiol*, 1931(72): p. 74-87.
51. Kowalska, K., D.B. Carr, and A.W. Lipkowski, *Direct antimicrobial properties of substance P*. *Life Sci*, 2002. **71**(7): p. 747-50.
52. Payan, D.G., *Neuropeptides and inflammation: the role of substance P*. *Annu Rev Med*, 1989. **40**: p. 341-52.
53. 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.
54. Weigent, D.A., D.J. Carr, and J.E. Blalock, *Bidirectional communication between the neuroendocrine and immune systems. Common hormones and hormone receptors*. *Ann N Y Acad Sci*, 1990. **579**: p. 17-27.
55. Giannetti A, F.F., Cimitan A, Pincelli C. , *Vasoactive intestinal polypeptide and substance P in the pathogenesis of atopic dermatitis*. *Acta Derm Venereol Suppl*, 1992(176): p. 90-92.
56. Fantini F, P.C., Romualdi P, Donatini A, Giannetti A., *Substance P levels are decreased in lesional skin of atopic dermatitis*. *Exp Dermatol*, 1992(1): p. 127-128.
57. Raap, U., et al., *[Atopic dermatitis and psychological stress]*. *Hautarzt*, 2003. **54**(10): p. 925-9.
58. Ohmura, T., et al., *Role of substance P in an NC/Nga mouse model of atopic dermatitis-like disease*. *Int Arch Allergy Immunol*, 2004. **133**(4): p. 389-97.
59. Levi-Montalcini, R., *The nerve growth factor 35 years later*. *Science*, 1987. **237**(4819): p. 1154-62.

60. Namura, K., et al., *Relationship of serum brain-derived neurotrophic factor level with other markers of disease severity in patients with atopic dermatitis*. Clin Immunol, 2007. **122**(2): p. 181-6.
61. Otten, U., et al., *Cytokines and neurotrophins interact in normal and diseased states*. Ann N Y Acad Sci, 2000. **917**: p. 322-30.
62. Levi-Montalcini, R. and V. Hamburger, *Selective growth stimulating effects of mouse sarcoma on the sensory and sympathetic nervous system of the chick embryo*. J Exp Zool, 1951. **116**(2): p. 321-61.
63. Kaplan, D.R. and F.D. Miller, *Neurotrophin signal transduction in the nervous system*. Curr Opin Neurobiol, 2000. **10**(3): p. 381-91.
64. Levi-Montalcini, R., et al., *Nerve growth factor: from neurotrophin to neurokine*. Trends Neurosci, 1996. **19**(11): p. 514-20.
65. Peters E M, H.B., Kuhlmei A, Hagen E, Bielas H, Braun A, Klapp B F, Paus R, Arck P C, *Neurogenic inflammation in stress-induced termination of murine hair growth is promoted by nerve growth factor*. Am J Pathol, 2004. **165**: p. 259-271.
66. Burbach G J, K.K.H., Zivony A S, Kim A, Aranda J, Wright S, Naik S M, Caughman S W, Ansel J C, Armstrong C A., *The neurosensory tachykinins substance P and neurokinin A directly induce keratinocyte nerve growth factor*. Invest Dermatol, 2001. **117**: p. 1075-1082.
67. Santambrogio L, B.M., Chao M V, Muzaffar R, Kulig K, Gabellini N, Hochwald G, *Nerve growth factor production by lymphocytes*. Immunol, 1994. **153**: p. 4488-4495.
68. Kobayashi H, G.G.J., Butterfield J H, Kita H, *Human eosinophils produce neurotrophins and secrete nerve growth factor on immunologic stimuli*. Blood, 2002. **99**: p. 2214-2220.
69. Barde, Y.A., D. Edgar, and H. Thoenen, *Purification of a new neurotrophic factor from mammalian brain*. Embo J, 1982. **1**(5): p. 549-53.
70. Peters, E.M., et al., *Control of human hair growth by neurotrophins: brain-derived neurotrophic factor inhibits hair shaft elongation, induces catagen, and stimulates follicular transforming growth factor beta2 expression*. J Invest Dermatol, 2005. **124**(4): p. 675-85.
71. Botchkarev, V.A., et al., *A new role for neurotrophins: involvement of brain-derived neurotrophic factor and neurotrophin-4 in hair cycle control*. Faseb J, 1999. **13**(2): p. 395-410.
72. Farinas, I., et al., *Regulation of neurogenesis by neurotrophins in developing spinal sensory ganglia*. Brain Res Bull, 2002. **57**(6): p. 809-16.
73. Kupfer J, G.U., Braun A, et al, *Stress and atopic ekzema*. Int Arch Allergy Immunol, 2001 **124**: p. 353-5.
74. Govindarajan, A., et al., *Transgenic brain-derived neurotrophic factor expression causes both anxiogenic and antidepressant effects*. Proc Natl Acad Sci U S A, 2006. **103**(35): p. 13208-13.
75. Cremona, S., et al., *Atopic dermatitis and anxiety: Possible role of brain-derived neurotrophic factor (BDNF)*. Med Hypotheses, 2007. **68**(6): p. 1419.
76. Roitt IM, B.J., Male D, ed. *Immunology*. Vol. 5. 1998, Mosby: London.
77. Taga, T. and T. Kishimoto, *Cytokine receptors and signal transduction*. Faseb J, 1992. **6**(15): p. 3387-96.
78. Cohen, M.C. and S. Cohen, *Cytokine function: a study in biologic diversity*. Am J Clin Pathol, 1996. **105**(5): p. 589-98.

