

**Aus dem  
Katholischen Kinderkrankenhaus Wilhelmstift  
Abteilung Pädiatrie und Pädiatrische Dermatologie  
Lehrkrankenhaus der Medizinischen Universität Lübeck**

Chefarzt: Prof. Dr. P. Höger

**Früherkennung und Frühintervention bei Säuglingen mit  
Atopischem Ekzem**

**Dissertation**

**zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin  
dem Fachbereich Medizin der Universität Hamburg  
vorgelegt von**

Ann-Kathrin Jaeckel  
aus Schleswig

Hamburg 2008

Angenommen von der Medizinischen Fakultät  
der Universität Hamburg am: 25.11.2008

Veröffentlicht mit der Genehmigung der Medizinischen  
Fakultät der Universität Hamburg

Prüfungsausschuss, der/die Vorsitzende: Prof. Dr. P. Höger

Prüfungsausschuss: 2. Gutachter/in: PD Dr. R. Ganschow

Prüfungsausschuss: 3. Gutachter/in: Prof. Dr. M. Augustin

# Inhalt

Inhaltsverzeichnis.....	1
<b>1. Einleitung.....</b>	<b>4</b>
1.1 Das atopische Ekzem.....	4
1.2 Fragestellung.....	6
<b>2. Material und Methoden .....</b>	<b>7</b>
2.1 Probanden.....	7
2.1.1 Einschlusskriterien.....	7
2.1.2 Ausschlusskriterien.....	7
2.1.3 Probandenkollektiv.....	10
2.1.3.1 Atopiescore.....	10
2.2 Durchführung der Studie.....	11
2.2.1 Praktisches Vorgehen.....	11
2.3 Geräte und Messmethoden.....	14
2.3.1 Corneometrie.....	14
2.3.2 Mikrotopographie.....	16
2.3.3 Statistik.....	17

<b>3. Ergebnisse</b> .....	20
3.1 Studienziele.....	20
3.2 Deskriptive Statistik .....	20
3.3 Tabellarische Auswertung der Corneometrie-Daten in Bezug auf unterschiedliche Hautpflegegruppen und Messlokalisationen .....	24
3.4 Logistische Regressionsanalyse zu Einflussfaktoren auf die Manifestationsrate eines Atopischen Ekzems.....	25
3.4.1 Probanden mit Atopischem Ekzem und ihrem tatsächlichen SCORAD.....	26
3.5 Survivalanalyse hinsichtlich des Auftretens eines Ekzems im Studienverlauf.....	26
3.6 Auswertung der Corneometer-Daten.....	30
3.6.1 Analyse der stetigen Daten.....	30
3.6.2 Analyse der Mikrotopographie-Daten.....	40
3.6.3 Prädiktive Aussagekraft der Corneometrie hinsichtlich der Ekzem-Manifestation.....	43
<b>4. Diskussion</b> .....	48
4.1 Präventiver Einsatz externer Lipide zur Ekzem-Prophylaxe.....	48
4.2 Hautfunktionsparameter.....	51
4.2.1 Corneometrie.....	51
4.2.2 Mikrotopographie.....	53
4.2.3 Ekzemmanifestation.....	54
4.3 Prädiktiver Wert von Hautfunktionsmessungen bei Säuglingen....	55

<b>5. Zusammenfassung</b> .....	59
<b>6. Literatur</b> .....	61
Danksagung.....	66
Lebenslauf.....	67
Erklärung.....	68

# 1 Einleitung

## 1.1 Das atopische Ekzem

Das atopische Ekzem ist eine chronisch-entzündliche Erkrankung der Haut, die gemeinsam mit dem allergischen Asthma bronchiale und der Rhinokonjunktivitis allergica zu den atopischen Erkrankungen zählt.

Diesen Erkrankungen liegt eine genetische Disposition zu Grunde, die polygen vererbt wird. Der polygene Vererbungsmodus erklärt die unterschiedlichen klinischen Erscheinungsformen der atopischen Erkrankungen. Atopie-Gene finden sich u.a. auf den Chromosomenabschnitten 5q31-33, 11q13, 16p12.1-2, 1q21, 3q21 und 17q25.

Die Atopie-Disposition impliziert ein Überwiegen von TH2-Helferzellen und eine Reduktion der Zahl bzw. Aktivität Toleranz-induzierender TH3-Zellen. Wird nun eine Immunantwort durch Triggerfaktoren wie Nahrungsmittelallergene, Aeroallergene, Infekte, Stress, Klimafaktoren oder Irritantien wie Wolle oder Seifen ausgelöst, so wird durch das Überwiegen der TH2-Zellen eine spezifische Entzündungskaskade ausgelöst. Die TH2-Helferzellen regen eine vermehrte Produktion pro-inflammatorischer Zytokine und IgE an. Bindet das antigenspezifische IgE nun an einen Mastzellrezeptor, so kommt es zu einer Degranulation von Histsamin und Leukotrienen, die z.B. beim Atopischen Ekzem für den starken Juckreiz und die kutane Entzündungsreaktion verantwortlich sind. Ein weiterer bedeutsamer Pathomechanismus des Atopischen Ekzems ist der epidermale Barrieredefekt der Haut. Dieser Barrieredefekt beruht einerseits auf einem Mangel epidermaler Barriere lipide, namentlich der Sphingolipide (Ceramide 1-7), die vermindert synthetisiert und verstärkt hydrolysiert werden. Zudem liegt bei der Mehrzahl der AE-Patienten eine fehlerhafte Expression des zu epidermalen Differenzierungskomplex gehörenden Filaggrin-Gens vor (**Irvine und McLean 2006, Palmer et al. 2006, Weidinger et al. 2006, Hoffjan und Stemmler 2007, Howell et al. 2007**). Klinisch führen beide Faktoren zu dem Erscheinungsbild der Hauttrockenheit (Xerosis cutis) und Lichinifikation.

Im Kindesalter ist das Atopische Ekzem eines der häufigsten chronischen Erkrankungen mit einer Prävalenz von 11,3 % - 12,6%; bei Erwachsenen liegt

die Prävalenz demgegenüber bei 2,5 % - 3,4% (**Schäfer et al. 1997**). Die Erstmanifestation des atopischen Ekzems erfolgt in 60-80% der Fälle vor dem vollendeten ersten Lebensjahr, und zwar hauptsächlich zwischen dem 3. – 6. Lebensmonat. Spezifisch für das Ekzem im ersten Lebensjahr ist, dass die Streckseiten der Extremitäten befallen sind, sowie Körperstamm und Gesicht und nicht wie bei älteren Kindern oder Erwachsenen die Beugeseiten der Extremitäten. Das klinische Bild ist durch einen schubweisen Verlauf gekennzeichnet. Im akuten Stadium imponieren Erytheme, Vesikulation, Schuppung und Krustenbildung sowie eine Neigung zur bakteriellen oder viralen Superinfektion. Im chronischen Stadium stehen Hauttrockenheit und Lichenifikation im Vordergrund. Juckreiz wechselnder Ausprägung begleitet alle Ekzemphasen.

Die seit etwa 30-40 Jahren in den westlichen Industrienationen zu beobachtende Zunahme der Inzidenz atopischer Erkrankungen (einschl. des AE) kann nicht allein durch die genetische Disposition erklärt werden, auch wenn diese den größten Risikofaktor darstellt (**Dold et al. 1992, Berth-Jones et al. 1997**). Die Zunahme läßt sich mit der sog. „Hygienehypothese“ erklären. Sie postuliert, dass sich das Immunsystem der Säuglinge auf grund des hohen Hygienestandards in den Industrienationen erst viel später und in geringerem Umfang als früher mit pathogenen Keimen auseinandersetzen muß. Bei Geburt überwiegt physiologischerweise eine TH2-Immunantwort. Während früher durch mangelnde Hygiene unmittelbar post partum eine Stimulation der TH1-dominierten Abwehrmechanismen provoziert wurde, ist dies aufgrund der vorherrschenden Hygiene heute nicht mehr der Fall, so dass der „switch“ von TH2 zu TH1 ausbleibt (**Parronchi et al. 2000, Renz et al. 2006, Garn et al. 2007**). Die Zunahme der Ekzeminzidenz und die Tatsache, dass das Atopische Ekzem eine genetisch determinierte Erkrankung ist, die sich nicht „heilen“ lässt, verdeutlicht die Notwendigkeit einer Ekzemprävention und Früherkennung von pathologischen Hautzuständen bei Atopikern.

## 1.2 Fragestellung

Die Fragestellungen unserer Studie lauteten daher wie folgt:

1. Ist durch eine konsequente Anwendung rehydrierender und rückfettender Pflegelotiones bei atopiegefährdeten Säuglingen eine Prävention des atopischen Ekzems möglich oder lässt sich die Manifestation des Ekzems hinauszögern ?
2. Eigenen sich quantitative Hautfunktionsparameter wie Corneometrie und Mikrotopographie bei Säuglingen mit genetischer Ekzem-Disposition über die Früherkennung pathologischer Hautzustände (Trockenheit, Rauigkeit) für die Krankheits-Prädiktion ?

## **2 Material und Methoden**

### **2.1 Probanden**

Wir untersuchten in dieser Studie Säuglinge mit einer positiven Familienanamnese für eine Atopie ab der ersten Lebenswoche bis zur Vollendung des ersten Lebensjahres. Die Säuglinge wurden in dieser Zeit 9 Mal von uns visitiert.

#### **2.1.1 Einschlußkriterien**

Um ein möglichst homogenes Probandenkollektiv zu erhalten und eine optimale Vergleichbarkeit in Bezug auf die Hautparameter zu gewährleisten, wurden im Voraus folgende Einschlusskriterien definiert:

- Es wurden nur reife Neugeborene (> 36. SSW) in die Studie aufgenommen
- Das Geburtsgewicht der Säuglinge betrug mindestens 2500g.
- Bei mindestens einem der Eltern lag anamnestisch eine Atopie vor (siehe 2.1.2.1).
- Eine schriftliche Einverständniserklärung der Eltern musste vorliegen.
- Eine sprachliche Verständigung mit den Eltern war gegeben.

In einem ausführlichen Gespräch wurden die Eltern hinsichtlich der Versuchsdurchführung und des Studienziels aufgeklärt. Alle Patienteneltern erhielten ein Merkblatt über Studienzweck und –ablauf und gaben ihr schriftliches Einverständnis zur Teilnahme.

Die Studie wurde durch die Hamburger Ethikkommission geprüft und genehmigt.

#### **2.1.2 Ausschlußkriterien**

Zum Ausschluß der Probanden führten folgende Kriterien:

- Der Proband benötigte eine postpartale Intensivbehandlung oder es lag eine perinatale Asphyxie vor.
- Kongenitale Hauterkrankungen wie Ichthyosen, Psoriasis oder Epidermolysen führten zum Ausschluß des Probanden.
- Es trat eine andere Hauterkrankung als ein Atopisches Ekzem auf, das eine externe Therapie erforderte.
- Der Proband erschien bei mehr als drei aufeinanderfolgenden Untersuchungsterminen nicht.
- Die ausgegebenen Hautpflegeprodukte wurden nicht angewendet.
- Es wurden zusätzliche Hautpflegeprodukte zu den ausgegebenen Hautpflegeprodukten verwendet.
- Die Eltern konnten auf eigenen Wunsch die Teilnahme an der Studie jederzeit ohne Angabe von Gründen beenden.

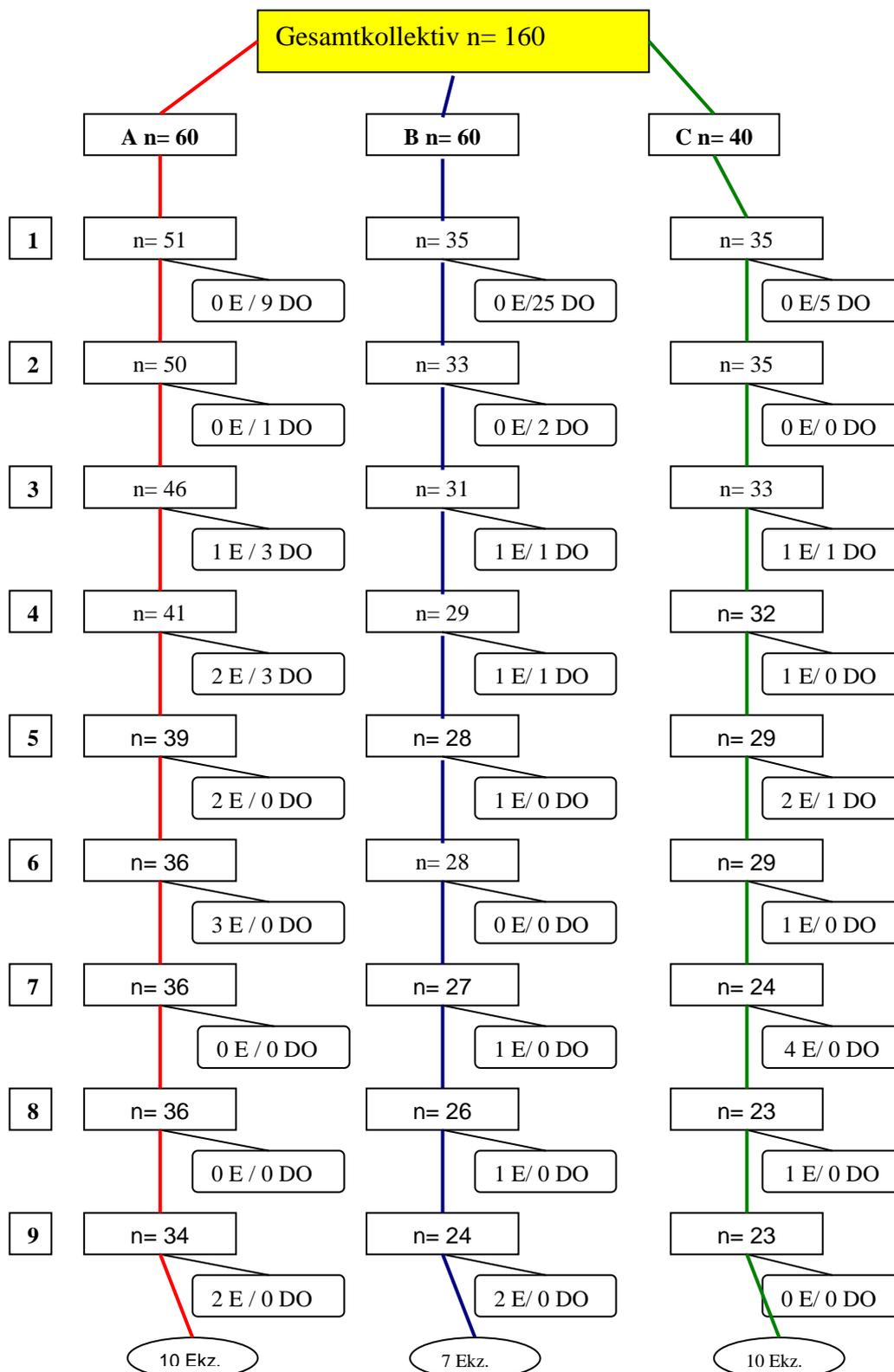
160 Probanden entsprachen den Einschlußkriterien und wurden in die Studie aufgenommen. Im Verlauf wurden 52 Probanden aus der Studie ausgeschlossen. Diese Ausschlüsse setzten sich wie folgt zusammen:

- 28 Probanden schieden auf eigenem Wunsch und ohne weitere Angaben von Gründen aus der Studie aus
- 10 Probanden waren nicht mehr zu erreichen (Lost to follow up)
- 10 Probanden wollten die Pflegecreme nicht anwenden und wurden aus der Studie ausgeschlossen
- 4 Probanden erkrankten im Verlauf an schwerwiegenden organischen Erkrankungen (Herz- und Nierenerkrankungen) und schieden auf eigenem Wunsch aus.

75% der Drop-outs (39 von 52 Probanden) fanden kurz nach der ersten Visite, die wir in der ersten Lebenswoche der Säuglinge vornahmen, statt. Als Angabe von Gründen wurden zum einen Unzufriedenheit mit der Randomisierung in die jeweiligen Gruppen mit oder ohne Pflegelotion angegeben, zum anderen schien es einigen Eltern nicht möglich, über die Dauer eines Jahres an einer Studie teilzunehmen.

Für die Auswertung standen die Daten von 108 Probanden zur Verfügung.

Graphik 2-1: Entwicklung des Probandenkollektives im Studienverlauf



Legende Graphik 2-1: n= Anzahl der Probanden, **A**= Lotion mit Nachtkerzenöl, **B**= Lotion ohne Nachtkerzenöl, **C**= Kontrollgruppe ohne Lotion, Zahlen **1-9** am Rand= jeweiligen Untersuchungszeitpunkte: 1= 1. Lebenswoche, 2= 4. Lebenswoche, 3= 8. Lebenswoche, 4= 12. Lebenswoche, 5= 16 Wochen, 6= 20 Wochen, 7= 24 Wochen, 8= 36 Wochen, 9= 52 Wochen, **E**= Probanden die zum jeweiligen Zeitpunkt ein Ekzem entwickelten, **DO**= Drop outs/Studienabbrüche, **Ekz.**= Gesamtzahl Ekzempatient je Gruppe

### 2.1.3 Probandenkollektiv

Im Zeitraum zwischen 01. September 2003 und 31. Oktober 2005 wurden 7235 Säuglinge in den Abteilungen für Gynäkologie und Geburtshilfe des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf bzw. des Allgemeinen Krankenhauses Hamburg-Altona entbunden. Aus diesen Säuglingen rekrutierten wir das Probandenkollektiv. Das endgültige Studienkollektiv umfasste 108 Säuglinge, von denen 50 weiblich waren und 58 männlich. Das mittlere Geburtsgewicht der Neugeborenen betrug 3509 g (2500g- 4780g). 97 der Säuglinge wurden von ihren Müttern gestillt, 3 Säuglinge erhielten nicht hydrolysierte Milch, 8 Säuglinge wurden mit Teilhydrolysatmilch ernährt. In 20 Familien war mindestens einer der Eltern Raucher. Haustiere (z.B Hund, Katze, Meerschweinchen, Wellensittich) waren in 25 der 108 Familien vorhanden.

#### 2.1.3.1 Atopiescore

Wichtigstes Einschlusskriterium war der positive Atopiestatus der Mutter und/oder des Vaters der Probanden. Der Atopie – Score wurde wie folgt unterteilt:

**Tabelle 2.1**

<b>Score</b>	<b>Mutter</b>	<b>Vater</b>	<b>N =</b>
<b>3</b>	AE	A oder AE	12
<b>2</b>	A oder AE	AE  NA	31
<b>1</b>	A oder NA	A  AE	45 davon AE = 22
<b>0,5</b>	A	A	20

**Legende:** **AE**= Atopisches Ekzem, **A** = Atopiker, **NA**= nicht Atopiker, **N**= Anzahl der Probanden

## 2.2 Durchführung der Studie

### 2.2.1 Praktisches Vorgehen

Die erste Untersuchung der Säuglinge erfolgte innerhalb der ersten 7 Lebenstage, danach im Alter von 4, 8, 12, 16, 20, 24 Wochen sowie mit 9 und 12 Monaten. Insgesamt erfolgten somit 9 Visiten. Die Neugeborenen wurden nach dem Zufallsprinzip in drei Hautpflegegruppen eingeteilt. Die **Gruppe A** erhielt ein Hautpflegeprodukt mit Nachtkerzensamenöl-Zusatz (Lotion mit NK). Die **Gruppe B** erhielt eine Hautpfelegelotion ohne diesen Zusatz (Lotion ohne NK). Die Eltern wurden angehalten, ihre Säuglinge ab Geburt mindestens einmal täglich mit der Pfelegelotion einzucremen. Zusätzliche Pflegeprodukte sollten nicht angewendet werden. In der **Gruppe C** wurde kein Hautpflegeprodukt ausgegeben (keine Lotion). Dieses Kollektiv diente als Kontrollgruppe. Die Pfelegelotiones wurden in Einzeldosen zu je 200ml bei den Untersuchungsterminen verteilt, anonymisiert und nur mit einem Code versehen, so dass nicht ersichtlich war, ob das Produkt ohne oder mit Nachtkerzensamenöl vorlag.