79. Kang H, B.D.G., Kim J W., *Effects of substance P and vasoactive intestinal peptide on interferon-gamma and interleukin-4 production in severe atopic dermatitis*. Ann Allergy Asthma Immunol, 2000(85): p. 227-232.
80. Herz, U., R. Bunikowski, and H. Renz, *Role of T cells in atopic dermatitis. New aspects on the dynamics of cytokine production and the contribution of bacterial superantigens*. Int Arch Allergy Immunol, 1998. **115**(3): p. 179-90.
81. Kang, H., D.G. Byun, and J.W. Kim, *Effects of substance P and vasoactive intestinal peptide on interferon-gamma and interleukin-4 production in severe atopic dermatitis*. Ann Allergy Asthma Immunol, 2000. **85**(3): p. 227-32.
82. Dhabhar, F.S., et al., *Stress-induced enhancement of skin immune function: A role for gamma interferon*. Proc Natl Acad Sci U S A, 2000. **97**(6): p. 2846-51.
83. Bohm, I. and R. Bauer, [*Th1 cells, Th2 cells and atopic dermatitis*]. Hautarzt, 1997. **48**(4): p. 223-7.
84. Elenkov I J, C.G.P., *Stress Hormones, Th1/Th2 patterns, Pro/Anti-inflammatory Cytokines and Susceptibility to Disease*. Trends Endocrinol Metab, 1999. **10**: p. 359-368.
85. Dhabhar F S, S.A.R., Bluethmann H, David J R, McEwen B S., *Stress-induced enhancement of skin immune function: A role for gamma interferon*. Proc Natl Acad Sci U S A, 2000. **97**: p. 2846-2851.
86. Zimbardo, P.G.G., R. J., *Psychologie*. Vol. 7. 1999, Berlin: Springer.
87. Fliege, H., et al., *The Perceived Stress Questionnaire (PSQ) reconsidered: validation and reference values from different clinical and healthy adult samples*. Psychosom Med, 2005. **67**(1): p. 78-88.
88. Szabo, S., *Hans Selye and the development of the stress concept. Special reference to gastroduodenal ulcerogenesis*. Ann N Y Acad Sci, 1998. **851**: p. 19-27.
89. Folkman, S., Schaefer, C., Lazarus, R.S., *Cognitive processes as mediators of stress and coping*. Human stress and cognition . An information processing approach. , ed. V.W.D.M. In Hamilton. 1979, Chichester: John Wiley & Sons.
90. Lazarus, R.S., *Patterns of adjustment*. 1976, New York: McGraw-Hill.
91. Lazarus, R.S., *Stress und Stressbewältigung - Ein Paradigma*. Kritische Lebensereignisse, ed. S.-H. In Philipp. 1995, Weinheim: Psychologie Verlags Union.
92. <http://www.charite.de/psychosomatik/pages/lehre/vorlesung%20Fliege%20Coping.pdf>.
93. Philipp, S.-H.A., P, *Bewältigungsstrategien (Coping)*, in R.H. Adler, J.M. Herrmann, K. Köhle, O.W. Schonecke, T.v.U.W. Wesiack, Editor. 1996, Urban und Schwarzenberg: München. p. 277-290.
94. Buske-Kirschbaum, A., A. Geiben, and D. Hellhammer, *Psychobiological aspects of atopic dermatitis: an overview*. Psychother Psychosom, 2001. **70**(1): p. 6-16.
95. Kilpelainen, M., et al., *Stressful life events promote the manifestation of asthma and atopic diseases*. Clin Exp Allergy, 2002. **32**(2): p. 256-63.
96. Bria, P. and L. Rinaldi, [*The psychic skin: principles and prospectives of intervention in psychodermatology*]. Clin Ter, 1999. **150**(4): p. 287-93.
97. Kodama, A., et al., *Effect of stress on atopic dermatitis: investigation in patients after the great hanshin earthquake*. J Allergy Clin Immunol, 1999. **104**(1): p. 173-6.