Die Pfelegelotiones setzen sich wie folgt zusammen (INCI-Klassifikation) :

#### Zusammensetzung der Pfelegelotiones

Bestandteile	Lotion ohne NK (Gruppe B)	Lotion mit NK (Gruppe A)
Aqua	66,09 %	62,89%
Octyldodecanol	5,00	5,00
Magnesium Sulfat	<0,5	<0,5
Zitronensäure	<0,5	<0,5
Glyzerin	3,00	3,00
Paraffin	8,10	8,10
Butylhydroxytoluol	<0,5	<0,5
Phenoxyethanol	<0,5	
PEG-45/Dodecyl-Glykol Kopolymer	<1	<1
Methoxy PEG-22/Dodecyl-Glykol Kopolymer	<1	<1
Lanolin Alkohol	<0,5	<0,5
Natriumcitrat	<0,5	<0,5
Sorbitan Isoesterate+	1,00	1,00

<b>PEG-2 gehärtetes Rizinusöl + Ozokerit +gehärtetes Rizinusöl</b>		
<b>PEG-7 gehärtetes Rizinusöl</b>	2,00	2,00
<b>Nachtkerzenöl</b>	12,00	0,00
<b>Parfum</b>		<0,5
<b>Kaliumsalz der Sorbinsäure</b>	<0,5	<0,5

Die Untersuchungen fanden in einem hinsichtlich Umgebungstemperatur und Luftfeuchtigkeit geregeltem Raum statt (Umgebungstemperatur 21.6 +/- 1.5 °C, Luftfeuchtigkeit 46.4 +/- 7.4 %). Diese Daten wurden jeweils mit dem Vapometer erhoben (siehe Kapitel 2.3.3). Nur Messungen, die in dem beschriebenen Toleranzbereich lagen, wurden in die Auswertung aufgenommen. Bei jedem Untersuchungstermin wurden die Säuglinge gewogen und ihre Haut hinsichtlich Hauterkrankungen und Veränderungen der Hautbeschaffenheit untersucht. Es wurde auf Ekzemherde, trockene Haut, Milchschorf und seborrhoische Veränderungen geachtet. Die Corneometrie wurde an jeweils fünf verschiedenen Körperstellen der Säuglinge untersucht, nämlich Stirn, Wange, Oberarm, Oberschenkel und Rücken. Die Mikrotopographie-Untersuchungen wurden ausschließlich am Oberschenkel durchgeführt. 24 Stunden vor den Hauttestungen durften die Säuglinge nicht mehr gebadet werden, 12 Stunden vorher durften keine Hautpflegeprodukte angewendet werden.

Entwickelte sich während des Beobachtungszeitraumes ein Ekzem bei den Säuglingen, so wurde die Haut mit Hilfe des SCORAD-Scores (severity scoring of atopic dermatitis) beurteilt. Der 1993 von der *European Task Force on Atopic Dermatitis* entwickelte SCORAD erfasst den Zustand der Haut anhand dreier Kriterien (siehe Abb.1) :

- Ausdehnung des Ekzems
- Schweregrad
- visuelle Analogskala hinsichtlich Juckreiz/ Schlaflosigkeit

In einer multizentrischen epidemiologischen Studie von Schäfer (**Schäfer et al. 1997**) wurde der SCORAD-Score an Vorschulkindern validiert.

Patient: Name/Vorname	Geburtsdatum:	Besuchsdatum:
<b>Topische antiinflammatorische Therapie (Glucocorticoide, topische Immunmodulatoren, andere):</b>		
Wirkstoff (Handelsname, Konzentration)	Menge/Monat (g)	Anzahl der Exazerbationen/ Monat
Pflegeprodukt (Handelsname)	Menge/Monat (g)	
<b>Betroffene Körperoberfläche (in %)*</b>		
<b>A: Ausmaß</b> Bitte geben Sie die Summe der betroffenen Hautareale an		
<input style="width: 150px; height: 20px;" type="text"/>		
<b>B: Intensität</b>		
<input style="width: 150px; height: 20px;" type="text"/>		
<b>Bemessungswerte:</b> Angaben zur Intensität (typische Stellen)		
<b>Kriterien</b>	<b>Intensität</b>	<b>Kriterien</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Erythem</li> <li>• Ödem/Papelbildung</li> <li>• Nässen/Krustenbildung</li> </ul>	0 = keine    1 = leicht    2 = mäßig    3 = stark <input style="width: 40px; height: 20px;" type="text"/> <input style="width: 40px; height: 20px;" type="text"/> <input style="width: 40px; height: 20px;" type="text"/>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Exkoration</li> <li>• Lichenifikation</li> <li>• Trockenheit (die Hauttrockenheit wird an nicht betroffenen Stellen bewertet)</li> </ul> <input style="width: 40px; height: 20px;" type="text"/> <input style="width: 40px; height: 20px;" type="text"/> <input style="width: 40px; height: 20px;" type="text"/>
<b>C: Subjektive Symptome</b>		
Pruritus und Schlaflosigkeit	<input style="width: 40px; height: 20px;" type="text"/>	<b>SCORAD A/5 + 7B/2 + C =</b> <input style="width: 60px; height: 20px;" type="text"/>
<b>Visuelle Analogskala</b> (Durchschnitt für die letzten drei Tage oder Nächte)		
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pruritus (0–10)</li> <li>• Schlaflosigkeit (0–10)</li> </ul>		

**Abbildung 1:** Ekzem-Score (SCORAD) modifiziert nach European Task Force on Atopic Dermatitis 1993

Zahlen in Klammern für Kinder unter zwei Jahren. Quelle: Höger, Peter H., Kinderdermatologie, Schattauer Verlag Stuttgart, 2. Aufl. 2007

Bei einem SCORAD größer als 0 lag ein Ekzem vor und die Säuglinge wurden nicht weiter hinsichtlich Hautfunktionsparameter und Pflegeverhalten beobachtet. Sie erhielten eine an das Ekzemstadium angepasste Therapie (Höger, 2001).

Der Ablauf der Untersuchungstermine gestaltete sich wie folgt:

- Begutachtung der Haut des entkleideten Säuglings
- Messung der Hautfeuchtigkeit an den 5 Hautarealen mit dem Corneometer
- Messung des transepidermalen Wasserverlustes mit dem Vapometer sowie Bestimmung von Luftfeuchtigkeit und Raumtemperatur
- Bestimmung der Mikrotopographie mittels Silikonabdruckes vom Oberschenkel
- Wiegen des Säuglings
- Wiegen der Pflegelotiones zur Ermittlung des tatsächlichen Verbrauches

Befragung der Eltern nach :

- Erkrankungen der Säuglinge seit dem letzten Untersuchungstermin
- Auffälligkeiten an der Haut
- Hautpflegeverhalten
- Ernährung
- Rauchgewohnheiten in der Familie
- Haustieren

## 2.3 Geräte und Messmethoden

### 2.3.1 Corneometrie

Mit Hilfe eines Corneometers (CM 820, Firma Courage und Khazaka Electronic GmbH, Köln, Germany) wurde der Feuchtigkeitsgehalt des Stratum corneum bestimmt. Diese Mess-Methode erlaubt die Beschreibung des Hydratationszustandes der Hautoberfläche und die Beurteilung der Effektivität rehydrierender Pflegelotiones im Verlauf einer Behandlung (**Triebkorn et al. 1983; Agner und Serup 1989; Blichmann und Serup 1988; Loden und Lindberg 1991; Seidenari und Giusti 1995**). Das Corneometer misst die unterschiedlichen Dielektrizitätskonstanten von Wasser und anderen Stoffen. Ein Mess-Sonde wird auf die ausgewählten Hautareale des Neugeborenen aufgelegt und mißt je nach Hydratationszustand der Haut unterschiedliche

Kapazitätsänderungen. Diese werden von der Geräteelektronik erfasst und zur Anzeige gebracht. Die Kapazität der Haut setzt sich aus drei verschiedenen Effekten zusammen:

- elektrische Leitung durch Elektronen und Elektronenlücken
- elektrische Leitung durch große Ionen (größer als Protonen)
- elektrische Leitung durch Protonen entlang der H-Bindungen der Wassermoleküle

Befindet sich die Haut in einem guten physiologischen Zustand, so überwiegt der letztgenannte Effekt, da der Wassergehalt des Stratum corneum in diesem Falle ca. 10% beträgt. Ist die Haut sehr trocken, so wird angenommen, dass die elektrische Leitung durch Elektronen und Elektronenlücken in den Vordergrund tritt (**Leveque et al. 1979; Salter 1981**). Die elektrische Leitung durch große Ionen hat nur Bedeutung, wenn die elektrische Feldstimulation im MHz-Bereich erfolgt. Das ist bei dem Corneometer CM 820 nicht der Fall.

Mit dem Corneometer kann der Feuchtigkeitsgehalt der Haut durch die beschriebenen Zusammenhänge bis zu einer Tiefe von 60 – 100 µm ermittelt werden (**Blichmann und Serup 1988**).

Das Corneometer besteht aus einem Pultgehäuse und einer 15 cm langen Mess-Sonde, die über ein Kabel mit dem Gehäuse verbunden ist. Am Ende der Mess-Sonde befindet sich ein quadratisch ausgebildeter Mess-Sensor, 7x7 mm groß, der mit Spezialglas beschichtet ist. Dieser Sensor ist axial beweglich und hat einen Hub von 3 mm, was einen reproduzierbaren Auflagedruck auf die Haut von ca. 3,5 N sicherstellt (Courage und Khazaka Electronic GmbH 1997). Der Sensor wird plan auf die jeweilig zu messende Hautfläche aufgedrückt, bis ein Signal ertönt. Auf dem im Pultgehäuse befindlichen Anzeigefeld wird der Messwert dann als maximal dreistellige Zahl dargestellt. Die Ergebnisse werden in relativen Corneometer-Einheiten von 0 (maximale Trockenheit) bis 150 (maximale Feuchtigkeit) dokumentiert. Die Angabe von absoluten Corneometer-Werten für bestimmte Hautregionen ist nicht sinnvoll, da es starke alters- und geschlechtsabhängige Schwankungen der Hydratation des Stratum corneum gibt. Einen großen Stellenwert nimmt die Corneometer-Messmethode bei der Verlaufsbeobachtung von Behandlungen des Stratum corneum mit rehydrierenden Externa ein.

Wir führten die Messung bei jedem Untersuchungstermin an einem konstanten Hautareal an Stirn, Wange, Oberarm, Oberschenkel und Rücken durch. Bei der Untersuchung war auf ein planes Aufliegen der Mess-Sonde auf dem Hautareal zu achten. Die Messungen durften nicht in zu kurzen Zeitabständen hintereinander erfolgen, da sonst ein Okklusionseffekt, der die Messwerte stark beeinflusst, auftritt.

### 2.3.2 Mikrotopographie

Die Hautoberfläche ist gekennzeichnet durch feine Furchen und Erhabenheiten im Hautniveau. Diese Struktur der Haut lässt sich objektiv durch das Verfahren der Mikrotopographie reproduzieren. Mittels eines Negativabdruckes der Haut kann man die physiologischen Unebenheiten im Hautniveau zur Darstellung bringen. So lässt sich ein Anstieg oder Abfall der Hautrauhigkeit sowie die Wirkung rehydrierender Pflegelotiones auf die Hautoberfläche überprüfen **(Murphy et al. 1991)**.

Mit einem rasch polymerisierenden Silikongummi (Xanthopren VL, Bayer Dental, Germany), wie es zum Beispiel in der Zahnmedizin für Zahnabdrücke Anwendung findet, werden diese Hautnegativabdrücke angefertigt. Man erhält so Replika der Haut, die sich weniger als 1 µm von dem untersuchten Hautareal unterscheiden. Das praktische Vorgehen sah wie folgt aus: Die flüssige Silikonmasse wurde mit einem speziell dafür vorgesehenem Härter angerührt, dann auf einen 2 x 2 cm großen Bereich an der Oberschenkelaußenseite des Säuglings aufgetragen. Nach etwa 5 min. Aushärtezeit konnten die Replika schmerzfrei abgelöst werden. Die Silikonabdrücke wurden mit dem Life Science PRIMOS compact System (Firma GF Messtechnik) vermessen. Dieses optische 3D Haut- und Replikamessgerät arbeitet mit der digitalen Streifenprojektionstechnik. Auf die Replika wird ein digitales, paralleles Streifenmuster projiziert und mittels einer Aufnahmeoptik auf dem Chip einer Aufnahmekamera abgebildet. Minimale Auslenkungen der parallelen Projektionsstreifen, hervorgerufen durch Höhenunterschiede auf den Replika, sorgen für einen 3D Effekt. Diese Auslenkungen lassen sich geometrisch abmessen und analysieren. Sie stellen ein qualitatives und quantitatives Maß für

das Hautprofil dar. Folgende nach Din und ISO-Norm standardisierte Parameter können so bestimmt werden:

- arithmetische Mittenrauhwert **Ra**
- quadratische Mittenrauhwert **Rq**
- quadratische Mittenrauhwert auf die Fläche bezogen **Sq**
- gemittelte Rauhtiefe **Rz**
- normierte Riefenzahl **Nr**
- Wellentiefe **Wt**

**Ra** ist per Definitionem das arithmetische Mittel der Profilabweichungen des gefilterten Rauheitsprofils von der mittleren Linie innerhalb der Messstrecke „lm“.

**Rq** ist der quadratische Mittenrauhwert der gefilterten Rauheitsprofilabweichungen innerhalb der Messstrecke „lm“, **Sq** ist der quadratische Mittenrauhwert der gefilterten Rauheitsprofilabweichungen auf die Fläche bezogen. **Rz** ist das arithmetische Mittel aus den Einzelrauhtiefen „Zi“ von fünf aufeinanderfolgenden und gleichlangen Einzelmessstrecken. **Nr** gibt die Anzahl der Profilsitzen auf 10mm Bezugslänge an. Der Abstand zwischen dem höchsten und dem tiefsten Punkt des ausgerichteten Welligkeitsprofils innerhalb der Messstrecke „lm“ wird durch die Welltiefe **Wt** angegeben (**Hoppe 1979**). In dieser Studie untersuchten wir den Parameter **Sq** wie dargestellt in Tabelle 3-18 und Graphik 3-8 ( Seite 42-43).

Im Besonderen ist es möglich, mit dem *PRIMOS Compact System* vergleichende Messungen an einem behandelten Hautareal vorzunehmen. Unregelmäßigkeiten wie eine minimal abweichende Lokalisation des untersuchten Hautareals vom zuvor untersuchten Hautbezirk oder durch Bewegung der Neugeborenen hervorgerufenen Artefakte werden durch die Software ausgeglichen. Dadurch sind auch zeitlich versetzte Messungen sehr gut vergleichbar.

### 2.3.3 Statistik

Die in die Auswertung aufgenommenen Daten wurden in Microsoft Excel tabellarisch gesammelt und mit dem Statistikprogramm SAS 9.1 ausgewertet. Die Kollektivbeschreibung der Probanden wurde deskriptiv tabellarisiert. Die stetigen Hautfunktionsparameter (Corneometer und Mikrotopographie) wurden in

Tabellen dargestellt, die Zeilen- oder Spaltensummen mit der jeweiligen Gesamtzahl der Probanden enthalten. Für diese metrisch skalierten Variablen Corneometer und Mikrotopographie sind außerdem das arithmetische Mittel angegeben, der Median, die Standardabweichung, sowie Minimum und Maximum der jeweilig erhobenen Daten. Zusätzlich ist in einigen Tabellen der Variationskoeffizient CV dargestellt, der einen Vergleich der Variabilität von Verteilungen ermöglicht, und der Interquartilsabstand IQR, der zur Beschreibung der Streuung von Daten verwendet wird. Er ist definiert als Abstand zwischen dem ersten und dritten Quartil und enthält genau 50% der Daten innerhalb der Verteilung.

Die Tabellen enthalten eine Spalte „missing“, wenn Daten zu einem bestimmten Beobachtungszeitpunkt fehlen (z.B. durch Nichterscheinen eines Probanden zu einem bestimmten Untersuchungszeitpunkt).

Wir untersuchten ob es zwischen den Hautpflegegruppen A (Lotion mit Nachtkerzensamenöl), B (Lotion ohne Nachtkerzensamenöl) und der Kontrollgruppe signifikante Unterschiede bezüglich der Messergebnisse gab. Die Daten wurden auf ihre Signifikanz  $\alpha \leq 0,05$  hin geprüft.

Um herauszufinden, ob eine der Variablen :

- Hautpflegegruppe
- Baselinedaten Corneometrie
- Baselinedaten der 2. Mikrotopographie-Messung
- Rauchverhalten der Eltern
- Stillen
- Atopisches Ekzem bei den Eltern
- Geburtsgewicht
- Vorhandensein von Haustieren

einen Einfluss auf das Auftreten und die Entwicklung eines Ekzems hat, analysierten wir die Daten mit Hilfe einer Logistischen Regressionsanalyse. Wir entschieden uns für dieses Modell, weil es sich bei der abhängigen Variablen  $Y = \text{SCORAD}$  ist größer als 0, die das Auftreten eines Ekzems beschreibt, um eine binäre Variable handelt. Das heißt, es kommen zwei Möglichkeiten in Frage:  $Y=0$  für Probanden, die kein Ekzem entwickeln und  $Y=1$  für alle Probanden mit einem  $\text{SCORAD} > 0$ . Die Antwortwahrscheinlichkeit war gegeben durch:  $p =$

$P(Y=1|X)$ . Das logistische lineare Modell hat die Form:  $\text{logit}(p) = \log(p/(1-p)) = \alpha + \beta'X$ , wobei  $\alpha$  der Intercept Parameter und  $\beta$  der Vektor des Slope Parameters ist. Schrittweise wurde eine logistische Regression berechnet mit dem Ziel, die Variable, die das beste Modell liefert, herauszufinden. Je nachdem, wie die Einflussvariablen skaliert waren, wurden der Likelihood-Ratio-Test (**Blume 2002**) und/oder der Hosmer-Lemeshow Goodness-of-Fit Test zur Prüfung der Güte des Modells herangezogen (**Hosmer et al. 1997**).

Desweiteren wurden die Daten mit varianzanalytischen Verfahren untersucht. Diese Verfahren berücksichtigen die wiederholten Messungen pro Beobachtungszeitpunkt und unterschiedlicher Meßlokalisation.

Mit Hilfe einer Survivalanalyse wurde der Zeitpunkt des Auftretens eines Ekzems hinsichtlich der unterschiedlichen Hautpflegegruppen untersucht. Eine Survivalanalyse berücksichtigt die Tatsache, dass bei einigen Probanden ein Ekzem auch noch nach dem Beobachtungszeitpunkt aufgetreten sein kann. Die Homogenität der unterschiedlichen Survivalkurven wurde mit den Log-Rank-, Wilcoxon-, bzw. dem 2Log(LR)-Test überprüft, je nachdem welcher Test besser geeignet war. Die Tests vergleichen die Anzahl erwarteter und beobachteter Ereignisse zu den jeweiligen Untersuchungszeitpunkten miteinander. Der Log-Rank-Test gewichtet alle Ereignisse gleich, wohingegen der Wilcoxon-Test die früheren Ereignisse stärker berücksichtigt.

Für die qualitativen Merkmale wie Rauchen in der Familie oder das Vorhandensein von Haustieren, Mikrotopographie, Nahrung und Atopierisiko wurden zweidimensionale Häufigkeitsauszählungen durchgeführt und mit dem Chi-Quadrat-Test auf ihre Unabhängigkeit überprüft. Der Chi-Quadrat-Test dient der Prüfung der Unabhängigkeit mehrerer qualitativer Merkmale.

Für die quantitativen Merkmale erstellten wir univariate Statistiken. Zum Vergleich der Gruppenmittelwerte wurde dann entweder ein parametrischer Test (ANOVA) oder ein nichtparametrischer Test (eine Modifikation des Kruskal-Wallis-Tests, der die zur einfachen Varianzanalyse analogen Hypothesen prüft) herangezogen.

### 3 Ergebnisse

#### 3.1 Studienziele

Das *primäre Studienziel* war die Frage, ob funktionelle Hautparameter bei Säuglingen mit positiver atopischer Familienanamnese als prädiktiver Wert für die Manifestation eines Ekzems festgelegt werden können. Bis zu 80% der Fälle von Atopischem Ekzem manifestieren sich im 1. Lebensjahr. Ein SCORAD größer 0 war die Variable, die das primäre Studienziel, das Auftreten eines Ekzems, beschreibt. Wir untersuchten, ob ein Zusammenhang zwischen den Variablen

- Hautpflegeverhalten
- Rauchverhalten der Eltern
- Stillen
- Atopisches Ekzem bei den Eltern
- Geburtsgewicht
- Vorhandensein von Haustieren

und dem Auftreten eines Eczema infantum besteht.