98. Panconesi, E. and G. Hautmann, *Psychophysiology of stress in dermatology. The psychobiologic pattern of psychosomatics*. *Dermatol Clin*, 1996. **14**(3): p. 399-421.
99. Marshall G D, J., Agarwal S K., *Stress, immune regulation, and immunity: applications for asthma*. *Allergy Asthma Proc*, 2000. **21**: p. 241-246.
100. Ehlers, A., et al., *Atopic dermatitis and stress: possible role of negative communication with significant others*. *Int J Behav Med*, 1994. **1**(2): p. 107-21.
101. Schmid-Ott, G., et al., *Levels of circulating CD8(+) T lymphocytes, natural killer cells, and eosinophils increase upon acute psychosocial stress in patients with atopic dermatitis*. *J Allergy Clin Immunol*, 2001. **107**(1): p. 171-7.
102. Faulstich, M.E., et al., *Psychophysiological analysis of atopic dermatitis*. *J Psychosom Res*, 1985. **29**(4): p. 415-7.
103. Koehler, T. and D. Weber, *Psychophysiological reactions of patients with atopic dermatitis*. *J Psychosom Res*, 1992. **36**(4): p. 391-4.
104. Verhoeven, E., F. Kraaivaat, and P.e.a. van de Kerkhof, *Psychosocial well-being of patients with skin-diseases in general practice*. *J EADV*, 2007: p. 1-7.
105. King, R.M. and G.V. Wilson, *Use of a diary technique to investigate psychosomatic relations in atopic dermatitis*. *J Psychosom Res*, 1991. **35**(6): p. 697-706.
106. Scheich, G., et al., *Personality characteristics and serum IgE level in patients with atopic dermatitis*. *J Psychosom Res*, 1993. **37**(6): p. 637-42.
107. Rabung, S., et al., *[Attachment security and quality of life in atopic dermatitis]*. *Psychother Psychosom Med Psychol*, 2004. **54**(8): p. 330-8.
108. Baron, S.E., et al., *The effect of dermatology consultations in secondary care on treatment outcome and quality of life in new adult patients with atopic dermatitis*. *Br J Dermatol*, 2006. **154**(5): p. 942-9.
109. Finlay, A.Y. and G.K. Khan, *Dermatology Life Quality Index (DLQI)--a simple practical measure for routine clinical use*. *Clin Exp Dermatol*, 1994. **19**(3): p. 210-6.
110. Schmid-Ott, G., et al., *[Stigmatization and quality of life of patients with psoriasis and atopic dermatitis]*. *Hautarzt*, 2003. **54**(9): p. 852-7.
111. 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.
112. Chuh, A., W. Wong, and V. Zawar, *The skin and the mind*. *Aust Fam Physician*, 2006. **35**(9): p. 723-5.
113. Grob, J.J., et al., *Comparative study of the impact of chronic urticaria, psoriasis and atopic dermatitis on the quality of life*. *Br J Dermatol*, 2005. **152**(2): p. 289-95.
114. Hashiro, M. and M. Okumura, *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.
115. Hashiro, M. and M. Okumura, *The relationship between the psychological and immunological state in patients with atopic dermatitis*. *J Dermatol Sci*, 1998. **16**(3): p. 231-5.
116. Hashizume, H., et al., *Anxiety accelerates T-helper 2-tilted immune responses in patients with atopic*