Das *sekundäre Studienziel* bestand darin, zu untersuchen, ob Unterschiede hinsichtlich der Häufigkeit des Auftretens eines Ekzems im Vergleich der einzelnen Untersuchungsgruppen festzustellen sind. Die Probanden wurden in die Hautpflegegruppen A (Lotion mit Nachtkerzenöl), B (Lotion ohne Nachtkerzenöl), C (Kontrollgruppe ohne Lotion) randomisiert. Die Randomisation von A und B erfolgte im doppelblinden Ansatz.

#### 3.2 Deskriptive Statistik

Die 108 Probanden verteilten sich auf die Gruppen A-C wie folgt:

**Tabelle 3-1: Häufigkeitsverteilung der Hautpflegegruppen**

<b>A</b>		<b>B</b>		<b>C</b>		<b>Insgesamt</b>	
N	%	N	%	N	%	N	%
44	40,7	31	28,7	33	30,6	108	100

Für die **Tabellen 3-1 – 3-8** gilt: **A** = Pflegelotion mit Nachtkerzenöl, **B** = Pflegelotion ohne Nachtkerzenöl, **C** = Kontrollgruppe ohne Pflegelotion, **N**= Anzahl der Probanden

In die Auswertung wurden 9 Messzeitpunkte der jeweils 108 Probanden aufgenommen.

**Tabelle 3-2: Häufigkeitsverteilung der Variablen Atopie-Risikogruppe**

	<b>A</b>		<b>B</b>		<b>C</b>		<b>Insgesamt</b>	
	N	%	N	%	N	%	N	%
<b>Risikogruppe</b>								
<b>Score 3</b>	5	11,4	5	16,1	2	6,1	12	11,1
<b>Score 2</b>	10	22,7	9	29,0	12	36,4	31	28,7
<b>Score 1</b>	20	45,5	10	32,3	15	45,5	45	41,7
<b>Score 0,5</b>	9	20,5	7	22,6	4	12,1	20	18,5
<b>All</b>	44	40,7	31	28,7	33	30,6	108	100

Vergleich der Behandlungsgruppen A,B und C: globaler p-Wert ( $p=0,5823$ )

**Atopie-Score 3**= beide Eltern atopisch und beide bzw. nur Mutter Ekzem **Atopie-Score 2**= beide atopisch und Vater Ekzem bzw. nur Mutter Ekzem, **Atopie-Score 1**= beide atopisch bzw. nur Vater Ekzem, **Atopie-Score 0,5**= nur ein Elternteil atopisch, zu Atopie-Score siehe auch Kap. 2.1.2. Der **mittlere Atopie-Score der Gruppe A** beträgt: 1,4, der **mittlere Atopie-Score der Gruppe B** beträgt 1,5, und der **mittlere Score der Gruppe C** beträgt ebenfalls 1,4.

**Tabelle 3-3: Häufigkeitsverteilung der Variablen Rauchverhalten**

	<b>A</b>		<b>B</b>		<b>C</b>		<b>Insgesamt</b>	
	N	%	N	%	N	%	N	%
<b>Raucher</b>								
<b>Ja</b>	12	27,3	5	16,1	3	9,1	20	18,5
<b>Nein</b>	31	70,5	26	83,9	30	90,9	87	80,6
<b>Missing</b>	1	2,3	0		0		1	0,9
<b>All</b>	44	40,7	31	28,7	33	30,6	108	100

( $p=0,1034$ )

Es besteht keine Signifikanz zwischen den einzelnen Behandlungsgruppen A,B und C bezüglich der Häufigkeitsverteilung der Variablen Rauchverhalten.

**Tabelle 3-4: Häufigkeitsverteilung der Variablen „Vorhandensein von Haustieren“**

	A		B		C		Insgesamt	
	N	%	N	%	N	%	N	%
<b>Haustiere</b>								
<b>Ja</b>	14	31,8	6	19,4	5	15,2	25	23,1
<b>Nein</b>	30	68,2	25	80,6	28	84,8	83	76,9
<b>All</b>	44	40,7	31	28,7	33	30,6	108	100

Vergleich der Behandlungsgruppen A,B und C: globaler p-Wert ( $p=0,1924$ )

Legende siehe Tab.3-1

Es besteht keine statistische Signifikanz bezüglich des Vorhandenseins von Haustieren zwischen den Behandlungsgruppen A,B und C.

In den Familien kamen als Haustiere vorwiegend Hunde, Katzen und kleine Nagetiere vor. Alle Haustiere waren schon vor Geburt der Säuglinge im Haushalt vorhanden.

**Tabelle 3-5: Häufigkeitsverteilung der Variablen Nahrung**

	A		B		C		Insgesamt	
	N	%	N	%	N	%	N	%
<b>Nahrung</b>								
<b>Muttermilch</b>	40	90,9	30	96,8	30	90,9	100	92,6
<b>p.h.F. Milch</b>	4	9,1	1	3,2	2	6,1	7	6,5
<b>n.h.F. Milch</b>					1	3,0	1	0,9
<b>All</b>	44	40,7	31	28,7	33	30,6	108	100

Vergleich der Behandlungsgruppen A,B und C: globaler p-Wert ( $p=0,6167$ )

**p.h.F. Milch (partiell hydrolysierte Formula)** = Teilhydrolysatmilch, **n.h.F. Milch (nicht hydrolysierte Formula)** = nicht hydrolysierte Kuhmilch

Es besteht keine statistische Signifikanz bezüglich der Häufigkeitsverteilung der Variablen Nahrung zwischen den einzelnen Behandlungsgruppen.

Alle errechneten p- Werte liegen über 0,05 ( $p > 0,05$ ). Daraus folgt, dass zwischen den Hautpflegegruppen A,B und C bezüglich der untersuchten Variablen keine statistische Signifikanz besteht.

**Tabelle 3- 6 Umgebungsbedingungen: Raumtemperatur und Luftfeuchtigkeit**

Temperatur [ Grad Celsius]									
	N	Mis	Mean	STD	CV	Min.	Max.	Median	IQR
<b>A</b>	27	17	22,3	2,0	9,0	19,0	25,0	22,0	4,0
<b>B</b>	17	14	21,9	1,3	6,0	20,0	24,0	22,0	2,0
<b>C</b>	19	14	22,4	1,8	8,2	18,0	26,0	22,0	3,0
Luftfeuchtigkeit [%]									
<b>A</b>	44	0	52,4	11,9	22,7	28,0	78,0	52,5	19,0
<b>B</b>	28	3	56,0	13,6	24,3	28,0	83,0	56,0	15,5
<b>C</b>	33	0	49,4	12,8	25,9	31,0	81,0	46,0	16,0

Vergleich der Behandlungsgruppen A,B und C: globaler p-Wert Temperatur: ( $p= 0,6231$ ), globaler p-Wert Luftfeuchtigkeit: ( $p= 0,1269$ )

**Legende Tabelle 3-6 – 3-8:** **A**= Lotion mit Nachtkerzenöl, **B**= Lotion ohne Nachtkerzenöl, **C**= Kontrollgruppe, **N**= Anzahl der Probanden, **Mis**= Anzahl der fehlenden Probanden, **Mean**= Mittelwert, **STD**= Standardabweichung, **CV**= Coefficient of Variation (Variationskoeffizient= zum Vergleich der Variabilität von Verteilungen), **Min.**= Minimum, **Max.**= Maximum, **Median**= derjenige Wert, der eine Verteilung in zwei gleich große Hälften teilt, so dass jeder Teil 50% enthält, **IQR**= Interquartile range (Interquartilsabstand)

Die Umgebungsbedingungen waren hinsichtlich Raumtemperatur und Luftfeuchtigkeit in allen Gruppen gleich.

**Tabelle 3- 7: Körpergewicht [kg]**

	N	Mis	Mean	STD	CV	Min.	Max.	Median	IQR
<b>A</b>	44	0	3,6	0,5	12,8	2,6	4,8	3,6	0,6
<b>B</b>	31	0	3,4	0,5	13,6	2,5	4,2	3,4	0,6
<b>C</b>	33	0	3,6	0,4	12,0	2,7	4,5	3,6	0,6

Vergleich der Behandlungsgruppen A,B und C: globaler p-Wert ( $p=0,1220$ )

Die Säuglinge der 3 Untersuchungsgruppen unterschieden sich nicht hinsichtlich des Körpergewichtes.

### 3.3 Tabellarische Auswertung der Corneometer- Daten in Bezug auf die unterschiedlichen Hautpflegegruppen und Meßlokalisationen

**Tabelle 3-8 Anzahl der Untersuchten Probanden (Corneometrie)**

	1	2	3	4	5	6	7	8	9
<b>Stirn</b>	107	108	108	104	101	94	87	81	69
<b>Wange</b>	108	108	108	105	101	95	89	81	74
<b>Oberarm</b>	108	107	108	105	101	95	89	81	74
<b>Oberschenkel</b>	108	108	108	105	101	95	89	81	74
<b>Rücken</b>	108	108	108	105	101	95	89	81	74

Zum Untersuchungszeitpunkt **4** hatten bereits 3 Probanden ein Ekzem entwickelt und damit ihren Studienendpunkt erreicht. Zum Untersuchungszeitpunkt **5** waren es insgesamt 7 Probanden, die ein Ekzem entwickelt hatten. Beim Zeitpunkt **6** hatten 12 Probanden ein Ekzem, zum Zeitpunkt **7** waren es 16 Probanden mit Ekzem, 3 Probanden erschienen nicht. Bei der Visite **8** hatten 21 Probanden des Studienkollektives ein Ekzem entwickelt, bei der letzten Visite waren es insgesamt 27 Probanden mit einem Ekzem, weitere 7 Probanden erschienen nicht zum letzten Untersuchungszeitpunkt ohne Angabe von Gründen.

Die abnehmende Anzahl der auswertbaren Daten der Corneometrie-Messung ist somit hauptsächlich darauf zurückzuführen, dass die Probanden im Verlauf der Studie ihren Studienendpunkt durch das Auftreten eines Ekzems erreichten und für weitere Messungen nicht mehr zur Verfügung standen.

Tabelle 3-9: Corneometer-Daten

Corneometrie Stirn									
	N	Mis	Mean	STD	CV	Min.	Max.	Median	IQR
<b>A</b>	44	0	50,3	14,4	28,5	15,0	76,0	49,5	18,0
<b>B</b>	31	0	51,5	18,3	35,5	15,0	86,0	51,0	18,0
<b>C</b>	33	0	47,4	14,7	31,1	15,0	81,0	50,0	19,0
Corneometrie Wange									
<b>A</b>	44	0	51,5	14,7	28,5	23,0	80,0	51,5	20,0
<b>B</b>	31	0	53,7	15,2	28,3	24,0	97,0	53,0	17,0
<b>C</b>	33	0	49,4	14,6	29,6	17,0	80,0	53,0	15,0
Corneometrie Oberarm									
<b>A</b>	43	1	51,2	12,6	24,5	24,0	82,0	52,0	21,0
<b>B</b>	31	0	54,8	12,3	22,4	22,0	76,0	54,0	16,0
<b>C</b>	33	0	48,0	12,2	25,4	19,5	65,0	48,0	21,0
Corneometrie Oberschenkel									
<b>A</b>	44	0	46,7	11,3	24,3	24,0	77,0	43,4	15,5
<b>B</b>	31	0	49,4	11,6	23,5	28,0	68,0	48,0	17,0
<b>C</b>	33	0	47,3	11,2	23,7	25,0	69,0	48,0	11,0
Corneometrie Rücken									
<b>A</b>	44	0	61,2	12,4	20,3	37,5	93,0	59,5	15,0
<b>B</b>	31	0	66,2	12,0	18,2	47,0	90,0	67,0	15,0
<b>C</b>	33	0	60,6	8,6	14,2	35,0	76,0	59,0	11,0

Statistische Auswertung von Differenzen zwischen den Hautpflegegruppen A, B und C mit parametrischen (ANOVA) und non-parametrischen Tests: **Stirn**: ( $p$ -Wert= 0,5449), **Wange**: ( $p$ -Wert= 0,5018), **Oberarm**: ( $p$ -Wert= 0,0950), **Oberschenkel**: ( $p$ -Wert= 0,5874), **Rücken**: ( $p$ -Wert= 0,0926). Damit finden sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Untersuchungsgruppen.

### 3.4 Logistische Regressionsanalyse zu Einflußfaktoren auf die Manifestation eines Atopische Ekzems

Mit Hilfe einer Logistischen Regression untersuchten wir, ob ein Einfluss zwischen den unter 3.1 genannten Variablen und dem Auftreten eines Ekzems

bestand. Die logistische Regressionsanalyse zeigte, dass keine der Variablen in Zusammenhang mit der Entwicklung eines Ekzems gebracht werden konnte.

### 3.4.1 Probanden mit Atopischem Ekzem und ihrem tatsächlichen SCORAD

In der Tabelle 3-9 sind die Probanden mit Atopischem Ekzem anhand ihres SCORAD-Scores aufgeführt.

**Tabelle 3-10 : SCORAD bei Probanden, die ein Ekzem entwickelten**

<b>Proband Nr.</b>	<b>4</b>	<b>11</b>	<b>14</b>	<b>20</b>	<b>26</b>	<b>29</b>	<b>30</b>	<b>36</b>	<b>41</b>	<b>44</b>	<b>45</b>
<b>SCORAD</b>	20,5	16	18	57,5	12,5	35,6	8	26	8	5,5	1,6

<b>Proband Nr.</b>	<b>48</b>	<b>52</b>	<b>56</b>	<b>82</b>	<b>84</b>	<b>88</b>	<b>95</b>	<b>108</b>	<b>112</b>	<b>113</b>	<b>114</b>
<b>SCORAD</b>	34,5	7,5	31	10	12	29	31,5	16	30	48	15

<b>Proband Nr.</b>	<b>121</b>	<b>123</b>	<b>126</b>	<b>132</b>	<b>156</b>
<b>SCORAD</b>	34,5	47,5	12,5	35	18

Der gemessene SCORAD-Range lag bei SCORAD =1,6 bis maximal SCORAD = 57,5. Bei 5 der insgesamt 27 Probanden (18,5%) mit Ekzem war der SCORAD < 10, alle anderen Probanden hatten höhere SCORAD-Werte.

### 3.5 Survivalanalyse hinsichtlich des Auftretens eines Ekzems im Stadienverlauf

Die Überlebensdaueranalyse wurde durchgeführt, um die Manifestationshäufigkeit eines Ekzems im Stadienverlauf hinsichtlich der drei Hautpflegegruppen zu vergleichen. Es besteht die Möglichkeit, dass bei einigen Probanden ein Ekzem nach Beendigung der Studie auftritt. Diese Fälle nennt man zensiert. Eine Survivalanalyse berücksichtigt eben diese Fälle. Die Ergebnisse der Survivalanalyse wurden graphisch dargestellt. Zur vereinfachten graphischen Darstellung wurden die einzelnen Punkte der jeweiligen

Survivalkurven linear miteinander verbunden. Es wurden die Werte der Survivalfunktion **S(t)** (Wahrscheinlichkeit, dass bis zum Zeitpunkt t das Ereignis (SCORAD>0) noch nicht eingetreten ist) und der Hazardrate **h(t)** (Wahrscheinlichkeit des Eintretens des Ereignisses (SCORAD>0) zu einem bestimmten Zeitpunkt) verwendet. Die Survivalkurven wurden mittels Log-Rank-Test, Wilcoxon-Test und -2Log(LR)-Test untersucht.

### Probandennummern mit SCORAD>0 nach Hautpflegegruppen und Beobachtungszeitpunkt/bzw. Alter

Tabelle 3-11:

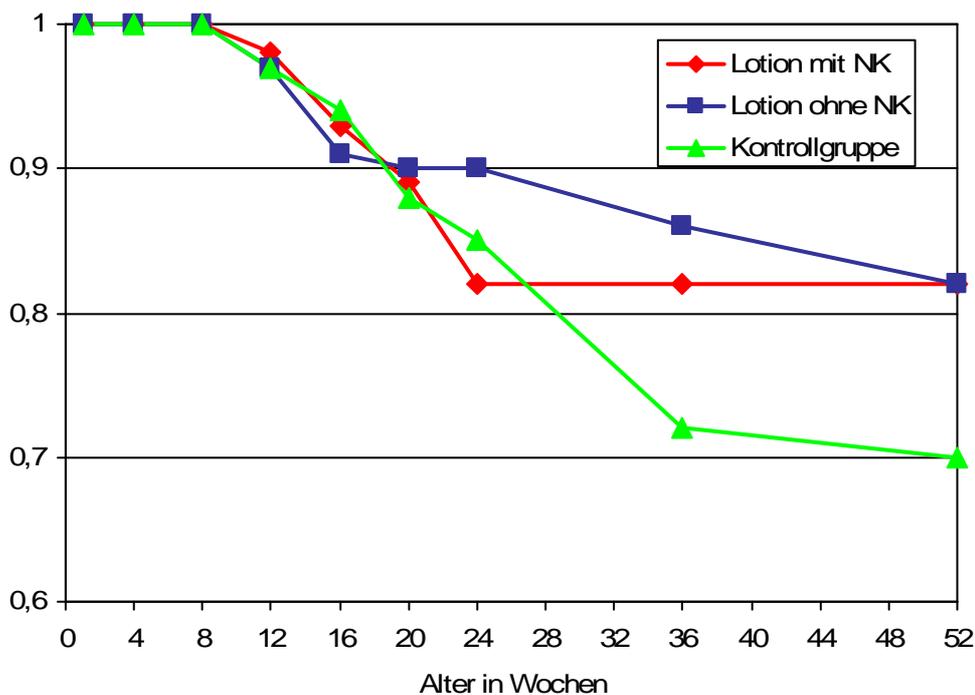
	A	B	C
Alter in Monaten/bzw. Wochen	Pflegelotion mit Nachtkerzen-samenöl	Pflegelotion ohne Nachtkerzen-samenöl	Kontrollgruppe
1 Wo	-	-	-
4 Wo	-	-	-
8 Wo	132	20	14
12 Wo	45, 26	52	108
16 Wo	4, 112	121	44, 113
20 Wo	11, 29, 114	-	126
6 Mo	-	56	30, 84, 88, 156
9 Mo	-	48	123
12 Mo	41, 95	82, 36	-

**Legende 3-10:** **Wo**= Wochen, **Mo**= Monate, **Zahlen**= Nr. der Probanden

Insgesamt entwickelten 27 der 108 Probanden während des Beobachtungszeitraumes ein Atopisches Ekzem (25 %). Von den 44 Probanden der Hautpflegegruppe A mit Nachtkerzenöl-Zusatz entwickelten 10 Probanden ein Ekzem (22,7 %). In der Gruppe B trat ein Ekzem bei 7 der 31 Säuglinge (22,6 %) auf. In der Kontrollgruppe ohne regelmäßige Hautpflege kam es bei 10 der 33 Säuglinge (30,3 %) zu einem Ekzem.

### Graphik 3-1: Survivalanalyse stratifiziert nach Behandlungsgruppen

Wahrscheinlichkeit  $S(t)$



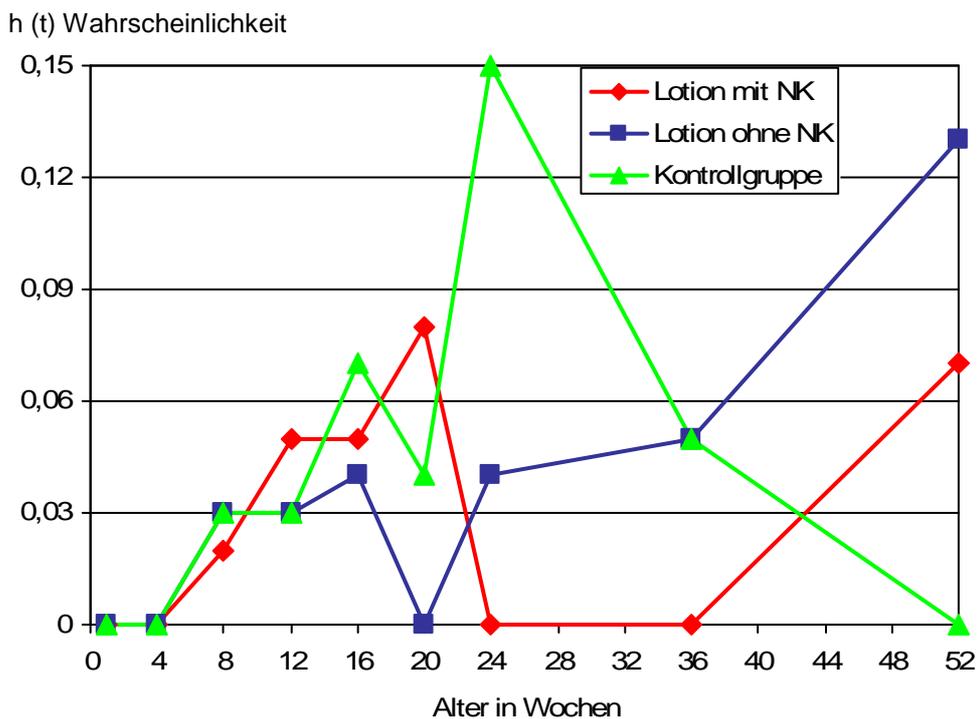
Legende: **Lotion mit NK (Gruppe A)**= Lotion mit Nachtkerzensenöl, **Lotion ohne NK (Gruppe B)**= Lotion ohne Nachtkerzensenöl, **Kontrollgruppe (Gruppe C)**= ohne Lotion

Die Survivalkurve  $S(t)$  beschreibt die Wahrscheinlichkeit, dass das Ereignis  $SCORAD > 0$  bis zu einem bestimmten Zeitpunkt (Alter in Wochen) noch nicht eingetreten ist. Ein Proband aus Gruppe A und B hat jeweils eine Wahrscheinlichkeit von 82%, im Alter von 52 Wochen kein Ekzem zu entwickeln. Für einen Probanden der Kontrollgruppe beträgt die Wahrscheinlichkeit 70%.

Da der p-Wert größer als 0.5000 ist, konnte die Hypothese der Homogenität der drei Hautpflegegruppen nicht abgelehnt werden. Damit besteht kein signifikanter Unterschied zwischen den einzelnen Behandlungsgruppen. Allerdings kann das Nicht-Erreichen des Signifikanzniveaus möglicherweise auf die studienimmanente Abnahme der Fallzahl insbesondere in der zweiten Studiehälfte zurückzuführen sein. Daher wäre mit einer größeren Fallzahl unter Umständen ein signifikanter Unterschied zu zeigen gewesen.

### Graphik 3-2: Hazardrate stratifiziert nach Behandlungsgruppen

Die Hazardrate  $h(t)$  beschreibt die Wahrscheinlichkeit, dass ein Ereignis zu einem bestimmten Zeitpunkt eintritt.



Legende: **Lotion mit NK (Gruppe A)**= Lotion mit Nachtkerzensamenöl, **Lotion ohne NK (Gruppe B)**= Lotion ohne Nachtkerzensamenöl, **Kontrollgruppe (Gruppe C)**= ohne Lotion

Die Kurven der einzelnen Untersuchungsgruppen kreuzen sich in dieser Graphik mehrfach. Das deutet darauf hin, dass keine Signifikanz zwischen den Gruppen besteht.

## 3.6 Auswertung der Corneometer-Daten

### 3.6.1 Analyse der stetigen Daten

Die Analyse der stetigen Daten ergab keinen signifikanten Unterschied zwischen den einzelnen Vergleichsgruppen.

Für jedes Körperteil (Stirn/Wange/Oberarm/Oberschenkel/Rücken) wurden die Daten einzeln mit einem Modell, das die unterschiedlichen Untersuchungszeitpunkte berücksichtigt, berechnet.

Es wurde zusätzlich geprüft, ob eine gesamte Gruppenkurve anders als die der Vergleichsgruppe ist. Der p-Wert „Gruppenunterschied“ am Ende jeder Tabelle stellt den globale p-Wert dar.

Die Gruppenunterschiede zu den einzelnen Zeitpunkten sind dann nach dem Diagramm festgehalten und basieren auf einem adjustierten p-Wert. Der adjustierte p-Wert ist definiert als das niedrigste Signifikanzniveau, auf dem eine Nullhypothese durch die Multiplen Testprozeduren noch abgelehnt werden kann. Die statistische Auswertungsmethode der Corneometer-Daten nennt man induktive oder schließende Statistik, weil von den Daten einer Stichprobe auf die Grundgesamtheit geschlossen wird.

Für die folgenden **Tabellen 3-12 – 3- 16 und 3- 18** gilt jeweils:

**N**= Anzahl der Probanden, **Mis**= Anzahl der fehlenden Probanden, **Mean**= Mittelwert, **STD**= Standardabweichung, **CV**= Coefficient of Variation **Min.**= Minimum, **Max.**= Maximum, **Median**= derjenige Wert, der eine Verteilung in zwei gleich große Hälften teilt, so dass jeder Teil 50% der Verteilung enthält, **IQR**= Interquartilsabstand,

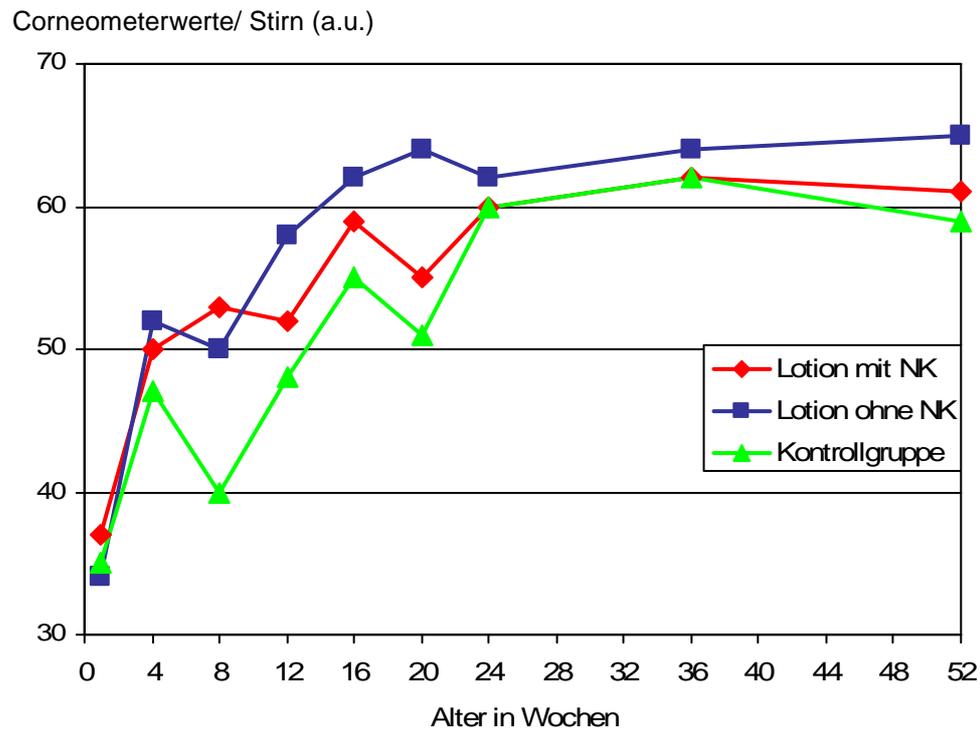
**1 – 9** : Beobachtungszeitpunkte: **1**= 1Woche, **2**= 4Wochen, **3**= 8 Wochen, **4**= 12 Wochen, **5** = 16 Wochen, **6**= 20 Wochen, **7**= 24 Wochen, **8** = 9 Monate, **9**= 12 Monate

Tabelle 3-12: Corneometrie/ STIRN

<b>Gruppe A</b>									
	<b>N</b>	<b>Mis</b>	<b>Mean</b>	<b>STD</b>	<b>CV</b>	<b>Min.</b>	<b>Max.</b>	<b>Median</b>	<b>IQR</b>
<b>1</b>	44	0	37,0	14,2	38,5	15,0	76,0	36,0	18,5
<b>2</b>	44	0	50,3	14,4	28,5	15,0	76,0	49,5	18,0
<b>3</b>	44	0	53,2	17,2	32,3	15,0	90,0	54,0	24,5
<b>4</b>	42	2	51,5	18,0	34,9	15,0	90,0	55,5	27,8
<b>5</b>	41	3	58,8	13,7	23,2	29,0	90,0	60,0	19,0
<b>6</b>	38	6	54,7	22,5	41,1	15,0	88,0	61,5	24,0
<b>7</b>	36	8	59,6	12,6	21,1	39,0	83,0	61,0	22,0
<b>8</b>	35	9	61,6	16,1	26,2	20,0	90,0	60,0	18,0
<b>9</b>	31	13	60,6	14,8	24,5	25,0	85,0	63,0	21,0
<b>Gruppe B</b>									
<b>1</b>	30	1	34,2	11,0	32,2	15,0	61,0	33,5	15,0
<b>2</b>	31	0	51,5	18,3	35,5	15,0	86,0	51,0	18,0
<b>3</b>	31	0	49,9	16,3	32,7	15,0	90,0	48,3	22,0
<b>4</b>	30	1	57,7	16,9	29,3	18,5	84,0	57,5	27,0
<b>5</b>	29	2	62,4	10,7	17,2	41,0	90,0	64,0	15,0
<b>6</b>	27	4	64,1	12,8	20,0	15,0	83,0	64,0	13,7
<b>7</b>	24	7	62,1	13,2	21,3	28,0	90,0	63,0	15,3
<b>8</b>	22	9	64,0	15,1	23,7	31,0	90,0	67,0	19,0
<b>9</b>	18	13	65,2	13,3	20,4	43,0	90,0	68,5	19,0
<b>Kontrollgruppe</b>									
<b>1</b>	33	0	35,2	13,1	37,2	15,0	83,0	33,0	12,0
<b>2</b>	33	0	47,4	14,7	31,1	15,0	81,0	50,0	19,0
<b>3</b>	33	0	40,1	13,1	32,7	15,0	63,0	41,0	18,0
<b>4</b>	32	1	47,9	16,6	34,7	15,0	82,0	50,0	16,1
<b>5</b>	31	2	54,6	14,3	26,3	17,0	88,0	56,0	19,0
<b>6</b>	29	4	50,6	18,8	37,2	15,0	87,0	52,0	20,8
<b>7</b>	27	6	59,8	16,6	27,8	21,0	89,0	61,0	23,5
<b>8</b>	24	9	61,5	14,3	23,3	15,0	81,0	63,0	15,5
<b>9</b>	20	13	58,9	16,1	27,3	27,0	90,0	59,0	23,0

Gruppenunterschied: Globaler p-Wert: ( $p = 0,1867$ )

### Graphik 3-3: Mittlere Corneometerwerte der Stirn



Legende: **Lotion mit NK (Gruppe A)**= Lotion mit Nachtkerzensamenöl, **Lotion ohne NK (Gruppe B)**= Lotion ohne Nachtkerzensamenöl, **Kontrollgruppe (Gruppe C)**= ohne Lotion

#### Gruppenvergleiche:

Der globale p-Wert der Gruppen A,B und der Kontrollgruppe betrug ( $p=0,1867$ ), somit besteht zwischen den Gruppen keine statistische Signifikanz.

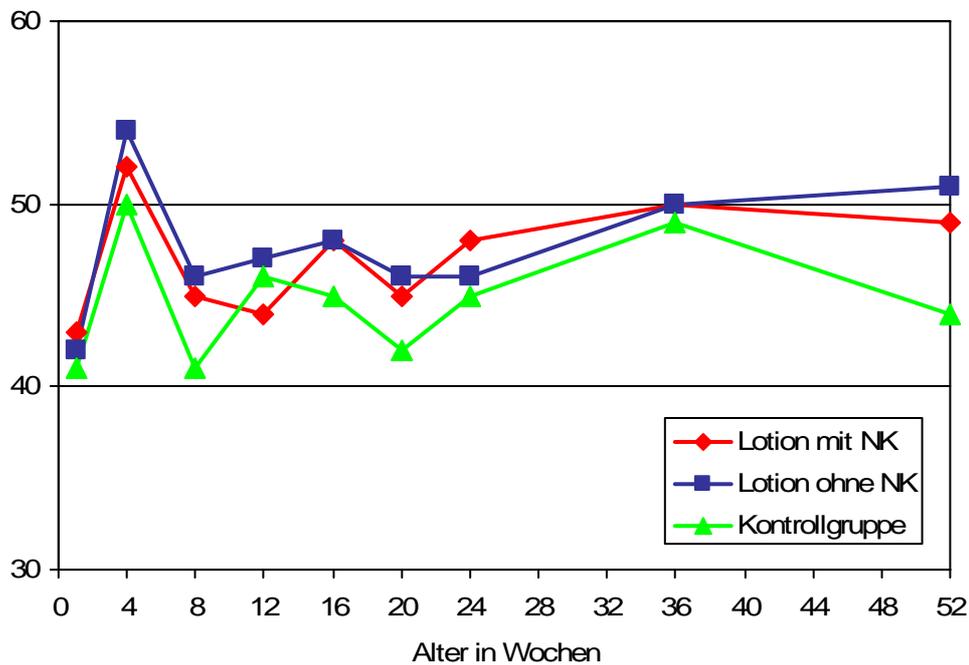
Tabelle 3-13: Corneometrie/ WANGE

<b>Gruppe A</b>									
	<b>N</b>	<b>Mis</b>	<b>Mean</b>	<b>STD</b>	<b>CV</b>	<b>Min.</b>	<b>Max.</b>	<b>Median</b>	<b>IQR</b>
<b>1</b>	44	0	42,9	13,0	30,4	24,0	76,0	39,8	14,5
<b>2</b>	44	0	51,5	14,7	28,5	23,0	80,0	51,5	20,0
<b>3</b>	44	0	44,6	13,9	31,1	12,0	71,0	45,0	21,0
<b>4</b>	43	1	44,3	12,7	28,8	20,0	74,0	44,0	16,0
<b>5</b>	41	3	47,6	12,0	25,1	28,0	73,0	48,0	18,0
<b>6</b>	39	5	45,0	11,4	25,4	25,0	76,0	44,0	16,0
<b>7</b>	36	8	48,0	12,2	25,5	20,0	81,0	46,5	17,0
<b>8</b>	35	9	50,0	16,0	32,0	21,0	89,0	46,0	24,0
<b>9</b>	33	11	48,9	14,0	28,7	25,0	74,0	50,0	22,0
<b>Gruppe B</b>									
<b>1</b>	31	0	41,5	13,8	33,2	20,0	82,0	39,0	15,0
<b>2</b>	31	0	53,7	15,2	28,3	24,0	97,0	53,0	17,0
<b>3</b>	31	0	45,5	15,6	34,2	23,0	90,0	47,0	23,0
<b>4</b>	30	1	47,2	13,2	27,9	22,0	76,0	50,0	12,0
<b>5</b>	29	2	47,5	15,5	32,5	25,0	94,0	47,0	13,0
<b>6</b>	27	4	45,8	12,2	26,6	16,0	77,0	45,0	18,0
<b>7</b>	25	6	45,7	11,7	25,6	26,0	66,0	44,0	15,0
<b>8</b>	22	9	49,6	12,2	24,6	30,0	73,0	48,0	20,0
<b>9</b>	19	12	51,4	15,0	29,3	24,0	77,0	53,0	20,0
<b>Kontrollgruppe</b>									
<b>1</b>	33	0	41,0	14,6	35,5	16,0	76,0	40,0	19,0
<b>2</b>	33	0	49,4	14,6	29,6	17,0	80,0	53,0	15,0
<b>3</b>	33	0	40,8	13,1	32,1	14,0	75,0	41,0	14,0
<b>4</b>	32	1	45,7	13,1	28,7	22,0	73,0	45,5	15,0
<b>5</b>	31	2	44,6	12,9	28,9	11,0	71,0	46,0	19,0
<b>6</b>	29	4	42,3	11,9	28,2	26,0	68,0	43,0	16,3
<b>7</b>	28	5	44,7	13,8	30,9	21,0	73,0	44,0	19,0
<b>8</b>	24	9	49,1	14,3	29,2	22,0	73,0	46,5	19,0
<b>9</b>	22	11	43,7	14,8	33,8	20,0	70,0	45,0	21,0

Gruppenunterschied: Globaler p-Wert: ( $p = 0,2656$ )

### Graphik 3-4: Mittlere Corneometerwerte Wange

Corneometerwerte Wange (a.u.)



Legende: **Lotion mit NK (Gruppe A)**= Lotion mit Nachtkerzensamenöl, **Lotion ohne NK (Gruppe B)**= Lotion ohne Nachtkerzensamenöl, **Kontrollgruppe (Gruppe C)**= ohne Lotion

#### Gruppenvergleiche:

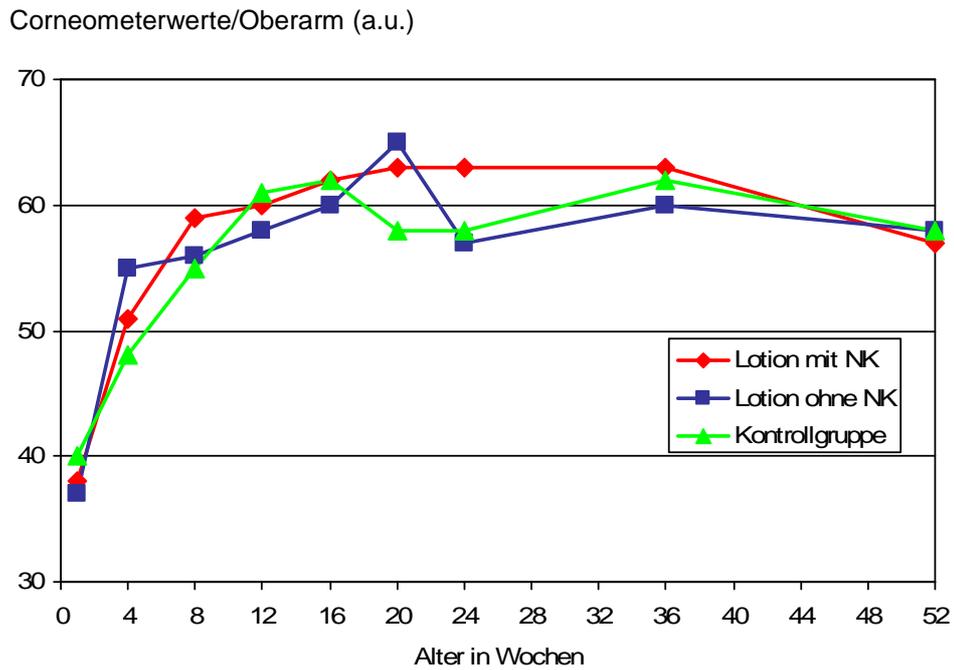
Zu keinem Beobachtungszeitpunkt unterscheiden sich die Ergebnisse der Corneometerwerte Wange der einzelnen Hautpflegegruppen signifikant. Der globale p-Wert beträgt ( $p=0,2656$ ).