- dermatitis*. Br J Dermatol, 2005. **152**(6): p. 1161-4.
117. Linnet, J. and G.B. Jemec, *An assessment of anxiety and dermatology life quality in patients with atopic dermatitis*. Br J Dermatol, 1999. **140**(2): p. 268-72.
 118. Linnet, J. and G.B. Jemec, *Anxiety level and severity of skin condition predicts outcome of psychotherapy in atopic dermatitis patients*. Int J Dermatol, 2001. **40**(10): p. 632-6.
 119. Seiffert, K., et al., *Psychophysiological reactivity under mental stress in atopic dermatitis*. Dermatology, 2005. **210**(4): p. 286-93.
 120. Annesi-Maesano, I., et al., *Do patients with skin allergies have higher levels of anxiety than patients with allergic respiratory diseases? Results of a large-scale cross-sectional study in a French population*. Br J Dermatol, 2006. **154**(6): p. 1128-36.
 121. Saint-Mezard, P., et al., *Psychological stress exerts an adjuvant effect on skin dendritic cell functions in vivo*. J Immunol, 2003. **171**(8): p. 4073-80.
 122. Wright, R.J., R.T. Cohen, and S. Cohen, *The impact of stress on the development and expression of atopy*. Curr Opin Allergy Clin Immunol, 2005. **5**(1): p. 23-9.
 123. Cormia, F.E., *Basic concepts in the production and management of the psychosomatic dermatoses--II*. Br J Dermatol, 1951. **63**(4): p. 129-51.
 124. Jordan, J.M. and F.A. Whitlock, *Emotions and the skin: the conditioning of scratch responses in cases of atopic dermatitis*. Br J Dermatol, 1972. **86**(6): p. 574-85.
 125. Münzel, K., *Psychosoziale Belastung als Einflußfaktor bei der atopischen Dermatitis*. Neurodermitis, ed. F.W. Petermann, P. . 1999, Göttingen: Hogrefe.
 126. Karow, T.L.-R., R., *Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie*. Vol. 15. 2007.
 127. Tuchinda, C., et al., *UVA1 phototherapy for cutaneous diseases: an experience of 92 cases in the United States*. Photodermatol Photoimmunol Photomed, 2006. **22**(5): p. 247-53.
 128. Valkova, S. and A. Velkova, *UVA/UVB phototherapy for atopic dermatitis revisited*. J Dermatolog Treat, 2004. **15**(4): p. 239-44.
 129. Pasic, A., et al., *Phototherapy in pediatric patients*. Pediatr Dermatol, 2003. **20**(1): p. 71-7.
 130. Clayton, T.H., et al., *The treatment of severe atopic dermatitis in childhood with narrowband ultraviolet B phototherapy*. Clin Exp Dermatol, 2007. **32**(1): p. 28-33.
 131. <http://www.dgk.de/>. [cited.
 132. Ehlers, A., U. Stangier, and U. Gieler, *Treatment of atopic dermatitis: a comparison of psychological and dermatological approaches to relapse prevention*. J Consult Clin Psychol, 1995. **63**(4): p. 624-35.
 133. Niemeier, V., et al., *[Prevalence of psychosomatic disorders in dermatologic patients. Experiences in 2 dermatology clinics with a liaison therapy model]*. Hautarzt, 2002. **53**(7): p. 471-7.
 134. Raap, U., et al., *Brain-derived neurotrophic factor is increased in atopic dermatitis and modulates eosinophil functions compared with that seen in nonatopic subjects*. J Allergy Clin Immunol, 2005. **115**(6): p. 1268-75.
 135. Gil, K.M., et al., *The relation of stress and family environment to atopic dermatitis symptoms in children*. J Psychosom Res, 1987. **31**(6): p. 673-84.