Tabelle 3-14: Corneometrie/ OBERARM

<b>Gruppe A</b>									
	<b>N</b>	<b>Mis</b>	<b>Mean</b>	<b>STD</b>	<b>CV</b>	<b>Min.</b>	<b>Max.</b>	<b>Median</b>	<b>IQR</b>
<b>1</b>	44	0	37,5	10,6	28,2	20,0	64,0	34,5	13,5
<b>2</b>	43	1	51,2	12,6	24,5	24,0	82,0	52,0	21,0
<b>3</b>	44	0	59,1	10,3	17,4	33,0	88,0	57,0	12,5
<b>4</b>	43	1	59,7	10,3	17,3	35,0	84,0	61,0	13,0
<b>5</b>	41	3	62,4	10,7	17,2	42,0	91,0	63,0	15,0
<b>6</b>	39	5	62,5	9,5	15,1	44,0	88,0	60,8	15,0
<b>7</b>	36	8	62,9	9,5	15,2	46,0	84,0	62,0	11,0
<b>8</b>	35	9	62,9	11,7	18,5	48,0	85,0	60,0	19,0
<b>9</b>	33	11	57,4	10,0	17,5	30,0	75,0	54,0	14,0
<b>Gruppe B</b>									
<b>1</b>	31	0	36,5	12,1	33,2	17,0	64,0	34,0	13,0
<b>2</b>	31	0	54,8	12,3	22,4	22,0	76,0	54,0	16,0
<b>3</b>	31	0	55,6	14,9	26,8	26,0	84,0	57,0	22,0
<b>4</b>	30	1	58,0	14,2	24,4	24,0	82,0	59,0	12,0
<b>5</b>	29	2	60,3	12,9	21,3	25,0	83,0	62,0	15,0
<b>6</b>	27	4	64,5	8,8	13,7	48,0	81,0	65,0	8,0
<b>7</b>	25	6	56,5	12,6	22,3	21,0	89,0	58,0	9,3
<b>8</b>	22	9	60,1	12,7	21,1	41,0	93,0	64,0	19,0
<b>9</b>	19	12	58,0	8,5	14,7	45,0	73,0	60,0	13,0
<b>Kontrollgruppe</b>									
<b>1</b>	33	0	39,7	10,3	26,0	17,0	60,0	40,0	14,0
<b>2</b>	33	0	48,0	12,2	25,4	19,5	65,0	48,0	21,0
<b>3</b>	33	0	55,1	13,1	23,7	22,0	78,0	56,0	19,0
<b>4</b>	32	1	60,5	8,5	14,1	47,0	76,0	59,5	12,0
<b>5</b>	31	2	62,0	9,3	14,9	33,0	76,0	62,0	13,0
<b>6</b>	29	4	57,8	11,0	19,1	33,0	85,0	56,0	12,3
<b>7</b>	28	5	57,8	11,8	20,4	38,0	99,0	57,0	12,0
<b>8</b>	24	9	62,4	10,0	16,1	46,0	85,0	63,0	11,5
<b>9</b>	22	11	57,6	10,3	17,8	40,0	82,0	57,5	14,0

Gruppenunterschied Globaler p-Wert: ( $p = 0,684$ )

### Graphik 3-5: Mittlere Corneometerwerte Oberarm



Legende: **Lotion mit NK (Gruppe A)**= Lotion mit Nachtkerzensamenöl, **Lotion ohne NK (Gruppe B)**= Lotion ohne Nachtkerzensamenöl, **Kontrollgruppe (Gruppe C)**= ohne Lotion

#### Gruppenvergleiche:

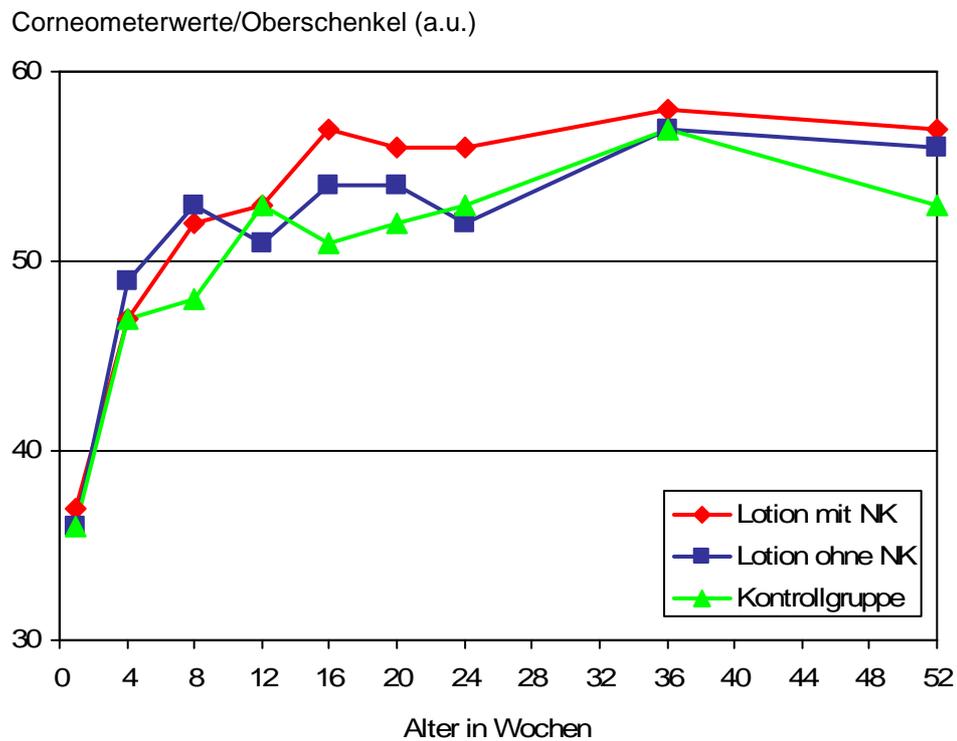
Der globale p-Wert beträgt ( $p= 0,648$ ), somit besteht kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen.

Tabelle 3- 15: Corneometrie/ OBERSCHENKEL

<b>Gruppe A</b>									
	<b>N</b>	<b>Mis</b>	<b>Mean</b>	<b>STD</b>	<b>CV</b>	<b>Min.</b>	<b>Max.</b>	<b>Median</b>	<b>IQR</b>
<b>1</b>	44	0	36,5	10,0	27,3	18,0	57,0	35,5	14,0
<b>2</b>	44	0	46,7	11,3	24,3	24,0	77,0	43,4	15,5
<b>3</b>	44	0	52,0	8,9	17,1	28,0	70,0	52,0	10,5
<b>4</b>	43	1	53,2	10,4	19,6	29,0	72,0	54,0	16,0
<b>5</b>	41	3	57,4	8,9	15,5	41,0	81,0	57,0	10,8
<b>6</b>	39	5	55,6	8,4	15,1	37,0	76,0	55,0	10,3
<b>7</b>	36	8	55,8	8,1	14,5	40,0	79,0	55,0	10,5
<b>8</b>	35	9	57,9	10,0	17,3	40,0	77,0	58,0	14,0
<b>9</b>	33	11	56,8	10,0	17,5	31,0	80,0	55,0	12,0
<b>Gruppe B</b>									
<b>1</b>	31	0	36,1	12,8	35,4	15,0	75,0	33,0	10,0
<b>2</b>	31	0	49,4	11,6	23,5	28,0	68,0	48,0	17,0
<b>3</b>	31	0	53,2	12,6	23,7	29,0	79,0	51,0	20,0
<b>4</b>	30	1	51,0	12,3	24,0	27,0	74,0	52,5	18,3
<b>5</b>	29	2	53,5	11,2	21,0	32,0	80,0	56,0	18,0
<b>6</b>	27	4	54,3	8,7	16,0	40,0	72,0	54,0	14,0
<b>7</b>	25	6	51,9	9,5	18,3	31,0	67,0	53,0	11,7
<b>8</b>	22	9	56,7	7,8	13,8	41,0	76,0	55,0	11,0
<b>9</b>	19	12	56,2	9,4	16,8	39,0	79,0	55,0	11,0
<b>Kontrollgruppe</b>									
<b>1</b>	33	0	36,3	10,5	28,5	13,0	57,0	36,0	15,0
<b>2</b>	33	0	47,3	11,2	23,7	25,0	69,0	48,0	11,0
<b>3</b>	33	0	48,3	8,9	18,5	29,0	62,0	48,0	9,0
<b>4</b>	32	1	52,5	9,2	17,6	35,0	69,0	53,0	14,0
<b>5</b>	31	2	51,4	9,4	18,3	30,0	75,0	53,0	13,0
<b>6</b>	29	4	51,5	9,4	18,3	32,0	67,0	54,0	13,0
<b>7</b>	28	5	52,9	10,3	19,5	35,0	80,0	49,5	10,0
<b>8</b>	24	9	56,6	8,6	15,1	37,0	70,0	55,5	12,0
<b>9</b>	22	11	53,4	8,5	15,9	37,0	77,0	52,5	10,0

Gruppenunterschied globaler p-Wert: ( $p = 0,5278$ )

**Graphik 3-6: Mittlere Corneometerwerte/ Oberschenkel**



Legende: **Lotion mit NK (Gruppe A)**= Lotion mit Nachtkerzensamenöl, **Lotion ohne NK (Gruppe B)**= Lotion ohne Nachtkerzensamenöl, **Kontrollgruppe (Gruppe C)**= ohne Lotion

**Gruppenvergleiche:**

Zu keinem Beobachtungszeitpunkt unterscheiden sich die Ergebnisse der Gruppen signifikant. Der globale p-Wert beträgt ( $p=0,5278$ ).

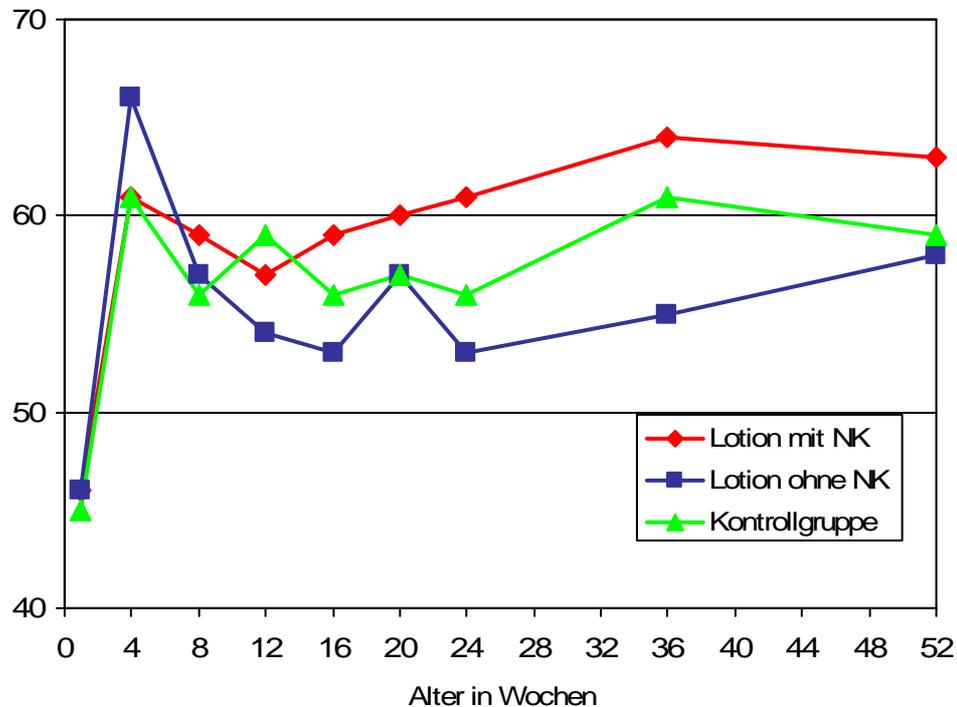
Tabelle 3 - 16: Corneometrie/ RÜCKEN

<b>Gruppe A</b>									
	<b>N</b>	<b>Mis</b>	<b>Mean</b>	<b>STD</b>	<b>CV</b>	<b>Min.</b>	<b>Max.</b>	<b>Median</b>	<b>IQR</b>
<b>1</b>	44	0	45,6	10,8	23,6	30,0	76,0	44,0	17,0
<b>2</b>	44	0	61,2	12,4	20,3	37,5	93,0	59,5	15,0
<b>3</b>	44	0	59,2	9,1	15,4	37,0	84,0	58,5	11,0
<b>4</b>	43	1	57,0	7,4	12,9	43,0	73,0	56,0	11,0
<b>5</b>	41	3	59,4	10,4	17,4	40,0	91,0	59,0	14,0
<b>6</b>	39	5	59,5	11,3	18,9	39,0	89,0	59,0	15,0
<b>7</b>	36	8	61,4	9,6	15,6	41,0	82,0	61,0	13,5
<b>8</b>	35	9	64,2	11,4	17,8	45,0	90,0	63,0	14,0
<b>9</b>	33	11	62,9	11,1	17,7	44,0	86,0	64,0	11,0
<b>Gruppe B</b>									
<b>1</b>	31	0	45,5	13,8	30,3	27,0	85,0	44,0	11,0
<b>2</b>	31	0	66,2	12,0	18,2	47,0	90,0	67,0	15,0
<b>3</b>	31	0	57,3	10,4	18,1	36,0	77,0	55,0	15,0
<b>4</b>	30	1	54,1	9,9	18,4	40,0	78,0	53,0	13,0
<b>5</b>	29	2	52,7	12,9	24,5	25,0	83,0	53,0	16,0
<b>6</b>	27	4	56,8	13,4	23,5	33,0	91,0	56,0	18,0
<b>7</b>	25	6	52,5	10,4	19,9	32,0	75,0	51,0	13,0
<b>8</b>	22	9	54,5	13,1	24,1	35,0	76,0	54,0	24,0
<b>9</b>	19	12	57,6	10,7	18,5	31,0	73,0	58,0	14,0
<b>Kontrollgruppe</b>									
<b>1</b>	33	0	44,7	13,1	29,3	15,0	77,0	43,0	17,0
<b>2</b>	33	0	60,6	8,6	14,2	35,0	76,0	59,0	11,0
<b>3</b>	33	0	56,2	10,1	18,0	28,0	74,0	55,0	9,0
<b>4</b>	32	1	58,9	10,2	17,3	33,0	87,0	58,0	12,5
<b>5</b>	31	2	55,7	9,1	16,3	36,0	72,0	55,0	13,0
<b>6</b>	29	4	57,3	13,1	22,9	33,0	97,0	56,0	15,0
<b>7</b>	28	5	55,7	8,0	14,3	42,0	72,0	54,5	11,0
<b>8</b>	24	9	61,1	13,6	22,3	43,0	92,0	57,5	20,0
<b>9</b>	22	11	59,3	12,3	20,7	32,0	94,0	62,0	7,0

Gruppenunterschied globaler p- Wert: ( $p = 0,074$ )

### Graphik 3-7: Mittlere Corneometerwerte/ Rücken

Corneometerwerte Rücken (a.u.)



Legende: **Lotion mit NK (Gruppe A)**= Lotion mit Nachtkerzensamenöl, **Lotion ohne NK (Gruppe B)**= Lotion ohne Nachtkerzensamenöl, **Kontrollgruppe (Gruppe C)**= ohne Lotion

#### Gruppenvergleiche:

Im globalen Gruppenvergleich besteht keine statistische Signifikanz (globaler p-Wert:  $p=0,074$ ).

#### 3.6.2 Analyse der Mikrotopographie-Daten

##### Tabelle 3-17 Mikrotopographie

Bei der Mikrotopographie wurden die Daten der ersten 80 Patienten über 6 Monate (7 Untersuchungstermine) ausgewertet:

<b>Untersuchungszeitpunkte</b>							
	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>	<b>6</b>	<b>7</b>
<b>Oberschenkel</b>	54	54	54	53	51	50	46

**Legende 3-17:** 1= erste Lebenswoche, 2= vierte Lebenswoche, 3= achte Lebenswoche, 4= zwölfte Lebenswoche, 5= sechzehnte Lebenswoche, 6= zwanzigste Lebenswoche 7= vierundzwanzigste Lebenswoche (6 Monate), 8= 9 Monate, 9= 12 Monate

Einige der Mikrotopographie-Abdrücke konnten auf Grund starker Bewegungsartefakte nicht ausgewertet werden, andere Abdrücke wiesen nicht die für eine Auswertung benötigte Fläche von 2x2 cm<sup>2</sup> auf, da bei einigen Säuglingen in den ersten Lebenswochen die Fläche an der Oberschenkelaußenseite noch sehr klein war.

Zu berücksichtigen ist ebenfalls, dass im Verlauf der Studie immer mehr Probanden ihren Studienendpunkt durch das Auftreten eines Ekzems erreichten und somit nicht mehr für weitere Mikrotopographie-Messungen zur Verfügung standen.

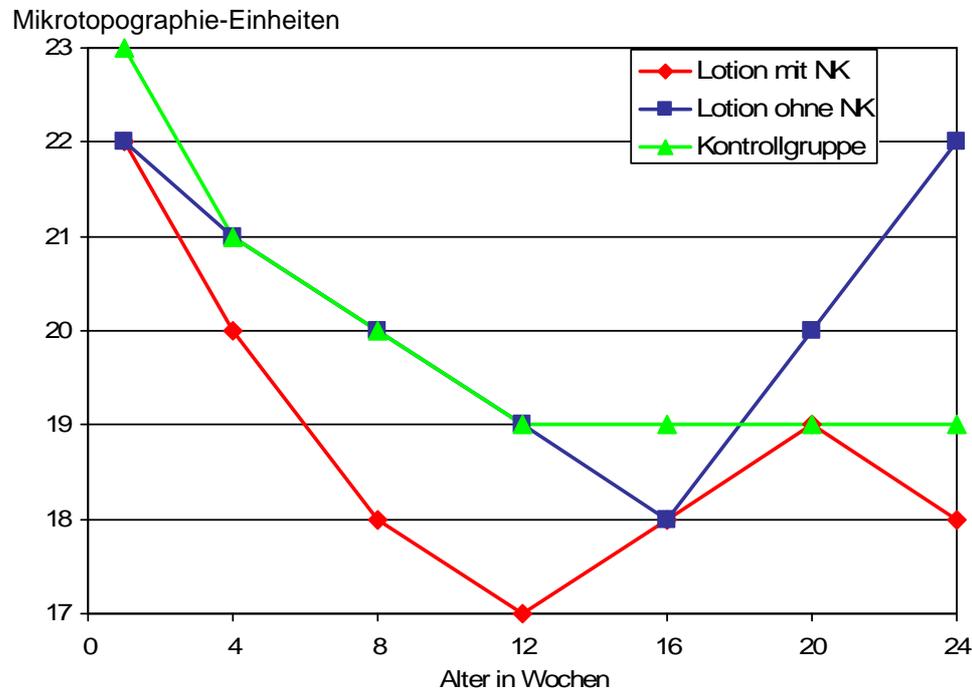
Die Mikrotopographie-Daten wurden für die ersten 80 Probanden ausgewertet, jeweils für die Beobachtungszeitpunkte 1-7 und zusätzlich unterteilt in die einzelnen Hautpflegegruppen A (Lotion mit Nachtkerzenöl) B (Lotion ohne Nachtkerzenöl) und C (Kontrollgruppe ohne Pflegelotion).

Tabelle 3- 18: Mikrotopographie

<b>Gruppe A</b>									
	<b>N</b>	<b>Mis</b>	<b>Mean</b>	<b>STD</b>	<b>CV</b>	<b>Min.</b>	<b>Max.</b>	<b>Median</b>	<b>IQR</b>
<b>1</b>	24	10	22,2	5,5	24,6	13,3	33,1	22,6	8,4
<b>2</b>	24	10	20,3	5,7	28,0	13,3	32,0	18,1	8,6
<b>3</b>	24	10	18,1	4,8	26,6	12,1	29,8	16,4	5,9
<b>4</b>	24	10	17,4	3,4	19,5	12,2	26,2	16,8	4,0
<b>5</b>	23	11	18,1	3,6	19,7	12,0	23,6	17,5	6,3
<b>6</b>	22	12	19,1	5,6	29,4	11,5	33,2	18,3	7,3
<b>7</b>	20	14	18,1	3,2	18,0	13,1	24,8	17,2	4,0
<b>Gruppe B</b>									
<b>1</b>	14	8	21,8	5,5	25,1	14,3	32,9	23,4	9,3
<b>2</b>	14	8	21,2	4,9	23,3	13,1	27,3	22,2	8,3
<b>3</b>	14	8	19,8	4,8	24,1	13,9	30,2	19,8	5,4
<b>4</b>	13	9	18,8	4,0	21,1	14,7	26,4	17,4	3,3
<b>5</b>	12	10	17,9	4,4	24,5	12,3	27,0	17,3	5,5
<b>6</b>	12	10	19,6	4,7	24,2	13,0	27,7	18,9	6,4
<b>7</b>	12	10	21,6	5,0	23,4	14,2	31,0	20,1	7,5
<b>Kontrollgruppe</b>									
<b>1</b>	16	10	22,7	4,4	19,6	17,9	33,8	20,8	6,8
<b>2</b>	16	10	21,2	3,5	16,7	16,0	31,5	20,4	2,5
<b>3</b>	16	10	19,8	2,7	13,7	16,3	25,1	19,7	3,7
<b>4</b>	16	10	18,9	2,9	15,2	14,7	23,0	18,8	4,9
<b>5</b>	16	10	19,2	2,7	14,3	15,1	23,6	19,4	4,6
<b>6</b>	16	10	19,0	3,0	15,8	13,0	23,8	18,8	5,0
<b>7</b>	14	12	19,1	2,5	12,9	14,6	24,0	18,2	3,4

Gruppenunterschied globaler p-Wert ( $p = 0,3258$ )

**Graphik 3-8: Mittlere Mikrotopographie-Werte (Sq) nach Behandlungsgruppen**



Legende: **Lotion mit NK (Gruppe A)**= Lotion mit Nachtkerzsamenöl, **Lotion ohne NK (Gruppe B)**= Lotion ohne Nachtkerzsamenöl, **Kontrollgruppe (Gruppe C)**= ohne Lotion. Sq = auf die Fläche übertragenen Mittenrauhwert

Bei den Mikrotopographie-Messungen konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den einzelnen Hautpflegegruppen festgestellt werden, der globale p-Wert betrug: ( $p = 0,3258$ ).

### 3.6.3 Prädiktive Aussagekraft der Corneometrie hinsichtlich der Ekzem-Manifestation

Wir verglichen die Corneometer-Daten der Patienten, die im Verlauf der Studie ein Ekzem entwickelten, mit den Daten der Patienten, die während unserer Studie kein Ekzem bekamen. Es wurden jeweils die Untersuchungsareale Stirn und Wange zu den 9 Untersuchungszeitpunkten verglichen, sowie eine Interimsauswertung der Untersuchungszeitpunkte 1 bis 7 vorgenommen, also

des Zeitraumes, in dem die meisten Ekzeme des Säuglingsalters manifest werden.

**Tabelle 3-19: Corneometer-Daten STIRN für Probanden Ekzem versus Nicht-Ekzem**

<b>Probanden mit Ekzem</b>									
	<b>N</b>	<b>Mis</b>	<b>Mean</b>	<b>STD</b>	<b>CV</b>	<b>Min.</b>	<b>Max.</b>	<b>Median</b>	<b>IQR</b>
<b>1</b>	28	0	36,1	14,2	39,3	15,0	83,0	34,5	18,5
<b>2</b>	28	0	45,1	18,0	40,0	15,0	80,0	46,5	30,0
<b>3</b>	28	0	38,2	14,9	39,0	15,0	68,0	37,5	21,0
<b>4</b>	24	4	43,3	14,3	33,1	15,0	63,8	44,5	24,5
<b>5</b>	21	7	48,1	11,6	24,1	17,0	64,0	48,5	15,0
<b>6</b>	14	14	52,4	15,9	30,2	15,0	74,0	57,0	18,8
<b>7</b>	10	18	54,6	9,6	17,7	40,0	69,0	56,3	16,0
<b>8</b>	6	22	53,3	12,1	22,6	41,0	69,0	51,5	23,0
<b>9</b>	5	23	58,8	13,3	22,7	43,0	73,0	56,0	22,0
<b>Probanden ohne Ekzem</b>									
<b>1</b>	79	1	35,5	12,6	35,6	15,0	76,0	34,0	17,0
<b>2</b>	80	0	51,4	14,5	28,1	15,0	86,0	51,5	17,0
<b>3</b>	80	0	51,7	15,8	30,6	15,0	90,0	52,5	22,0
<b>4</b>	80	0	54,8	17,6	32,1	15,0	90,0	56,9	21,0
<b>5</b>	80	0	61,3	12,4	20,3	34,0	90,0	61,8	16,9
<b>6</b>	80	0	56,8	20,2	35,5	15,0	88,0	62,0	18,5
<b>7</b>	77	3	61,1	14,3	23,5	21,0	90,0	63,0	20,0
<b>8</b>	75	5	62,9	15,3	24,3	15,0	90,0	63,0	17,0
<b>9</b>	64	16	61,5	15,0	24,4	25,0	90,0	62,5	20,0

Gruppenunterschied Ekzem versus Nicht-Ekzem Beobachtungszeitpunkt **1-9** : globaler p-Wert ( $p = 0,1050$ )

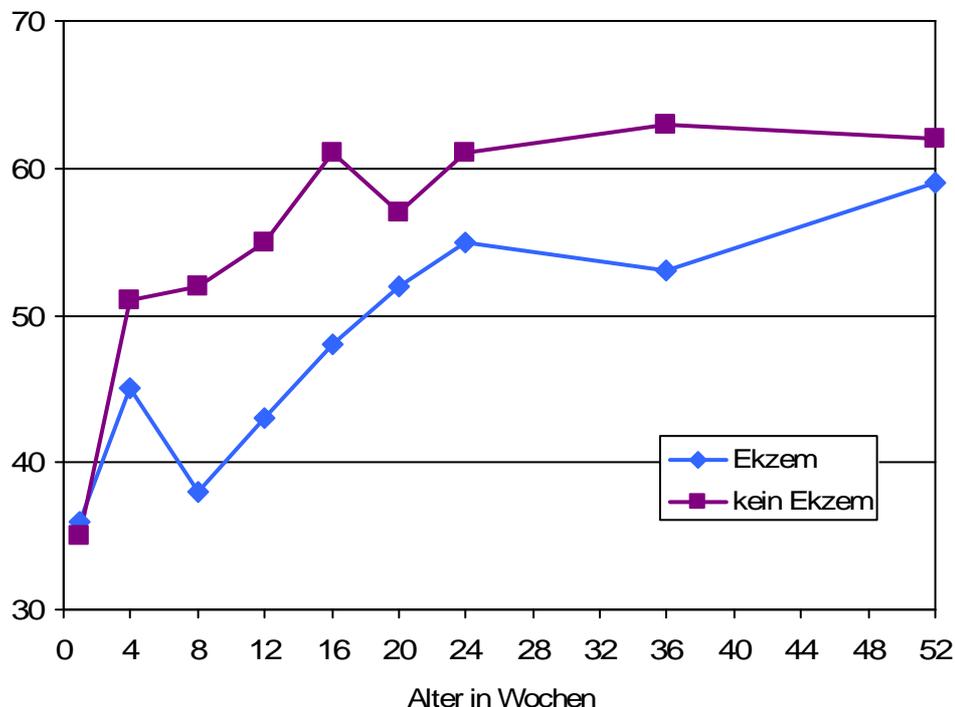
Interimsauswertung Beobachtungszeitpunkt **1-7**: globaler p-Wert ( $p = 0,0143$ )

**Legende Tab. 3-19:** **N**= Anzahl der Probanden, **Mis**= Anzahl der fehlenden Probanden, **Mean**= Mittelwert, **STD**= Standardabweichung, **CV**= Coefficient of Variation **Min.**= Minimum, **Max.**= Maximum, **Median**= derjenige Wert, der eine Verteilung in zwei gleich große Hälften teilt, so dass jeder Teil 50% der Verteilung enthält, **IQR**= Interquartilsabstand,  
**1 – 9** : Beobachtungszeitpunkte: **1**= 1Woche, **2**= 4Wochen, **3**= 8 Wochen, **4**= 12 Wochen, **5** = 16 Wochen, **6**= 20 Wochen, **7**= 24 Wochen, **8** = 9 Monate, **9**= 12 Monate

Bei der graphischen Darstellung der Corneometer-Daten Stirn verlaufen die beiden Kurven Ekzem versus Nicht-Ekzem-Proband parallel zueinander, was für eine Signifikanz spricht. Die Auswertung der Untersuchungszeitpunkte 1 bis 9 zeigt jedoch zunächst keine Signifikanz der Corneometer-Daten, was an der großen Streubreite der Daten zu den letzten beiden Untersuchungszeitpunkten liegt. In der Interimsauswertung der Zeitpunkte 1 bis 7 (=erstes Lebenshalbjahr) ergibt sich dann mit einem globalen p-Wert von ( $p=0,0143$ ) eine statistische Signifikanz der Daten bis zum Untersuchungszeitpunkt 7 (6 Monate). Somit finden sich im ersten Lebenshalbjahr signifikant niedrigere Corneometrie-Daten bei denjenigen Probanden, die später ein Ekzem entwickeln, als bei denjenigen, die kein Ekzem entwickeln.

### Graphik 3-9: Mittlere Corneometerwerte STIRN Ekzem-Patient versus Nicht-Ekzem Patient

Corneometerwerte Stirn (a.u.)



a.u. = Corneometer-Einheiten arbitrary units, Ekzem= Patienten mit Ekzem,  
kein Ekzem= Patienten ohne Ekzem

Der globale p-Wert für die Untersuchungszeitpunkte 1-7 betrug: ( $p= 0,0143$ )  
und ist damit statistisch signifikant.

**Tabelle 3-20: Corneometer-Daten WANGE für Porbanden Ekzem versus Nicht-Ekzem**

<b>Probanden mit Ekzem</b>									
	<b>N</b>	<b>Mis</b>	<b>Mean</b>	<b>STD</b>	<b>CV</b>	<b>Min.</b>	<b>Max.</b>	<b>Median</b>	<b>IQR</b>
<b>1</b>	28	0	43,3	13,5	31,2	17,0	75,0	43,0	16,0
<b>2</b>	28	0	49,8	18,4	36,9	17,0	97,0	52,5	27,5
<b>3</b>	28	0	34,5	11,7	33,9	12,0	64,0	34,5	13,8
<b>4</b>	25	3	40,8	12,5	30,6	22,0	69,0	39,0	19,0
<b>5</b>	21	7	39,7	11,9	30,0	20,0	68,0	38,0	19,0
<b>6</b>	15	13	42,7	8,5	19,9	27,0	59,0	46,0	14,8
<b>7</b>	11	17	43,6	10,8	24,8	25,0	64,0	41,0	11,0
<b>8</b>	6	22	42,7	7,2	16,9	30,0	52,0	43,0	4,0
<b>9</b>	4	24	44,0	16,1	36,7	24,0	59,0	46,5	26,0
<b>Probanden ohne Ekzem</b>									
<b>1</b>	80	0	41,5	13,7	33,1	16,0	82,0	38,0	16,0
<b>2</b>	80	0	52,1	13,4	25,6	24,0	82,0	52,0	19,0
<b>3</b>	80	0	46,9	13,6	28,9	14,0	90,0	47,5	15,3
<b>4</b>	80	0	47,0	12,7	27,1	20,0	76,0	47,5	14,0
<b>5</b>	80	0	48,5	13,1	27,0	11,0	94,0	48,4	15,5
<b>6</b>	80	0	44,7	12,3	27,5	16,0	77,0	44,0	17,6
<b>7</b>	78	2	46,7	12,8	27,4	20,0	81,0	46,5	18,0
<b>8</b>	75	5	50,2	14,7	29,3	21,0	89,0	48,0	22,7
<b>9</b>	70	10	48,2	14,6	30,3	20,0	77,0	48,5	24,0

Gruppenunterschied Ekzem versus Nicht-Ekzem-Proband Beobachtungszeitpunkt **1-9**: globaler p-Wert ( $p = 0,0367$ )

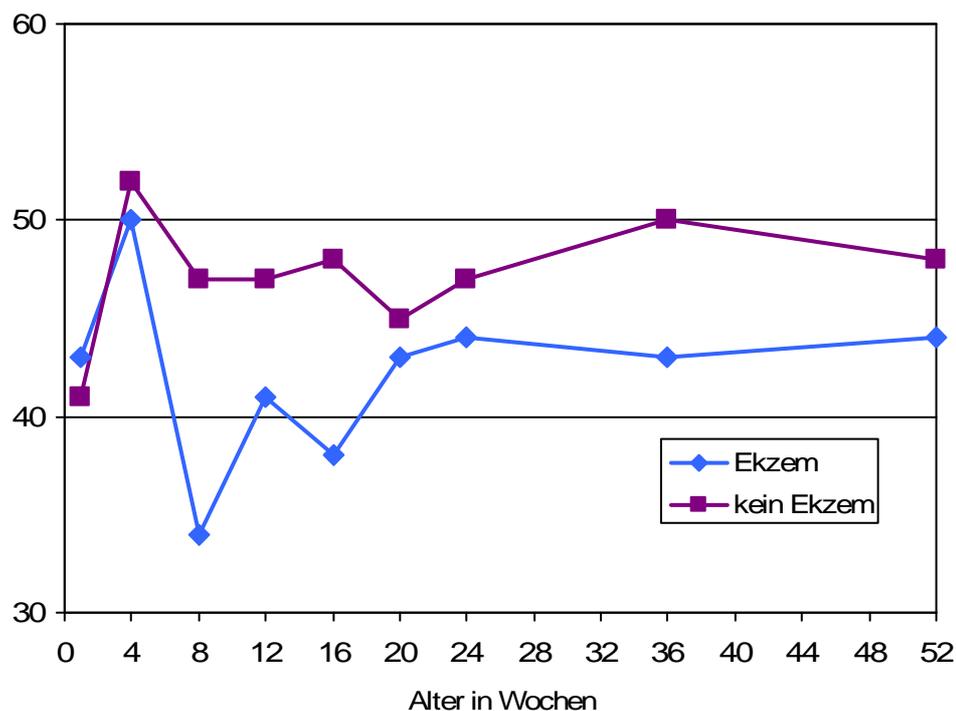
Interimsauswertung der Beobachtungszeitpunkte **1-7**: globaler p-Wert ( $p = 0,0077$ )

**Legende Tab. 3-20:** **N**= Anzahl der Probanden, **Mis**= Anzahl der fehlenden Probanden, **Mean**= Mittelwert, **STD**= Standardabweichung, **CV**= Coefficient of Variation **Min.**= Minimum, **Max.**= Maximum, **Median**= derjenige Wert, der eine Verteilung in zwei gleich große Hälften teilt, so dass jeder Teil 50% der Verteilung enthält, **IQR**= Interquartilsabstand,  
**1 – 9** : Beobachtungszeitpunkte: **1**= 1Woche, **2**= 4Wochen, **3**= 8 Wochen, **4**= 12 Wochen, **5** = 16 Wochen, **6**= 20 Wochen, **7**= 24 Wochen, **8** = 9 Monate, **9**= 12 Monate

Auch bei den Corneometer-Daten Wange zeigt sich im Gruppenvergleich *aller* Beobachtungszeitpunkte zunächst keine statistische Signifikanz. In der Interimsauswertung der Zeitpunkte 1 bis 7 erhalten wir einen globalen p-Wert von ( $p= 0,0077$ ) und damit eine statistische Signifikanz. Diese Befunde erhärten die Aussage, dass die Corneometer-Daten des ersten Lebenshalbjahres eine prädiktive Aussagekraft für die Ekzementstehung im 2. Lebenshalbjahr haben.

### Graphik 3-10: Mittlere Corneometerwerte WANGE Ekzem-Patient versus Nicht-Ekzem Patient

Corneometerwerte Wange (a.u.)



a.u. = Corneometer-Einheiten arbitrary units, Ekzem= Patienten mit Ekzem,  
kein Ekzem= Patienten ohne Ekzem

Auch hier spricht die graphische Darstellung der Daten mit einem parallelen Verlauf der Kurven für eine Signifikanz der Daten, die sich in der Interimsauswertung der Beobachtungszeitpunkte 1 bis 7 mit einem globalen p-Wert von ( $p=0,0077$ ) ergibt.

## 4. Diskussion

In der vorliegenden Arbeit wurde an einem Kollektiv gesunder, Atopiegefährdeter Neugeborener die Wertigkeit einer präventiven Hautpflege prospektiv untersucht. Wir verglichen den Effekt der Anwendung (oder Nicht-Anwendung) einer Pflegelotion über einen Zeitraum von 12 Monaten an 108 Säuglingen mit einer positiven Familienanamnese für Atopie auf die Wahrscheinlichkeit der Ekzementstehung. Zusätzlich wurde geprüft, ob die Messung quantitativer Hautfunktionsparameter eine prädiktive Aussage zur Ekzementstehung erlaubt.

Im Zentrum der Pathogenese des Atopischen Ekzems steht der epidermale Barrieredefekt. Dieser beruht zum einen auf der verminderten Synthese und verstärkten Degradation von Barriere lipiden, insbesondere den Ceramiden. Zum anderen weist ein großer Teil der AE-Patienten, wie neuere Untersuchungen belegen (**Palmer et al. 2006; Weidinger et al. 2006**), einen Polymorphismus des Filaggrin-Gens auf. Filaggrin ist ein zum epidermalen Differenzierungskomplex gehörendes Protein, das am Differenzierungsprozeß der Keratinozyten beteidigt ist. Die verminderte Filaggrin-Synthese trägt zur Hauttrockenheit bei. Durch die beim AE vermehrt freigesetzten pro-inflammatorischen Zytokine wird die Expression von Filaggrin gehemmt (**Howell et al. 2007**).

### 4.1 Präventiver Einsatz externer Lipide zur Ekzem-Prophylaxe

Es erschien daher sinnvoll zu prüfen, ob die präventive Anwendung barrierefördernder Externa bei Säuglingen mit einem erhöhten Ekzemrisiko die Manifestationsrate und den Schweregrad des Atopischen Ekzems günstig beeinflusst. In der vorliegenden Studie wurden zwei Drittel der Probanden in den ersten zwölf Lebensmonaten mit einer Pflegelotion behandelt, ein Drittel blieb unbehandelt. Von den behandelten erhielt je die Hälfte eine Lotion mit bzw. ohne Nachtkerzensamenöl. Nachtkerzenöl (*Oenothera biennis oleum*) ist reich an Gamma-Linolensäure. Diese mehrfach ungesättigte Fettsäure wird als Grundbaustein für Sphingolipide, insbesondere Ceramide, aber auch für die

Synthese von Prostaglandin E1 genutzt. Prostaglandin E1 wirkt, anders als andere Prostaglandine, entzündungshemmend. In topischer Anwendung in einer Wasser-in-Öl-Emulsion scheint Nachtkerzensamenöl einen stabilisierenden Effekt auf die epidermale Barriere auszuüben (**Gehring et al. 1999**). Die hochdosierte orale Substitution von Nachtkerzenöl bei AE-Patienten hat nach dem Ergebnis aktueller Meta-Analysen (**van Gool et al. 2004**) allerdings keinen signifikanten Effekt auf die Barrierefunktion.

Untersuchungen zur präventiven Wirksamkeit einer Basispflege vor Manifestation des AE bei Kindern mit Atopiebelastung lagen bisher nicht vor. Zur Anwendung von Basisexterna bei Kindern *nach* Manifestation des Ekzems liegen nur wenige Studien vor. In einer Studie von *Chamlin et al.* (**Chamlin et al. 2002**) wurden 24 Kinder mit exazerbiertem atopischen Ekzem untersucht, die zusätzlich zu ihrer antiinflammatorischen Lokaltherapie (Kortikoide oder Tacrolimus) eine Pflegelotion anwendeten. Es stellte sich heraus, dass die mit Ceramiden angereicherte Pflegelotion einen positiven Effekt auf die Haut der Kinder hatte. Die Hydratation des Stratum corneum stieg nach Anwendung der Lotion signifikant, der transepidermale Wasserverlust der Haut sank, und der Ekzem-Schweregrad (SCORAD) verbesserte sich im Verlauf der Studie. Zu diskutieren wäre, inwieweit die ekzemspezifische Therapie mit Steroiden oder Tacrolimus einen Einfluss auf die Hautfunktionsparameter und SCORAD-Scores der Kinder hatte.

In einer weiteren Studie (**Matsumoto et al. 2007**) wurden die Hautfunktionsparameter von 186 Kindern ohne atopisches Ekzem und 37 Kindern mit atopischem Ekzem untersucht. Bei den 37 Kindern mit atopischem Ekzem wurde zusätzlich der Effekt der Anwendung von reinem Paraffinöl versus einer Öl-in-Wasser-Creme verglichen. Dabei zeigte sich, dass die Haut unter Anwendung beider Pflegelotionen in der Lage war, mehr Wasser im Stratum corneum zu binden (Paraffinöl + 2%, Öl-in-Wasser-Creme + 7%).

Einige klinische Studien beschäftigen sich mit der Anwendung von Basisexterna bei Erwachsenen *ohne* akute Manifestation des Atopischem Ekzems. *Loden et al.* (**Loden et al. 1999**) untersuchten den Effekt eines Harnstoff-enthaltenden Moisturizers auf die epidermale Barriere bei Erwachsenen mit genetischer

Disposition für ein Atopisches Ekzem. 15 Probanden verwendeten diesen Moisturizer zweimal täglich am Unterarm für 20 Tage. An Tag 1, 10 und 20 wurden Hautfunktionsparameter wie Kapazität und transepidermaler Wasserverlust der Haut gemessen, am Tag 21 erfolgte eine Provokation mit Natrium-Lauryl-Sulfate (Sodium Lauryl Sulfate (SLS)), das für seine lokal irritative und kontaktallergische Potenz bekannt ist. An Tag 22 wurden erneut die oben genannten Hautfunktionsparameter bestimmt. Es zeigte sich, dass die Kapazität der Epidermis signifikant erhöht war, was auf eine erhöhte Hydratation des Stratum corneum hinweist. Der transepidermale Wasserverlust über die Haut hatte sich verringert, die Irritabilität der Haut auf Sodium Lauryl Sulfate war geringer geworden. Der Harnstoff-enthaltende Moisturizer hatte einen positiven Effekt auf die Barrierefunktion der Epidermis.

Für die Probanden unserer Studie ist Harnstoff als Zusatz in Lotionen keine Alternative. Harnstoff führt bei Säuglingen und Kindern unter 3 Jahren zu Hautreizungen, weshalb es in dieser Altersgruppe nicht verwendet werden sollte **(Gloor et al. 2000)**.