136. Maroti, M., E. Ulf, and B. Wijma, *Quality of life before and 6 weeks after treatment in a dermatological outpatient treatment unit*. J Eur Acad Dermatol Venereol, 2006. **20**(9): p. 1081-5.
137. Gieler, U., et al., [*The psychosocial status of patients with endogenous eczema. A study using cluster analysis for the correlation of psychological factors with somatic findings*]. Hautarzt, 1990. **41**(8): p. 416-23.
138. White, A., D.J. Horne, and G.A. Varigos, *Psychological profile of the atopic eczema patient*. Australas J Dermatol, 1990. **31**(1): p. 13-6.
139. Kunz, B., et al., *Clinical validation and guidelines for the SCORAD index: consensus report of the European Task Force on Atopic Dermatitis*. Dermatology, 1997. **195**(1): p. 10-9.
140. Horowitz, M., N. Wilner, and W. Alvarez, *Impact of Event Scale: a measure of subjective stress*. Psychosom Med, 1979. **41**(3): p. 209-18.
141. Filipp, S.-H. and D. Ferring, *Testatische Überprüfung der Impact of Event-Skala*. Diagnostica, 1994. **40**: p. 344-362.
142. Levenstein, S., et al., *Development of the Perceived Stress Questionnaire: a new tool for psychosomatic research*. J Psychosom Res, 1993. **37**(1): p. 19-32.
143. Fliege, H., et al., *Validierung des "percieved Stress Questionnaires" (PSQ) an einer deutschen Stichprobe*. Diagnostica, 2001. **47**(3): p. 142-152.
144. Filipp, S.-H., et al., *Eine Untersuchung zu inter- und intraindividuellen Differenzen in der Wahrnehmung und Verarbeitung von subjektiv erlebten Persönlichkeitsveränderungen, in Forschungsbericht Nr.11 aus dem Projekt Entwicklungspsychologie des Erwachsenen*. 1980, Trier Universität, Fachbereich I - Psychologie.
145. Carver, C.S., M.F. Scheier, and J.K. Weintraub, *Assessing coping strategies: a theoretically based approach*. J Pers Soc Psychol, 1989. **56**(2): p. 267-83.
146. Muller, L. and E. Spitz, [*Multidimensional assessment of coping: validation of the Brief COPE among French population*]. Encephale, 2003. **29**(6): p. 507-18.
147. Carver, C.S., *You want to measure coping but your protocol's too long: consider the brief COPE*. Int J Behav Med, 1997. **4**(1): p. 92-100.
148. Knoll, N., N. Rieckmann, and R. Sschwarzer, *Coping as a Mediator Between Personality and Stress Outcomes: A Longitudinal Study with Cataract Surgery Patients*. European Journal of Personality, 2005. **19**(3): p. 229-247.
149. 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.
150. Herrmann, C., U. Buss, and R. Snaihth, *HADS-D. Hospital Anxiety and Depression Scale - Deutsche Version. Ein Fragebogen zur Erfassung von Angst und Depression in der somatischen Medizin. Testdokumentation und Handanweisung*. 1995, Bern: Huber.
151. Raap, U. and A. Kapp, *Neuroimmunological findings in allergic skin diseases*. Curr Opin Allergy Clin Immunol, 2005. **5**(5): p. 419-24.
152. Kannan, Y., et al., *Nerve growth factor and cytokines mediate lymphoid tissue-induced neurite outgrowth*

- from mouse superior cervical ganglia in vitro.* J Immunol, 1996. **157**(1): p. 313-20.
153. Ehrhard, P.B., et al., *Expression of nerve growth factor and nerve growth factor receptor tyrosine kinase Trk in activated CD4-positive T-cell clones.* Proc Natl Acad Sci U S A, 1993. **90**(23): p. 10984-8.
154. Safieh-Garabedian, B., et al., *Contribution of interleukin-1 beta to the inflammation-induced increase in nerve growth factor levels and inflammatory hyperalgesia.* Br J Pharmacol, 1995. **115**(7): p. 1265-75.

9 ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Abbildung 1: Klinisches Bild eines erwachsenen Patienten mit Atopischer Dermatitis (Charité 2006):.....	7
Abbildung 2: Der mögliche Pathomechanismus des TH1/TH2 Switch nach Jung und Moll [4]:.....	12
Abbildung 3: Die Wirkungen von Cortisol auf verschiedene Organe [49]:.....	15
Abbildung 4: medikamentöse Therapie bei atopischer Dermatitis nach Karow, Lang 2007 [126]:	23
Abbildung 5: Übersicht über das Studiendesign:	35

10 TABELLENVERZEICHNIS

Tabelle 1: Wichtige Zytokine in Zusammenhang mit Atopischer Dermatitis. Wesentliche Wirkungen werden IL-4, IL-5, IL-10, IFN- γ und TNF- α zugeschrieben:.....	20
Tabelle 2: Herstellerinformationen zum verwendeten „Personal Digital Assistant“ der Firma Psion:	36
Tabelle 3: Gruppenunterteilung einzeln nach Diagnose, Geschlecht, Untersuchungszeitpunkt:	44
Tabelle 4: Gruppenunterteilung nach Diagnose und Geschlecht, Diagnose und Untersuchungszeitpunkt:.....	44
Tabelle 5: Gruppenunterteilung nach Diagnose, Geschlecht und Untersuchungszeitpunkt:.....	44
Tabelle 6: Summenscores der Blutparameter:.....	46
Tabelle 7: Summenscores der psychometrischen Parameter:	47
Tabelle 8: Übersicht über die Verteilung der Hautwerte innerhalb der untersuchten Probanden mit Einteilung in die untersuchten Gruppen:.....	49
Tabelle 9: Übersicht über signifikante P-Werte (Mann-Whitney-U Test) bezüglich des SCORADs zwischen AD, Kontrolle und den jeweiligen Gruppen:	49
Tabelle 10, 11: Übersicht über Cortisolwerte bei AD und Kontrolle nach Unterteilung nach Geschlecht, Untersuchungszeitpunkt, Gruppeneinteilung der Atopiker nach Baron [108]:	51
Tabelle 12: Mann-Whitney-U-Test: Signifikante Unterschiede der Cortisolwerte zwischen vormittags und nachmittags:.....	52

Tabelle 13: Mann-Whitney-U-Test: Signifikante Unterschiede der Cortisolwerte zwischen den Gruppen [108] unterteilt in vormittags und nachmittags:	52
Tabelle 14, 15: Übersicht über SP-Werte bei AD und Kontrolle nach Unterteilung nach Geschlecht, Untersuchungszeitpunkt, Gruppeneinteilung der Atopiker nach Baron [108]:	53
Tabelle 16: Mann-Whitney-U-Test: Signifikante Unterschiede der SP-Werte zwischen vormittags und nachmittags:.....	54
Tabelle 17: Mann-Whitney-U-Test: Signifikante Unterschiede der SP-Werte zwischen den Gruppen [108] unterteilt in vormittags und nachmittags:	54
Tabelle 18, 19: Übersicht über NGF-Werte bei AD und Kontrolle nach Unterteilung nach Geschlecht, Untersuchungszeitpunkt, Gruppeneinteilung der Atopiker nach Baron [108]:	55
Tabelle 20: Mann-Whitney-U-Test: Signifikante Unterschiede der NGF- Werte zwischen vormittags und nachmittags:.....	56
Tabelle 21: Mann-Whitney-U-Test: Unterschiede der NGF-Werte zwischen den Gruppen [108] unterteilt in vormittags und nachmittags:.....	56
Tabelle 22, 23: Übersicht über BDNF-Werte bei AD und Kontrolle nach Unterteilung nach Geschlecht, Untersuchungszeitpunkt, Gruppeneinteilung der Atopiker nach Baron [108]:	57
Tabelle 24: Mann-Whitney-U-Test: Signifikante Unterschiede der BDNF-Werte zwischen vormittags und nachmittags:.....	58
Tabelle 25: Mann-Whitney-U-Test: Signifikante Unterschiede der BDNF-Werte zwischen den Gruppen [108] unterteilt in vormittags und nachmittags:	58
Tabelle 26: Übersicht über Mittelwerte der neuroimmunologischen Summenscores bei Atopikern und Kontrollgruppe sowie p-Werte zwischen Kontrolle und Atopikern (MWU)	59
Tabelle 27: Auszug aus den Summenscoreergebnissen mit Fokus auf Summenscore 3 und 10:.....	59
Tabelle 28: Übersicht über Unterschiede zwischen vormittags und nachmittags bei Atopikern bzw. der Kontrollgruppe getrennt voneinander betrachtet.	60
Tabelle 29: Übersicht über die Zytokinergebnisse, eingeteilt nach Diagnose, in die Atopieschweregrade nach Baron[108] und in Geschlecht und Diagnose:.....	61
Tabelle 30: Signifikant niedrigere Werte der TH1/TH2 Ratio der Patienten mit schwerer Atopie (Gruppe 3) im Vergleich zur Gesunden Kontrollgruppe:.....	62
Tabelle 31: Übersicht über Impact of Event Scale (IES) Werte bei Atopie und Kontrolle und Einteilung nach Baron [108]:	63
Tabelle 32: Übersicht über die PSQ-Werte und nach deren Einteilung in die Skalen Sorge (Sor.), Anspannung (Ans.), Freude (Fre.) und Anforderung (Anf.):.....	65
Tabelle 33: Mann-Whitney-U-Test: Signifikante Unterschiede der PSQ-Werte und deren Einteilung in die Skalen Sorge (Sor.), Anspannung (Ans.), Freude (Fre.) und Anforderung (Anf.) zwischen den Gruppen [108]:	65
Tabelle 34: Übersicht über Daily Hassels (DH) und Uplifts (US) bei Atopie und Kontrolle:	67
Tabelle 35: Mann-Whitney-U-Test: Signifikante Unterschiede der DHUS-Werte zwischen den Gruppen [108]:.....	67

Tabelle 36: Übersicht über COPE Werte bei Atopie und Kontrolle und Schweregradeinteilung [108]:	68
Tabelle 37: Mann-Whitney-U-Test: Signifikante Unterschiede der COPE-Werte bei Atopie und Kontrolle und Schweregradeinteilung [108]:.....	68
Tabelle 38: Übersicht über den Dermatologische Lebensqualitäts-Index mit Gruppeneinteilungen und Übersicht über Lebensqualitätsveränderung mit Zunahme der Krankheitsschwere bei Gruppeneinteilung der Atopiker nach Baron [108]:.....	70
Tabelle 39: Mann-Whitney-U-Test: Signifikante Unterschiede der DLQI-Werte bei Atopie und Kontrolle und Schweregradeinteilung [108]:.....	70
Tabelle 40: Übersicht über Angst- und Depressionswerte mit Gruppeneinteilungen und Übersicht über Veränderung mit Zunahme der Krankheitsschwere bei Gruppeneinteilung der Atopiker nach Baron [108]:...	72
Tabelle 41: Mann-Whitney-U-Test: Signifikante Unterschiede der Angst- und Depressionswerte bei Atopie und Kontrolle und Schweregradeinteilung [108]:	72
Tabelle 42: Übersicht über Mittelwerte der psychometrischen Summenscores bei Atopikern und Kontrollgruppe und deren signifikante Differenzen:	73
Tabelle 43: Spearman Korrelation: Untersuchung der Korrelationen zwischen Blutserumwerten und SCORAD-Werten innerhalb der Gruppe der Patienten:	75
Tabelle 44: Spearman Korrelation: Untersuchung der Korrelationen der Blutserumwerte bei Kontrollprobanden: ..	75
Tabelle 45: Spearman Korrelation: Zur Untersuchung der Korrelation zwischen Zytokinen und SCORAD-Werten:	76
Tabelle 46: Übersicht über Pearson Korrelationen zwischen traumatischen Lebensereignissen und subakutem Stress bei Atopikern.	78
Tabelle 47: Übersicht über Pearson Korrelationen zwischen subakutem Stress, Angst, Depression, Daily Hassels und Uplifts bei Atopikern.	79
Tabelle 48: Detail-Übersicht über Korrelationen zwischen Daily Hassels, Uplifts, Angst und Depression bei Atopikern:.....	80
Tabelle 49: Übersicht über Pearson Korrelationen zwischen Daily Hassels bzw. Uplifts und den neuroimmunologischen Parametern Cortisol, SP, NGF und BDNF innerhalb der Gruppe der Atopiker:	81
Tabelle 50: Stand der Forschung, wichtige literarische Quellen in der Übersicht im Vergleich zu der hier vorliegenden Studie:.....	93
Tabelle 51: Übersicht über signifikante Unterschiede (P-Werte; Mann-Whitney-U Test) eingeteilt in Schweregrade und Untersuchungszeitpunkte:	101

11 GRAPHENVERZEICHNIS

Graph 1: Unterschiede der Hautwerte verschiedener Schweregrade der AD:	50
Graph 2: Vergleich der Cortisol-Werte zwischen Hautgesunden und Atopikern verschiedener Schweregrade:.....	52
Graph 3: Vergleich der Substanz P-Werte zwischen Hautgesunden und Atopikern verschiedener Schweregrade: ...	54
Graph 4: Vergleich der Nerve Growth Factor-Werte zwischen Hautgesunden und Atopikern verschiedener Schweregrade:	56
Graph 5: Vergleich der BDNF-Werte zwischen Hautgesunden und Atopikern verschiedener Schweregrade und Unterscheidung der Werte zwischen vormittags und nachmittags:	58
Graph 6:Übersicht über IL-4 und TNF α : Vergleich der drei Schweregrade der AD[108] mit der Kontrollgruppe:...	61
Graph 7: Übersicht über die Impact of Event Scale (IES) Werte: Vergleich der drei Schweregrade[108] der AD mit der Kontrollgruppe:	64
Graph 8: Übersicht über die verschiedenen PSQ Werte: Sorge, Anspannung, Freude, Anforderung bei Einteilung der AD in Schweregrade [108] im Vergleich zur Kontrollgruppe:	66
Graph 9: Der COPE Fragebogen; Vergleich der drei Schweregrade der AD [108] mit der Kontrollgruppe:.....	69
Graph 10: Der DLQI-Fragebogen; Vergleich der drei Schweregrade der AD [108] mit der Kontrollgruppe:	70
Graph 11: HADS; Angst und Depression; Vergleich der drei Schweregrade der AD mit der Kontrollgruppe:	73
Graph 12: Vergleich der Cortisolwerte zwischen Hautgesunden und Atopikern verschiedener Schweregrade (entspricht Graph 2):.....	85
Graph 13: Vergleich der BDNF-Werte zwischen Hautgesunden und Atopikern verschiedener Schweregrade und Unterscheidung der Werte zwischen vormittags und nachmittags (entspricht Graph 4):.....	90

12 FORMELVERZEICHNIS

Formel 1: Formel zur Berechnung des SCORAD- Indexes:	37
Formel 2: Formel zur Transformierung beliebiger Werte in Z-Werte zur Erlangung einer Standardskala:.....	45
Formel 3: Formel zur Erreichung von vergleichbaren Werten mittels des T-Tests:	45
Formel 4: Formel zur Berechnung der TH1/TH2 Ratio[116]:	47

13 DANKSAGUNG

Ich bedanke mich bei meiner Doktormutter, Frau PD Dr. Eva Peters, für die Vergabe des Themas und ihre Unterstützung.

Ich bedanke mich bei den Kliniken und Arbeitsgruppen, die an der vorliegenden Studie teilgenommen haben. Dazu zählen die Charité Universitätsmedizin Berlin, die Klinik für Dermatologie und Allergologie, Professor Zuberbier, die Medizinische Klinik mit Schwerpunkt Psychosomatik und das Biomedizinische Forschungszentrum Campus Virchow und Campus Mitte.

Bei meinen Eltern, Dr. med. Wolfgang Mahr und Dr. med. Nathalie Mahr bedanke ich mich für ihre Unterstützung bei meinem Studium, für ihre stete Hilfe, Hilfsbereitschaft, für ihre fürsorgliche Art und dafür, dass sie mir ein wunderschönes Leben in Berlin ermöglichen und für ihre große Liebe. Sie haben mir immer das Gefühl gegeben, dass sie immer stolz auf mich sind. Ich möchte ihnen hiermit sagen, wie stolz ich auf sie bin.

Besonders bei meinem Bruder Benedikt Mahr bedanke ich mich für seine konstante Hilfe, Freundschaft und Liebe.

Bei meinen Freunden bedanke ich mich für ihre Unterstützung und Freundschaft.

14 LEBENS LAUF

Der Lebenslauf wird aus Datenschutzgründen nicht veröffentlicht

15 ERKLÄRUNG AN EIDES STATT

Hiermit erkläre ich, Anne-Sophie Mahr, geboren am 22.Oktober 1981 in München, an Eides statt, die unter dem Titel „Stress und Atopie: eine psycho-neuroi-mmunologische Untersuchung zur Rolle von psychischer Belastung und neuro-immuner Interaktion im Krankheitsgeschehen an Patienten mit Neurodermitis im Vergleich zu Hautgesunden Probanden“ verfasste Dissertation ausschließlich durch mich selbst geschrieben, ohne unzulässige Hilfe Dritter verfasst, die benutzten Hilfsmittel und die zitierte Literatur vollständig angegeben zu haben.

Die oben genannte Dissertation ist keine auch nur in Teilen wiedergegebene Kopie anderer Arbeiten.

Berlin, den