Eine weitere plazebokontrollierte klinische Studie untersucht den Effekt einer 20%-igen Glycerin-Emulsion an 24 erwachsenen Patienten mit manifestem Atopischem Ekzem. Die Probanden verwendeten die Emulsion zweimal täglich über 4 Wochen. Evaluiert wurden transepidermaler Wasserverlust, Hautkapazität, Oberflächen-pH-Wert der Haut und Größe des Hauterythems sowie SCORAD-Score. Nach 4 wöchiger Behandlung wurde die Externaanwendung für 2 Wochen unterbrochen, bevor dann erneut die oben genannten Hautparameter bestimmt wurden. In der Probandengruppe mit 20% iger Glycerin-Emulsion hatten sich die Stratum corneum-Hydratation und die epidermale Barrierefunktion signifikant verbessert. Auf das Erythem und den SCORAD-Score hatten weder Placebo noch die 20%ige Glycerin-Emulsion Einfluss. Die topische Anwendung von Glycerin bei Patienten mit Atopischem Ekzem hat also einen hydratisierenden Effekt auf das Stratum corneum **(Breternitz et al. 2007)**. Ein Anstieg der Hydratation des Str. corneum ließ sich bei Patienten mit Atopischem Ekzem sogar bereits mit Glycerin-Konzentrationen von 1-3% nachweisen **(Hagström et al 2006)**. Die Pflegelotiones, die wir in

dieser Studie verwenden, enthalten ebenfalls Glycerin in einer Konzentration von 3% (siehe Kap. 2.2.1 Zusammensetzung Pflegeelotiones).

*Berardesca et al.* (**Berardesca et al. 2001**) führten eine multizentrische Studie bei Patienten mit allergischer Kontaktdermatitis, nicht-allergischer Kontaktdermatitis und Atopischem Ekzem durch. Es wurden die Veränderungen der Hautbeschaffenheit unter Anwendung einer Lotion mit Ceramiden und Nanopartikeln untersucht. Die 580 Probanden erhielten für 8 Wochen oder bis zum kompletten Rückgang der Hautläsionen entweder die Lotion mit Ceramiden oder zusätzlich topische Steroide zur täglichen Anwendung. Bei Messungen nach 4 und 8 Wochen zeigten sich bei beiden Probandengruppen Verbesserungen der Hautbeschaffenheit im Vergleich zu den Baseline-Daten. Bei der Kombinationstherapie Lotion + Steroide zeigte sich eine signifikante Verbesserung bezüglich Erythem, Juckreiz und Gesamtschwere der Erkrankung bei den Probanden mit allergischer Kontaktdermatitis, nicht-allergischer Kontaktdermatitis und Atopischem Ekzem. Keine signifikante Verbesserung wurde für Trockenheit, Hautschuppigkeit und Hautfissuren gefunden. Bei den Probanden mit allergischer Kontaktdermatitis, die ausschließlich die Lotion mit Ceramiden ohne zusätzliche Steroidtherapie verwendeten, kam es zu einer statistisch signifikanten Verbesserung der Hauttrockenheit.

Zusammenfassend lässt sich aus den zitierten Studien schlussfolgern, dass die Anwendung rehydrierender und rückfettender Pflegeelotiones die Barrierefunktion der Epidermis positiv beeinflusst. Daten liegen jedoch eher für eine sekundär- als eine primär-prophylaktische Wirkung vor, wie sie Gegenstand unserer Untersuchung war.

## **4. 2 Hautfunktionsparameter**

### **4.2.1. Corneometrie**

Die Corneometrie erfasst den Hydratationszustand der Epidermis. Sie wurde bereits in vielen Studien zur objektiven Beurteilung der Trockenheit der Haut herangezogen und validiert (**Seidenari und Giusti 1995; Eberlein-König et al. 2000; Girard et al. 2000; Holm et al. 2006**). Auch klinische Verläufe einer Externabehandlungen können mit der Corneometrie bewertet werden (**Chamlin**

**et al. 2002; Kircik und Del Rosso 2007; Matsumoto et al. 2007).** *Holm et al. (Holm et al. 2007)* fand in einer Studie mit 101 Probanden, die ein atopisches Ekzem hatten und 30 Kontrollprobanden heraus, dass eine gute Korrelation zwischen nichtinvasiven Untersuchungsmethoden wie der Corneometrie und klinischen Scores wie dem SCORAD-Score, den auch wir für die klinische Beurteilung der Haut verwendeten, besteht. In unserer Studie wurde die Haut der Säuglinge ab der ersten Lebenswoche bis zum 12. Lebensmonat untersucht und bei Manifestation eines Ekzems mit dem SCORAD-Score beurteilt.

Nach der Geburt unterliegt die Haut der Säuglinge physiologischerweise einem Wechsel von flüssigem Medium zu gasförmiger Umgebung. Mit diesem Wechsel gehen Adaptionsvorgänge der Haut des Neugeborenen einher. Wie mehrfach in Studien festgestellt werden konnte, ist die Haut der Neugeborenen in den ersten Lebenstagen sehr trocken (**Saijo und Tagami 1991; Okah et al. 1994; Yosipovitch et al. 2000; Hoeger und Enzmann 2002**). Die Epidermis besitzt post partum ein vermindertes Wasserabsorptionsvermögen. Dies schützt die Neugeborenen vor einem Wärmeverlust durch Verdunstung von Fruchtwasser aus den oberen Schichten der Epidermis. Die Hydratation des Stratum corneum nimmt im Verlauf der ersten Lebensmonate dann kontinuierlich zu (**Hoeger und Enzmann 2002; Emery et al. 1991**) Ab dem 3.- 4. Lebensmonat bleibt die Hydratation auf einem stabilen Niveau. Man nimmt an, dass dies unter anderem auf eine Ausreifung der ekkrinen Schweißdrüsen der Epidermis zurückzuführen ist.

Diese Erkenntnisse decken sich mit den Beobachtungen in unserer Studie. Untersuchungen in der ersten Lebenswoche an der Stirn der Säuglinge zeigten in den 3 Behandlungsgruppen Corneometer-Werte von 34,2 - 37,0 Corneometer-Einheiten im Mittel. Schon am nächsten Untersuchungstermin (4. Lebenswoche) waren die Corneometer-Werte auf 47,4 – 51,5 Corneometer-Einheiten angestiegen. In den dann folgenden Lebensmonaten bis zum ersten Lebensjahr kam es an der Stirn nur noch zu einer geringen Zunahme der Hydratation des Stratum corneum. Die Corneometer-Werte lagen im 12. Lebensmonat an der Stirn bei 58,9 – 65,2 Corneometer-Einheiten im Mittel. Ein ähnlicher Anstieg war auch an den anderen Messorten (Wange, Extremitäten) zu verzeichnen, allerdings war die Hydratation im Bereich der Wangen geringer und zeigte keine weitere Zunahme. Dies steht in Übereinstimmung mit Vorbefunden

bei hautgesunden Säuglingen (**Hoeger und Enzmann 2002**). Möglicherweise spielt an der Wange die durch ausgeprägte Salivation erfolgende Austrocknung der Haut eine Rolle, die klinisch auch bei ansonsten hautgesunden Säuglingen etwa vom 5. Lebensmonat mit einsetzender Zahnung verstärkt beobachtet wird. Entwickeln Säuglinge im ersten Lebensjahr ein atopisches Ekzem, so manifestiert sich dieses häufig im Bereich der Wangen, was mit dieser „physiologischen Provokation“ durch Speichel zusammenhängen könnte. Die Wangenregion ist zudem ebenso wie die Stirn der Säuglinge dem Klima ausgesetzt, wohingegen Oberarm, Rücken und Oberschenkel meistens bedeckt und geschützt sind. Am Oberarm, am Rücken und Oberschenkel war eine konstante Zunahme der Hydratation bis zum 3. Lebensmonat und anschließend eine Stabilisierung auf dem erreichten Niveau zu verzeichnen.

Betrachtet man die einzelnen Behandlungsgruppen Lotion mit Nachtkerzensamenöl, Basislotion und Placebogruppe, so ließen sich keine signifikanten Unterschiede der Hydratation im Verlauf der Studie ermitteln. Das lässt darauf schließen, dass keine der Lotionen einen hydratisierenden Effekt auf das Stratum corneum der Säuglinge hatte.

Insgesamt lässt sich feststellen, dass bei unserem Studienkollektiv atopiegefährdeter Säuglinge schon vom ersten Untersuchungstermin ein geringerer Hydratationszustand des Stratum corneum vorlag als bei Kindern ohne genetische Atopiebelastung. Unser Probandenkollektiv zeigte deutlich niedrigere Corneometer-Werte an allen Messarealen als ein Kontrollkollektiv gesunder Neugeborener (**Hoeger und Enzmann 2002**). In der zitierten Untersuchung stieg der Mittelwert der Corneometermessung an der Stirn bei nicht genetisch vorbelasteten Säuglingen in den ersten drei Monaten physiologisch von 62 auf 85 Corneometereinheiten an.

#### **4.2.2 Mikrotopographie**

Die Oberflächenstruktur der Säuglingshaut beurteilten wir mit Hilfe der Mikrotopographie. Mit einer schnell polymerisierenden Silikonpaste wird ein Negativabdruck der Haut hergestellt, an dem die Struktur des Hautreliefs durch

computergestützte Lasermessungen untersucht werden kann. So erhält man diverse nach der DIN- und ISO-Norm standardisierte Parameter, von denen wir **Sq**, den auf die Fläche übertragenen Mittenrauhwert, untersuchten und auswerteten.

Die Methode der Replika-Technik wurde erstmals in den sechziger Jahren (**Sarkany und Caron 1965**) zur Analyse der Oberflächenstruktur der menschlichen Haut verwendet. Sie hat sich heute zu einem Standardverfahren für die Untersuchung von Oberflächenstrukturen entwickelt (**Makki et al. 1979; Grove et al. 1989; Murphy et al. 1991; Saur et al. 1991**). *Eberlein-König et al.* (**Eberlein-König 2000**) führten mikrotopographische Untersuchungen bei Kindern im Alter von 8-9 Jahren durch. *Rubino et al.* untersuchten mikrotopographische Effekte einer Externabehandlung (**Rubino et al. 2005**).

In unserer Studie nahmen wir zu jeweils 7 Beobachtungszeitpunkten Silikonabdrücke vom Oberschenkelbereich von insgesamt 80 Säuglingen, um Veränderungen im Hautrelief beurteilen zu können. Dabei gingen wir der Frage nach, ob die Externabehandlungen einen positiven Effekt auf die Hautstruktur der Säuglinge hatte.

Nach statistischer Auswertung unserer Daten konnte kein Unterschied zwischen den einzelnen Behandlungsgruppen festgestellt werden. Zwischen Hautpflegelotion mit und ohne Nachtkerzensamenöl fand sich kein signifikanter Unterschied der Hautrauhigkeit. Auch im Vergleich zur Kontrollgruppe ohne regelmäßige Hautpflege konnte kein statistischer Unterschied in der Mikrotopographie festgestellt werden. Allerdings liegen keine Vergleichswerte gesunder oder erkrankter Kontrollkollektive vor. Erschwerend bei dieser Untersuchungsmethode war, dass sich die Säuglinge rege bewegten und Bewegungsartefakte auf den Silikonabdrücken die Auswertung erschwerten.

### 4.2.3 Ekzemmanifestation

Die Ekzem-Inzidenzen von 22,7% in der Gruppe A und 22,6 % in der Gruppe B unterschieden sich nicht signifikant von der Gruppe C ohne Hautpflege (Inzidenz 30,3%,  $p = >0,5000$ ). Die Berechnung der Survivalfunktion und der Hazardrate (Graphik 1 und 2, Kap. 3.5) zeigten ebenfalls keine statistische Signifikanz. Damit ist als Ergebnis unserer Studie festzuhalten, dass die regelmäßige

Anwendung der hier verwendeten Pflegelotionen keinen präventiven Nutzen hinsichtlich der Manifestation des atopischen Ekzems bei Säuglingen hat. Allerdings ist darauf hinzuweisen, dass studienimmanent die Zahl der Probanden in der zweiten Studienhälfte mit einsetzender Ekzemmanifestation (= Studienendpunkt) deutlich abnahm. Möglicherweise hätten sich, wie der Verlauf der Survival-Kurve (Graphik 3.1, Seite 28) suggeriert, bei größerer Fallzahl signifikante Unterschiede zugunsten der Interventionsgruppe mit Pflegelotion ergeben.

Aus vorangegangenen Studien ist bekannt, dass Kleinkinder eine Wahrscheinlichkeit von 30-50% haben, eine atopische Erkrankung zu entwickeln, wenn ein Elternteil Atopiker ist. Sind beide Eltern Atopiker, so steigt diese Wahrscheinlichkeit auf 50-80% an. Entwickeln die Kinder ein atopisches Ekzem, so kommt es in 57- 73% der Fälle zu einer Erstmanifestation vor dem vollendeten 1. Lebensjahr (**Schäfer und Ring 1997**) und zwar hauptsächlich zwischen dem 3. und 6. Lebensmonat. Diese Häufung der Ekzemmanifestation zwischen dem 3. und 6. Lebensmonat konnten wir auch in unserer Studie feststellen. 18 der insgesamt 27 Ekzempfälle, die wir in Verlauf der Studie beobachteten, entwickelten sich zwischen dem 3. und 6. Lebensmonat (66,7%).

Das Rauchverhalten der Eltern, Ernährungsgewohnheiten der Säuglinge oder Haustiere in der Familie hatten keinen signifikanten Einfluss auf die Ekzemmanifestation unseres Studienkollektivs.

Die allgemeine Prävalenz für die Entwicklung eines atopischen Ekzems bei Vorschulkindern beträgt 12,9% (**Schafer und Ring 1997**). Wir untersuchten in dieser Studie ausschließlich Säuglinge mit einem hohen Risikoprofil für die Entwicklung einer Atopie, was die hohe Manifestationsrate des atopischen Ekzems in dieser Studie erklärt.

#### **4.3 Prädiktiver Wert von Hautfunktionsmessungen bei Säuglingen**

Bisher existiert kein Parameter, der bei genetisch atopiegefährdeten Säuglingen prädiktiv die Wahrscheinlichkeit der tatsächlichen Entwicklung eines AE vorhersagen könnte. Die Messung der IgE-Konzentration im Nabelschnurblut hat sich nicht als Atopiemarker bewährt (**Lopez et al. 1999, Nickel et al. 2005**).

Die Bestimmung des spezifischen IgE sagt wiederum allenfalls etwas über die Atopie-Disposition (die genauso gut anamnestisch zu erheben ist) aus, nicht jedoch über die tatsächliche Wahrscheinlichkeit, ob, wann und wie sich eine atopische Erkrankung manifestiert. Die Haut von Patienten mit atopischem Ekzem ist aufgrund des erhöhten transepidermalen Wasserverlustes sehr trocken und rau. Die Parameter „Hauttrockenheit“ und „Oberflächen-Rauhigkeit“ lassen sich mit biophysikalischen Methoden nicht-invasiv quantifizieren. Wir untersuchten daher diese Parameter mit den Methoden der Corneometrie und der Mikrotopographie prospektiv bei Atopie-gefährdeten Säuglingen vom ersten Lebensmonat an über 12 Monate.

Die statistische Auswertung unserer Daten zeigte einen signifikanten Unterschied in der Hydratation des Stratum corneum zwischen Säuglingen, die ein Ekzem entwickelten und Säuglingen, die zwar eine genetische Atopie-Disposition hatten, aber im Verlauf der Studie kein Ekzem aufwiesen. Die Vergleiche der Corneometer-Daten von Stirn und Wange an nicht-läsionaler Haut der Probanden, die im Verlauf der Studie ein Ekzem entwickelten, mit den Daten der Säuglinge, die während dieser Studie kein Ekzem bekamen zeigten für die Untersuchungszeitpunkte 1 -7 zeigte einen statistisch signifikanter Unterschied in der Hydratation des Stratum corneum. Für die Untersuchungszeitpunkte 1-9 konnte keine statistische Signifikanz festgestellt werden, was an der großen Streubreite der Daten zu den letzten 2 Untersuchungszeitpunkten liegen kann. Diese Befunde ließen sich für alle Untersuchungsregionen reproduzieren. Nach diesen Ergebnissen zu urteilen, könnte mit der nicht-invasiven Untersuchungsmethode Corneometrie ggf. eine prospektive Aussage über die Entstehung eines Ekzems bei genetisch disponierten Patienten gemacht werden. In weiteren Studien ist zu prüfen, ob die frühzeitige Identifizierung eines Hochrisikokollektivs mittels Corneometrie intensive prophylaktische Maßnahmen (regelmäßige Anwendung Ceramid-angereicherter Barrierelipide, konsequente Meidung nutritiver Allergene etc.) rechtfertigt.

Ähnliche Beobachtungen wurden von anderen Autoren bereits bei älteren Kindern erhoben. *Seidenari et al.* (**Seidenari und Giusti 1995**) verglichen die Haut von Kindern im Alter von 3-12 Jahren mit atopischem Ekzem mit der von Kindern ohne Atopie. Kinder mit exazerbiertem AE wiesen im Bereich betroffener Hautareale einen höheren transepidermalen Wasserverlust und eine geringere

Hydratation des Stratum corneum auf. Bei den Kinder mit AE zeigte sich auch in der nicht-läsionalen Haut eine signifikant geringere Hydratation als bei gesunden Kindern. Keinen signifikanten Unterschied in der Hydratation des Stratum corneum gab es zwischen den Kindern mit Atopieneigung, aber aktuell nicht manifestem Ekzem, und der gesunden Kontrollgruppe. *Berardesca et al.* (**Berardesca et al. 1990**) verglichen Transepidermalen Wasserverlust und Stratum corneum-Hydratation von Probanden mit Atopie, aber ohne aktuell manifestes Ekzem, mit den Daten von Probanden mit Psoriasis und gesunden Probanden. Sowohl bei den Probanden mit Atopie als auch bei den Probanden mit Psoriasis zeigten sich zum Zeitpunkt der Studie keine klinischen Anzeichen für eine aktive Hauterkrankung. Eine signifikante Verminderung des Transepidermalen Wasserverlustes und der Hydratation des Stratum corneum fand sich bei den Probanden mit Atopie fest. Diese Probanden wiesen auf ihrer klinisch gesunden Haut eine geringere Hydratation und einen erhöhten Transepidermalen Wasserverlust auf als die Vergleichsprobanden.

Die biochemische Basis für diese hautphysiologischen Untersuchungsbefunde liefert eine Studie von *Bleck et al.* (**Bleck et al. 1999**), in der Ceramide des Stratum corneum bei Probanden mit atopischem Ekzem an nicht läsionaler Haut mittels Dünnschichtchromatographie untersucht wurden. Dabei zeigte sich eine signifikante Verminderung aller Ceramid-Subfraktionen. Die Ceramide sind wesentlicher Bestandteil der Wasserpermeabilitätsbarriere des Stratum corneum. Ihre Verminderung führt zu einem erhöhten transepidermalen Wasserverlust, was sich in der trockenen Haut von Atopikern ausdrückt. Demgegenüber steht eine Studie von *Farwanah et al.* (**Farwanah et al. 2005**), die mit Dünnschichtchromatographie die Zusammensetzung der Ceramide bei Probanden mit atopischem Ekzem und Psoriasis jeweils an nicht-läsionaler Haut im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe untersuchten. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied in der Zusammensetzung der Ceramide zwischen den Probanden mit Hauterkrankungen und der gesunden Kontrollgruppe. Hinzuweisen ist jedoch darauf, dass in dieser Studie die Qualität der Ceramide und nicht deren Quantität untersucht wurde.

Offensichtlich besteht jedoch eine erhebliche Altersabhängigkeit der Aussagekraft der Corneometrie. Werner et al (1986) untersuchten 20 AE-Patienten, die klinisch sehr trockene Haut aufwiesen, 20 Probanden mit AE, aber

klinisch völlig unauffälliger Haut und eine Kontrollgruppe ohne AE ; alle Probanden waren im Alter von 18- 40 Jahren. Mittels Corneometer wurde die Hydratation des Stratum corneum bestimmt. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied in der Hydratation zwischen der gesunden Kontrollgruppe und den Probanden mit AE aber klinisch nicht läsionaler Haut. *Matsumoto et al.* berichten ähnliche Ergebnisse: In ihrer Studie wurden 16 Probanden im Alter von 11 – 44 Jahren mit AE untersucht, die aber seit mindestens 5 Jahren kein aktives AE mehr hatten, 30 Probanden im Alter von 10 - 45 Jahren mit aktivem AE und 39 gesunde Kontrollpersonen im Alter von 19-54 Jahren. Es wurden Stratum corneum-Hydratation und Transepidermaler Wasserverlust am Rücken der Probanden bestimmt. Bei keinem der untersuchten Parameter zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen der gesunden Kontrollgruppe und den 16 Probanden mit AE ohne Krankheitsaktivität.

In beiden zitierten Studien handelt es sich erneut um erwachsene Probanden. In diesem Zusammenhang ist darauf hinzuweisen, dass die Epidermis von Säuglingen in den ersten Lebensmonaten eine deutliche anatomische und funktionelle Reifung erfährt (**Ott und Höger 2005**), die auch Einfluß auf die Parameter Hydratation und Mikrotopographie haben. Die Latenz bis zur Erstmanifestation des AE im Alter von 3-4 Monaten könnte auf erforderliche Reifungsprozesse der epidermalen Funktion hindeuten, deren Ausbleiben die Ekzemmanifestation erleichtert, oder aber auf die Notwendigkeit externer Stimuli (Nahrungsmittelallergene, Infekte u.a.), deren Einwirkung mit der Ekzemmanifestation koinzidiert. Bezieht man neuere Erkenntnisse über Folgen des Filaggrinpolymorphismus und die damit einhergehende erhöhte Permeabilität der Epidermis für Allergene und Mikroorganismen ein (**Hudson et al. 2006, Howell et al. 2007**), könnte sich die Länge der prämanifesten Latenzzeit möglicherweise durch Art und Intensität der Einwirkung externer Stimuli bzw. durch das Ausmaß der Filaggrindefizienz erklären lassen.

## 5. Zusammenfassung

Mit einer Prävalenz von 11- 12% stellt das Atopische Ekzem die häufigste chronische Erkrankung des Kindesalters dar. In 60-80% der Fälle erfolgt die Erstmanifestation vor dem vollendeten ersten Lebensjahr, am häufigsten zwischen dem 3. – 6. Lebensmonat. Prädiktive Marker zur Erkennung besonders gefährdeter Patientengruppen sind bisher nicht bekannt. Auch ist unklar, inwieweit eine bereits vor Manifestation einsetzende Basistherapie (Hautpflege) einen protektiven Effekt aufweist.

Wir untersuchten daher in einer prospektiven, randomisierten Studie 160 gesunde Säuglinge mit einer positiven Familienanamnese für Atopie unter zwei Gesichtspunkten:

**Fragestellung 1:** Protektiver Einfluss der regelmäßigen Anwendung rückfettender Pflegelotiones auf Ekzemmanifestation und Schweregrad des Ekzems im Verlauf des ersten Lebensjahres.

**Fragestellung 2:** Prädiktive Aussagekraft quantitativer Hautfunktionsparameter in Bezug auf die Früherkennung pathologischer Hautzustände bei Säuglingen.

Jeweils ein Drittel der Säuglinge erhielt eine Pflegelotion mit bzw. ohne Nachtkerzensamenöl (Gruppen A und B) zur regelmäßigen Anwendung, 1/3 der Probanden erhielt keine Pflegelotion (Gruppe C). Während der insgesamt neun Visiten im 1. Lebensjahr (0-12 Monate) erfolgten Messungen der Stratum-corneum-Hydratation mittels Corneometrie und der Hautrauigkeit mittels Mikrotopographie. Studienendpunkte waren der erste Geburtstag bzw. das Auftreten eines Ekzems während der Untersuchungen. Von 160 rekrutierten Säuglingen fanden sich 121 Probanden zur 1. Visite ein, von diesen komplettierten 108 Probanden (89%) die gesamte Studie. Das Ergebnis der Untersuchung kann wie folgt zusammengefasst werden:

**Protektiver Effekt der Hautpflege:** Insgesamt entwickelten 27 der 108 Probanden während des Beobachtungszeitraumes ein Atopisches Ekzem (25 %). Von den 44 Probanden der Hautpflegegruppe A entwickelten 10 Probanden ein Ekzem (22,7 %), in der Gruppe B trat ein Ekzem bei 7 der 31 Säuglinge (22,6

%) auf. In der Kontrollgruppe ohne regelmäßige Hautpflege kam es bei 10 der 33 Säuglinge (30,3 %) zu einem Ekzem. Obwohl sich damit in der Kaplan-Meier-Darstellung eine deutliche Differenz zwischen Behandelten (A bzw. B) und Unbehandelten ergab, war der Unterschied aufgrund der (durch Erreichen des Studienendpunktes „Ekzemmanifestation“) kleiner werdenden Fallzahl nicht das Signifikanzniveau. Ein meßbarer Einfluß der Hautlotiones auf die Parameter Corneometrie und Mikrotopographie ließ sich nicht zeigen.

**Prädiktiver Wert der Corneometrie:** Mit Hilfe der Corneometrie ließen sich bereits vor Ekzem-Manifestation signifikante Unterschiede zwischen denjenigen Probanden mit beziehungsweise ohne Ekzemmanifestation zeigen. Damit stellt die Corneometrie möglicherweise eine Methode mit prädiktiver Aussagekraft zur Ekzemmanifestation in einem Risikokollektiv atopiegefährdeter Kinder dar. Diese statistische Signifikanz zeigte sich für die Auswertung der Untersuchungszeitpunkte 1 - 7.

In weiteren Studien wird zu prüfen sein, ob z.B. eine differierende Zusammensetzung der Pflegelotiones z.B. mit Ceramiden und Sphingolipiden oder ein höherer Gehalt an Nachtkerzensamenöl und Glycerin in den Lotiones einen zusätzlichen Effekt auf die Hautbeschaffenheit Atopie-gefährdeter Säuglinge hat.

## 6. Literatur

- Agner, T. and J. Serup (1989). "Skin reactions to irritants assessed by non-invasive bioengineering methods." Contact Dermatitis 20(5): 352-9.
- Berardesca, E., M. Barbareschi, S. Veraldi and N. Pimpinelli (2001). "Evaluation of efficacy of a skin lipid mixture in patients with irritant contact dermatitis, allergic contact dermatitis or atopic dermatitis: a multicenter study." Contact Dermatitis 45(5): 280-5.
- Berardesca, E., D. Fideli, G. Borroni, G. Rabbiosi and H. Maibach (1990). "In vivo hydration and water-retention capacity of stratum corneum in clinically uninvolved skin in atopic and psoriatic patients." Acta Derm Venereol 70(5): 400-4.
- Berth-Jones, J., S. George, R.A.C. Graham-Brown (1997). "Predictors of Atopic Dermatitis in Leicester children". Br J Dermatol 136: 498-501.
- Bleck, O., D. Abeck, J. Ring, U. Hoppe, JP. Vietzke, R. Wolber, O. Brandt, V. Schreiner (1999). "Two ceramid subfractions detectable in Cer(AS) position by HPTLC in skin surface lipids of non-lesional skin of atopic eczema." J Invest Dermatol 113(6): 894-900
- Blichmann, C. W. and J. Serup (1988). "Assessment of skin moisture. Measurement of electrical conductance, capacitance and transepidermal water loss." Acta Derm Venereol 68(4): 284-90.
- Blume JD., 2002 "Likelihood methods for measuring statistical evidence". Stat Med 21(17): 2563-2599.
- Breternitz, M., D. Kowatzki, M. Langenauer, P. Elsner and J. W. Fluhr (2007). "Placebo-Controlled, Double-Blind, Randomized, Prospective Study of a Glycerol-Based Emollient on Eczematous Skin in Atopic Dermatitis: Biophysical and Clinical Evaluation." Skin Pharmacol Physiol 21(1): 39-45.
- Chamlin, S. L., J. Kao, I. J. Frieden, M. Y. Sheu, A. J. Fowler, J. W. Fluhr, M. L. Williams and P. M. Elias (2002). "Ceramide-dominant barrier repair lipids alleviate childhood atopic dermatitis: changes in barrier function provide a sensitive indicator of disease activity." J Am Acad Dermatol 47(2): 198-208.
- Courage. Corneometer CM 820 Information and Operating Instruction. Courage and Khazaka Electronic GmbH.
- Dold, S., M. Wjst, E. Mutius, P. Reitmeir, E. Stiepel (1992) "Genetic risk for asthma, allergic rhinitis, and atopic dermatitis" Arch Dis Child 67: 1018-1022.

- Eberlein-König, B., T. Schafer, J. Huss-Marp, U. Darsow, M. Mohrenschlager, O. Herbert, D. Abeck, U. Kramer, H. Behrendt and J. Ring (2000). "Skin surface pH, stratum corneum hydration, trans-epidermal water loss and skin roughness related to atopic eczema and skin dryness in a population of primary school children." Acta Derm Venereol 80(3): 188-91.
- Emery, M. M., A. A. Hebert, A. Aguirre Vila-Coro and T. C. Prager (1991). "The relationship between skin maturation and electrical skin impedance." J Dermatol Sci 2(5): 336-40.
- European Task Force on Atopic Dermatitis. Severity scoring of atopic dermatitis: The SCORAD Index. *Dermatology* 1993; 186:23-31
- Farwanah H., K. Raith, R.H. Neubert, J.Wohlrab (2005). " Ceramide profiles of the uninvolved skin in atopic dermatitis are comparable to those of healthy skin." Arch Dermatol Res 296(11): 514-521.
- Garn, H., H. Renz (2007). " Epidemiological and immunological evidence for the hygiene hypothesis." *Immunobiology* 212(6): 441-452.
- Gehring, W., R. Bopp, F. Rippke and M. Gloor (1999). "Effect of topically applied evening primrose oil on epidermal barrier function in atopic dermatitis as a function of vehicle." Arzneimittelforschung 49(7): 635-42.
- Girard, P., A. Beraud and A. Sirvent (2000). "Study of three complementary techniques for measuring cutaneous hydration in vivo in human subjects: NMR spectroscopy, transient thermal transfer and corneometry - application to xerotic skin and cosmetics." Skin Res Technol 6(4): 205-213.
- Grove, G. L., M. J. Grove and J. J. Leyden (1989). "Optical profilometry: an objective method for quantification of facial wrinkles." J Am Acad Dermatol 21(3 Pt 2): 631-7.
- Hagstromer, L., N. Kuzmina, J. Lapins, T. Talme and L. Emtestam (2006). "Biophysical assessment of atopic dermatitis skin and effects of a moisturizer." Clin Exp Dermatol 31(2): 272-7.
- Hoeger, PH. (2001) Therapie des Atopischen Ekzems im Kindesalter. Monatsschr Kinderheilk 149: 542-553.
- Hoeger, PH and Enzmann CC. (2002) "Skin physiologie of the neonate and young infant. Prospektive study of functional skin parameters during early infancy". Pediatr. Dermatol 19: 256-262.
- Hoffjan, S. and S. Stemmler (2007) "On the role of the epidermal differentiation complex in ichthyosis vulgaris, atopic dermatitis and psoriasis." Br J Dermatol 157: 441-449.

- Holm, E.A., H.C. Wulf, L. Thomassen and G.B. Jemec (2007). " Assessment of atopic eczema: clinical scoring and noninvasive measurements." Br J Dermatol 157(4): 674-680.
- Holm, E. A., H. C. Wulf, L. Thomassen and G. B. Jemec (2006). "Instrumental assessment of atopic eczema: validation of transepidermal water loss, stratum corneum hydration, erythema, scaling, and edema." J Am Acad Dermatol 55(5): 772-80.
- Hoppe, U., (1979) "Topologie der Hautoberfläche". J Soc Cosm Chem 30: 213
- Hosmer DW., T. Hosmer, S. Le Cessie, S. Lemeshow (1997). " A comparison of goodness-of-fit tests for the logistic regression model". Stat Med 16(9): 965-980.
- Howell, M. D., B. E. Kim, P. Gao, A. V. Grant, M. Boguniewicz, A. De Benedetto, L. Schneider, L. A. Beck, K. C. Barnes and D. Y. Leung (2007). "Cytokine modulation of atopic dermatitis filaggrin skin expression." J Allergy Clin Immunol 120(1): 150-5.
- Hudson, T.J. (2006). "Skin barrier function and allergic risk." Nature Genetics 38 (4): 399- 400
- Irvine, A.D. and W.H. Irwin McLean (2006), "Breaking the (Un)Sound Barrier: Filaggrin is a Major Gene for Atopic Dermatitis." J Invest Dermatol 126: 1200-1202.
- Kircik, L. and J. Del Rosso (2007). "A novel hydrogel vehicle formulated for the treatment of atopic dermatitis." J Drugs Dermatol 6(7): 718-22.
- Leveque, J. L., J. C. Garson and G. Boudouris (1979). "[Water in keratin: electrical conductivity measurements]." C R Seances Acad Sci D 288(22): 1679-82.
- Loden, M., A. C. Andersson and M. Lindberg (1999). "Improvement in skin barrier function in patients with atopic dermatitis after treatment with a moisturizing cream (Canoderm)." Br J Dermatol 140(2): 264-7.
- Loden, M. and M. Lindberg (1991). "The influence of a single application of different moisturizers on the skin capacitance." Acta Derm Venereol 71(1): 79-82.
- Lopez,N., S. de Barros-Mazon, MM. Vilela, CM. Silva, JD. Ribeiro (1999), " Genetic and environmental influences on atopic immune response in early life. J Invest Allergol Clin Immunol 9(6): 392-398.
- Makki, S., J. C. Barbenel and P. Agache (1979). "A quantitative method for the assessment of the microtopography of human skin." Acta Derm Venereol 59(4): 285-91.

- Matsumoto, M., H. Sugiura and M. Uehara (2000). "Skin barrier function in patients with completely healed atopic dermatitis." J Dermatol Sci 23(3): 178-82.
- Matsumoto, T., H. Yuasa, R. Kai, H. Ueda, S. Ogura and Y. Honda (2007). "Skin capacitance in normal and atopic infants, and effects of moisturizers on atopic skin." J Dermatol 34(7): 447-50.
- Murphy, R., D. W. Cotton, A. L. Wright and S. S. Bleehen (1991). "Computer-assisted image analysis of skin surface replicas." Br J Dermatol 124(6): 571-5.
- Nickel, R., S. Illi, S. Lau, C. Sommerfeld, R. Bergmann, W. Kamin, J. Forster, A. Schuster, B. Niggemann, U. Wahn (2005). "Variability of total serum immunoglobulin E levels from birth to the age of 10 years. A prospective evaluation in a large birth cohort (German Multicenter Allergy Study)." Clin Exp Allergy 35(5): 619-623.
- Okah, F. A., R. R. Wickett, K. Pompa and S. B. Hoath (1994). "Human newborn skin: the effect of isopropanol on skin surface hydrophobicity." Pediatr Res 35(4 Pt 1): 443-6.
- Ott, H. und PH. Höger (2005). "Dermatologic manifestations of infections in pediatric cancer patients." Klin Padiatr 217 (Suppl 1): 110- 119
- Palmer, C. N., A. D. Irvine, A. Terron-Kwiatkowski, Y. Zhao, H. Liao, S. P. Lee, D. R. Goudie, A. Sandilands, L. E. Campbell, F. J. Smith, G. M. O'Regan, R. M. Watson, J. E. Cecil, S. J. Bale, J. G. Compton, J. J. DiGiovanna, P. Fleckman, S. Lewis-Jones, G. Arseculeratne, A. Sergeant, C. S. Munro, B. El Houate, K. McElreavey, L. B. Halkjaer, H. Bisgaard, S. Mukhopadhyay and W. H. McLean (2006). "Common loss-of-function variants of the epidermal barrier protein filaggrin are a major predisposing factor for atopic dermatitis." Nat Genet 38(4): 441-6.
- Parronchi, P., F. Brugnolo, S. Sampognaro, E. Maggi (2000). "Genetic and environmental factors contributing to the onset of allergic disorders." Int Arch Allergy Immunol 121(1): 2-9.
- Renz, H., N. Blümer, S. Virna, S. Sel, H. Garn (2006). "The immunological basis of the hygiene hypothesis." Chem Immunol Allergy 91: 30-48.
- Saijo, S. and H. Tagami (1991). "Dry skin of newborn infants: functional analysis of the stratum corneum." Pediatr Dermatol 8(2): 155-9.
- Salter, D. N. (1981). "Emission spectrometric analysis of <sup>15</sup>N." Proc Nutr Soc 40(3): 335-42.

- Sarkany, I. and G. A. Caron (1965). "Microtopography of the Human Skin. Studies with Metal-Shadowed Replicas from Plastic Impressions." J Anat 99: 359-64.
- Saur, R., U. Schramm, R. Steinhoff and H. H. Wolff (1991). "[Structure analysis of the skin surface using computer-assisted laser profilometry. New method for the quantitative assessment of roughness structure of the skin]." Hautarzt 42(8): 499-506.
- Schäfer, T., D. Dockery, U. Kramer, H. Behrendt and J. Ring (1997). "Experiences with the severity scoring of atopic dermatitis in a population of German pre-school children." Br J Dermatol 137(4): 558-62.
- Schäfer, T. and J. Ring (1998). "Epidemiology of allergic diseases." Allergy 52(38 Suppl): 14-22; discussion 35-6.
- Seidenari, S. and G. Giusti (1995). "Objective assessment of the skin of children affected by atopic dermatitis: a study of pH, capacitance and TEWL in eczematous and clinically uninvolved skin." Acta Derm Venereol 75(6): 429-33.
- Triebskorn, A., M. Gloor and F. Greiner (1983). "Comparative investigations on the water content of the stratum corneum using different methods of measurement." Dermatologica 167(2): 64-9.
- van Gool, C. J., M. P. Zeegers and C. Thijs (2004). "Oral essential fatty acid supplementation in atopic dermatitis-a meta-analysis of placebo-controlled trials." Br J Dermatol 150(4): 728-40.
- Weidinger, S., T. Illig, H. Baurecht, A. D. Irvine, E. Rodriguez, A. Diaz-Lacava, N. Klopp, S. Wagenpfeil, Y. Zhao, H. Liao, S. P. Lee, C. N. Palmer, C. Jenneck, L. Maintz, T. Hagemann, H. Behrendt, J. Ring, M. M. Nothen, W. H. McLean and N. Novak (2006). "Loss-of-function variations within the filaggrin gene predispose for atopic dermatitis with allergic sensitizations." J Allergy Clin Immunol 118(1): 214-9.
- Werner, Y. (1986). "The water content of the stratum corneum in patients with atopic dermatitis. Measurement with the Corneometer CM 420." Acta Derm Venereol 66(4): 281-4.
- Yosipovitch, G., A. Maayan-Metzger, P. Merlob and L. Sirota (2000). "Skin barrier properties in different body areas in neonates." Pediatrics 106(1 Pt 1): 105-8.
- Zutavern, A., T. Hirsch, W. Leupold, S. Weiland, U. Keil, E. von Mutius (2005). „ Atopic dermatitis and the hygiene hypothesis: results from a cross-sectional study." Clin Exp Allergy 35: 1301-1308.

## Danksagung

Herrn Professor Dr. Peter Höger danke ich für das Thema der Dissertation und für die intensive wissenschaftliche Betreuung, die Geduld und die jederzeitige Unterstützung über die letzten Jahre.

Desweiteren gilt mein herzlicher Dank Frau Dr. Hojabri und Frau Dr. Kienast für die gute Einarbeitung und weitere Zusammenarbeit im Verlauf der Studie.

Bei Frau Dr. Osterrieder bedanke ich mich für die ausführliche Unterstützung bei allen statistischen Fragen.

Daneben gilt mein Dank den Mitarbeitern der Abteilungen für Gynäkologie und Geburtshilfe des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf bzw. des Allgemeinen Krankenhauses Hamburg-Altona, die mich bei der Probandensuche unterstützten und Räumlichkeiten für die Messungen zur Verfügung stellten.

Besonderer Dank gilt auch den Eltern der kleinen Probanden für den großen Einsatz und die Geduld.

Abschließend danke ich ganz herzlich meiner Familie und meinem Freund für die ausdauernde und innige Unterstützung und ich danke Christina Koberg für Rat und Tat immer zum richtigen Zeitpunkt.

## Lebenslauf

### Persönliche Daten:

Geburtstag: 17. Oktober 1978  
 Geburtsort: Schleswig  
 Familienstand: ledig  
 Konfession: evangelisch  
 Eltern: Dr. med. Fritz Jaeckel, Facharzt für Allgemeinmedizin  
 Ingrid Jaeckel

### Schulbildung:

1989 – 1998 Gymnasium Domschule Schleswig, Abitur

### Hochschulausbildung:

10/1999 – 04/2006 Studium der Humanmedizin an der  
 Universität Hamburg  
 09/2001 Physikum ( Note befriedigend )  
 09/2002 Erstes Staatsexamen ( Note befriedigend )  
 03/2005 Zweites Staatsexamen ( Note gut )  
 04/2006 Drittes Staatsexamen ( Note gut )  
 Gesamtnote der Ärztlichen Prüfung 2,33

### Beginn der ärztlichen Tätigkeit:

08/2006 Assistenzärztin Innere Medizin, Krankenhaus St.  
 Adolf-Stift Reinbek  
 05/2007 Assistenzärztin II. Med. Abteilung, Asklepios Klinik  
 Wandsbek

## **Eidesstattliche Erklärung**

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich übernommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe. Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig zur Promotion beworben habe.

Unterschrift: