



Technische Universität München
TUM School of Medicine and Health

*Stabilität versus Plastizität der Hauthomöostase nach extrinsischer
pH-Modulation mit besonderem Fokus auf *S. aureus**

Karolina Juliane Tremmel

Vollständiger Abdruck der von TUM School of Medicine and Health der
Technischen Universität München zur Erlangung des akademischen Grades einer
Doktorin der Medizin (Dr. med.)
genehmigten Dissertation.

Vorsitz: Prof. Dr. Florian Eyer

Prüfer*innen der Dissertation:

1. Prof. Dr. Claudia Traidl-Hoffmann
2. Priv.-Doz. Dr. Maximilian Eder

Die Dissertation wurde am 18.11.2022 bei der Technischen Universität München
eingereicht und durch die TUM School of Medicine and Health am 08.11.2023
angenommen.

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit wurden im Juni 2020 unter folgendem Titel in
Allergy “the official journal of the European Academy of Allergy and Clinical
Immunology (EAACI)“ publiziert:

*Skin pH dependent Staphylococcus aureus abundance as predictor for
increasing atopic dermatitis severity (Tremmel et al., 2020)*

Inhaltsverzeichnis

1	EINLEITUNG	6
1.1	Dermatologische Grundbegriffe	6
1.2	Physiologie der Haut	7
1.2.1	Komponenten der Hautbarriere.....	7
1.2.2	Rolle des pH.....	9
1.3	Atopisches Ekzem	11
1.3.1	Ätiologie und Pathophysiologie.....	11
1.3.2	Klinisches Bild.....	15
1.3.3	Persönliche und sozioökonomische Belastung.....	18
1.3.4	Therapieansätze.....	19
1.4	Stand der Wissenschaft	21
2	PROBLEMSTELLUNG UND ZIELSETZUNG	23
3	MATERIAL UND METHODEN	24
3.1	Studienablauf	24
3.1.1	Studiendesign.....	24
3.1.2	Ein- und Ausschlusskriterien.....	25
3.1.3	Screening.....	26
3.1.4	Visiten.....	27
3.1.5	Applikation der Emollients.....	27
3.2	Material und Methoden	28
3.2.1	Studiencremes (Emollients).....	28
3.2.2	Hautphysiologische Messungen.....	29
3.2.2.1	<i>Haut-pH</i>	29
3.2.2.2	<i>TEWL</i>	30
3.2.2.3	<i>Hydratation</i>	31
3.2.3	Klinische Evaluation.....	31
3.2.3.1	<i>SCORAD</i>	31
3.2.3.2	<i>EASI</i>	33
3.2.3.3	<i>Local SCORAD</i>	34
3.2.4	Mikrobiomanalysen.....	35
3.2.5	Statistische Analysen.....	36
3.3	Studienplanung	37
3.3.1	Ethik.....	37
3.3.2	Rekrutierung.....	37
3.3.3	Anonymisierung und Datenschutz.....	37
3.3.4	Finanzierung.....	37

4	ERGEBNISSE.....	38
4.1	Studienpopulation	38
	4.1.1 Basischarakteristika.....	38
	4.1.2 Testareale	39
4.2	Umgebungsbedingungen	40
	4.2.1 Untersuchungszeitraum.....	40
	4.2.2 Raumtemperatur und Luftfeuchtigkeit.....	40
4.3	Applizierte Emollient-Menge	41
4.4	Kurzzeiteffekt der Emollients	41
4.5	Hautphysiologie.....	42
	4.5.1 Haut-pH.....	42
	4.5.2 TEWL.....	43
	4.5.3 Hydratation.....	44
4.6	Klinische Evaluation	45
	4.6.1 Local SCORAD	45
	4.6.2 SCORAD und EASI.....	46
4.7	Mikrobiom	47
	4.7.1 α -Diversität.....	47
	4.7.2 β -Diversität.....	49
	4.7.3 <i>S. aureus</i>	49
4.8	Korrelationsanalysen	51
	4.8.1 Hautphysiologische Parameter untereinander.....	51
	4.8.2 Hautphysiologische Parameter und <i>S. aureus</i>	52
	4.8.3 <i>S. aureus</i> und klinische Symptome	53
	4.8.4 Baseline <i>S. aureus</i> und Krankheitsverlauf	54
4.9	Einzelfallbetrachtungen	55
5	DISKUSSION	59
5.1	Studiendesign.....	59
5.2	Methoden	59
	5.2.1 Hautphysiologische Messungen.....	59
	5.2.2 Klinische Scores.....	60
	5.2.3 Mikrobiom.....	61
5.3	Ergebnisse	62
	5.3.1 Testareale mit symmetrischen AE Läsionen.....	62
	5.3.2 Möglicher Einfluss der Umgebungsvariablen.....	62
	5.3.3 Erwartete Unterschiede zwischen AE und HE.....	63
	5.3.4 Vernetzung von Parametern der Hauthomöostase	64
	5.3.5 Stabilität der Hauthomöostase.....	65
	5.3.6 Clusterbildung im globalen Mikrobiom von AE und HE	67
	5.3.7 Plastizität von <i>S. aureus</i> bei AE.....	68
	5.3.8 Einzelfallbetrachtungen	69

	5.4 Zusammenfassung der Diskussion und Ausblick	70
6	ZUSAMMENFASSUNG.....	71
7	PUBLIKATION	72
8	LITERATURVERZEICHNIS	74
9	ABBILDUNGSVERZEICHNIS.....	86
10	TABELLENVERZEICHNIS.....	87
11	ANHANG	87
12	DANKSAGUNG.....	92

Abkürzungsverzeichnis

AE	Atopisches Ekzem / Probanden mit atopischem Ekzem; synonym zu Atopische Dermatitis, AD
AMP	Antimikrobielles Peptid
APC	Antigenpräsentierende Zelle
AU	Arbitrary units
EASI	Eczema Area and Severity Index
FLG	Filaggrin kodierendes Gen
HE	Gesunde Probanden
IgE	Immunglobulin E
IL	Interleukin
n	Anzahl der Probanden
NHE1	Na ⁺ /H ⁺ -Antiporter
NMF	Natural moisturizing factor
OTU	Operational taxonomic unit
p	p-Wert für statistische Signifikanz (α -Level)
PAR2	Protease-aktivierter Rezeptor 2
Pat.ID	Probanden-Identifikationsnummer
PCA	Pyrrolidincarbonsäure
pK_a	Negativer dekadischer Logarithmus (p) der Dissoziationskonstante (K _a) eines Puffersystems
R	Korrelationskoeffizient (Spearman Rangkorrelation)
SC	Stratum corneum der Epidermis
SCORAD	Scoring Atopic Dermatitis
sPLA2	Sekretierte Phospholipase A2
S.	<i>Staphylokokkus</i>
SP	Serinprotease
TEWL	Transepidermaler Wasserverlust
TH1 / TH2	T-Helferzelle Typ 1 / Typ 2
UCA	Urocansäure
V0 - V8	Visite 0 – Visite 8

1 EINLEITUNG

1.1 Dermatologische Grundbegriffe

Die dermatologischen Grundbegriffe sind *Braun-Falco's Dermatologie, Venerologie und Allergologie* (Plewig et al., 2018) entnommen.

Anatomie der Haut

Kutis (Haut)	Bestehend aus Epidermis und darunter liegender Dermis
Epidermis	Mehrschichtiges, verhorntes Plattenepithel; Zellschichten vom Körperinneren nach außen: Stratum basale – Stratum spinosum – Stratum granulosum – Stratum corneum (SC, Hornhaut)
Dermis (Lederhaut)	Bindegewebs- und gefäßreiche Schicht; verleiht der Haut u. a. ihre mechanische Stabilität
Subkutis	Unterhautfettgewebe

Effloreszenzen (Hautveränderungen)

Papel	Über dem Hautniveau liegende Hautveränderung mit bis zu 1 cm Durchmesser; entsteht durch epidermale und/oder dermale Gewebsvermehrung
Plaque	Umschriebene, flächenhafte, über dem Hautniveau liegende Hautveränderung
Kruste	Entsteht durch Eintrocknen von Serum, Blut oder Eiter aus oberflächlichen oder tiefen Wunden
Exkoration	Durch Kratzen entstandenes Artefakt
Lichenifikation	Griechisch „Lichen“ = Flechte; Flächenhafte Verdickung mit vergrößerter Felderzeichnung der Haut; typische Hautveränderung bei chronischem Ekzem

1.2 Physiologie der Haut

Als direktes Grenzorgan zur Umwelt schützt uns die Haut vor schädlichen Einflüssen, ist Sinnes- und Kommunikationsorgan und reguliert Wasserhaushalt und Körpertemperatur. Das Hautbild trägt darüber hinaus zur individuellen Lebensqualität bei und kann im Umkehrzug zu Stigmatisierung und sozialer Ausgrenzung führen. (Plewig et al., 2018)

1.2.1 Komponenten der Hautbarriere

Die Haut darf in ihrer Funktion als Schutzorgan nicht als starre Barriere gesehen werden, sondern vielmehr als ein interaktives Netzwerk. Funktionell kann man eine mechanische, eine chemische, eine mikrobielle und eine immunologische Barriere unterscheiden (Abb. 1). Die einzelnen Komponenten beeinflussen sich gegenseitig und befinden sich unter physiologischen Bedingungen in einem balancierten Gleichgewicht (Homöostase). Durch komplexe Interaktionen können Störungen in gewissem Maße reguliert und Abwehrmechanismen eingeleitet werden. Ist die Homöostase gestört, können Infektionen, Inflammation und eine beeinträchtigte Abwehrfunktion resultieren. (Eyerich et al., 2018)

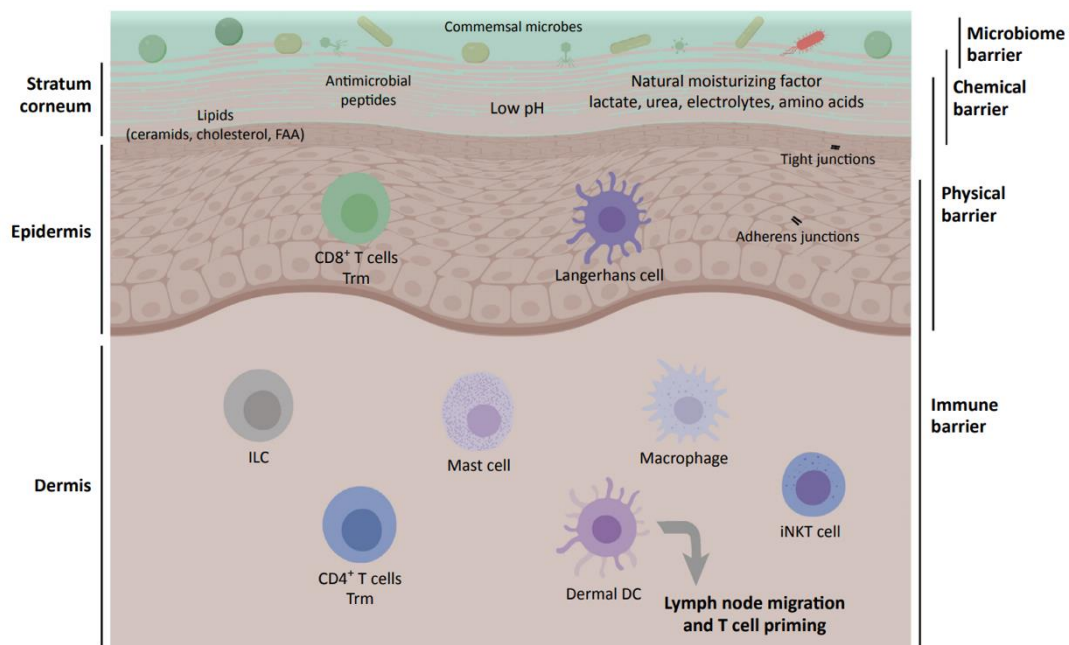


Abbildung 1: Level und Komponenten der Hautbarriere. Die Abbildung zeigt schematisch den physiologischen Aufbau der Haut mit Benennung der anatomischen Schichten am linken Bildrand. Rechts findet sich eine grobe Zuordnung der Schichten zu den funktionellen Komponenten der Hautbarriere, welche im Detail in der Abbildung gezeigt sind. Die in den verschiedenen Schichten vorkommenden Immunzellen sind exemplarisch eingezeichnet. *Abkürzungen:* FAA freie Aminosäuren, DC dendritische Zelle, ILC innate Lymphzelle, iNKT invariante natürliche Killerzelle, Trm gewebsresidente Gedächtniszelle (Eyerich et al., 2018)

Die mechanische Barriere wird gebildet von Korneozyten (Hornzellen) und extrazellulären Lipiden im SC sowie interzellulären Verbindungsstrukturen: Korneodesmosomen im SC und tight junctions im Stratum granulosum. Voraussetzung für die Ausbildung einer stabilen Barriere ist der physiologische Verhornungsprozess (englisch: cornification). Dieser beginnt im Stratum basale mit der stetigen Neubildung von Keratinozyten durch Zellteilung. Bei der konsekutiven Wanderung an die Hautoberfläche verlieren die Keratinozyten Zellorganellen, flachen ab, bilden keratinreiche zytoskelettale Strukturen aus und werden im SC schließlich zu Korneozyten. Lipide, welche zum Teil aus speziellen Zellorganellen, den Lamellarkörperchen, sezerniert werden (Menon et al., 2018), dichten schließlich die Zellzwischenräume im SC ab und schützen den Körper vor übermäßigem Wasser- und Elektrolytverlust. (Eckhart et al., 2013)

Eine zentrale Rolle im physiologischen Verhornungsprozess spielt das filament aggregating protein Filaggrin. Dieses trägt zur Aggregation von Keratin in Korneozyten und zur Ausbildung interzellulärer Verbindungsstrukturen bei. Die organischen Abbauprodukte des Filaggrins wie freie Aminosäuren, (trans-)Urocanensäure (UCA) und Pyrrolidincarbonsäure (PCA) werden als natural moisturizing factors (NMFs) bezeichnet. Durch ihre wasserbindenden Eigenschaften dienen sie der Hydratation der Haut, daneben aber auch der Aufrechterhaltung eines sauren pH-Milieus, der pH-Pufferung und der Abwehr pathogener Mikroorganismen. Ihre vielfältige Wirkungsweise macht NMFs zu einem zentralen Element der chemischen Barriere. (Levin et al., 2013; McAleer et al., 2013)

Kommensale Bakterien, Pilze und Viren bilden die mikrobielle Hautbarriere. Die physiologische Hautflora wird von grampositiven Bakterien wie *Staphylokokkus (S.) epidermidis* sowie Propionibakterien und Korynebakterien dominiert (Eyerich et al., 2018). Sie variiert abhängig von der Körperregion (Grice et al., 2009; Leyden et al., 1987) und ist im zeitlichen Verlauf stabil (Oh et al., 2016). Auch potentiell pathogene Keime wie *S. aureus* können ohne pathologischen Stellenwert auf der Haut gefunden werden. Eine dauerhafte Besiedelung der Nasenschleimhaut mit *S. aureus* ist in etwa 20 – 30 % der Bevölkerung nachweisbar, eine transiente Besiedelung sogar in 80 %. Eine (apathogene) Kolonisierung von Haut oder Schleimhaut ist dennoch ein Risikofaktor für eine Infektion (Brown et al., 2014). Um eine pathologische Kolonisation zu verhindern oder einzudämmen, besitzen kommensale Bakterien bestimmte Abwehrmechanismen. *S. epidermidis* kann beispielsweise durch Enzymsekretion die Biofilmbildung und pathologische Kolonisierung von *S. aureus* verhindern (Iwase et al., 2010). Bakterien können darüber hinaus Signalwege in Keratinozyten aktivieren und so die angeborene Immunantwort modulieren. *S. epidermidis* kann beispielsweise die Expression von antimikrobiellen Peptiden

(AMPs) in Keratinozyten induzieren (Wanke et al., 2011). AMPs wirken wie natürliche Antibiotika gegen pathogene Organismen und modulieren die angeborene Immunantwort (Gallo et al., 2011). Keratinozyten sind also neben ihrer mechanischen Barrierefunktion auch Teil der angeborenen Immunabwehr und können inflammatorische Zytokine und Chemokine sezernieren (Plewig et al., 2018).

Als Grenzorgan zur Umwelt kommt der Haut eine besondere Bedeutung in der Immunabwehr zu. Antigenpräsentierende Zellen (APCs) wie Langerhans-Zellen, Makrophagen, dermale dendritische Zellen und Mastzellen gehören zur angeborenen Immunabwehr und sind in der Haut zahlreich vorhanden. Durch Migration der APCs und Antigenpräsentation in Lymphknoten werden T-Zellen stimuliert und eine spezifische Immunantwort eingeleitet. (Iwasaki et al., 2015)

Ein grundlegendes Verständnis über die Funktionsweise der gesunden Hautbarriere ist Voraussetzung für die Entwicklung von Strategien zur Aufrechterhaltung und Wiederherstellung der Homöostase bei Hautbarrierestörungen (Eyerich et al., 2018).

1.2.2 Rolle des pH

Der physiologische pH-Wert im SC ist in der Regel leicht sauer im Bereich von pH 4 - 6 (Ali et al., 2013). Pflegeprodukte mit pH 5.5 werden häufig als pH-hautneutral bezeichnet, da sie den physiologischen Haut-pH widerspiegeln sollen (Degner, 2012; Lambers et al., 2006). In tieferliegenden epidermalen und dermalen Schichten sowie im Körperinneren herrscht hingegen ein nahezu neutrales pH-Niveau (pH 7 - 9). Es findet sich also ein pH-Gradient in der Haut (Ali et al., 2013). Wenn im Folgenden von Haut-pH gesprochen wird, so ist der Oberflächen-pH im SC gemeint.

Da der pH für essentielle Körperfunktionen relevant ist, existieren zahlreiche Mechanismen zu dessen Aufrechterhaltung wie zum Beispiel Puffersysteme. Ein Puffersystem besteht aus einer schwachen Säure oder Base und dem dazugehörigen Salz. Liegen diese beiden Komponenten im Verhältnis 1:1 vor, so ist die Pufferkapazität des Systems maximal. Die Pufferkapazität eines Systems bezeichnet die Fähigkeit, durch Abgabe bzw. Aufnahme von Protonen einen bestimmten pH aufrechtzuerhalten, wenn extern Säure oder Base zugegeben wird. Die maximale Pufferkapazität wird erreicht, wenn der Haut-pH dem spezifischen Optimum (negativer dekadischer Logarithmus der Dissoziationskonstante, pK_a) des Puffersystems entspricht. So besitzen viele wichtige Puffersysteme der Haut wie Fettsäuren und UCA einen pK_a im hautphysiologischen pH-Bereich. Bei

starker Irritation durch Säuren oder Basen können infolge erschöpfter Pufferkapazitäten dennoch toxische Effekte resultieren. (Proksch, 2018)

Eine Vielzahl endogener und exogener Faktoren beeinflussen den Haut-pH (Ali et al., 2013; Choi, 2018). Die drei wichtigsten Mechanismen der endogenen pH-Generierung sind der Abbau von Filaggrin zu freien Aminosäuren, die enzymatische Bildung freier Fettsäuren durch die sekretierte Phospholipase A2 (sPLA2) und der Transport von Protonen in den Extrazellulärraum durch den Na⁺/H⁺-Antiporter NHE1 (Danby et al., 2018). Die Inhibition der sPLA2 (Fluhr et al., 2001) bzw. des NHE1 (Behne et al., 2002) im Mausmodell führte jeweils zur Erhöhung des Haut-pH (Behne et al., 2002; Fluhr et al., 2001). Ein weiteres wichtiges Element zur Ansäuerung der Haut ist Schweiß. Die im Schweiß enthaltenen freien Aminosäuren aus dem Abbau von Filaggrin sowie Milchsäure und Urea dienen zusätzlich als NMFs (Hendricks et al., 2018).

Allgemein zeigt sich ein höherer Haut-pH bei älteren Menschen und heller Haut im Vergleich zu jüngeren Menschen und dunkler Haut (Choi, 2018). Wie auf einer Landkarte findet man auf der Körperoberfläche unterschiedliche chemische Milieus, u. a. bedingt durch die Dicke der Haut und die Dichte an Schweiß- und Talgdrüsen (Beke et al., 2018). Der Haut-pH ist in den feuchten intertriginösen Arealen im Vergleich zu anderen Körperregionen leicht erhöht (Schmid-Wendtner et al., 2006). Bei Kleesz et al. (Kleesz et al., 2012) war der pH, gemessenen in 16 Körperregionen bei 125 Probanden, an der Stirn am niedrigsten (pH 4.54) und unter der weiblichen Brust am höchsten (pH 5.24). Es müssen Faktoren wie UV-Exposition, Okklusion, Fettverteilung oder externe Einflüsse durch besondere Arbeitsbedingungen bedacht werden, welche das chemische Milieu beeinflussen können (Kleesz et al., 2012). Parallel zum pH variiert auch die bakterielle Besiedlung der Haut (Grice et al., 2009) und sogar die Immunantwort zeigt feine topographische Unterschiede (Beke et al., 2018).

In einer Multicenter-Studie (n = 330) von Lambers et al. (Lambers et al., 2006) war ein niedriger Haut-pH (pH < 5) mit höherer Hydratation, weniger Abschuppung und höherer Widerstandskraft gegen externe Irritation assoziiert. Darüber hinaus zeigte *S. epidermidis* bei pH 4.7 und in Präsenz von Milchsäure verstärktes Wachstum, während das Wachstum von *S. aureus* unterdrückt wurde (Lambers et al., 2006).

Waschprodukte enthalten häufig oberflächenaktive Tenside (Detergentien) zur Lösung von Schmutz, Talg und Fetten. Diese sind aufgrund der schäumenden Eigenschaften häufig seifenbasiert und daher alkalisch (in etwa pH 10), was bei Anwendung auf der Haut zu einer transienten Neutralisierung des sauren pH-Milieus führen kann (Ananthapadmanabhan et al., 2004). Neben dem direkten Effekt auf den Haut-pH werden

durch repetitives Waschen NMFs von der Haut entfernt, welche für den sauren pH und die Hydratation bedeutend sind (Danby et al., 2018). Das irritative Potential von Pflegeprodukten steht in direktem Zusammenhang mit deren pH (Baranda et al., 2002). Durch seine vielseitigen Effekte ist der pH ein Kernelement in der Barrierehomöostase (Abb. 2). Er beeinflusst die Aktivität zahlreicher Enzyme, welche u. a. für die mechanische Barrierefunktion der Haut (Hachem, J.-P. et al., 2003) und die Steuerung immunologischer Signalwege (Lee, S. E. et al., 2010) von Bedeutung sind. Der Haut-pH dient zudem als direkter Schutz vor pathologischer bakterieller Kolonisation (Lambers et al., 2006) und beeinflusst die Aktivität von AMPs (Schitteck et al., 2001). Bereits 1928 prägten Schade und Marchionini den Begriff des „Säuremantels der Haut“ (Schade et al., 1928), welcher noch heute zutreffend ist.

1.3 Atopisches Ekzem

Das atopische Ekzem (AE, synonym: atopische Dermatitis, AD) ist eine chronisch entzündliche, multifaktorielle, meist stark juckende und stigmatisierende Hauterkrankung mit Beginn im Säuglingsalter (70 %) und weltweit steigender Prävalenz (Altmeyer, 2021).

1.3.1 Ätiologie und Pathophysiologie

Ätiologisch spielen genetische Faktoren bei AE eine große Rolle. FLG bezeichnet das Gen für Filaggrin. FLG-Mutationen finden sich gehäuft bei Patienten mit AE und gelten als prädisponierend für das Auftreten der Erkrankung. Wie zuvor bereits erläutert (siehe 1.2.1 „Komponenten der Hautbarriere“) ist Filaggrin ein zentrales Element in der Formation der Hautbarriere. Defizientes Filaggrin kann zu Dehydratation, erhöhtem pH und Beeinträchtigung der Zellintegrität im SC führen. Dies sind typische Charakteristika des AE. FLG-Mutationen können die Pathophysiologie des AE jedoch nicht vollständig erklären und werden auch bei Gesunden gefunden. (Irvine et al., 2006; Levin et al., 2013) Bei FLG handelt es sich neben zahlreichen anderen Genen um ein sogenanntes Suszeptibilitäts-Gen. Entscheidend für das Auftreten der Erkrankung ist nicht nur die genetische Variante alleine, sondern ein synergistischer Effekt mit Umweltfaktoren (Vercelli, 2008). Für das Auftreten des AE sind zahlreiche assoziierte Umweltfaktoren bekannt. Im Folgenden werden einige Beispiele genannt. Für die Stadtbevölkerung besteht ein höheres Risiko, an AE zu erkranken, als für Kinder, die in ländlichen Gebieten aufwachsen

(Schram et al., 2010). Dies hängt mit mehreren Faktoren zusammen. Hohe Feinstaubbelastung erhöht das Risiko für das Auftreten von AE (Deng et al., 2019; Guo et al., 2019). Zudem reduziert der Aufenthalt in Ställen sowie das Trinken unpasteurisierter Kuhmilch in der Kindheit allergische Sensibilisierungen und das Auftreten von Asthma. Dieser protektive Effekt könnte auf die vermehrte Exposition mit mikrobiellen Antigenen, Endotoxinen oder DNA-Bestandteilen auf dem Bauernhof zurückzuführen sein, welche eine TH1-gerichtete Immunantwort induzieren (Riedler et al., 2001; von Mutius et al., 2000). Durch verstärkte Hygienemaßnahmen und medizinischen Fortschritt werden Infektionskrankheiten zunehmend eradiziert. Laut der „Hygienehypothese“ (Okada et al., 2010) führt dies zu einer Abnahme der TH1-gerichteten Immunantworten und zu einer konsekutiven Neigung zu TH2-Immunantworten, also vermehrt zu allergischen Sensibilisierungen (Okada et al., 2010). In Ländern mit schlechteren medizinischen Standards sind die Menschen häufiger chronisch mit Parasiten oder Viren infiziert, was sie möglicherweise vor bestimmten Immunerkrankungen schützt (Okada et al., 2010; Zacccone et al., 2009).

Der Kontakt zu Mikroorganismen spielt bereits während der Geburt eine Rolle. So unterscheidet sich die Darm- und Hautflora von Neugeborenen nach natürlicher Geburt von der nach einem Kaiserschnitt (Dominguez-Bello et al., 2010). Eine Geburt durch Kaiserschnitt erhöht die Wahrscheinlichkeit für allergische Sensibilisierungen, Asthma und AE des Kindes (Gerlich et al., 2018).

Des Weiteren haben Kinder, deren Eltern über ein höheres Einkommen verfügen, laut einer Studie aus Hannover ein höheres Risiko, AE zu entwickeln, als Kinder mit niedrigerem sozioökonomischem Status (Werner et al., 2002). Zahlreiche weitere Faktoren wie Ernährung, körperliche Fitness und Klima spielen für das Auftreten des AE eine Rolle (Flohr et al., 2014; Narla et al., 2020). Das Risiko für Träger von FLG-Mutationen, an AE zu erkranken, wird durch Leben in Gegenden mit „hartem Wasser“ zusätzlich erhöht (Perkin et al., 2016). „Hartes Wasser“ ist leicht alkalisch mit starken eigenen Puffersystemen, die gegen die hauteigenen Puffersysteme arbeiten und so den Haut-pH beeinflussen können (Danby et al., 2018).

Die Pathophysiologie des AE ist durch zwei grundlegende Mechanismen gekennzeichnet: Eine Störung der Hautbarriere und eine Immundysregulation. Wie im Folgenden noch ausführlicher beschrieben, verstärken sich diese beiden Pathologien gegenseitig und es bleibt unklar, welches das ursprüngliche Problem ist (Henne-Ei-Frage). (Danby et al., 2018)

Als Indikator einer gestörten Barrierefunktion ist der transepidermale Wasserverlust (TEWL) typischerweise erhöht. Zudem ist die Haut bei AE dehydriert und der pH erhöht (Boothe et al., 2017). Diese Veränderungen finden sich auch in klinisch nicht involvierter Haut bei AE (Seidenari et al., 1995). Die pH-Erhöhung ist jedoch deutlicher in periläsionaler und am deutlichsten in läsionaler Haut vorhanden (Ali et al., 2013). Sie korreliert darüber hinaus mit weiteren klinischen Faktoren wie der Stärke des Juckreizes (Sparavigna et al., 1999) und der Hauttrockenheit (Eberlein-König et al., 2000) und ist abhängig von der genetischen Prädisposition (Winge et al., 2011).

Wie bereits beschrieben liegt der pK_a wichtiger Puffersysteme der Haut im hautphysiologischen, leicht sauren pH-Bereich (siehe 1.2.2 „Rolle des pH“). Demnach ist bei erhöhtem Haut-pH wie bei AE von einer reduzierten Pufferkapazität und einer erhöhten Vulnerabilität nach externer Applikation von Säuren oder Basen auszugehen. (Proksch, 2018)

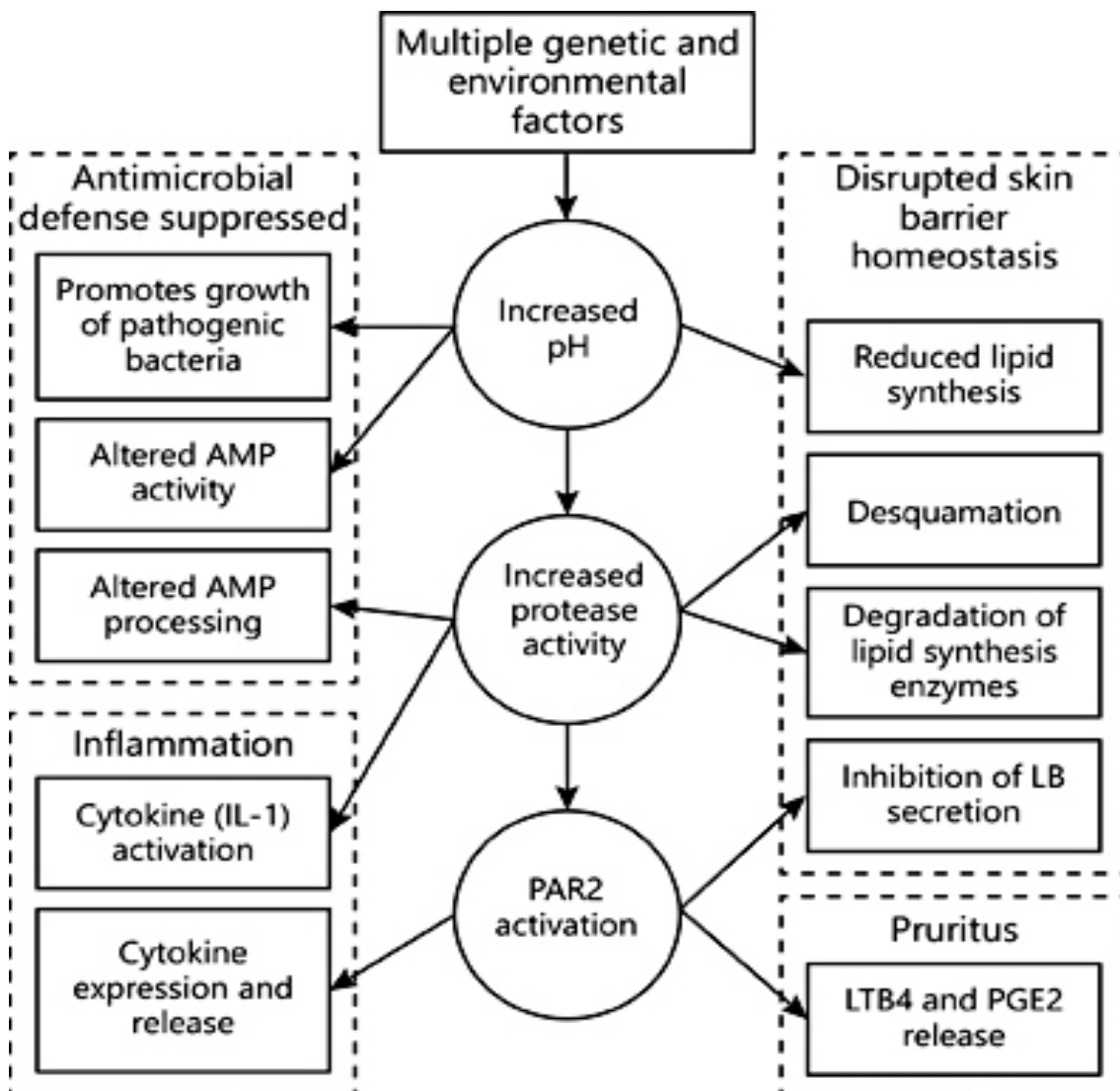


Abbildung 2: Effekte eines erhöhten Haut-pH. Direkte und indirekte Effekte von erhöhtem Haut-pH auf die antimikrobielle Abwehr (links oben), die mechanische Barriere (rechts oben), auf Immunantwort (links unten) und Pruritus (rechts unten). Abkürzungen: AMP antimikrobielles Peptid, LB Lamellarkörper (lamellar bodies), PAR2 Protease-aktivierter Rezeptor 2, IL Interleukin, LTB4 Leukotrien B4, PGE2 Prostaglandin E2 (Danby et al., 2018)

Der erhöhte Haut-pH bei AE beeinträchtigt die Abwehr pathogener Mikroorganismen (Abb. 2, oben links: „Antimicrobial defense suppressed“), da er direkt das Wachstum pathogener Keime begünstigt und zudem die Aktivität von AMPs negativ beeinflusst. Die Induktion von AMPs ist bei AE nachweislich vermindert (Nakatsuji et al., 2017). Dies ist bedingt durch eine verminderte Expression von Toll-like-Rezeptoren wie TLR2 auf APCs und Keratinozyten, welche Pathogene wie *S. aureus* erkennen und eine entsprechende Abwehrreaktion induzieren können (Panzer et al., 2014). Kommt es zu einer pathologischen Besiedelung mit *S. aureus*, kann dieser nun durch zahlreiche Pathogenitätsfaktoren die Hautbarriere schädigen und zu Inflammation führen. Zum Vordringen in tiefere Körperschichten kann *S. aureus* die Aktivität von Proteasen verstärken (Cork et al., 2009), eine Downregulation von Barriereproteinen wie Filaggrin und Loricrin induzieren und somit die mechanische Barriere schädigen (Reiger et al., 2019; Son et al., 2014). Durch Stimulation von Langerhans-Zellen in der Epidermis kann *S. aureus* bei AE die Immunantwort hin zu einer TH2-gerichteten Antwort lenken, welche typisch für AE ist (Iwamoto et al., 2017). *S. aureus* produziert darüber hinaus Enterotoxine, welche als Superantigene zu starker Inflammation und Induktion von IgE-Antikörpern führen können. Diese Superantigene sind bedeutend in der Pathophysiologie des AE (Leung, 2005; Morishita et al., 1999; Nissen et al., 1997). Von *S. aureus* produziertes Deltatoxin induziert die Degranulation von Mastzellen und führt über diesen Weg zu erhöhtem IgE und kutaner Inflammation (Nakamura et al., 2013). Andere Exotoxine tragen über Induktion von Interleukinen zur chronischen Inflammation und Lichenifikation der Haut bei AE bei (Boniface et al., 2005; Czarnowicki et al., 2017; Fujita, 2013). Bei AE korreliert daher die pathologische Besiedelung mit *S. aureus* und die reduzierte Mikrobiom-Diversität typischerweise mit dem Schweregrad der Erkrankung (Altunbulakli et al., 2018; Kong et al., 2012; Lynde et al., 2016).

Die Erhöhung des Haut-pH bei AE beeinflusst also maßgeblich die antimikrobielle Abwehrfähigkeit der Hautbarriere. Darüber hinaus führt die Erhöhung des Haut-pH zu einer Beeinträchtigung der mechanischen Barrierefunktion (Abb. 2, oben rechts: „Disrupted skin barrier homeostasis“). Ein Grund dafür ist die Aktivierung von Enzymen mit leicht alkalischem pH-Optimum wie beispielsweise den Serinproteasen (SP). Durch vermehrte Aktivität von Kallikrein-like Peptidasen kommt es zu verstärkter Abschuppung im SC (Voegeli et al., 2009). Eine erhöhte SP-Aktivität führt des Weiteren zu einer vermehrten Spaltung von Korneodesmosomen, was den Zusammenhalt der Korneozyten im SC verschlechtert (Hachem, J.-P. et al., 2003). Extrazelluläre Lipide, welche bei intakter Barriere den Raum zwischen den Korneozyten abdichten, werden bei

erhöhtem pH weniger synthetisiert, sekretiert und prozessiert, was die Erholung der Haut nach externer Irritation verlangsamt und die Barrierefunktion verschlechtert (Danby et al., 2018; Hachem, J.-P. et al., 2003). Hachem et al. (Hachem, J. P. et al., 2010) konnten im Mausmodell zeigen, dass durch externe Zugabe von Säuren die Zellintegrität und die Erholung der Hautbarriere nach Irritation verbessert werden können.

Neben der Beeinträchtigung der mechanischen Barrierefunktion kann die Aktivierung von SPs immunologische Signalwege aktivieren. Der Protease-aktivierte Rezeptor 2 (PAR2) wird in läsionaler Haut bei AE verstärkt exprimiert und führt bei Aktivierung durch SPs zur Ausschüttung inflammatorischer Zytokine aus Korneozyten. Dadurch werden Juckreiz (Abb. 2, unten rechts: „Pruritus“) und eine pro-allergische Immunantwort gefördert (Abb. 2, unten links: „Inflammation“) (Danby et al., 2018; Lee, S. E. et al., 2010). Der PAR2-Signalweg scheint auch in der Entwicklung des atopischen Marsches (siehe 1.3.2 „Klinisches Bild“) eine Rolle zu spielen und könnte in Zukunft zur Zielstruktur in der Entwicklung neuer Therapien bei AE werden (Demehri et al., 2009). Die gestörte Hautbarriere bei AE erleichtert das Eindringen von Umweltantigenen in tiefere epidermale Schichten. APCs wie Langerhans-Zellen finden sich dort bei AE vermehrt. Nach Antigenpräsentation im Lymphknoten wird typischerweise eine Immunantwort vom Typ T-Helferzelle (TH) 2 induziert. Es kommt zu einer verstärkten Produktion bestimmter Interleukine (IL) wie IL-4, IL-5, IL-10, IL-13 und Immunglobulin E (IgE) sowie zu einer Aktivierung eosinophiler Granulozyten. Bei etwa 20 – 30 % der Patienten ist kein erhöhtes IgE im Serum nachweisbar (intrinsisches AE). Die beschriebene Immundysregulation führt vermehrt zu Sensibilisierungen, was bei erneutem Allergenkontakt kutane Inflammation zur Folge hat. Durch Juckreiz und vermehrtes Kratzen wird wiederum die Hautbarriere geschädigt und ein Circulus vitiosus schließt sich. (Altmeyer, 2021)

Die genauen ätiologischen und pathophysiologischen Mechanismen des AE sind sehr komplex und noch nicht vollständig verstanden (Ring et al., 2012).

1.3.2 Klinisches Bild

Als Atopie bezeichnet man eine familiär gehäufte, endogene Hyperreaktivität gegenüber Umweltantigenen, gekennzeichnet durch eine Neigung zu allergischen Reaktionen vom Typ I nach Coombs und Gell. Zu den klinischen Manifestationsformen der Atopie zählen das AE, die allergische Rhinokonjunktivitis und das allergische Asthma bronchiale sowie Nahrungsmittelallergien (Plewig et al., 2018). Leidet ein Elternteil an AE, Asthma oder

Rhinitis allergica, so liegt die Wahrscheinlichkeit für das Kind, an AE zu erkranken, bei 50 %. Sind beide Eltern betroffen, so liegt diese bereits bei circa 75 %. In 70 % der Fälle tritt das AE bereits im Säuglingsalter in Erscheinung, aber auch eine Erstmanifestation im Erwachsenenalter ist möglich (Altmeyer, 2021). Bei Beginn im Säuglingsalter ist eine Persistenz ins Erwachsenenalter in etwa 30 % der Fälle zu erwarten (Plewig et al., 2018). Das Risiko für andere Folgeerkrankungen aus dem atopischen Formenkreis liegt bei 40 - 60 % (Wuthrich, 1999). Die Trias aus AE und später im Leben auftretendem Asthma bronchiale und allergischer Rhinokonjunktivitis bei derselben Person bezeichnet man als atopischen Marsch (Plewig et al., 2018; Spergel et al., 2003).

Die Prädilektionsstellen und die Morphologie des Ekzems sind altersabhängig. Bei Säuglingen findet man häufig einen sogenannten Milchschorf auf der Kopfhaut sowie eher streckseitige, rumpf- und gesichtsbetonte Ekzeme. Mit zunehmendem Alter findet man hingegen häufiger die typischen Beugeneckzeme. In zusätzlicher Abhängigkeit von der Akuität der Erkrankung reicht die Morphologie des Ekzems von hochrot, nässend und krustig belegt bis hin zur chronisch verdickten, lichenifizierten, trockenen, blassen Haut. Die Hauterscheinungen sind für die Betroffenen häufig stigmatisierend. (Altmeyer, 2021) Klinische Majorkriterien des AE nach Hanifin und Rajka (Hanifin, J. et al., 1980) sind:

- Chronizität
- Heftiger Juckreiz
- Ekzemplaques an altersspezifischen Prädilektionsstellen
- Atopie in Eigen- oder Familienanamnese

Diese Kriterien sind wenig spezifisch, jedoch sehr sensitiv (Altmeyer, 2021).



Abbildung 3: Schweres atopisches Ekzem. (Altmeyer, 2021)



Abbildung 4: Klinische Erscheinungsformen bakterieller Hautinfektionen bei AE. Zu den klinischen Charakteristika einer Infektion mit *S. aureus* bei AE gehören (a) Nässen, (b) Follikulitis und (c) Pustelbildung. Eine Infektion mit β -hämolyisierenden Streptokokken ist charakterisiert durch ein gut abgrenzbares, hochrotes Erythem (d). (Alexander et al., 2020)

Externe und interne Triggerfaktoren führen typischerweise zu rezidivierenden Verschlechterungen des Krankheitsbildes (Flares). Die Auslöser für Flares sind sehr individuell und vielfältig. Eine klinische Verschlechterung des AE findet sich häufig im Winter, bei trockener Raumluft (Altmeyer, 2021) sowie aufgrund von Allergien, Infektionen oder psychischen Faktoren. Als lokale Trigger kommen physikalische Faktoren in Frage (Plewig et al., 2018). Als Komplikationen des AE sind vor allem Superinfektionen durch Herpesviren oder grampositive Bakterien, eine Neigung zu allergischen Sofortreaktionen und psychologische Komorbiditäten zu nennen (Altmeyer, 2021). Am häufigsten wird eine Infektion bei AE durch *S. aureus* hervorgerufen. Typische klinische Zeichen für eine Infektion mit *S. aureus* sind Nässen, honiggelbe Krusten und Pustelbildung, welche sowohl follikelgebunden (Abb. 4 b Follikulitis) als auch interfollikulär auftreten kann. Als Folge können Abszesse und unter Umständen lebensbedrohliche systemische Infektionen resultieren. (Alexander et al., 2020)

1.3.3 Persönliche und sozioökonomische Belastung

In den letzten Jahrzehnten ist ein deutlicher Anstieg der Prävalenz des AE zu verzeichnen. Lag die Prävalenz in den 1950er und 1960er Jahren noch bei 2 - 3 %, so sind heute in Europa etwa 15 – 20 % der Kinder im Vorschulalter mindestens temporär betroffen (Plewig et al., 2018). Das AE ist die häufigste chronische Erkrankung im Kindesalter (Altmeyer, 2021).

Aufgrund direkter und indirekter Kosten bringt die hohe Prävalenz des AE eine erhebliche sozioökonomische Belastung mit sich. Diese ergibt sich durch direkte Therapiekosten, indirekte Kosten durch Arbeitsausfälle und durch die Folgen der oft beeinträchtigten Lebensqualität Betroffener (Drucker et al., 2017; Zuberbier et al., 2006).

Patienten mit AE und Eltern von Kindern mit AE sind häufig erheblich in ihrem täglichen Leben eingeschränkt. Besonders bei schwerer Erkrankung sind Schlaf, Arbeits- und Sozialleben beeinträchtigt. Viele Betroffene schämen sich, in der Öffentlichkeit gesehen zu werden, haben ein eingeschränktes Selbstbewusstsein und sind depressiv verstimmt (Zuberbier et al., 2006). Emotionaler Stress ist wiederum ein wesentlicher Triggerfaktor des AE (Plewig et al., 2018). Da AE ein Risikofaktor für berufsbezogene Hauterkrankungen ist, werden bestimmte Berufe wie Gesundheits- oder Kosmetikberufe verstärkt gemieden. Viele Patienten mit AE sind überzeugt, dass die Erkrankung ihre berufliche Karriere einschränkt (Zuberbier et al., 2006). Neben den Einbußen in der individuellen Lebensqualität und der finanziellen Belastung durch Behandlungskosten (Drucker et al., 2017; Verboom et al., 2002) bestehen bei AE zahlreiche indirekte Belastungen wie Arbeitsausfälle, Belastung Angehöriger, psychologische Komorbiditäten und assoziierte Erkrankungen des atopischen Formenkreises (Spergel et al., 2003; Traidl, S et al., 2019).

Aufgrund der weltweit steigenden Prävalenz und der damit einhergehenden Belastung auf sozioökonomischer und persönlicher Ebene ist auch das Interesse der Forschung enorm gestiegen (Flohr et al., 2014). Ende des 20. Jahrhunderts wurde die „International Study of Asthma and Allergies in Childhood“ ISAAC ins Leben gerufen. Sie erfasst die Epidemiologie allergischer Erkrankungen bei fast zwei Millionen Kindern in 106 Ländern und ist in ihrem Umfang weltweit einzigartig (Asher et al., 2006; Odhiambo et al., 2009; Williams, H. et al., 1999). Die globale Erfassung und standardisierte Methodik sollen zum besseren Verständnis der Dynamik und zur Identifikation ätiologischer Faktoren beitragen (Flohr et al., 2014). Trotz zunehmender Forschungsarbeit sind die genauen Ursachen für den weltweiten Vormarsch allergischer Erkrankungen noch nicht vollständig verstanden (Ring et al., 2012).

1.3.4 Therapieansätze

Es existiert nach wie vor keine kausale Therapie für das AE. Umweltfaktoren spielen sowohl in der Ätiologie als auch als Triggerfaktoren des AE eine große Rolle (siehe 1.3.1 „Ätiologie und Pathophysiologie“) und sollten deshalb bei der Therapieplanung berücksichtigt werden (Narla et al., 2020). Die Exposition gegenüber Mikroorganismen in der Kindheit kann laut der „Hygienehypothese“ der Entwicklung allergischer Erkrankungen wie AE vorbeugen (siehe 1.3.1 „Ätiologie und Pathophysiologie“) (Okada et al., 2010). Präbiotika sind unverdauliche Stoffe, die das Wachstum von Darmbakterien (Probiotika) fördern sollen (Gibson et al., 2004). Die Einnahme von Probiotika, v. a. von *Lactobacillus* und *Bifidobacterium*, während der Schwangerschaft bzw. in der frühen Kindheit kann laut Yin et al. (Yin et al., 2019) das Auftreten von AE beim Kind verhindern. Ähnliches gilt auch für die Einnahme von Präbiotika in der Kindheit (Arslanoglu et al., 2008; Osborn et al., 2013). Kinder, die per Kaiserschnitt zur Welt kommen, haben ein erhöhtes Risiko, an AE zu erkranken, als Kinder, die natürlich geboren werden (Korhonen et al., 2018). Obwohl Stillen häufig als Präventionsmaßnahme gegen allergische Erkrankungen empfohlen wird, ist die Datenlage dazu nicht eindeutig (Flohr et al., 2014; Narla et al., 2020).

Potentielle Allergene im häuslichen Umfeld wie Hausstaubmilben, Schimmelpilze oder Katzenhaare sollten gemieden werden (Schäfer et al., 2005). Linderung verschaffen daher in vielen Fällen Aufenthalte in allergenarmen Hochgebirgen oder auf Nordseeinseln, sogenannte Klimatherapien (Plewig et al., 2018). Durch häufiges Waschen, v. a. mit alkalischen Produkten, werden protektive NMFs und Puffersysteme der Haut wortwörtlich „abgewaschen“ (Danby et al., 2018; Proksch, 2018). Dies kann zur Exazerbation führen und sollte daher gemieden werden (Danby et al., 2018).

Die Basispflege der Haut mit nichtpharmazeutischen, feuchtigkeitsspendenden Externa ist ein Grundpfeiler in der Therapie des AE (Eichenfield et al., 2014; Kowalska-Olędzka et al., 2019). Durch deren wasserbindende Eigenschaften kann die Hautfeuchtigkeit erhöht (Breternitz et al., 2008; Peris et al., 2002; Rawlings et al., 2004), das klinische Bild bei AE verbessert (Breternitz et al., 2008; Korting et al., 2010; Peris et al., 2002) und der Kortikosteroid-Verbrauch reduziert werden (Grimalt et al., 2007; Msika et al., 2008). Bei mildem AE kann das passende Basispflegeprodukt als alleinige Therapie ausreichend sein und die Lebensqualität bei AE verbessern. Bei schwerem AE sollten ergänzend beispielsweise pharmazeutische Therapieoptionen eingesetzt werden (Eichenfield et al., 2014; Plewig et al., 2018). Zu Wiederherstellung des physiologischen, sauren pH-Milieus der

Haut werden pH-hautneutrale Pflegeprodukte empfohlen (Bieber et al., 2016; Eichenfield et al., 2014).

Als topische Therapieoption kommen des Weiteren häufig antientzündliche Externa zum Einsatz. Glukokortikoide sind dabei der Therapiestandard und können sowohl im akuten Schub (reaktiv) als auch proaktiv angewandt werden. Bei proaktiver Anwendung findet eine regelmäßige Applikation, auch in symptomfreien Intervallen, über einen längeren Zeitraum hinweg statt. Durch diese Art der Anwendung wird das Rezidivrisiko gesenkt. Da die langfristige Anwendung von Glukokortikoiden jedoch auch Nebenwirkungen wie Hautatrophie und Tachyphylaxie mit sich bringt, wird zunehmend nach Alternativen gesucht. Einige Patienten empfinden die Anwendung von Glukokortikoiden zudem als „unnatürlich“ (Luu et al., 2019) oder wünschen sich komplementärmedizinische Behandlungsmethoden. (Plewig et al., 2018)

Neuere topische Therapien mit Fokus auf das Mikrobiom der Haut werden derzeit erforscht. Es gibt erste Hinweise darauf, dass beispielsweise die Applikation von *Roseomonas mucosa*, gewonnen aus gesunder Haut, das klinische Bild bei AE verbessern und die Besiedelung mit *S. aureus* reduzieren kann (Myles et al., 2018). *Vitreoscilla filiformis* ist ein gramnegatives Bakterium, welches aus Thermalwasser isoliert werden konnte. Die topische Applikation einer 5%-Creme des Bakteriums führte zu einer Verbesserung des klinischen Bildes bei AE und zu einer Reduktion von *S. aureus* (Guéniche et al., 2006; Gueniche et al., 2008). *Vitreoscilla filiformis* kann immunsuppressive, antiinflammatorische Signalwege in der Haut aktivieren (Mahe et al., 2013).

In schweren Fällen kommen bei AE systemische Therapien zum Einsatz. So kann im akuten Schub die einmalige Gabe von Glukokortikoiden gerechtfertigt sein. Bei therapieresistenten schweren Ekzemen bei Erwachsenen kommen Immunsuppressiva wie Ciclosporin zum Einsatz. Diese bergen auf lange Sicht jedoch relevante Nebenwirkungen. (Plewig et al., 2018)

In jüngster Zeit werden zunehmend Biologika, welche gezielt Entzündungswege, Antikörper oder Zytokine hemmen, entwickelt. Der monoklonale anti-IL-4/-13-Rezeptor-Antikörper Dupilumab greift in die frühe TH2-Immunantwort ein. Dupilumab ist seit 2017 für mittelschwere und schwere Fälle des AE ab zwölf Jahren zugelassen, seit 2020 auch für Kinder ab sechs Jahren mit schwerem AE. Zu vielen weiteren Biologika gibt es bereits publizierte Studien. (Altmeyer, 2021)

Bei psychischer Komorbidität sollte nach einer geeigneten Intervention, beispielsweise bei einem Psychiater oder Psychologen, gesucht werden (Plewig et al., 2018).

1.4 Stand der Wissenschaft

Die Veränderung des Haut-pH nach externer Zugabe von Säure oder Base ist bei gesunder Haut i. d. R. temporär (Danby et al., 2018) und die Mechanismen zur Wiederherstellung des Haut-pH bleiben laut Takagi et al. (Takagi et al., 2015) auch bei Applikation über einen längeren Zeitraum stabil. Die Erholungszeit, also die Zeit bis zum Erreichen des Ausgangs-pH nach akuter Zugabe von Säure oder Base, variiert zwischen den Studien jedoch stark. So findet man in der Literatur Erholungszeiten beispielsweise von 15 Minuten nach Zugabe von 0.5 % Apfelessig bei AE (Luu et al., 2019) bis zu über sechs Stunden nach Applikation von Seife bei gesunden Probanden (Lambers et al., 2006) und sogar bis zu 35 Stunden im Mausmodell von Hachem et al. (Hachem, J.-P. et al., 2003). Relevante Faktoren für die Erholung des Haut-pH sind die Art und Stärke der applizierten Säure bzw. Base und die Funktionalität der Puffersysteme der Haut (Levin et al., 2008; Proksch, 2018).

In mehreren Studien, welche im Folgenden kurz skizziert werden, konnte die Beeinflussbarkeit gesunder Haut nach extrinsischer Applikation von Säuren oder Basen gezeigt werden. Zum Teil war darüber hinaus eine Veränderung in weiteren Parametern der Hauthomöostase, abhängig vom pH, zu verzeichnen. Korting et al. zeigten beispielsweise in zwei Crossover-Studien (je $n = 10$) an gesunden Probanden einen niedrigeren Haut-pH bei Anwendung eines sauren Körper-Waschproduktes („synthetic detergent“) über vier Wochen im Vergleich zu einem alkalischen Produkt mit einem Unterschied im Haut-pH von 0.3 - 0.46 pH-Einheiten. Ein höherer Haut-pH war darüber hinaus zum Teil mit dem Wachstum von Propionibakterien, ein niedrigerer Haut-pH mit dem Wachstum von Koagulase-negativen Staphylokokken („Nicht - *S. aureus* Staphylokokken“) assoziiert (Korting et al., 1989; Korting et al., 1987). In den beiden genannten Studien von Korting et al. wurde das Mikrobiom mittels Kultur, Gramfärbung und biochemischen Methoden analysiert. Moderne Sequenzierungsmethoden erlauben heutzutage eine exaktere Speziesbestimmung und somit eine detailliertere Mikrobiomanalyse.

Bei Barel et al. (Barel et al., 2001) war nach zehnwöchiger Anwendung einer klassischen, alkalischen Stückseife der Haut-pH um 0.2 – 0.4 Einheiten höher als bei Anwendung des Vergleichsproduktes („synthetic detergent“) (je $n = 25$). Bei anderen hautphysiologischen Parametern wie TEWL und Hydratation zeigte sich in der genannten Studie jedoch kein Unterschied zwischen den Produkten. (Barel et al., 2001)

Bei Patienten auf der Intensivstation konnte ein Unterschied im Haut-pH abhängig von der Art des täglichen Körper-Waschproduktes festgestellt werden. Verglichen wurde ein flüssiges Produkt mit pH 5.5 mit einer konventionellen Seife. Bei dem Produkt mit pH 5.5 war der Haut-pH am Unterarm und am Bein signifikant niedriger als bei Anwendung der Seife. Es konnte kein Einfluss des Pflegeprodukts auf die Hautflora festgestellt werden. (Duncan et al., 2013)

Ältere Menschen haben einen erhöhten Haut-pH (Ali et al., 2013; Choi, 2018). Durch Applikation einer Creme mit pH 4 konnte in zwei Studien mit älteren Menschen der Haut-pH erniedrigt und die Hydratation verbessert werden. Die regelmäßige Anwendung von Pflegecremes mit saurem pH wird daher im Alter empfohlen (Behm et al., 2015; Blaak et al., 2015). Es wurde zudem ein positiver Effekt auf die mechanische Barrierefunktion durch Verbesserung der Zellintegrität im SC und der Erholung nach externer Irritation bei der Anwendung einer Creme mit pH 4 bei älteren Menschen gezeigt (Angelova-Fischer et al., 2018; Blaak et al., 2015).

Zahlreiche Mausmodelle demonstrieren zudem den potentiellen Benefit der Anwendung saurer Externa bei AE. Lee et al. (Lee, H. J. et al., 2017; Lee, H. J. et al., 2014; Lee, N. R. et al., 2016) zeigten in mehreren Studien die Verbesserung der kutanen und systemischen Inflammation durch die Applikation von Säuren auf die Haut. Sogar das Fortschreiten des AE zu allergischem Asthma im Sinne eines atopischen Marsches konnte im Mausmodell aufgehalten werden (Lee, H. J. et al., 2017). Bei Hatano et al. (Hatano et al., 2009) wurde durch Ansäuerung der Haut dem Auftreten von AE vorgebeugt. Im Mausmodell von Hachem et al. (Hachem, J. P. et al., 2010) wurde der Haut-pH nach Applikation von Lactobionsäure bis zu 35 Stunden gesenkt und die Barrierefunktion der Haut verbessert.

Trotz dem Einsatz pH-hautneutraler Pflegecremes in der Therapie des AE, gibt es bisher wenige Studien zu deren Langzeitanwendung bei AE beim Menschen. In einer Pilotstudie von Luu et al. (Luu et al., 2019) mit elf Probanden mit AE und elf gesunden Kontrollen wurde der Effekt von 0.5 % Apfelessig über 14 Tage untersucht. Es zeigten sich lediglich Kurzzeiteffekte im Haut-pH. Nach 14 Tagen täglicher Anwendung war kein Effekt auf den Haut-pH zu sehen. Viele der Probanden empfanden die Anwendung als unangenehm (Luu et al., 2019). Baden in heißen Quellen mit saurem pH im Sinne einer Balneotherapie kann die Symptome bei AE verbessern und die Besiedelung der Haut mit *S. aureus* reduzieren (Kubota et al., 1997).

2 Problemstellung und Zielsetzung

Das AE stellt in Anbetracht der weltweit hohen Prävalenz sowohl auf individueller als auch auf sozioökonomischer Ebene eine Herausforderung dar (Drucker et al., 2017; Zuberbier et al., 2006). Geeignete nichtpharmazeutische Basispflegeprodukte, wie feuchtigkeitsspendende Externa, können bereits alleinig zu einer Verbesserung des klinischen Bildes und der Lebensqualität führen und sollten unabhängig vom Schweregrad des AE eingesetzt werden (Eichenfield et al., 2014; Kowalska-Olędzka et al., 2019; Plewig et al., 2018). Aufgrund des charakteristisch erhöhten Haut-pH bei AE (Boothe et al., 2017) werden leicht saure Produkte zur Wiederherstellung des physiologischen pH-Milieus empfohlen (Ali et al., 2013; Eichenfield et al., 2014). Die extrinsische pH-Modulation und deren langfristige Effekte auf die Hauthomöostase wurden bisher dennoch in wenigen Studien an Patienten mit AE untersucht.

Charakteristisch findet man bei AE eine Dysbiose im kutanen Mikrobiom zugunsten von *S. aureus*. Dieser besitzt zahlreiche Pathogenitätsfaktoren und kann zu einer Beeinträchtigung der Barrierefunktion und zu starker Inflammation führen (Altunbulakli et al., 2018). *S. aureus* ist ein pathophysiologisches Kernelement des AE und wird zudem als Biomarker bei AE diskutiert (Reiger et al., 2020).

Die jüngsten Entwicklungen zeigen deutlich, wie die Erforschung pathophysiologischer Zusammenhänge den Weg für neue Therapien bei AE öffnet. So wurde mit dem monoklonalen IL4R-Antikörper Dupilumab ein Meilenstein in zielgerichteten Therapien des AE vor dem Hintergrund eines präziseren Verständnisses immunologischer Zusammenhänge geschaffen (Honstein et al., 2020; Traidl, S. et al., 2022). Moderne Sequenzierungsmethoden haben wesentlich zu einer Verbesserung der mikrobiologischen Diagnostik und somit zu einem besseren Verständnis des Hautmikrobioms beigetragen (Reiger et al., 2019). Trotz zunehmender intensiver Forschungsarbeit fehlt es an vollständigem Verständnis der Ätiologie und Pathophysiologie des AE und an suffizienten Präventionsstrategien (Reiger et al., 2019; Ring et al., 2012).

Vor diesem Hintergrund soll die Entwicklung von Parametern der Hauthomöostase, insbesondere von *S. aureus*, sowie deren Zusammenhänge und die Beeinflussbarkeit durch extrinsische pH-Modulation mit Hilfe von verschiedenen Emollients über acht Wochen untersucht werden. Ziel dieser Pilotstudie ist es, das Wissen über pathophysiologische Zusammenhänge bei AE zu erweitern, Anreize für Folgestudien zu liefern und so langfristig Präventions- und Therapiemöglichkeiten des AE zu verbessern.

3 MATERIAL UND METHODEN

3.1 Studienablauf

3.1.1 Studiendesign

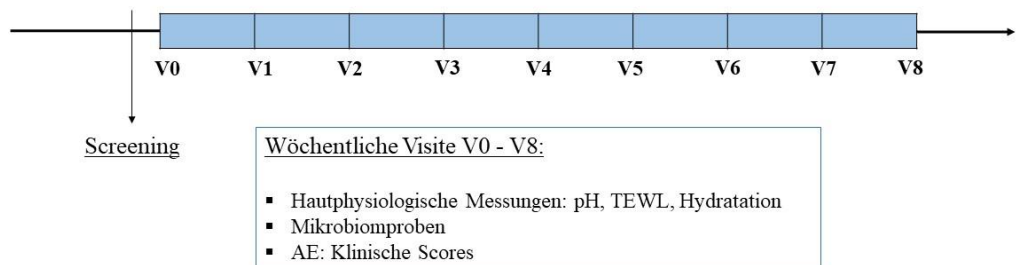


Abbildung 5: Studiendesign. Die Abbildung zeigt schematisch den zeitlichen Ablauf der Studie. Ein initiales Screening diente dem Einschluss der Probanden in die Studie. Über einen Zeitraum von acht Wochen applizierten die Probanden ($n = 12$) das pH 5.5 Emollient und das pH 8.5 Emollient jeweils auf einer Körperseite in einem definierten Testareal (intraindividuelle Kontrolle; doppelblind). Bei der wöchentlichen Visite wurde die Haut evaluiert. (*eigene Abbildung*)

Im Rahmen einer randomisierten kontrollierten klinischen Pilotstudie wurden Veränderungen der Hauthomöostase unter extrinsischer pH-Modulation über einen Zeitraum von acht Wochen untersucht. Die extrinsische pH-Modulation erfolgte durch parallele Applikation zweier sonst identischer Emollients mit pH 5.5 und pH 8.5. Die Applikation der beiden Emollients fand mit intraindividuelle Kontrolle jeweils auf der gegenüberliegenden Körperseite in der gleichen Körperregion zweimal täglich statt. Die Zuordnung der Emollients zur Körperseite war weder den Probanden noch dem Untersucher bekannt (doppelblind). In zwei Studiengruppen wurde der Effekt einerseits bei AE und andererseits bei gesunden Teilnehmern (HE) untersucht. Insgesamt wurden sechs AE und sechs HE in die Studie eingeschlossen. Bei einer wöchentlichen Visite am Studienzentrum wurden Hautphysiologie, Mikrobiom und klinische Scores evaluiert (Abb. 5).

Bei fünf weiteren gesunden Probanden wurde der Kurzzeiteffekt der Emollients auf den Haut-pH über einen Zeitraum von drei Stunden evaluiert. Dazu wurden die Emollients auf die volaren Unterarme appliziert (intraindividuelle Kontrolle). Die Zuordnung der Emollients zur Körperseite war randomisiert und doppelblind.

Die Pflege und topische Therapie der Haut außerhalb der Testareale (in denen die Studien-Emollients appliziert wurden) war den Probanden selbst überlassen. Während des gesamten Studienzeitraums waren Sauna- und Schwimmbadbesuche untersagt. Der zeitliche Abstand zwischen der letzten Applikation der Emollients und der Visite am Studienzentrum betrug mindestens drei Stunden. Es wurde zudem ein zeitlicher Mindestabstand von zwölf Stunden zum letzten Duschen eingehalten.

3.1.2 Ein- und Ausschlusskriterien

Einschlusskriterien

- Mindestalter 18 Jahre
- Schriftliche Einwilligungserklärung nach ausführlichem Aufklärungsgespräch
- AE: milde bis moderate Ausprägung (SCORAD < 30)

Ausschlusskriterien

- Tumorerkrankung
- Hereditäre Verhornungsstörung
- Schwangerschaft, Stillzeit
- Positiver Patchtest mit Studien-Emollients
- Antibiotikaeinnahme vor ≤ 14 Tagen
- Applikation wirkstoffhaltiger Externa im Studienareal vor ≤ 7 Tagen
- Systemische Therapie mit Kortikosteroiden
- Nässende Ekzeme
- Absehbar mangelhafte Compliance
- Fehlende Bereitschaft oder Fähigkeit zur Einwilligung

3.1.3 Screening

Zum Studieneinschluss wurde bei jedem Probanden initial ein Screening durchgeführt, welches folgende Punkte beinhaltete:

Eingangsuntersuchung und Anamnese

Es erfolgte eine orientierende internistische und dermatologische Eingangsuntersuchung und Anamnese. Dabei wurden folgende Parameter erfasst:

- Geschlecht, Alter, Körpergröße, Gewicht, Blutdruck (Messung nach Riva-Rocci)
- Vorerkrankungen
- Medikamenteneinnahme und topische Therapien
- Körperpflegeprodukte
- Hauttyp nach Fitzpatrick (I - V)
- Ethnie

Patchtest mit Emollients

Eine Überempfindlichkeitsreaktion gegen Inhaltsstoffe der Emollients wurde mittels epikutanen Patchtests vorab ausgeschlossen. Dazu wurden die Emollients mit einem Abstand von mindestens 5 cm zwischen den Schulterblättern des Probanden in speziellen Kammersystemen (Finn Chambers on Scanpor, HERMAL) angebracht. Zum zusätzlichen Schutz wurden die Testfelder mit sterilem Wundverband (DracoPor soft, DRACO) abgedeckt. Die einmalige Ablesung erfolgte nach 48, spätestens aber nach 72 Stunden, am Studienzentrum. Bis zur Ablesung sollten die Probanden nicht duschen oder baden, um die Testfelder zu schützen. Der Test wurde als negativ gewertet, wenn weder Rötung noch Papeln sichtbar waren. Ein negatives Testergebnis war Voraussetzung für die Studienteilnahme.

Festlegung des individuellen Testareals

Bei AE wurde eine Körperregion mit möglichst symmetrischen Läsionen gewählt. Die Auswahl der Testareale ist im Kapitel 4.1.2 „Testareale“ genauer beschrieben.

Aufklärung und Einschluss

Nach ausführlicher Aufklärung des Probanden und unter Berücksichtigung aller Ein- und Ausschlusskriterien erfolgte der Einschluss in die Studie mittels schriftlicher Einwilligungserklärung.

3.1.4 Visiten

Akklimatisierung und Reevaluation der Anamnese

Zu Beginn jeder Visite machte der Proband das Studienareal beidseits frei von Kleidung. Während der Akklimatisierungsperiode von mindestens 20 Minuten sollte sich die Hauttemperatur an die Raumtemperatur anpassen. Währenddessen wurden eventuelle Veränderungen in der Medikamenteneinnahme, den Grunderkrankungen und den Körperpflegegewohnheiten erfasst.

Klinische Evaluation, hautphysiologische Messungen und Mikrobiomabstriche

Bei AE erfolgte die wöchentliche klinische Evaluation der Haut im Studienareal anhand des local SCORAD. Zusätzlich wurde bei den Visiten V0 und V8 der Gesamtschweregrad des AE anhand des SCORAD und EASI erfasst. Bei allen Probanden wurden beidseits Hautabstriche zur Mikrobiomanalyse gewonnen und die hautphysiologischen Messungen mit Tewameter, Corneometer und pH-Meter durchgeführt.

Ausgabe und Rücknahme der Emollients

Abschließend erhielt jeder Proband neue Cremefläschchen und Handschuhe für die folgende Studienwoche inklusive einem dazugehörigen Protokollblatt. Die Emollients und das vollständig ausgefüllte Protokollblatt der vorherigen Woche wurden eingesammelt.

3.1.5 Applikation der Emollients

Zum Zeitpunkt V0 wurde jedem Probanden die Anwendung der Emollients präzise erklärt und demonstriert. Die Probanden sollten die Emollients täglich morgens und abends in etwa zur gleichen Uhrzeit im Testareal applizieren. Eine Vermischung der Emollients musste unbedingt vermieden werden. Welche Seite zuerst eingecremt wurde, war den Probanden selbst überlassen. In jedem Fall aber mussten vor jeder Applikation für jede Körperseite neue Handschuhe (Meditrade Nitril NextGen®) benutzt werden. Die Probanden wurden angewiesen, die Emollients breitflächig (etwa 10 cm x 15 cm) im Testareal aufzutragen. Darüber hinaus musste nach der Applikation Zeit zum Einwirken der Emollients gegeben sein. Sport oder Körperwäsche durften nicht direkt nach dem Cremen stattfinden. Ein Protokollblatt diente der Dokumentation der Anwendung der Emollients. Alle Cremefläschchen wurden vor Ausgabe bzw. nach Rücknahme gewogen und die Gewichte wurden dokumentiert.

3.2 Material und Methoden

3.2.1 Studiencremes (Emollients)

Die beiden Emollients (pH 5.5 und pH 8.5) unterschieden sich lediglich in ihren pH-Werten, die sonstige Zusammensetzung war identisch. Alle enthaltenen Inhaltsstoffe sind im Folgenden aufgelistet:

- Aqua
- Prunus amygdalus dulcis oil
- Propylene Glycol Dicaprylate/Dicaprate
- Panthenol
- Glycerin
- Butyrospermum parkii butter
- Polyglyceryl-3 Methylglucose Distearate
- Squalane
- Lecithin
- Allantoin
- Ascorbyl Palmitate
- Caprylic/Capric Triglyceride
- Citric Acid
- Sodium Carbomer
- Sodium Hydroxide
- Parfum
- Benzyl Alcohol
- Phenoxyethanol

Durch die topische Anwendung der Emollients waren lediglich lokale und keine systemischen Effekte zu erwarten. Da die getesteten Produkte keinerlei pharmazeutisch wirksamen Inhaltsstoffe enthielten, wurde nicht von spezifischen Nebenwirkungen ausgegangen. Mögliche generelle Überempfindlichkeitsreaktionen wurden durch einen Patchtest vor Beginn der Studie ausgeschlossen.

Die Emollients wurden von der Firma Sebapharma GmbH & Co. KG bereitgestellt.

Die Emollients wurden in weiße Plastikfläschchen zu je etwa 60 g abgefüllt und mit der eindeutigen Identifikationsnummer des jeweiligen Probanden (Pat.ID), der Studienwoche und jeweils einer Körperseite („links“ oder „rechts“) beschriftet.

3.2.2 Hautphysiologische Messungen

Es wurden Geräte der Firma „Courage + Khazaka electronic GmbH“ verwendet. An ein Multi Probe adapter, welches das Basisgerät darstellt, können die Messsonden für pH, TEWL und Hydratation angeschlossen werden. Raumtemperatur und Luftfeuchtigkeit wurden automatisch bei jeder Messung miterfasst. Entsprechend den Empfehlungen des Herstellers wurden die Messsonden kalibriert und möglichst optimale Messbedingungen geschaffen. Alle Messungen fanden mittig im Testareal statt. Pro Parameter wurden bei jeder Visite drei Messwerte erhoben und der Mittelwert aus diesen drei Messungen wurde zur Datenanalyse herangezogen.

3.2.2.1 Haut-pH

Die pH-Messungen wurden mit der Messsonde Skin-pH-Meter PH905 durchgeführt. Diese misst den Haut-pH im SC. Der Glaskolben, welcher auf die Haut aufgesetzt wird, beinhaltet eine H⁺ sensitive Sonde sowie eine Referenzsonde. Aus der Wasserstoffionenaktivität wird der pH-Wert berechnet, welcher dimensionslos ist. Das verwendete pH-Meter kann Werte zwischen pH 0 und pH 11 ausgeben. (Courage+Khazaka, 2021b)

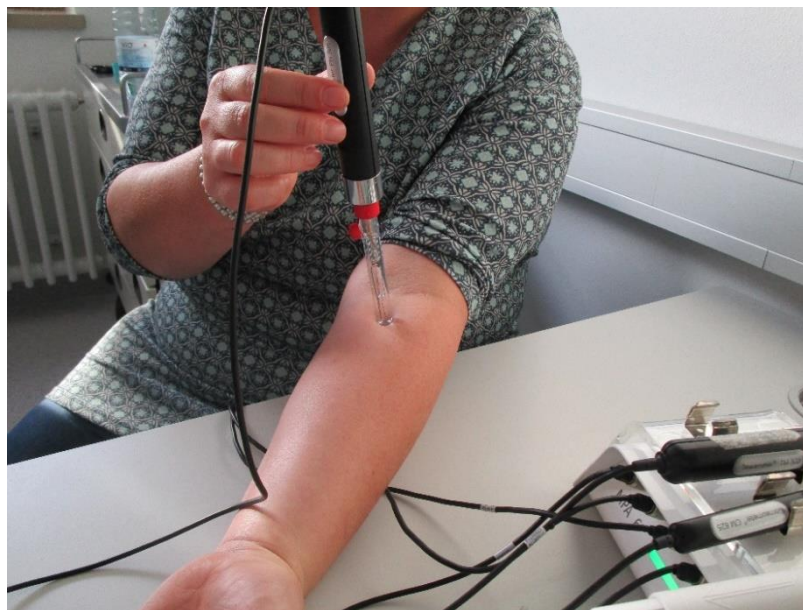


Abbildung 6: **Messung des Haut-pH.** Gezeigt ist die Messung des Haut-pH mit dem Skin-pH-Meter PH905 von Courage + Khazaka electronic GmbH. (eigene Abbildung)

Für die Messung wurde der Glaskolben wie abgebildet auf die Haut aufgesetzt (Abb. 6). Entsprechend der Herstellerempfehlung wurde die empfindliche pH-Sonde zwischen den Messungen in KCl-Lösung aufbewahrt. Unmittelbar vor jeder Messung wurde die Spitze der Sonde in destilliertes Wasser getaucht, sodass sie mit etwas Flüssigkeit benetzt war.

3.2.2.2 TEWL

Die TEWL-Messungen wurden mit der Messsonde Tewameter® TM300 durchgeführt. Der TEWL gilt als Indikator für die Barrierefunktion der Haut. Durch zwei Sensorenpaare wird über Temperatur und relative Feuchtigkeit indirekt der Wasserdampfdruck berechnet. Über eine Formel berechnet sich schließlich die Wasserabdampfungsrate in $\text{g}/\text{m}^2/\text{h}$. (Courage+Khazaka, 2019)



Abbildung 7: Messung des TEWL. Es ist beispielhaft die Messung des TEWL mit dem Tewameter® TM300 von Courage + Khazaka electronic GmbH gezeigt. (eigene Abbildung)

Der weiße Sondenkopf wurde mit leichtem Druck auf die zu untersuchende Hautstelle aufgesetzt, sodass der Rand des Messgerätes lückenlos mit der Haut abschloss (Abb. 7). Nach Start der Messung wurde der Sondenkopf nicht bewegt oder von der Haut abgesetzt. Nach 30 Sekunden wurde die Messung automatisch beendet. In dieser Zeit erreichte der sekundlich gemessene TEWL-Wert ein Plateau und der Mittelwert aus den letzten fünf Sekunden wurde gespeichert. Zur Reduktion potentieller Störfaktoren während der Messung wurden die Türen und Fenster geschlossen, es wurde ein Mundschutz getragen und nicht gesprochen.

Abhängig von der Körperregion können physiologische Messwerte zwischen $2,33 \text{ g}/\text{m}^2/\text{h}$ auf der Brust und $44,0 \text{ g}/\text{m}^2/\text{h}$ in den Achselhöhlen erzielt werden. Arme und Beine (ohne Hände bzw. Füße) weisen dabei i. d. R. einen TEWL unter $15 \text{ g}/\text{m}^2/\text{h}$ auf. (Kottner et al., 2013)

3.2.2.3 Hydratation

Die Hydratation der Haut wurde mit der Messsonde Corneometer® CM825 gemessen. Das Corneometer misst die Hautfeuchtigkeit im SC mit einer Messtiefe von 40 µm. Das Ergebnis wird in Corneometer-Einheiten (arbitrary units, AU) angegeben. Die Einheit ist arbiträr und kann Werte zwischen minimal 0 AU (kein Wasser) und maximal 120 AU erreichen. Das Messprinzip beruht auf einer Veränderung der Dielektrizitätskonstante an der Oberfläche der Messsonde durch Veränderung des Wassergehalts der Hautoberfläche. (Courage+Khazaka, 2021a)



Abbildung 8: Messung der Hydratation. Es ist beispielhaft die Messung der Hydratation mit dem Corneometer® CM825 von Courage + Khazaka electronic GmbH gezeigt. (*eigene Abbildung*)

Durch senkrechtes Aufsetzen der Sonde mit leichtem Druck auf die Haut und Entfernen der Sonde von der Haut nach circa einer Sekunde wurde ein Messwert erhoben.

Beim verwendeten Corneometer® CM825 gelten Werte über 40 AU als physiologisch, Werte unter 30 AU sprechen für sehr trockene Haut (Heinrich et al., 2003).

3.2.3 Klinische Evaluation

3.2.3.1 SCORAD

Der SCORAD (Severity Scoring of Atopic Dermatitis) ist ein bewährtes klinisches Instrument zur Bewertung des Schweregrades des AE (Kunz et al., 1997; Schmitt et al., 2013). Er wurde 1993 von der European Task Force on Atopic Dermatitis entwickelt und gliedert sich in drei Teile (Abb. 9).

- Teil A: Klinisch affizierte Körperoberfläche in %
- Teil B: Mittlere Intensität der Läsionen: Es können null (nicht vorhanden) bis drei (schwer) Punkte jeweils für die Kriterien „Erythem“, „Ödeme/Papelbildung“, „Nässen/Krusten“, „Exkoriationen“, „Lichenifikation“ sowie „Trockenheit nicht betroffener Hautstellen“ vergeben werden. Der minimale Score in Teil B beträgt somit null, der maximale Score 18 Punkte.
- Teil C: Subjektiver Juckreiz und Schlafverlust auf visueller Analogskala: Bei beiden Kriterien soll das Mittel der letzten drei Tage auf einer Skala von null (trifft nicht zu) bis zehn Punkten (maximal) angegeben werden. Durch Addition beider Werte kann ein maximaler Score von 20 Punkten in Teil C erreicht werden.

Die in den Teilbereichen A bis C erreichten Punktzahlen werden in die Formel $A/5 + 7B/2 + C$ eingesetzt. Bis zu einem Score von 25 spricht man von einer milden Ausprägung, zwischen 26 und 59 von einer moderaten und von 60 – 103 von einer schweren Ausprägung des AE (Stalder et al., 1993). Eine Modifikation des SCORAD ist der objektive SCORAD, bei dem die subjektiven Kriterien im Teil C des SCORAD weggelassen werden. Entsprechend ergibt sich ein maximaler Score von 83 Punkten. Bei entstellenden Läsionen im Gesicht oder an den Händen können beim objektiven SCORAD zusätzlich zehn Extrapunkte vergeben werden (Oranje et al., 2007).

Severity Scoring of Atopic Dermatitis index (SCORAD)

A: Extent (percentage of area involved)

Figures within parenthesis are used
For children under 2 years

B: Intensity

Criteria	Intensity	Means of Calculation
Erythema		Intensity items [average representative area 0=Absence 1=mild 2=moderate 3=sever
Edema/papulation		
Oozing/Crusting		
Excoriations		*Dryness is evaluated on uninvolved skin
Lichenification		
Dryness*		

C: Subjective Symptoms (Pruritus and Sleep loss)

Visual analog scale (average for the last 3 Days or nights)	Pruritus (0-10) <input type="text"/>	<input type="text"/>
	Sleep Loss (0-10) <input type="text"/>	<input type="text"/>

SCORAD : $A/5 + 7B/2 + C$

Abbildung 9: Erhebung des Gesamtschweregrades des AE: SCORAD. Der SCORAD gliedert sich in Teil A: betroffene Hautoberfläche (%), Teil B: mittlere Intensität der Läsionen und Teil C: subjektiver Juckreiz und Schlafverlust. Der Gesamtschweregrad errechnet sich durch Einsetzen der drei Teilergebnisse in die Formel $A/5 + 7B/2 + C$. (Honari, 2017)

3.2.3.2 EASI

Im Gegensatz zum klassischen SCORAD gelten sowohl der objektive SCORAD als auch der EASI als objektive Scores, da diese keiner Beurteilung durch den Probanden unterliegen (Hanifin, J. M. et al., 2001; Oranje et al., 2007). SCORAD und EASI korrelieren dennoch miteinander und werden beide zur Erfassung des Gesamtschweregrades des AE in klinischen Studien empfohlen (Schmitt et al., 2013).

Beim EASI werden die vier Körperregionen „Kopf/Nacken“, „Trunkus“, „obere Extremität“ und „untere Extremität“ zunächst separat beurteilt. In jeder Region wird die befallene Körperoberfläche in % bestimmt und in einen Region Score zwischen null und sechs Punkten umgerechnet (Abb. 10). Die durchschnittliche klinische Symptomausprägung der vier Kriterien „Erythem“, „Ödem/Papelbildung“, „Exkoration“ und „Lichenifikation“ wird mit jeweils null (nicht vorhanden) bis drei (schwer) Punkten bewertet und die Punktwerte addiert. Für jede Körperregion wird nun die klinische Symptomausprägung (maximal zwölf Punkte) mit dem jeweiligen Region Score und einem Gewichtungsfaktor multipliziert. Durch Addition der Einzelergebnisse jeder Körperregion ergibt sich ein Gesamtwert zwischen null und 72 Punkten. Ein hoher Punktwert entspricht einer schweren Ausprägung der Erkrankung. (Hanifin, J. M. et al., 2001; Schmitt et al., 2013)

Merkmal / Körperregion	Erythem (0-3)	Ödem/Papelbildung (0-3)	Exkoration (0-3)	Lichenifikation (0-3)	Region Score (0-6)*	Gewichtungsfaktor	Score der Körperregion
Kopf/Nacken	()	+	+	+	x	X 0.1	
Trunkus	()	+	+	+	x	X0.2	
Obere Extremität	()	+	+	+	x	X0.3	
Untere Extremität	()	+	+	+	x	X0.4	

* betroffene Hautoberfläche	0%	1-9%	10-29%	30-49%	50-69%	70-89%	90-100%
	Region Score	0	1	2	3	4	5

Gesamtscore EASI

Abbildung 10: Erhebung des Gesamtschweregrades des AE: EASI. In jeder der Körperregionen (linke Spalte) werden die Ausprägung des Ekzems und klinische Symptome evaluiert und die anschließend mit einem Gewichtungsfaktor multipliziert. Durch Addition der Einzelergebnisse der Körperregionen erhält man den Gesamtscore. (eigene Abbildung)

3.2.3.3 Local SCORAD

Der local SCORAD dient der klinischen Bewertung des AE im Studienareal. Die sechs Kriterien leiten sich aus dem SCORAD (Stalder et al., 1993) ab und können jeweils mit null (nicht vorhanden), einem (mild), zwei (moderat) oder drei (schwer) Punkten bewertet werden (Abb. 11). Der minimale Score beträgt null, der maximale Score 18 Punkte.
















Ausprägung (Punkte) \ Merkmal	0 nicht vorhanden	1 leicht	2 moderat	3 schwer
Rötung				
Papelbildung				
Nässen/Krusten				
Exkoriationen				
Lichenifikation				
Subjektiver Juckreiz				

Abbildung 11: **Klinische Evaluation der Haut im Studienareal: der local SCORAD.** Anhand von sechs Kriterien (linke Spalte) wird der Schweregrad des AE im Studienareal beurteilt. Beispielhaft sind Bilder gezeigt, welche die einzelnen Ausprägungsgrade widerspiegeln sollen. *Eigene Abbildung mit Bildern aus (Altmeyer, 2021)*

3.2.4 Mikrobiomanalysen

Probengewinnung

Die Proben für die Mikrobiomanalysen wurden innerhalb eines definierten 2 cm x 2 cm messenden Feldes in der Mitte des Testareals gewonnen. Das Abstrichstäbchen (Sigma swab, MWE) wurde trocken 20-mal tangential mit mäßigem Druck auf der Haut des Probanden gerieben und dabei gedreht. Bei jedem Probanden wurde pro Visite ein Hautabstrich (Sample) pro Körperseite genommen. Es wurden bei jedem Mal neue Handschuhe benutzt und ein Mundschutz getragen. Das gewonnene Biomaterial wurde inklusive der Spitze des Abstrichstäbchens in 500 µl Stool DNA Stabilizer Lösung (Stratec, Berlin, Deutschland) bei -80° Celsius aufbewahrt.

Extraktion und Sequenzierung

Nach Abschluss der Datenerhebung wurden die Proben mit 16S (variable Region V1-V3, Primer 27F-YM und 534R) Amplikon-basierter Next-Generation Sequenzierung (NGS) sequenziert. Zur DNA Extraktion wurde das QIAamp UCP Pathogen Kit (Qiagen, Hilden, Deutschland) verwendet. Dazu wurden 650 µl ATL-Puffer zur Probe mit der DNA Stool Stabilizer Lösung gegeben. Die Zellyse wurde mit Precellys Evolution (Bertin Technologies®: Montigny-le Bretonneux, France) über zweimal 90 Sekunden mit 15 Sekunden Pause durchgeführt. Es wurden 500 mg von 100 µm durchmessenden Zirkonia-Silika Kügelchen (BioSpec: Bartlesville, USA) verwendet. Das Lysat wurde anschließend der Herstelleranweisung entsprechend aufbereitet und die DNA zweimal mit 50µl TRIS 10mM EDTA-frei eluiert. Anschließend wurde die DNA jeder Probe (Sample) mit den Primern 27F-YM (5'-AGAGTTTGATYMTGGCTCAG-3') und 534R (5'-ATTACCGCGGCTGCTGG-3') amplifiziert. In einem zweiten PCR-Schritt wurden doppelt Barcodes angefügt. Die nun markierten Amplikons wurden den Herstelleranweisung entsprechend mit AMPure XP beads (Beckman Coulter, Fullerton, Calif) mit einem bead/DNA-Verhältnis von 0.7:1 (vol/vol) aufbereitet. Im nächsten Schritt wurden die markierten und aufbereiteten Amplikons mit dem auf fluoreszierendem Farbstoff basierendem Qubit® dsDNA HS Assay Kit (Invitrogen) quantifiziert. Anschließend wurden die Samples äquimolar gepoolt. Zusätzlich wurden zwölf biologische und vier technische Negativkontrollen sowie zwei Positivkontrollen zum Probenpool hinzugefügt. Diese dienen u. a. der späteren Identifizierung und Eliminierung von Kontaminationen. Wie zuvor wurden die Proben erneut mit AMPure XP aufbereitet. Vor und nach dem Pooling wurde das High Sensitivity DNA LabChip Kit (Agilent Technologies) am 2100

Bioanalyzer (Agilent Technologies) zur Überprüfung der Vollständigkeit und Peak-Verteilung der OTUs angewandt. Um einsträngige DNA zu erhalten wurden die Stränge mit NaOH denaturiert. Die 16S rRNA Sequenzierung wurde schließlich an einer finalen Konzentration von 8 pM der gepoolten Proben sowie 20 % PhiX control library spike-in (Illumina Inc.) als Positivkontrolle durchgeführt. Es wurde die Illumina MiSeq® Plattform (Illumina Inc) mit 2×300 bp pair-end Reads (MiSeq® Reagent Kit v3 600 cycles; Illumina Inc) verwendet. Zur Bilderzeugung, Datenprozessierung und Evaluation wurde die Illumina software MiSeq® Reporter (MSR) v 2.5.1.3 auf dem MiSeq® System und der Illumina Sequence Analysis Viewer (SAV) v 2.4.5 verwendet.

Bioinformatische Analyse

Das operational taxonomic unit (OTU) Clustering mit der SILVA Datenbank wurde mit CLC Genomics Workbench 11.0.1 mit dem microbial genomics module durchgeführt. Nach der Qualitätskontrolle (merging, chimera reduction) wurden Proben mit weniger als 1000 Reads von der Analyse ausgeschlossen (zwei Proben von HE Pat.ID 6, Visite 1, 6 – pH 5.5 bzw. pH 8.5). α - and β -Diversität und Häufigkeiten der top 10 Familien und Spezies wurden mit RHEA R-scripts von Lagkourdos et al. (Lagkourdos et al., 2017) analysiert. Für die Spezieserkennung wurde der Algorithmus von Bhattacharyya et al. (Bhattacharyya M., 2019) angewandt.

3.2.5 Statistische Analysen

Statistisch signifikante Unterschiede zwischen AE und HE in den kontinuierlichen Variablen wurden mit dem nichtparametrischen Mann-Whitney-Test ermittelt. Unterschiede zwischen den Emollients (intraindividuelle Kontrolle pH 5.5 versus pH 8.5) wurden mit dem gepaarten, nichtparametrischen Wilcoxon Test ermittelt. Für die Korrelationsanalysen wurden die klinischen, physiologischen und Mikrobiomdaten in eine frühe (V0 - V2), eine mittlere (V3 - V5) und eine späte Studienphase (V6 - V8) gemittelt. Korrelationen zwischen kontinuierlichen Variablen wurden mit dem nichtparametrischen Spearman rank 4 Test analysiert. Wenn nicht anderweitig erklärt, sind die Medianwerte (mit Maximum und Minimum) in den Abbildungen gezeigt. Die Abbildungen und statistischen Analysen wurden mit Microsoft Excel (Microsoft Office Professional Plus 2019), R und GraphPad Prism Version 6.00 für Windows, GraphPad Software, durchgeführt. Der p-Wert für statistische Signifikanz (α -Level) betrug $p < 0.05$ und wurde mit einem Stern (*) markiert, sofern nicht anders angegeben.

3.3 Studienplanung

3.3.1 Ethik

Die Studie wurde von der Ethikkommission der Technischen Universität München genehmigt und entspricht den Prinzipien der Deklaration von Helsinki (World Medical Association 2013).

3.3.2 Rekrutierung

Die Rekrutierung erfolgte durch das Studienzentrum des Instituts für Umweltmedizin Augsburg (UNIKA-T) unter der Leitung von Frau Gertrud Hammel. Angesprochen wurden Patienten aus der Umweltambulanz des Klinikums Augsburg sowie der Allergieabteilung des Klinikums Rechts der Isar München der Technischen Universität München. Es wurde außerdem in lokalen Zeitungen für die Teilnahme an der Studie geworben. Es fand eine telefonische Vorauswahl der Bewerber anhand der Ein- und Ausschlusskriterien statt. Insgesamt wurden zwölf Probanden zu einem Screening geladen, davon wurden alle Zwölf in die Studie eingeschlossen.

3.3.3 Anonymisierung und Datenschutz

Alle personenbezogenen Daten wurden in pseudonymisierter Form erfasst. Jeder Proband erhielt dabei eine eindeutige Identifikationsnummer (Pat.ID). Die Studienunterlagen wurden getrennt von personenidentifizierenden Daten gelagert. Die Lagerung erfolgte sicher vor Zugang nicht-autorisierter Personen in einem feuerfesten abschließbaren Schrank im Studienzentrum. Die Daten wurden nicht an Dritte außerhalb des klinischen Studienzentrums weitergegeben.

3.3.4 Finanzierung

Sebapharma GmbH & Co. KG stellte die Emollients zur Verfügung und finanzierte die Durchführung der Studie.

Die Aufwandsentschädigung für die Probanden betrug je 200 €.

4 ERGEBNISSE

4.1 Studienpopulation

4.1.1 Basischarakteristika

Es wurden zwölf Probanden in die Studie eingeschlossen. Die sechs AE und sechs HE waren in Alter und Geschlecht gepaart.

Tabelle 1: Basischarakteristika der Studienpopulation. Die Tabelle zeigt die Basischarakteristika der Studienpopulation jeweils separat für AE und HE. *Abkürzungen: n Anzahl Probanden, SD Standardabweichung, BMI Body-Mass-Index, mmHg Millimeter Quecksilbersäule*

Merkmal	Ausprägung	AE	HE
Geschlecht [n]	männlich	2	2
	weiblich	4	4
Ethnie [n]	kaukasisch	6	6
Hauttyp nach Fitzpatrick [n]	III Mischtyp	3	1
	IV mediterraner Typ	3	5
Alter [Jahre]	Mittelwert (SD)	43.5 (15.91)	43.35 (15.38)
	Minimum - Maximum	22.0 - 66.0	29.0 - 68.0
BMI [kg/qm]	Mittelwert (SD)	24.0 (2.00)	25.2 (4.26)
	Minimum - Maximum	21.0 - 27.0	21.0 - 31.0
systolischer Blutdruck [mmHg]	Mittelwert (SD)	130.8 (6.65)	125.8 (12.42)
	Minimum - Maximum	120 - 140	110 - 140
diastolischer Blutdruck [mmHg]	Mittelwert (SD)	80.0 (6.32)	74.2 (7.36)
	Minimum - Maximum	70 - 90	65 - 85

Informationen über Grunderkrankungen, Medikamente und Körperpflegeprodukte der Studienteilnehmer sind im Anhang zu finden (Tab. 5 – 7).

4.1.2 Testareale

Die Körperregionen, in denen die Emollients appliziert wurden (Testareale), wurden individuell bei den Probanden mit AE ausgewählt und bei HE übernommen. Es wurde eine Körperregion mit symmetrischen Läsionen des AE ausgewählt.

Tabelle 2: Testareale bei AE und HE. Die Tabelle zeigt die ausgewählten Testareale mit Verteilung jeweils in den Gruppen AE und HE. *Abkürzungen: n Anzahl Probanden*

Testareal	Kürzel	AE (n)	HE (n)
Ellenbeuge	Ac	2	2
Dorsaler Unterschenkel	DI	2	2
Ventrale Schulter	Vs	1	1
Ventraler Oberarm	Va	1	1

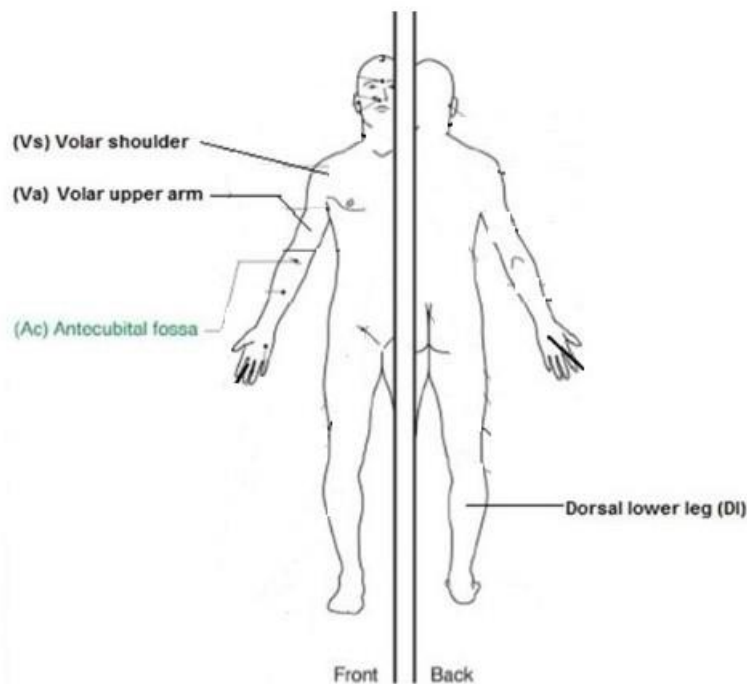


Abbildung 12: Lokalisation der Testareale. Gezeigt sind die Testareale, in denen die Emollients appliziert wurden. *adaptiert nach ("Anatomy and Normal Microbiota of the Skin and Eyes.", 2021)*

4.2 Umgebungsbedingungen

4.2.1 Untersuchungszeitraum

Acht Teilnehmer (Pat.IDs: AE 11, 12, 13, 14; HE 3, 4, 5, 6) wurden im Zeitraum von Oktober bis Dezember 2017, die restlichen vier Teilnehmer zwischen April und Juni 2018 (Pat.IDs: AE 15, 16; HE 1, 2) untersucht. In beiden Zeiträumen waren AE und HE in Alter und Geschlecht gepaart.

4.2.2 Raumtemperatur und Luftfeuchtigkeit

Tabelle 3: Raumtemperatur und Luftfeuchtigkeit. Es ist zu jeder Visite die durchschnittliche Raumtemperatur und Luftfeuchtigkeit mit Minimum und Maximum gezeigt. *Abkürzungen: Min Minimum, Max Maximum*

Visite	Raumtemperatur [°C]		relative Luftfeuchtigkeit [%]	
	Mittelwert	Min - Max	Mittelwert	Min - Max
0 (Baseline)	22.9	22.1 - 25.1	52.2	42.0 - 59.0
1	22.1	20.7 - 24.6	47.7	38.5 - 54.9
2	21.5	20.0 - 24.5	49.7	37.5 - 59.1
3	21.5	19.8 - 27.0	47.3	33.2 - 54.8
4	21.4	19.1 - 23.7	48.0	41.3 - 58.8
5	22.5	17.9 - 25.4	44.7	35.9 - 56.6
6	22.0	20.0 - 26.0	46.3	36.9 - 56.5
7	23.3	19.3 - 26.5	42.7	34.4 - 56.7
8	22.6	17.3 - 24.9	40.7	31.6 - 56.1

4.3 Applizierte Emollient-Menge

Tabelle 4: **Applizierte Emollient-Menge.** Gezeigt ist der Mittelwert der verbrauchten Emollient-Menge pro Woche separat für AE und HE jeweils im Testareal links und rechts.

Gruppe	mittlere verbrauchte Emollient-Menge/Woche [g]	
	Testareal links	Testareal rechts
AE	10,30	9,87
HE	9,31	9,65

Bei einer gecremten Fläche von etwa 10 cm x 15 cm errechnet sich ein durchschnittlicher Emollient-Verbrauch von 4,66 mg/cm² pro Anwendung.

4.4 Kurzzeiteffekt der Emollients

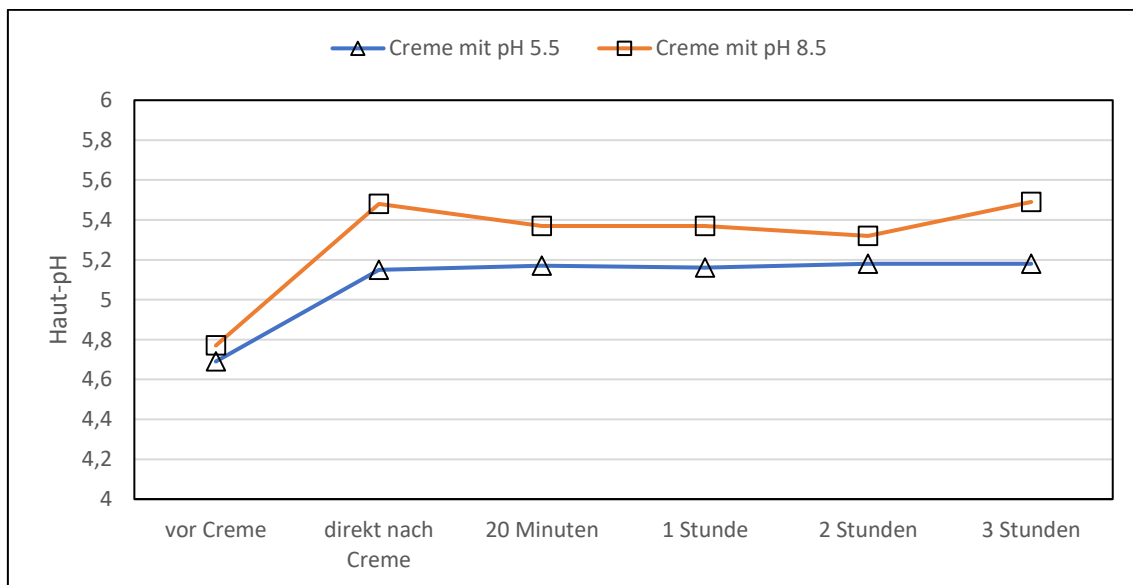


Abbildung 13: **Kurzzeiteffekt der Emollients auf Haut-pH.** Es ist der Haut-pH (Mittelwerte, n = 5) vor dem Cremen, direkt danach sowie nach 20 Minuten, nach einer, nach zwei und nach drei Stunden für beide Studien-Emollients (Creme mit pH 5.5 und pH 8.5) gezeigt.

Vor dem Cremen zeigte sich im Seitenvergleich (intraindividuelle Kontrolle) kein Unterschied im Haut-pH. Direkt nach der Applikation war bei beiden Emollients initial ein deutlicher Anstieg des Haut-pH erkennbar. Dieser initiale Anstieg war bei dem pH 8.5 Emollient deutlicher (+13.0 %) im Vergleich zum pH 5.5 Emollient (+9.8 %). Der Haut-pH pendelte sich auf Werte um 5.4 (pH 8.5 Emollient) bzw. 5.2 (pH 5.5 Emollient) ein und blieb über den gesamten Messzeitraum von drei Stunden erhöht.

4.5 Hautphysiologie

4.5.1 Haut-pH

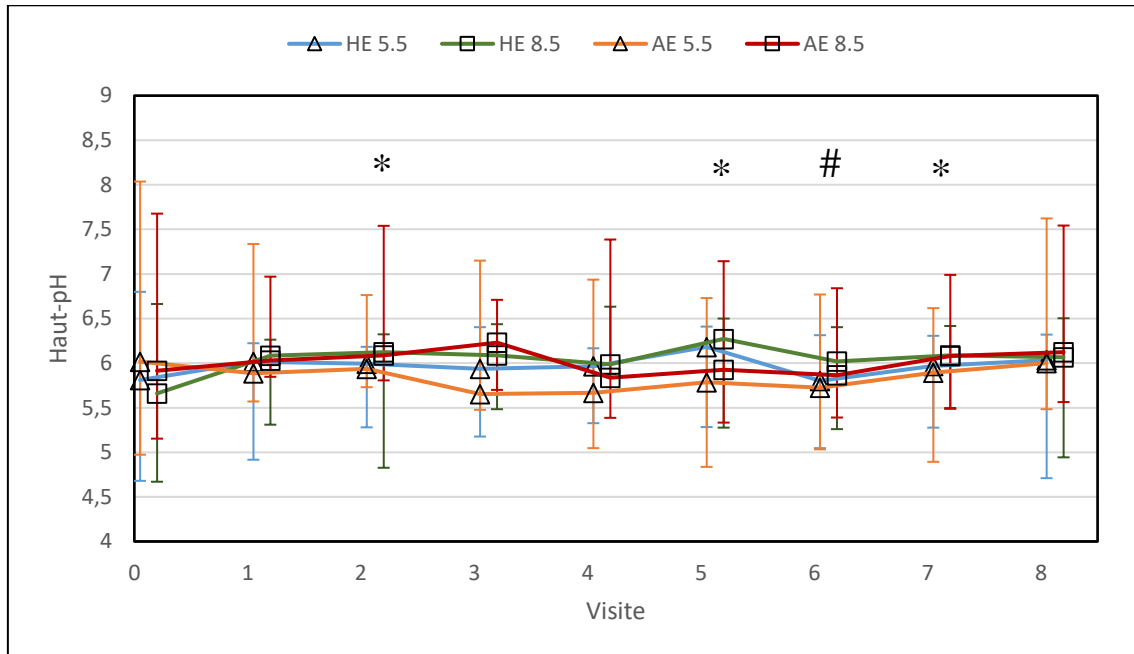


Abbildung 14: Haut-pH im Studienverlauf. Gezeigt sind die Medianwerte (Minimum, Maximum) des Haut-pH im Studienverlauf separat für die Gruppen AE und HE und für die beiden Emollients (HE 5.5 = blau, HE 8.5 = grün, AE 5.5 = orange, AE 8.5 = rot). Statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Emollients sind mit * (AE) und # (HE) markiert ($p < 0.05$). Weitere p-Werte zum Vergleich der Emollients, AE versus HE und Änderung zu V0 sind im Anhang (Tab. 8 – 10) zu finden.

Temporärer Unterschied zwischen den Emollients im Haut-pH

Zu Beginn der Studie (V0 = vor dem Cremen) gab es keinen Unterschied im Haut-pH, weder zwischen AE und HE noch zwischen den später unterschiedlich gecremten Testarealen (pH 5.5 und pH 8.5). Zwischen AE und HE wurde auch im Verlauf der Studie kein Unterschied im Haut-pH detektiert.

Zu bestimmten Zeitpunkten war der gemessene Haut-pH bei dem pH 5.5 Emollient niedriger als bei der Kontrollintervention mit pH 8.5. Dieser Unterschied war bei AE bei den Visiten 2, 5 und 7 und bei HE nur bei Visite 6 signifikant ($p < 0.05$). Der Haut-pH änderte sich im Verlauf der Studie in keiner der Gruppen, verglichen mit V0. (Tremmel et al., 2020)

4.5.2 TEWL

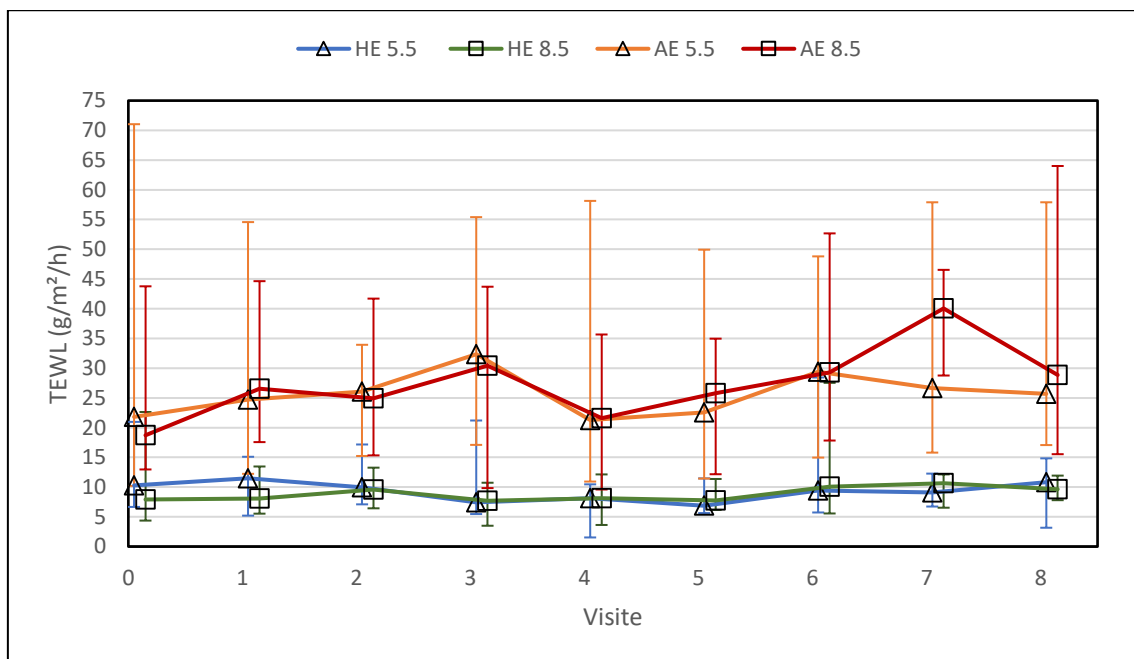


Abbildung 15: **TEWL im Studienverlauf.** Gezeigt sind die Medianwerte (Minimum, Maximum) des TEWL im Studienverlauf separat für die Gruppen AE und HE und für die beiden Emollients (HE 5.5 = blau, HE 8.5 = grün, AE 5.5 = orange, AE 8.5 = rot). Weitere p-Werte zum Vergleich der Emollients, AE versus HE und Änderung zu V0 sind im Anhang (Tab. 8 – 10) zu finden.

Kein Effekt der Emollients auf TEWL

Der TEWL war zu Beginn (V0) und über den gesamten Studienzeitraum bei AE höher als bei HE (Median AE 27.4, HE 9.3).

Es war zu keinem Zeitpunkt ein Unterschied im TEWL abhängig vom Emollient-pH (pH 5.5 versus pH 8.5) vorhanden, weder bei AE noch bei HE. Der TEWL änderte sich im Vergleich zu V0 im Laufe der Studie in keiner der Gruppen wesentlich, lediglich bei HE war der TEWL bei V3 und V4 niedriger als bei V0 (beide Emollients zusammen). (Tremmel et al., 2020)

4.5.3 Hydratation

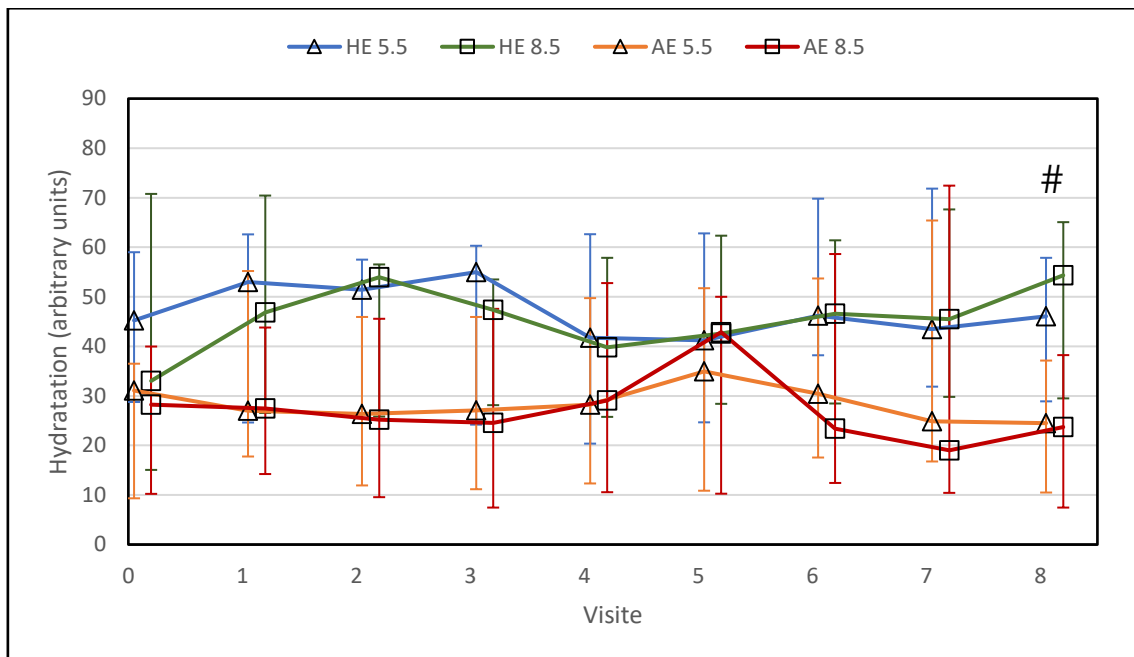


Abbildung 16: **Hydratation im Studienverlauf.** Gezeigt sind die Medianwerte (Minimum, Maximum) der Hydratation der Haut im Studienverlauf separat für die Gruppen AE und HE und für die beiden Emollients (HE 5.5 = blau, HE 8.5 = grün, AE 5.5 = orange, AE 8.5 = rot). Statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Emollients sind mit * (AE) und # (HE) markiert ($p < 0.05$). Weitere p-Werte zum Vergleich der Emollients, AE versus HE und Änderung zu V0 sind im Anhang (Tab. 8 – 10) zu finden.

Kein Effekt der Emollients auf Hydratation

AE zeigten generell eine niedrigere Hydratation als HE (Median AE 27.8, HE 46.6). Zu Beginn der Studie (V0) sowie bei V5 und V7 war der Unterschied zwischen AE und HE jedoch nicht signifikant.

Während der gesamten Studie war zu keinem Zeitpunkt (außer V8 bei HE) ein Unterschied in der Hydratation abhängig vom Emollient-pH (pH 5.5 versus pH 8.5) erkennbar. Im Vergleich zu V0 änderte sich die Hydratation im Verlauf der Studie in keiner der Gruppen wesentlich. (Tremmel et al., 2020)

4.6 Klinische Evaluation

4.6.1 Local SCORAD

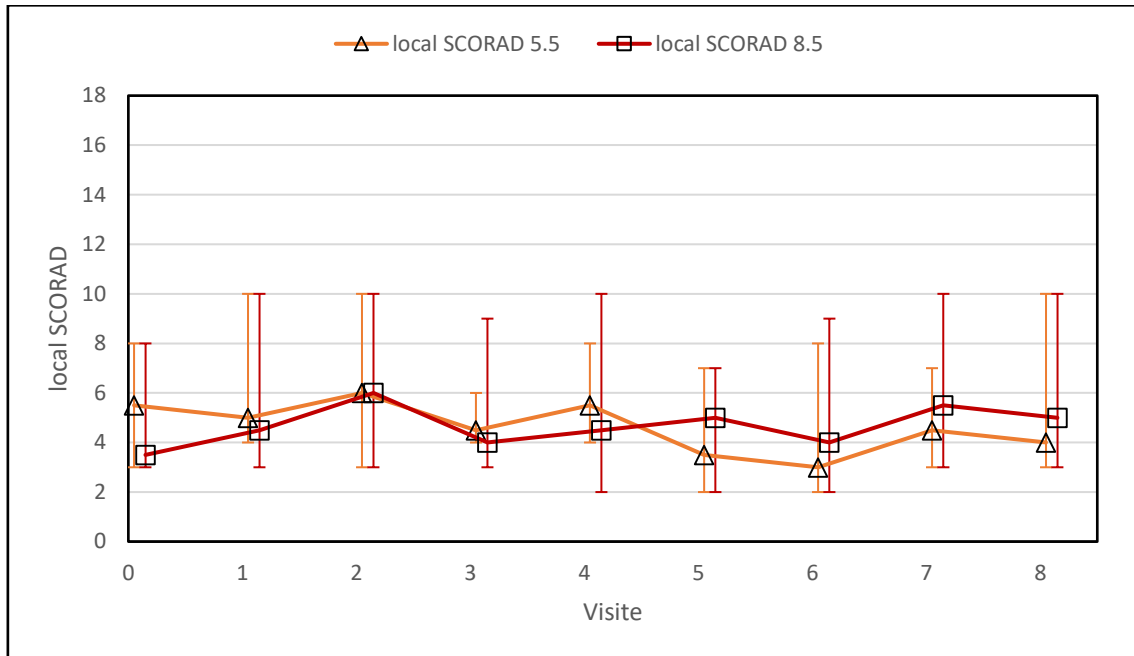


Abbildung 17: Local SCORAD im Studienverlauf. Gezeigt sind die Medianwerte (Minimum, Maximum) des local SCORAD bei AE im Studienverlauf separat für die beiden Emollients (AE 5.5 = orange, AE 8.5 = rot). Weitere p-Werte zum Vergleich der Emollients und Änderung zu V0 sind im Anhang (Tab. 8 – 10) zu finden.

Keine Veränderung im local SCORAD

Der local SCORAD wurde nur bei AE erfasst. Weder zu Beginn noch im Verlauf der Studie war ein Unterschied im local SCORAD abhängig vom Emollient-pH (pH 5.5 versus pH 8.5) erkennbar. Der local SCORAD änderte sich im Verlauf der Studie verglichen mit V0 nicht. (Tremmel et al., 2020)

4.6.2 SCORAD und EASI

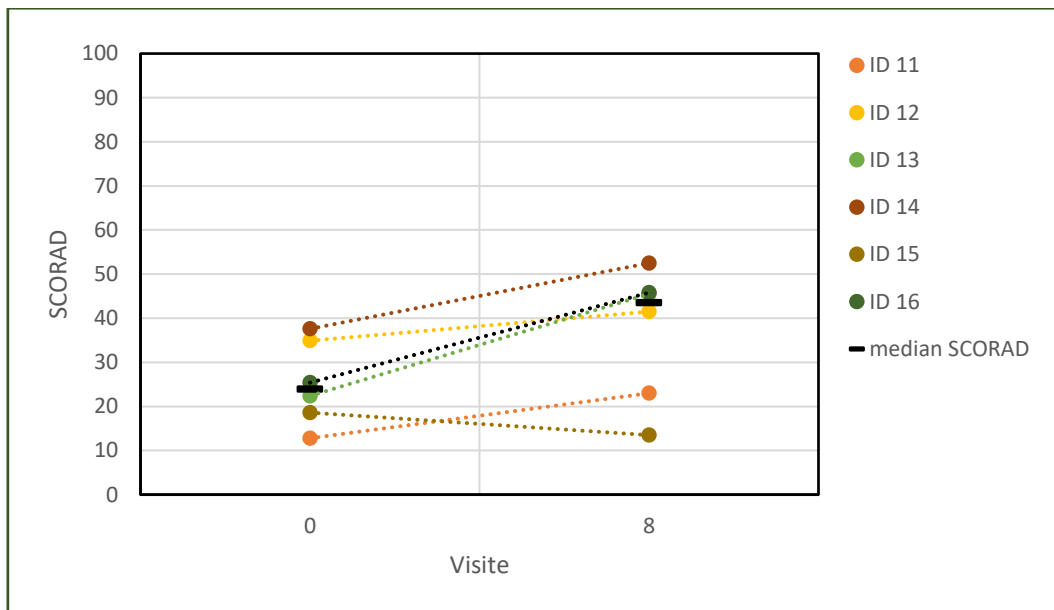


Abbildung 18: **SCORAD zu Beginn und Ende der Studie.** Gezeigt ist der SCORAD bei V0 und bei V8 separat für jeden Probanden mit AE.

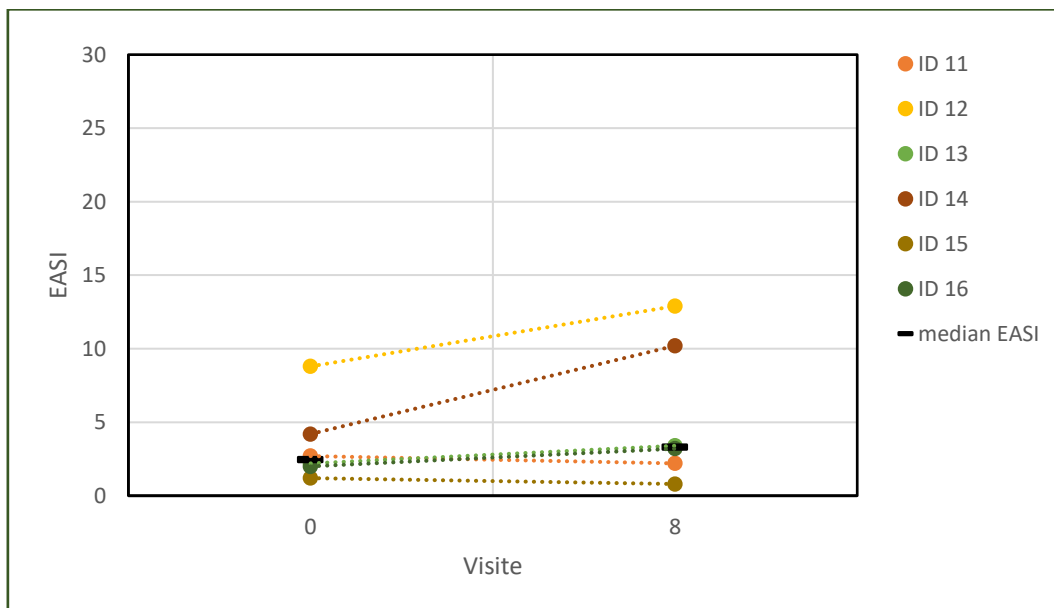


Abbildung 19: **EASI zu Beginn und Ende der Studie.** Gezeigt ist der EASI bei V0 und bei V8 separat für jeden Probanden mit AE.

Anstieg im Gesamtschweregrad des AE bei einzelnen Probanden

Obwohl sich SCORAD und EASI insgesamt von V0 bis V8 nicht änderten, war bei einigen Probanden ein deutlicher Anstieg des Gesamtschweregrades des AE zu verzeichnen. Gleiches gilt für den objektiven SCORAD. (Tremmel et al., 2020)

4.7 Mikrobiom

4.7.1 α -Diversität

Die α -Diversität beschreibt die Artenvielfalt innerhalb einer Stichprobe. Richness und Evenness sind α -Diversitäts-Indices. Die Richness beschreibt die Anzahl unterschiedlicher Arten, während sich die Evenness auf die Häufigkeitsverteilung der Arten innerhalb der Stichprobe bezieht. (Whittaker, 1972)

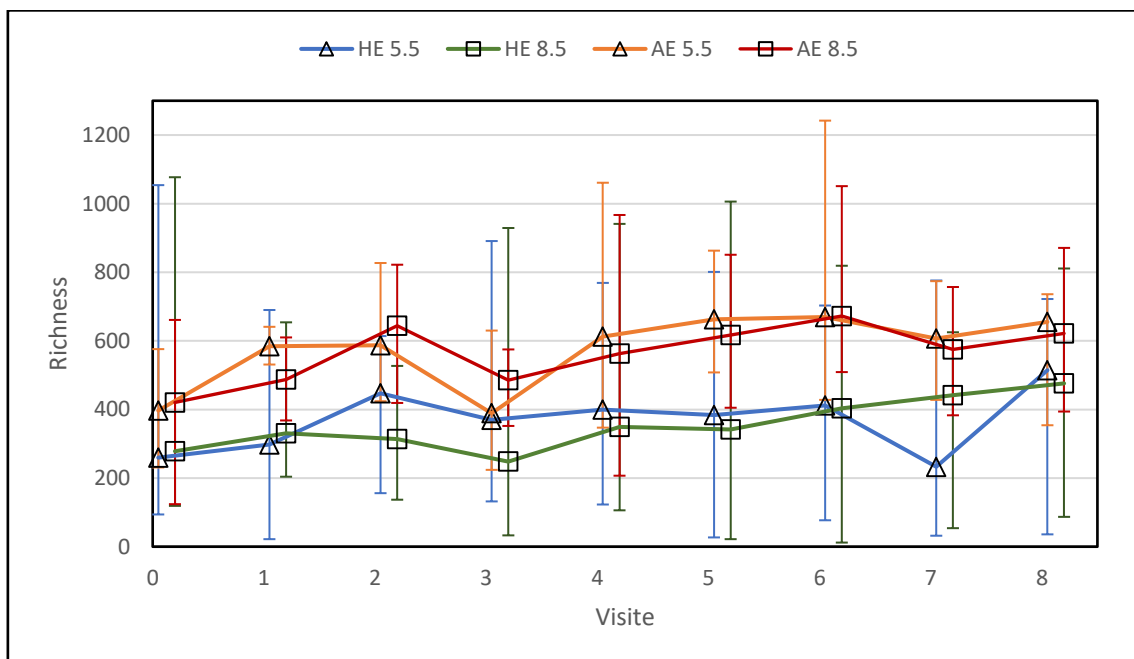


Abbildung 20: **Richness im Studienverlauf.** Gezeigt sind die Medianwerte (Minimum, Maximum) der Richness im Studienverlauf separat für die Gruppen AE und HE und für die beiden Emollients (HE 5.5 = blau, HE 8.5 = grün, AE 5.5 = orange, AE 8.5 = rot). Weitere p-Werte zum Vergleich der Emollients, AE versus HE und Änderung zu V0 sind im Anhang (Tab. 8 – 10) zu finden.

Anstieg der Richness bei AE

Zu Beginn der Studie (V0) gab es keinen Unterschied in der Richness, weder zwischen AE und HE noch zwischen den beiden Emollients (pH 5.5 versus pH 8.5).

Im Studienverlauf zeigte sich kein Unterschied in der Richness zwischen dem pH 5.5 und dem pH 8.5 Emollient. Die Richness war bei AE bei V2 und V5 signifikant höher als bei HE.

Während sich bei HE im Studienverlauf keine Änderung zeigte, war die Richness bei AE zu jedem Zeitpunkt, außer bei V3, höher als bei V0. (Tremmel et al., 2020)

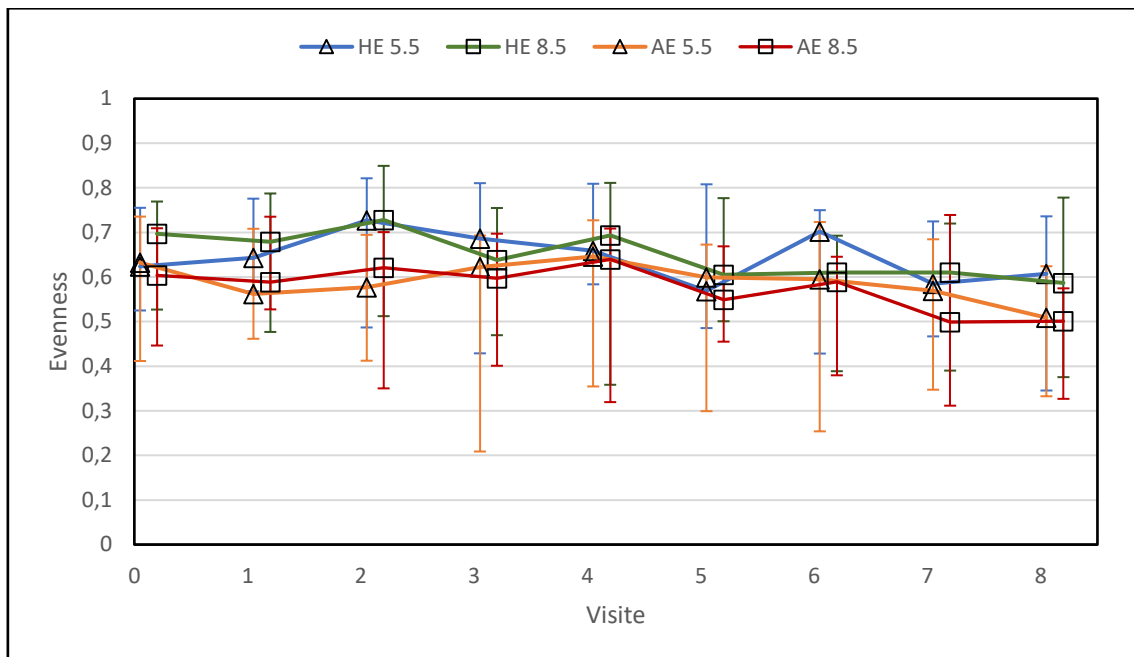


Abbildung 21: Evenness im Studienverlauf. Gezeigt sind die Medianwerte (Minimum, Maximum) der Evenness im Studienverlauf separat für die Gruppen AE und HE und für die beiden Emollients (HE 5.5 = blau, HE 8.5 = grün, AE 5.5 = orange, AE 8.5 = rot). Je näher der Wert an eins ist, desto gleichmäßiger ist die Häufigkeitsverteilung der Spezies innerhalb der Stichprobe. Weitere p-Werte zum Vergleich der Emollients, AE versus HE und Änderung zu V0 sind im Anhang (Tab. 8 – 10) zu finden.

Keine Veränderung der Evenness

Zu Beginn der Studie (V0) gab es weder zwischen AE und HE noch zwischen dem pH 5.5 und pH 8.5 Emollient einen Unterschied in der Evenness.

Zwischen den Emollients wurde auch im Verlauf zu keinem Zeitpunkt ein Unterschied detektiert. Bei V2 und V8 war die Evenness bei HE höher als bei AE. Im Verlauf zeigte sich keine wesentliche Änderung der Evenness in keiner der Studiengruppen, lediglich bei AE unterschied sich die Evenness bei V8 vom Wert bei V0. (Tremmel et al., 2020)

4.7.2 β -Diversität

Die β -Diversität beschreibt die Ähnlichkeit bzw. Unähnlichkeit in der Artenvielfalt zwischen Stichproben (Whittaker, 1972).

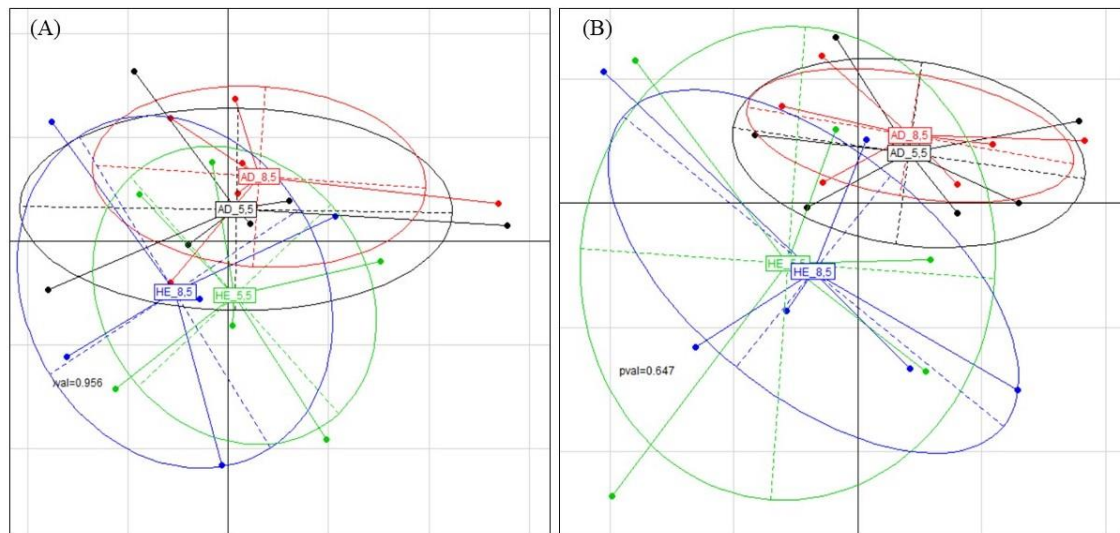


Abbildung 22: β -Diversität zu Beginn und Ende der Studie. Multidimensional Scaling MDS: Jeder Punkt repräsentiert eine Mikrobiomprobe (Sample). Je größer der Abstand zwischen den einzelnen Punkten, umso unähnlicher sind die Samples. Kreise verbinden Samples der gleichen Studien- und Behandlungsgruppe (HE 5.5 = grün, HE 8.5 = blau, AE 5.5 = schwarz, AE 8.5 = rot) jeweils bei V0 (A) und bei V8 (B). (Tremmel et al., 2020)

AE und HE bilden Cluster im globalen Mikrobiom

AE und HE unterschieden sich im globalen Mikrobiom bei V0 voneinander, sie bildeten zwei Cluster. Diese Cluster blieben im Studienverlauf erhalten. Es gab zu keinem Zeitpunkt (V0 - V8) einen Unterschied zwischen den Emollienten (β -Diversität bei V1 - V7 nicht gezeigt). (Tremmel et al., 2020)

4.7.3 *S. aureus*

Steigende *S. aureus* Abundanz bei AE, unabhängig vom pH des Emollient

Die *S. aureus* Abundanz war zu Beginn (V0) und im gesamten Verlauf der Studie bei AE höher als bei HE (Abb. 23).

Unabhängig vom pH des Emollient (pH 5.5 versus pH 8.5) blieb das Mikrobiom bei HE im Verlauf stabil, während bei AE ein Anstieg von *S. aureus* zu verzeichnen war. Dieser Anstieg war bei jeder Visite, außer bei V3, im Vergleich zu V0 signifikant ($p < 0.05$). Betrachtet man den individuellen Verlauf der *S. aureus* Abundanz der Probanden (Abb. 24), so sieht man, dass der *S. aureus* Anstieg in Abb. 23 auf einzelne Probanden zurückzuführen ist. (Tremmel et al., 2020)

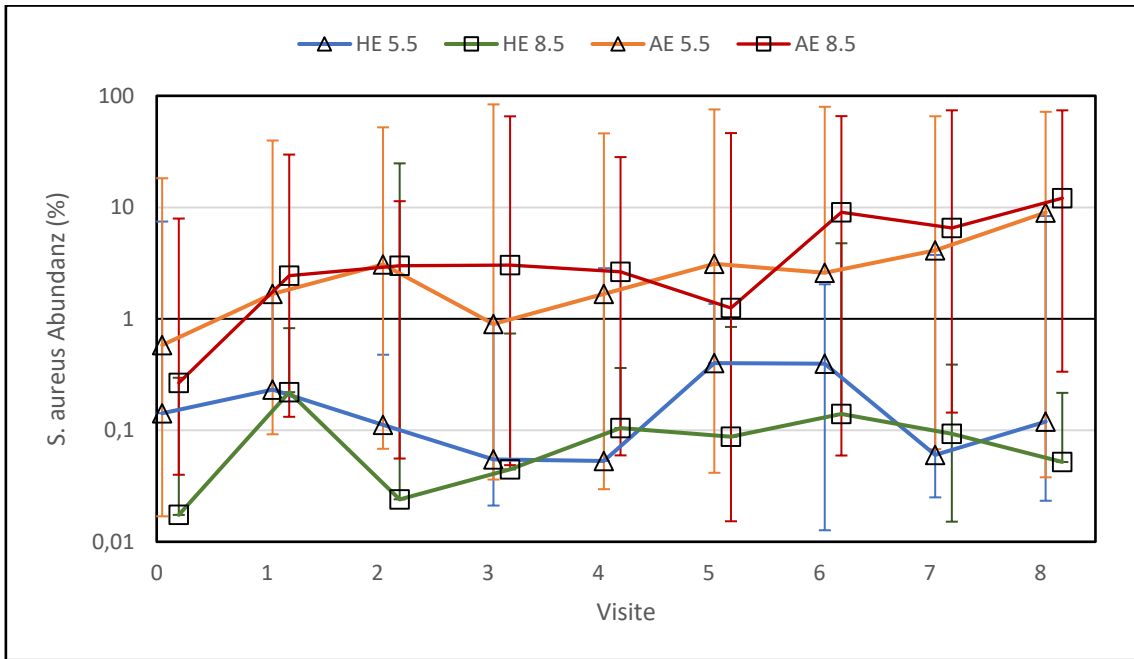


Abbildung 23: *S. aureus* Abundanz im Studienverlauf. Gezeigt sind die Medianwerte (Minimum, Maximum) der *S. aureus* Abundanz im Studienverlauf separat für die Gruppen AE und HE und die beiden Emollients (HE 5.5 = blau, HE 8.5 = grün, AE 5.5 = orange, AE 8.5 = rot). Weitere p-Werte zum Vergleich der Emollients, AE versus HE und Änderung zu V0 sind im Anhang (Tab. 8 – 10) zu finden.

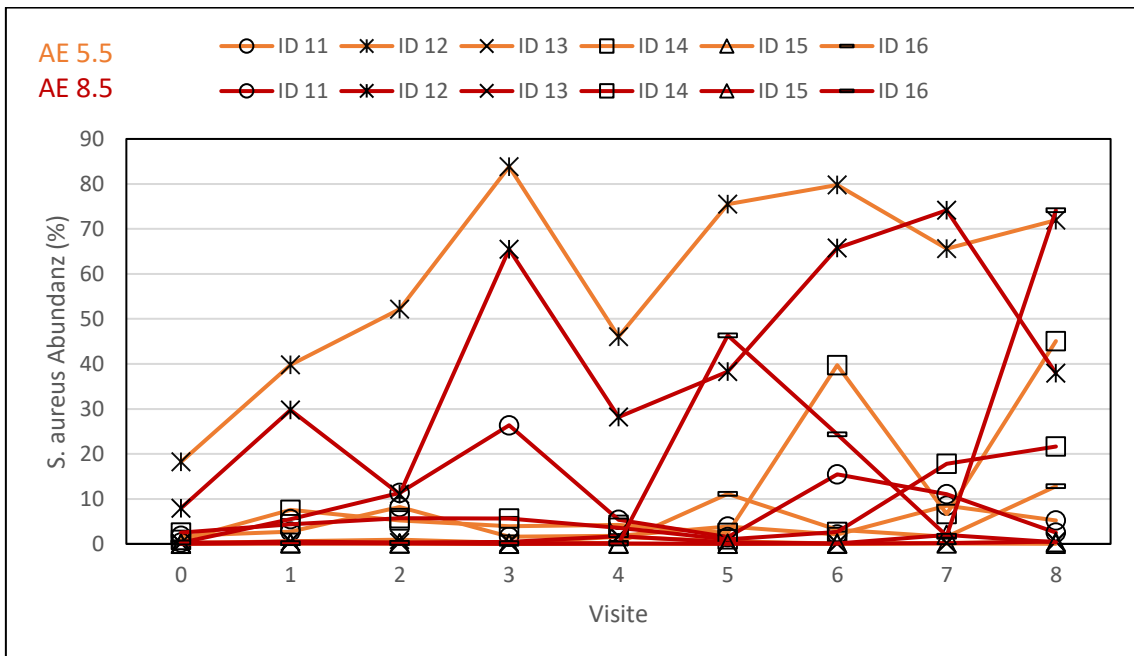


Abbildung 24: Individuelle Verläufe von *S. aureus* bei AE. Gezeigt ist die individuelle *S. aureus* Abundanz jedes Probanden mit AE separat für die beiden Emollients (pH 5.5 Emollient orange; pH 8.5 Emollient dunkelrot). Die einzelnen Probanden sind durch unterschiedliche Symbole unterscheidbar.

4.8 Korrelationsanalysen

Für die Korrelationsanalysen wurden die Daten in eine frühe (V0 - V2), eine mittlere (V3 - V5) und eine späte Studienphase (V6 - V8) gemittelt. Da der pH des Emollient keinen Einfluss auf die Veränderungen im Mikrobiom hatte, wird im Folgenden nicht mehr zwischen den beiden Emollients unterschieden.

4.8.1 Hautphysiologische Parameter untereinander

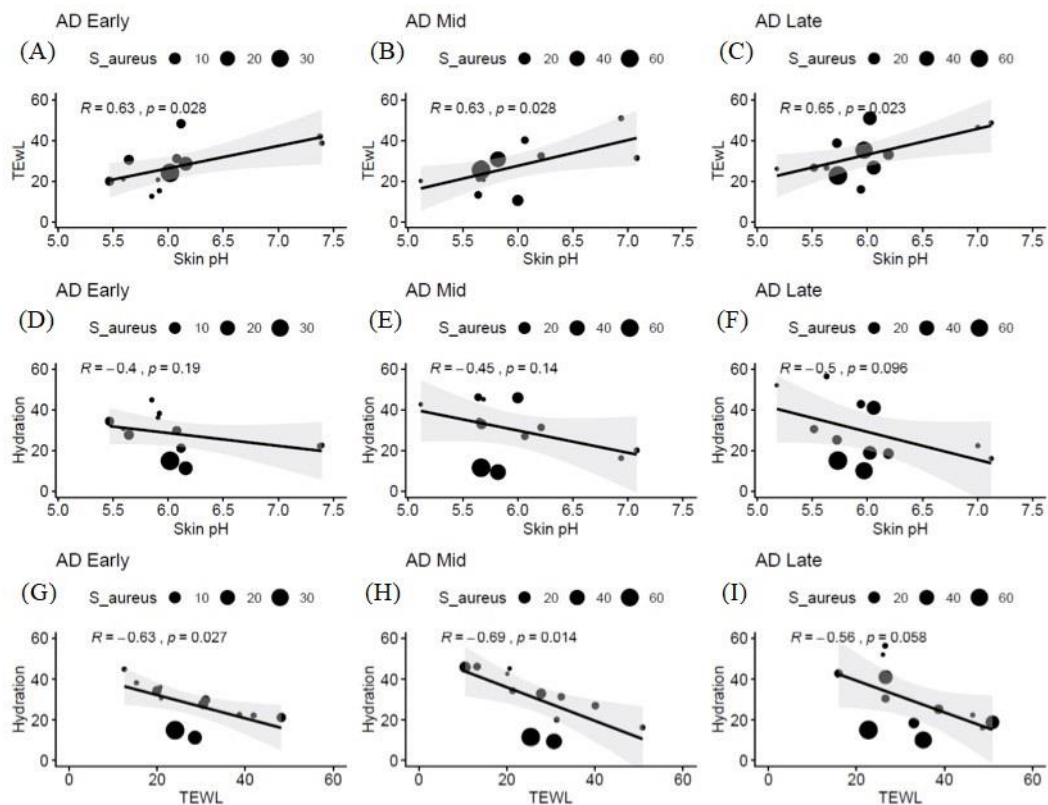


Abbildung 25: Korrelation der hautphysiologischen Parameter untereinander. Gezeigt sind die Korrelationen der hautphysiologischen Parameter jeweils in der frühen (AD Early), mittleren (AD Mid) und späten (AD Late) Studienphase: A-C: Haut-pH mit TEWL, D-F: Haut-pH mit Hydratation, G-I: TEWL mit Hydratation. Zusätzlich wird die *S. aureus* Abundanz durch die Größe der Punkte repräsentiert. Die Korrelationskoeffizienten R (Spearman Rangkorrelation) und die dazugehörigen p-Werte sind an der entsprechenden Stelle in der Abbildung gezeigt. (Tremmel et al., 2020)

Hautphysiologische Parameter korrelieren miteinander

Haut-pH und TEWL zeigten eine positive Korrelation ($p < 0.05$) in jeder Studienphase (Abb. 25 A - C). Zwischen Haut-pH und Hydratation bestand eine schwach negative Korrelation ohne statistische Signifikanz (Abb. 25 D - F). TEWL und Hydratation zeigten ebenfalls eine negative Korrelation ($p < 0.05$) in der frühen und mittleren Studienphase (Abb. 25 G, H) mit dem gleichen Trend ($p = 0.058$) in der späten Phase (Abb. 25 I). (Tremmel et al., 2020)

4.8.2 Hautphysiologische Parameter und *S. aureus*

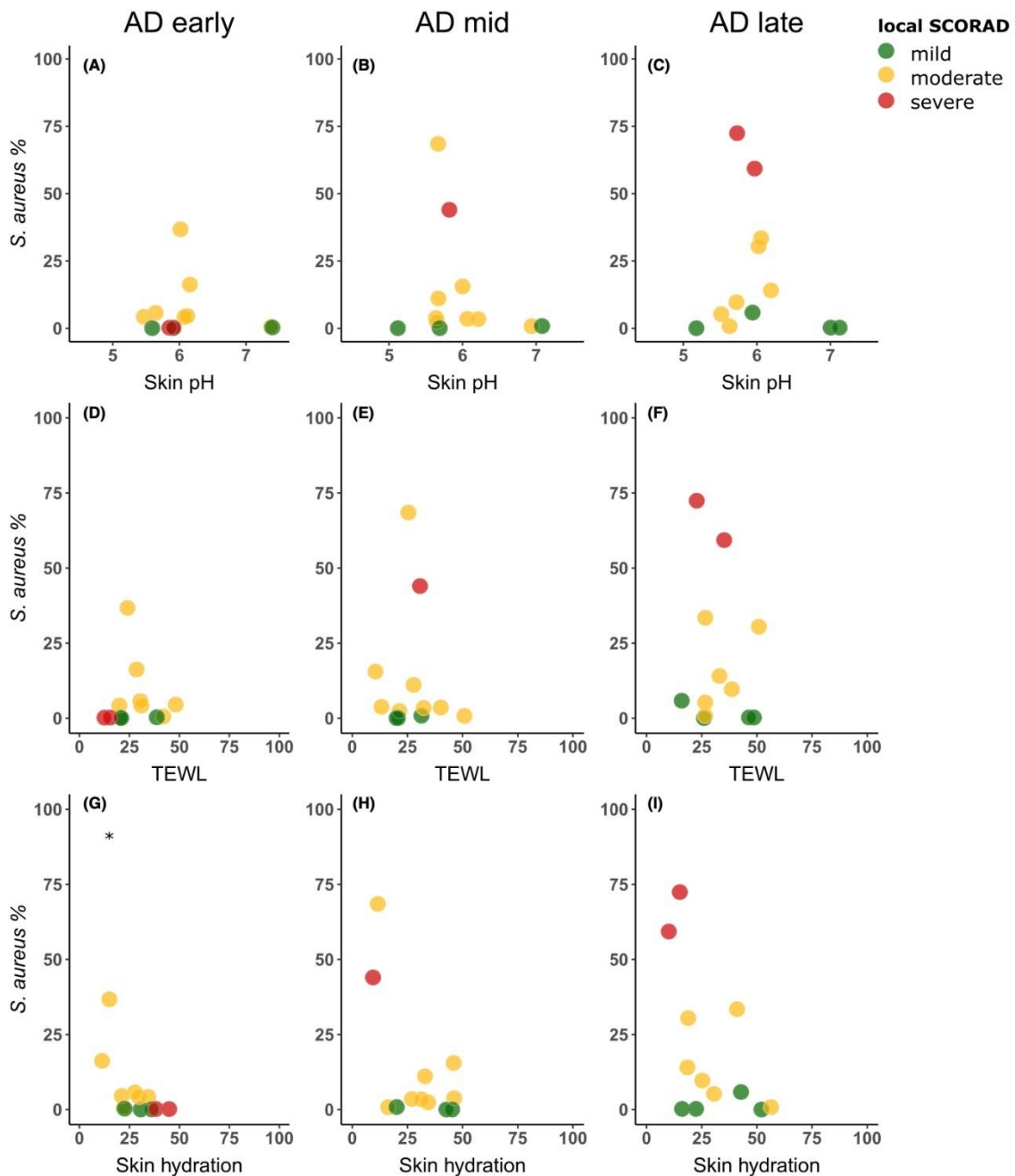


Abbildung 26: **Korrelation hautphysiologischer Parameter mit *S. aureus*.** Es sind die Korrelationen von Haut-pH mit *S. aureus* (A-C), TEWL mit *S. aureus* (D-F) und Hydratation mit *S. aureus* (G-I) bei AE jeweils in der frühen (AD Early), mittleren (AD Mid) und späten (AD Late) Studienphase gezeigt. Die Farbe der Punkte repräsentiert leichte (local SCORAD < 5 = grün), mittlere (local SCORAD 5 - 8 = gelb) bzw. schwere (local SCORAD > 8 = rot) Symptomausprägung im Studienareal. Signifikante Korrelationen der hautphysiologischen Parameter mit *S. aureus* sind mit * ($p < 0.05$) markiert. (Tremmel et al., 2020)

Haut-pH und Hydratation beeinflussen Wachstum von *S. aureus*

Eine hohe *S. aureus* Abundanz (> 10 %) fand sich im pH-Bereich zwischen 5.7 und 6.2 (Abb. 26 A - C). Zwischen TEWL und *S. aureus* war kein Zusammenhang erkennbar (Abb. 26 D - F). In der frühen Phase war eine negative Korrelation zwischen *S. aureus* und Hydratation (Abb. 26 G) zu sehen ($p < 0.05$). Dieser Trend blieb auch in der mittleren und späten Studienphase erhalten (Abb. 26 H, I). In der späten Phase (Abb. 26 C, F, I) ist zudem zu erkennen, dass eine hohe *S. aureus* Abundanz mit hohem local SCORAD einherging. (Tremmel et al., 2020)

4.8.3 *S. aureus* und klinische Symptome

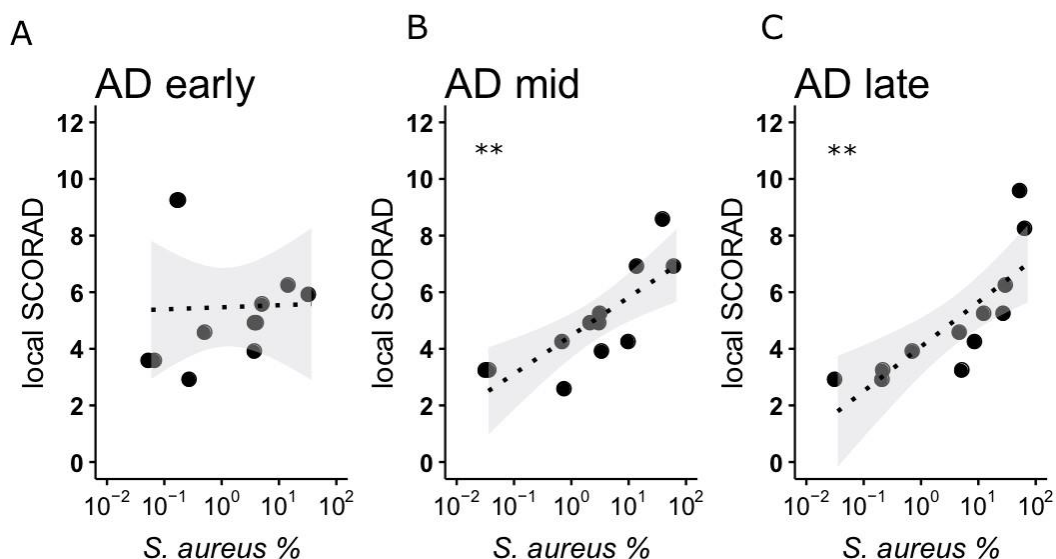


Abbildung 27: **Korrelation von *S. aureus* mit local SCORAD bei AE.** Gezeigt ist jeweils die Korrelation (Spearman Rangkorrelation mit Korrelationskoeffizient R) von *S. aureus* mit local SCORAD in der frühen (A), mittleren (B) und späten (C) Studienphase. Signifikante Korrelationen sind mit ** ($p < 0.01$) markiert. (Tremmel et al., 2020)

Hohe *S. aureus* Abundanz korreliert mit hohem local SCORAD

In der mittleren und späten Studienphase bestand eine starke Korrelation ($R = 0.79$, $p < 0.01$) zwischen *S. aureus* und local SCORAD (Abb. 27 B, C). In der frühen Phase war die *S. aureus* Abundanz generell niedrig und es war keine Korrelation vorhanden (Abb. 27 A). (Tremmel et al., 2020)

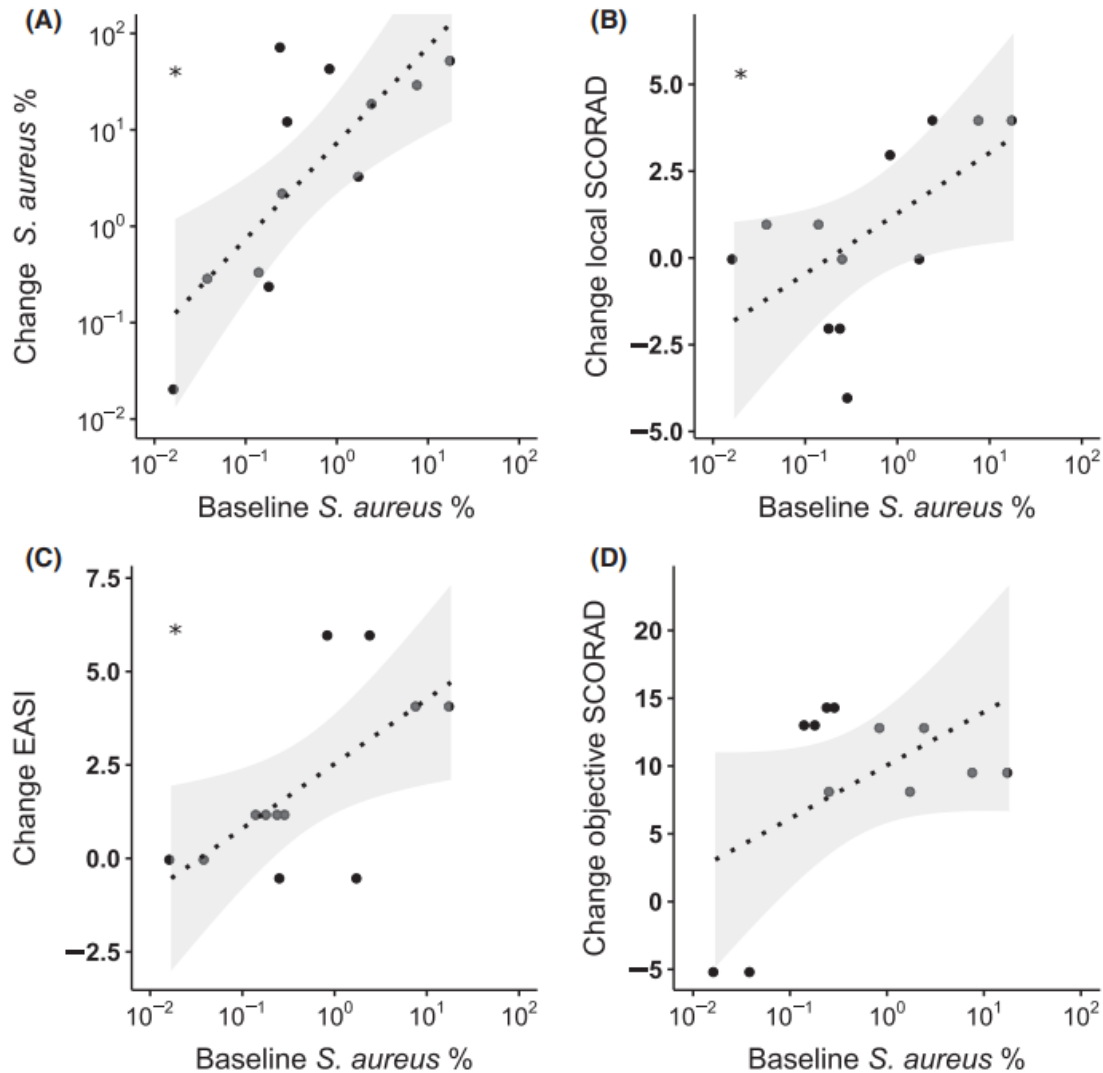
4.8.4 Baseline *S. aureus* und Krankheitsverlauf


Abbildung 28: Veränderungen in klinischen Scores und *S. aureus* als Funktion von *S. aureus* bei V0. Gezeigt ist jeweils die Veränderung von *S. aureus* (A), local SCORAD (B), EASI (C) und objektivem SCORAD (D) zwischen V0 und V8 als Funktion der *S. aureus* Abundanz bei V0. Signifikante Korrelationen sind mit * ($p < 0.05$) markiert. R entspricht dem Korrelationskoeffizient der Spearman Rangkorrelation. (Tremmel et al., 2020)

***S. aureus* Abundanz bei V0 prädiktiv für Schwere des klinischen Verlaufes**

Eine hohe *S. aureus* Abundanz bei V0 korrelierte mit einem stärkeren Anstieg des local SCORAD ($p < 0.05$, $R = 0.59$) (Abb. 28 B) und des EASI ($p < 0.05$, $R = 0.64$) (Abb. 28 C) im Studienverlauf. Zwischen der Baseline *S. aureus* Abundanz und dem Verlauf des objektiven SCORAD war jedoch keine Korrelation vorhanden (Abb. 28 D). Darüber hinaus zeigte eine höhere *S. aureus* Abundanz bei V0 einen stärkeren Anstieg von *S. aureus* im Studienverlauf an ($R = 0.78$, $p < 0.01$) (Abb. 28 A). (Tremmel et al., 2020)

4.9 Einzelfallbetrachtungen

Bei individueller Betrachtung zeigten sich bei einzelnen Probanden Besonderheiten im Kurvenverlauf. Die folgenden drei Einzelfallbetrachtungen sind nicht Teil des publizierten Papers (Tremmel et al., 2020) und wurden bisher auch an keiner anderen Stelle veröffentlicht.

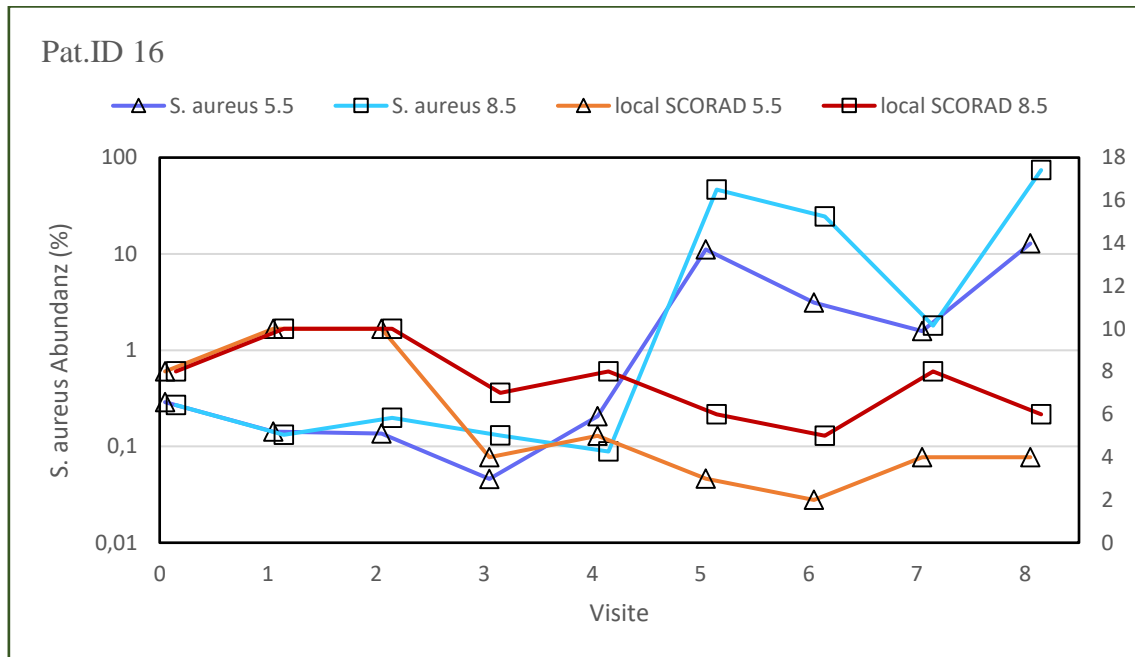


Abbildung 29: **Pat.ID 16: Steigende *S. aureus* Abundanz bei sinkendem local SCORAD.** Gezeigt sind *S. aureus* Abundanz (Y-Achse links: pH 5.5 Emollient = violett, pH 8.5 Emollient = hellblau) und local SCORAD (Y-Achse rechts: pH 5.5 Emollient = orange, pH 8.5 Emollient = rot) im Studienverlauf (X-Achse: Visite 0 - 8).

Pat.ID 16: Steigende *S. aureus* Abundanz bei sinkendem local SCORAD

Bei Pat.ID 16 (AE) stieg die *S. aureus* Abundanz im Studienverlauf unabhängig vom pH des Emollient. Der local SCORAD zeigte hingegen eine sinkende Tendenz (Abb. 29). Der Gesamtschweregrad der AE (siehe 4.6.2 „SCORAD und EASI“) stieg bei Pat.ID 16 von V0 bis V8.

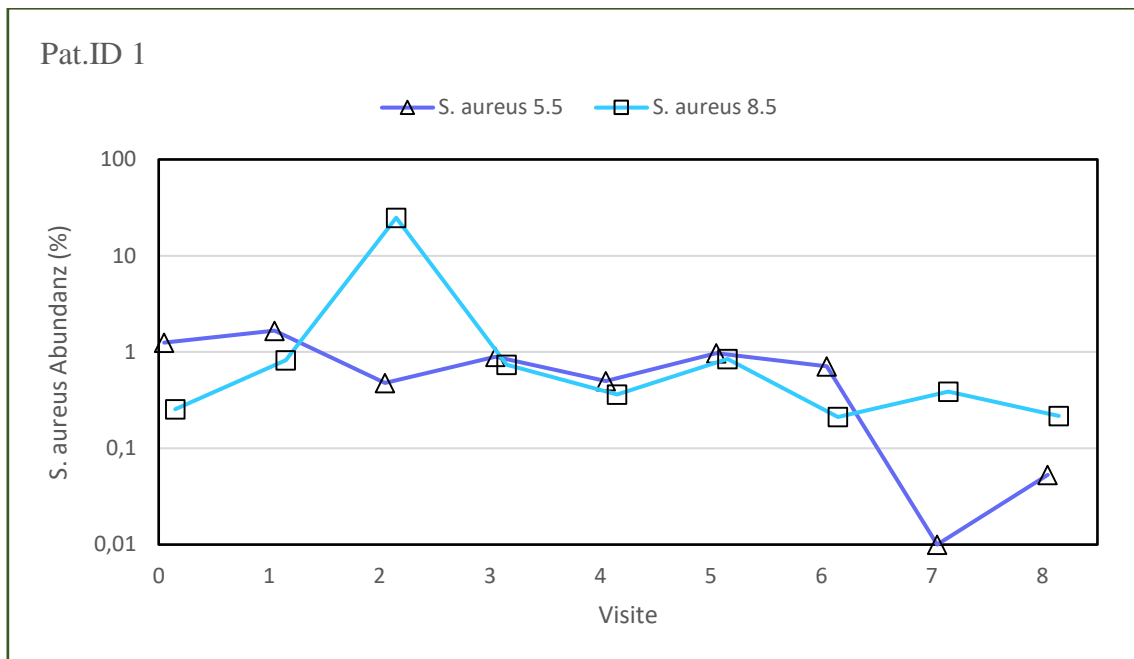


Abbildung 30: **Pat.ID 1: Hohe *S. aureus* Abundanz bei HE.** Gezeigt ist die *S. aureus* Abundanz im Studienverlauf (pH 5.5 Emollient = violett, pH 8.5 Emollient = hellblau) bei Pat.ID 1. Bei V2 zeigt sich eine hohe *S. aureus* Abundanz von 24.8 %.

Pat.ID 1: Hohe *S. aureus* Abundanz bei HE

Die *S. aureus* Abundanz auf gesunder Haut ist i. d. R. niedrig. Eine hohe *S. aureus* Abundanz (> 10 %) fand sich bei HE während der gesamten Studie nur zu einem Zeitpunkt: Bei Pat.ID 1 wurden 24.8 % *S. aureus* bei V2 (pH 8.5 Emollient) gefunden (Abb. 30). Begleitend zeigten sich bei diesem Probanden weder Veränderungen in der Hautphysiologie noch klinische Auffälligkeiten.



Abbildung 31: Pat.ID 3: Hautveränderungen im Testareal. Disseminiert rötliche Papeln an beiden Unterschenkeln bei Pat.ID 3 in der dritten Studienwoche, begleitet von leichtem Juckreiz.

Pat.ID 3: Hautveränderungen bei HE

Bei Pat.ID 3 zeigten sich in der dritten Studienwoche beidseits disseminiert im Testareal (dorsale Unterschenkel) kleine, schwach erythematöse Papeln (Abb. 31). Die Hautveränderungen waren von leichtem Juckreiz begleitet. Bei V4 waren zudem Exkorationen zu sehen (hier nicht gezeigt). Die Hautveränderungen klangen ohne weitere Intervention nach etwa drei Wochen wieder ab. Abbildung 32 zeigt die hautphysiologischen Parameter von Pat.ID 3 im Studienverlauf.

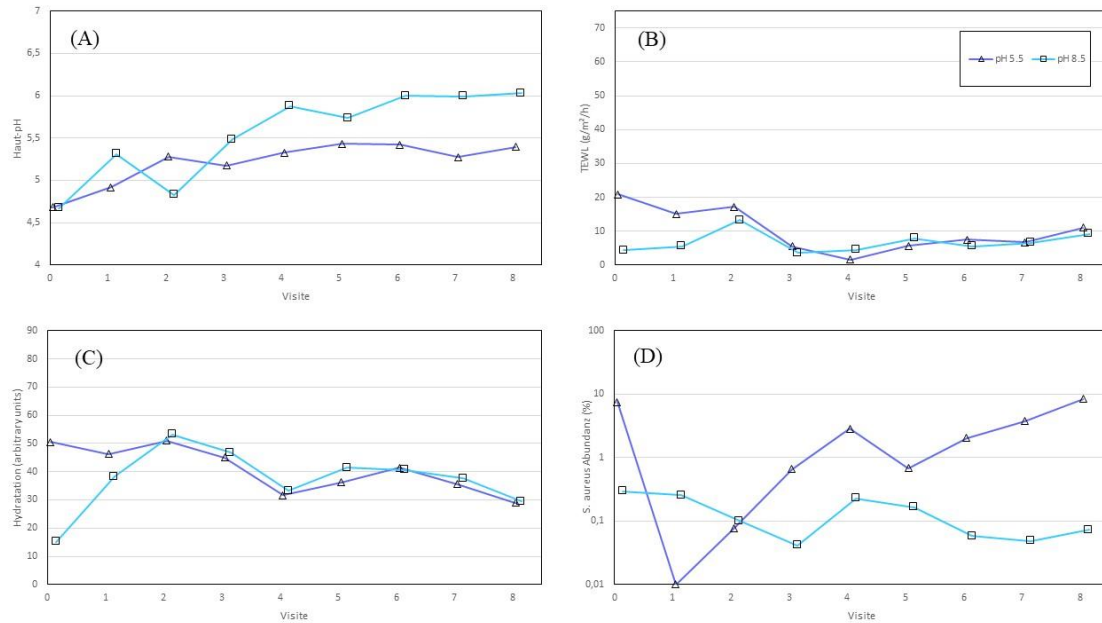


Abbildung 32: Pat.ID 3: Hautphysiologische Parameter und *S. aureus* Abundanz. Gezeigt sind Haut-pH (A), TEWL (B), Hydratation (C) und *S. aureus* Abundanz (D) im Studienverlauf jeweils für das pH 5.5 Emollient (violett) und das pH 8.5 Emollient (hellblau).

Es zeigten sich fast kontinuierlich steigende Haut-pH-Werte, unabhängig vom pH des Emollient (Abb. 32 A). Weder bei der Hydratation (Abb. 32 C) noch beim TEWL (Abb. 32 B) war ein eindeutiger Trend im Gesamtstudienverlauf erkennbar. Betrachtet man den Zeitpunkt (V3) des Auftretens der Hautveränderungen (Abb. 31) bei Pat.ID 3 genauer, so zeigte die Hydratation eine fallende Tendenz bei V3 (Abb. 32 C). Auch beim TEWL war bei V3 temporär ein leichtes Absinken der Werte zu erkennen (Abb. 32 B). Derartige Schwankungen in Hydratation und TEWL fanden sich jedoch auch zu anderen Zeitpunkten bei Pat.ID 3. Die *S. aureus* Abundanz verhielt sich bei V3 gegenläufig für das pH 5.5 bzw. das pH 8.5 Emollient (Abb. 32 D). Im Gesamtstudienverlauf stieg die *S. aureus* Abundanz nicht und bewegte sich bei beiden Emollients generell auf einem niedrigen Niveau (< 10 %).

5 DISKUSSION

5.1 Studiendesign

Die Stärke des gewählten Studiendesigns liegt in der Langzeitbeobachtung. Dies ist insbesondere bei AE relevant, da die Erkrankung durch rezidivierende, multifaktoriell getriggerte Krankheitsschübe (Flares) gekennzeichnet ist (Altmeyer, 2021). Das Studiendesign ist somit realitätsnah, berücksichtigt wechselnde Umwelteinflüsse und soll die dauerhafte Anwendung von Basispflegeprodukten bei AE imitieren. Durch kontinuierliche Messungen nach jeder Woche können Veränderungen im Verlauf zudem besser als bei einfachen Vorher-Nachher-Beobachtungen beurteilt werden. Durch die intraindividuelle Kontrollintervention und Symmetrie der Läsionen werden vergleichbare Ausgangsbedingungen für beide Emollients (pH 5.5 und pH 8.5) sichergestellt. Dies bestätigte sich bei der Messung V0 (vor dem Cremen), da es keinen Unterschied zwischen den Testarealen (pH 5.5 und pH 8.5) in den hautphysiologischen, klinischen und mikrobiologischen Parametern gab.

Als größte Schwäche dieser Pilotstudie ist die geringe Probandenzahl ($n = 6$ AE; $n = 6$ HE) zu nennen. Die allgemeine Aussagekraft ist dadurch eingeschränkt. Ziel der Studie ist es, Ideen für Folgestudien zu liefern und so auf lange Sicht das pathophysiologische Verständnis, Therapie- und Präventionsstrategien bei AE zu verbessern.

5.2 Methoden

5.2.1 Hautphysiologische Messungen

Der TEWL gilt als Indikator für Zellintegrität und Barrierefunktion des SC (Akdeniz et al., 2018). Der kleine Durchmesser der Messsonde Tewameter® TM300 (Abb. 7) bedingt eine gewisse Streuung der Messergebnisse. Da vor allem bei AE die Hautoberfläche durch die Läsionen sehr heterogen ist, können selbst an nah benachbarten Hautstellen verschiedene Messergebnisse erzielt werden. Betrachtet man den Verlauf des TEWL in unserer Studie (siehe 4.5.2 „TEWL“), so zeigen sich in der Tat größere Schwankungen

der Werte bei AE verglichen mit HE. Die Schwankungen können aber auch im Sinne einer fluktuierenden Krankheitsaktivität bei AE gedeutet werden. Der geringe Durchmesser des Messkopfes hat jedoch den Vorteil, dass die Anfälligkeit gegenüber Störungen durch Luftturbulenzen wie etwa durch Atemluft oder Öffnen bzw. Schließen von Türen während der Messung gering ist. Durch den Untersucher verschieden stark ausgeübter Druck auf das Messgerät kann leichte Differenzen in den gemessenen Werten des TEWL (Barel et al., 1995) und der Hydratation (Clarys et al., 2011) verursachen. Umgebungstemperatur und die Hauttemperatur des Probanden haben zudem bekanntermaßen Einfluss auf den gemessenen TEWL (Barel et al., 1995).

Die Hydratation der Haut ist abhängig von der Körperregion. Regionen mit hohem Schweißdrüsenanteil, wie die Stirn, gehen mit höherer Hydratation einher als beispielsweise die Waden (O'Goshi et al., 2005). Auch Körperbehaarung spielt bei der Corneometer-Messung eine Rolle (Lodén et al., 1995). Wie im Methodenteil der Arbeit (siehe 3.2.2 „Hautphysiologische Messungen“) beschrieben, wurden externe Störfaktoren bei den hautphysiologischen Messungen weitestgehend reduziert.

5.2.2 Klinische Scores

SCORAD und local SCORAD berücksichtigen subjektive Kriterien wie Juckreiz und Schlafverlust, welche vom Probanden selbst beurteilt werden. Die subjektiven Kriterien korrelieren beim SCORAD nicht unbedingt mit den objektiven Kriterien (Hon et al., 2006). Der objektive SCORAD und der EASI hingegen hängen rein von der Beurteilung des Untersuchers ab und gelten deshalb als objektiv (Hanifin, J. M. et al., 2001; Oranje et al., 2007). SCORAD und EASI werden auf Basis einer Metaanalyse als Messinstrument für den Gesamtschweregrad des AE in klinischen Studien empfohlen und korrelieren miteinander (Schmitt et al., 2013). Der SCORAD berücksichtigt im Vergleich zum EASI zusätzliche Kriterien wie „Nässen“, „Trockenheit nicht befallener Hautstellen“ und oben genannte subjektive Kriterien. Wenn ein Patient beispielsweise allgemein sehr trockene Haut (abseits von Läsionen) hat, beeinflusst das den SCORAD, aber nicht den EASI. Unter diesen Umständen kann es zu Abweichungen in der Korrelation zwischen den beiden Scores kommen (Chopra et al., 2017).

Zur Vergleichbarkeit klinischer Studien eignen sich objektive Scores besser, wobei auch diese einer gewissen Untersucher-Variabilität unterliegen. Subjektive Kriterien wie Juckreiz und Schlafverlust sind wesentliche klinische Merkmale des AE und sollten deshalb nicht außer Acht gelassen werden.

5.2.3 Mikrobiom

Hautabstriche sind eine nicht-invasive und für den Patienten i. d. R. nicht schmerzhaft Methode zur Gewinnung mikrobiellen Probenmaterials. Absolute Häufigkeiten der Bakterien können in Abhängigkeit vom Untersucher, dem ausgeübten Druck und der Größe des Probefeldes variieren. Da die Menge an gewonnenem Biomaterial bei Hautabstrichen im Vergleich zu invasiver Probenahme und im Vergleich zu anderen Habitaten wie dem Darm jedoch relativ klein ist, spielt Kontamination eine größere Rolle. Kontaminationen können im gesamten Verarbeitungsprozess wie etwa bei der Probenahme, DNA-Extraktion, Amplifizierung oder Sequenzierung geschehen (Reiger et al., 2020). In unserer Studie wurde die Probenahme unter standardisierten Bedingungen durchgeführt und Kontamination so weit als möglich verhindert (siehe 3.2.4 „Mikrobiomanalysen“). Durch Berücksichtigung von Negativkontrollen in der Datenanalyse konnten Kontaminationen in unserer Pilotstudie zudem identifiziert und subtrahiert werden.

Mit der Einführung von Next Generation Sequencing ist die Sequenzierung von DNA schnelle und kostengünstiger und damit vielen Einsatzgebieten zugänglich gemacht worden (van Dijk et al., 2014). Die Sequenzierung der prokaryontischen 16S rRNA ist eine weit verbreitete Methode zur Charakterisierung und phylogenetischen Einordnung bakterieller Mikroorganismen. Der Vorteil dieser genotypischen Methode besteht in der präzisen Identifizierung auch seltener, noch nicht beschriebener oder schlecht kultivierbarer Stämme wie beispielsweise Mykobakterien (Clarridge, 2004). Die Identifizierung der Bakterienarten erfolgt indirekt über einen Abgleich des sequenzierten 16S-Gens mit bestehenden Datenbanken. Ein Problem besteht darin, dass die Datenbanken nicht immer einheitlich sind. Eine mögliche Verzerrung in den errechneten relativen Häufigkeiten der Spezies kann durch unterschiedliche Anzahl an Kopien des sequenzierten Genes innerhalb eines Mikroorganismus entstehen. Da die Organismen nicht direkt identifiziert werden, kann eine höhere Anzahl an Genkopien auf diese Weise fälschlicherweise eine größere Häufigkeit der Spezies anzeigen. (Reiger et al., 2020)

5.3 Ergebnisse

5.3.1 Testareale mit symmetrischen AE Läsionen

Zur optimalen Vergleichbarkeit der Emollients (pH 5.5 und pH 8.5) wurde bei der Auswahl des Testareals vor allem auf eine symmetrische Ausprägung des Ekzems auf beiden Körperseiten geachtet. Dabei wurden zum Teil interindividuell unterschiedliche Körperregionen ausgewählt. Intertriginöse Areale, die bekanntermaßen einen erhöhten Haut-pH aufweisen (Schmid-Wendtner et al., 2006), sowie talgdrüsenreiche Areale, die eine abweichende Barrierefunktion und Immunantwort zeigen (Beke et al., 2018), wurden gemieden. Dennoch kann die Auswahl unterschiedlicher Testareale aufgrund distinkter Mikromilieus zu einer verstärkten Streuung der Messwerte geführt haben.

Bei Kleesz et al. (Kleesz et al., 2012) gab es bei 125 Probanden keinen Unterschied im Haut-pH zwischen der Wade und den Unterarmen. In unserer Studie dienten neben Wade und Unterarmen die ventrale Schulter und der ventrale Oberarm als Testareale, welche bei Kleesz et al. nicht untersucht wurden. Abhängig von der Kleidung ist es denkbar, dass an der Schulter und am Oberarm beispielsweise weniger UV-Exposition als am Unterarm oder am Unterschenkel stattfand. Okklusion durch Kleidung und UV-Exposition sind potentielle Einflussfaktoren auf das Mikromilieu der Haut (Kleesz et al., 2012). Da die Testareale bei AE und HE gleich gewählt wurden, ist dennoch nicht mit einer Verzerrung der Ergebnisse zwischen AE und HE oder zwischen dem pH 5.5 und dem pH 8.5 Emollient (intraindividuelle Kontrolle) aufgrund der unterschiedlichen Testareale zu rechnen.

5.3.2 Möglicher Einfluss der Umgebungsvariablen

Die Daten für die vorliegende Arbeit wurden in zwei Untersuchungszeiträumen erhoben: im Herbst/Winter 2017 und im Frühling/Sommer 2018. Trotz Klimatisierung der Räume gab es bemerkenswerte Unterschiede in den Raumtemperaturen bei den einzelnen Visiten, nicht jedoch zwischen den Visiten (im Studienverlauf) oder zwischen AE und HE. Die Luftfeuchtigkeit war in beiden Untersuchungszeiträumen vergleichbar. Einflüsse der Umgebungsbedingungen auf die Hautphysiologie sind bekannt. Eine Studie aus Korea zeigte Veränderungen in Hydratation, TEWL und pH bei einem Wechsel der Probanden vom Innenraum ins Freie im Sommer. Hauttemperatur und Schweißproduktion nahmen

dabei zu (Kim et al., 2019). Der erwartete Einfluss der Umgebungstemperatur auf den TEWL (Barel et al., 1995) war in unserer Studie nicht erkennbar. Die generell starken Schwankungen des TEWL bei AE und die kleine Anzahl an Probanden müssen als Gründe dafür in Betracht gezogen werden. Bei Haut-pH und Hydratation hingegen zeigte sich ein Zusammenhang ($p < 0.01$) mit Raumtemperatur und Luftfeuchtigkeit (Daten nicht gezeigt).

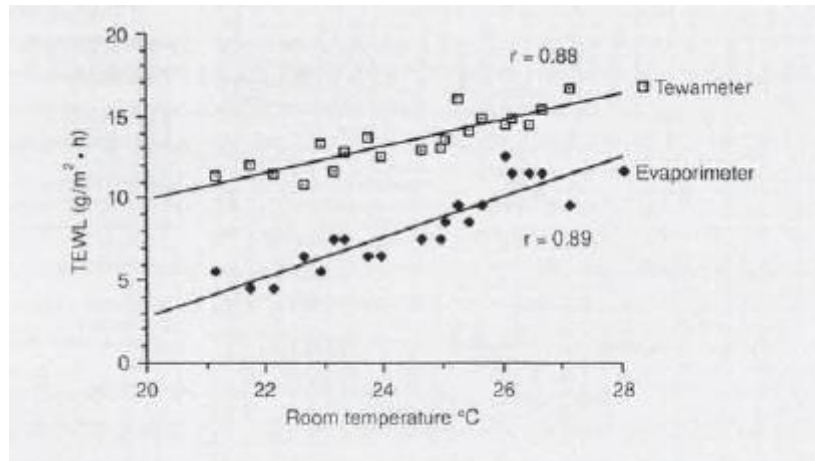


Abbildung 33: Einfluss der Umgebungstemperatur auf TEWL. Gezeigt sind TEWL-Werte gemessen mit Tewameter und Evaporimeter am Unterarm. (Barel and Clarys 1995)

Insgesamt ist davon auszugehen, dass die Schwankungen in den Umgebungsvariablen (Raumtemperatur und Luftfeuchtigkeit) Einfluss auf die Hautphysiologie ausgeübt haben, auch wenn dies für den TEWL in unserer Studie nicht detektiert wurde. Da sich die Schwankungen jedoch innerhalb der Visiten zeigten, und weniger zwischen den Visiten oder zwischen AE und HE, ist zwar insgesamt von einer größeren Streuung der Messwerte durch die Umgebungsvariablen auszugehen, nicht aber von Einfluss auf die Ergebnisse im Hinblick auf Gruppenunterschiede oder Veränderungen im Studienverlauf.

5.3.3 Erwartete Unterschiede zwischen AE und HE

In unserer Studie zeigten sich die erwarteten Unterschiede zwischen AE und HE mit typischen Veränderungen der Hautphysiologie bei AE (siehe 1.2 „Physiologie der Haut“) (Boothe et al., 2017): Der TEWL bei AE war gegenüber HE über den gesamten Studienzeitraum deutlich erhöht (Abb. 15). Bei HE zeigte sich ein physiologischer TEWL unter $15 \text{ g/m}^2/\text{h}$ (Median $9.3 \text{ g/m}^2/\text{h}$), wohingegen die Werte bei AE (Median $27.4 \text{ g/m}^2/\text{h}$) als pathologisch erhöht gewertet werden können (Kottner et al., 2013). Die Hydratation war bei AE mit Werten unter 30 AU (Median 27.8 AU) wie erwartet niedrig (Abb. 16), was

ein Zeichen starker Hauttrockenheit ist (Heinrich et al., 2003). Xerosis ist ein charakteristisches Merkmal bei Patienten mit AE (Altmeyer, 2021).

Überraschenderweise wurde kein Unterschied im Haut-pH zwischen AE und HE detektiert (Abb. 14). In der Annahme eines physiologischen Haut-pH zwischen 4 und 6 (siehe 1.2.2 „Rolle des pH“) bewegte sich der Haut-pH bei HE in unserer Studie eher im oberen physiologischen Bereich (Median bei V0 5.67). Lambers et al. (Lambers et al., 2006) zeigten, dass der Haut-pH in Abwesenheit aller Pflegeprodukte nach 24 Stunden sogar noch um knapp 0.2 Einheiten absinkt und postulieren aus diesem Grund einen natürlichen pH von etwa 4.7.

Bei AE lag der mediane Haut-pH bei V0 bei 5.94, also knapp 0.3 Einheiten über dem Haut-pH von HE. In der Literatur sind Erhöhungen des Haut-pH bei AE um 0.1 - 0.9 Einheiten gegenüber gesunder Haut dokumentiert (Danby et al., 2018). Der Haut-pH ist eng verknüpft mit der Schwere des AE (Danby et al., 2018; Möhrenschräger et al., 2006; Seidenari et al., 1995). In unsere Studie wurden nur Probanden mit mildem bis moderatem AE eingeschlossen, was eine nur leichte pH-Erhöhung gegenüber HE plausibel macht. Unterschiedliche Testareale und die kleine Anzahl an Probanden können zu einer Streuung der pH-Werte beigetragen haben, was die Detektion eines Unterschiedes zwischen AE und HE zusätzlich erschwert haben könnte.

5.3.4 Vernetzung von Parametern der Hauthomöostase

Die Korrelationen der hautphysiologischen Parameter pH, TEWL und Hydratation untereinander (Abb. 25) bestätigen bisherige Literatur und untermauern das Verständnis einer interaktiven Hautbarriere (siehe 1.2.1 „Komponenten der Hautbarriere“). Rückt man den pH ins Zentrum dieses interaktiven Netzwerkes, so hat ein erhöhter pH, u. a. durch SP-Aktivierung, eine Störung der mechanischen Barriere zur Folge (Hachem, J.-P. et al., 2003; Voegeli et al., 2009) (siehe 1.3.1 „Ätiologie und Pathophysiologie“). Diese zeigt sich in einer Erhöhung des TEWL. Auch in unserer Studie bestand eine positive Korrelation zwischen Haut-pH und TEWL. Hoher TEWL führt durch den Flüssigkeitsverlust wiederum zu niedriger Hydratation, was sich auch in unseren Ergebnissen als negative Assoziation zeigte.

Betrachtet man die *S. aureus* Abundanz als Funktion der hautphysiologischen Parameter, so zeigte sich eine hohe *S. aureus* Abundanz im pH-Bereich von 5.7 - 6.2 (Abb. 26). Das bekannte Wachstums-Optimum von *S. aureus* liegt zwischen pH 6 und pH 7 (Valero et al., 2009). Da sehr hohe pH-Werte im Bereich von pH 7 in unserer Studie nur von einem

Probanden repräsentiert wurden, ist die Aussagekraft in diesem Bereich eingeschränkt, sodass nicht zwingend ein Widerspruch zur Literatur besteht.

Bekanntermaßen ist der pH nicht der einzige Faktor, der bakterielles Wachstum steuert. AMPs, welche von kommensalen Bakterien sezerniert werden, hemmen das Wachstum von *S. aureus* und sind bei AE reduziert (Nakatsuji et al., 2017). In unserer Pilotstudie konnte ein verstärktes Wachstum von *S. aureus* bei niedriger Hydratation beobachtet werden. Weitere hautphysiologische Faktoren wie Osmolarität oder Talggehalt im SC müssen als wachstumsregulierende Faktoren ebenfalls in Betracht gezogen werden, wurden in unserer Studie aber nicht erfasst. Die Tatsache, dass sich im Bereich zwischen pH 5.7 und pH 6.2 neben sehr hoher *S. aureus* Abundanz auch niedrige Werte fanden, weist auf die multifaktorielle Regulation des Wachstums von *S. aureus* hin.

5.3.5 Stabilität der Hauthomöostase

In der vorliegenden Pilotstudie wurde kein deutlicher und kein zeitlich stabiler Effekt der extrinsischen pH-Modulation auf die erfassten Parameter der Hauthomöostase festgestellt. Der gemessene Haut-pH war zeitweise beim pH 8.5 Emollient um etwa 0.2 pH-Einheiten höher als beim pH 5.5 Emollient. Dieser Trend war bei AE stärker zu erkennen, was auf eine reduzierte Pufferkapazität bei AE gegenüber HE hinweisen kann. Der stabile Haut-pH bei HE in unserer Studie kann hingegen als Ausdruck funktionierender Puffersysteme gewertet werden, welche im Einklang mit den Ergebnissen von Takagi et al. (Takagi et al., 2015) auch bei Langzeitapplikation saurer bzw. basischer Pflegeprodukte stabil bleiben.

Nichtsdestotrotz war ein Kurzeiteffekt der Emollients auf den Haut-pH über mindestens drei Stunden auf gesunder Haut vorhanden, was die prinzipielle Wirksamkeit der Emollients zeigt. Der erzeugte Unterschied von 0.2 pH-Einheiten auf der Haut ist im Vergleich zu anderen Studien relativ gering. Bei Barel et al. (Barel et al., 2001) betrug der Unterschied im Haut-pH bei Langzeitapplikation eines sauren und eines alkalischen Pflegeproduktes 0.2 – 0.4 pH-Einheiten und bei Korting et al. (Korting et al., 1989; Korting et al., 1987) sogar 0.3 – 0.46 pH-Einheiten. Bei gesunder Haut sind externe Einflüsse auf den Haut-pH i. d. R. temporär, wobei die Dauer der Erholungsphase nach externer Irritation stark variiert (Lambers et al., 2006; Luu et al., 2019). Zur besseren Einschätzung des Effekts von Studiencremes empfiehlt sich daher eine Messung des Kurzeiteffekts bis zur vollständigen Rückkehr des Haut-pH zum Ausgangswert in zukünftigen Studien.

In zahlreichen weiteren Studien, in denen der Haut-pH langfristig beeinflusst werden konnte, veränderten sich parallel auch weitere hautphysiologische Parameter (Angelova-Fischer et al., 2018; Behm et al., 2015; Blaak et al., 2015) bzw. das Mikrobiom (Korting et al., 1989; Korting et al., 1987). Dies gelang jedoch nicht in allen Studien (Barel et al., 2001; Duncan et al., 2013). Auch in unserer Pilotstudie sah man außer dem marginalen Effekt auf den Haut-pH keinen Einfluss der Emollients auf weitere gemessene Parameter. Bei einigen der genannten Studien (Angelova-Fischer et al., 2018; Behm et al., 2015; Blaak et al., 2015) war der pH des verwendeten Produkts (pH 4) niedriger als in unserer Studie (pH 5.5). In Anbetracht der Dosisabhängigkeit des Effekts extern applizierter Basen (Hachem, J.-P. et al., 2003), könnten analog dazu stärker saure Produkte zu einer effektiveren Veränderung der Hautphysiologie führen. Zu starke Säuren bergen jedoch die Gefahr toxischer Effekte (Proksch, 2018). So muss bei der Wahl der Säure ein Mittelweg gefunden werden, der sowohl eine ausreichende Stärke der Säure als auch die Verträglichkeit für die Probanden berücksichtigt.

Für einen nachhaltigen Effekt von Pflegecremes auf die Hautphysiologie müssen des Weiteren die Applikationsfrequenz und -menge berücksichtigt werden. Generelle Empfehlungen diesbezüglich gibt es für die Basispflege bei AE bisher nicht (Eichenfield et al., 2014). Der Bedarf eines Basispflegeprodukts ist oft sehr individuell und kann von der klinischen Schwere der Erkrankung abhängig sein (Hon et al., 2010). In unserer Studie waren Frequenz und zu applizierende Emollientmenge starr vorgeschrieben. Die applizierte Menge von 4.66 mg/cm² spricht für eine gute Compliance der Probanden. Ein flexibleres Applikationsschema hätte in diesem Zusammenhang wahrscheinlich die Bedürfnisse der Probanden besser erfüllt und unter Umständen sogar zu einem besseren Effekt der Emollients geführt. Die zusätzliche Anwendung eines pH-hautneutralen Produkts bei der Körperwäsche könnte den Effekt der Basispflege zudem optimieren (Duncan et al., 2013). Die Probanden in unserer Studie verwendeten bei der Körperwäsche ihre eigenen Pflegeprodukte. Beim Duschen beispielsweise kann eine Beeinflussung des Testareals durch andere Pflegeprodukte daher nicht ausgeschlossen werden.

Weitere wesentliche Faktoren, welche die Detektion eines Unterschiedes zwischen den Emollients erschwert haben dürften, sind die geringe Probandenzahl und eine verstärkte Streuung der Messwerte durch Variationen in Raumtemperatur und untersuchten Körperarealen.

Unsere Ergebnisse untermauern das Verständnis der Hauthomöostase als stabiles und vernetztes Mikromilieu (Eyerich et al., 2018). Durch zahlreiche beteiligte Komponenten, welche sich auf vielfältige Weise gegenseitig regulieren und aufrechterhalten, ist eine

extrinsische Modulation erschwert. Die Abwehr externer Einflussfaktoren ist in Anbetracht täglicher Umwelteinflüsse auf die Haut essentiell. In angedeuteter Form finden sich in unseren Daten Hinweise auf möglicherweise beeinträchtigte Regulationsmechanismen bei AE. So zeigen sich temporäre Unterschiede im Haut-pH in Abhängigkeit vom pH des Emollient. Ist die Hauthomöostase aus dem Gleichgewicht, können Infektionen, beispielsweise durch *S. aureus*, und Inflammation die Folge sein (Eyerich et al., 2018). Nichtsdestotrotz gibt es Daten, die darauf hinweisen, dass eine extrinsische pH-Modulation bei einer gestörten Hauthomöostase wie bei AE zu einer Verbesserung des klinischen Bildes führen kann (Lee, H. J. et al., 2017; Lee, H. J. et al., 2014; Lee, N. R. et al., 2016). Saure Externa als Basispflege (Eichenfield et al., 2014) sowie Balneotherapien in Quellen mit saurem pH-Wert (Kubota et al., 1997) werden in der Therapie des AE bereits erfolgreich angewendet.

5.3.6 Clusterbildung im globalen Mikrobiom von AE und HE

Durch eine Überbesiedelung mit *S. aureus* ist die Mikrobiomdiversität bei AE typischerweise reduziert (Kong et al., 2012; Lynde et al., 2016). In unserer Studie gab es keinen eindeutigen und zeitlich stabilen Unterschied zwischen AE und HE in den α -Diversitäts-Indices Richness und Evenness. Lediglich sporadisch konnte ein Unterschied in den α -Diversitätsindices zwischen den Gruppen detektiert werden. Das globale Mikrobiom (β -Diversität) zeigte jedoch über den gesamten Studienzeitraum deutliche Cluster. Zur Beschreibung der Diversität gibt es neben den in dieser Pilotstudie verwendeten Indikatoren noch viele weitere Indices, die hier nicht berücksichtigt werden.

Der α -Diversitäts-Index Richness beschreibt alleinig die Anzahl der vorkommenden OTUs (~Spezies) und berücksichtigt keine Abundanzen. Bei AE stieg die Richness im Studienverlauf an. Eine mögliche Erklärung dafür ist, dass die Ausbreitung von *S. aureus* bei AE zu vorteilhaften Lebensbedingungen für andere Spezies geführt haben könnte. Das Auftreten neuer Spezies führt zu einer höheren α -Diversität.

Über die Abundanzen innerhalb der Gruppen gibt die Evenness Auskunft. Sie kann Werte zwischen null und eins annehmen, wobei bei einem Wert von Eins die Häufigkeitsverteilung der OTUs innerhalb der Stichprobe völlig eben ist. Durch den Anstieg der *S. aureus* Abundanz ist daher zunächst von einer Senkung der Evenness auszugehen, wenn sich die restlichen OTUs nicht verändern. Diese Senkung ist in unserer Studie nicht deutlich erkennbar. Dabei muss bedacht werden, dass sich neben dem *S. aureus* Anstieg

beispielsweise auch ein Rückgang in der Familie der Lactobacillaceae bei AE zeigte (Tremmel et al., 2020), welcher die Evenness ebenfalls beeinflusst hat.

Obwohl es keinen deutlichen Unterschied in Richness und Evenness zwischen AE und HE gab, so zeigt doch die β -Diversität, dass sich das Mikrobiom der beiden Gruppen wie erwartet (Altunbulakli et al., 2018) grundlegend voneinander unterschied.

5.3.7 Plastizität von *S. aureus* bei AE

Wie erwartet war die *S. aureus* Abundanz bei AE in unserer Pilotstudie gegenüber HE deutlich erhöht (Abb. 23). Darüber hinaus zeigte sich bei AE ein Anstieg von *S. aureus* sowie ein Anstieg im Gesamtschweregrad des AE bei einigen Probanden (Abb. 18, 19). Die bekannte Assoziation von klinischen Symptomen und *S. aureus* Abundanz (Kong et al., 2012; Lynde et al., 2016) spiegelt sich somit in unseren Ergebnissen wider. Insgesamt können die beobachteten Veränderungen als Krankheits-Flares gedeutet werden, die bei AE typisch rezidivierend auftreten. Der Wechsel des täglichen Körperpflegeprodukts sowie das Weglassen topischer wirkstoffhaltiger Therapien können weitere mögliche Gründe für den Anstieg von *S. aureus* bei AE sein.

Es ist bekannt, dass eine (apathogene) Kolonisierung von Haut oder Schleimhaut mit *S. aureus* ein Risikofaktor für eine Infektion ist (Brown et al., 2014). Eine hohe *S. aureus* Abundanz bei V0 ging in unserer Pilotstudie tatsächlich mit einem schwerwiegenderen klinischen Verlauf (local SCORAD, EASI) und mit einem stärkeren Anstieg von *S. aureus* von V0 bis V8 einher. Nichtsdestotrotz konnte dieser prädiktive Stellenwert von *S. aureus* für den Verlauf des objektiven SCORAD nicht verifiziert werden. Kong et al. (Kong et al., 2012) kamen zu einem ähnlichen Ergebnis: Therapieabhängige Veränderungen in der Mikrobiom-Diversität und der Proportion von Staphylokokken gehen klinischen Veränderungen im Flare voraus. Die Plastizität von *S. aureus* bei AE steht der Stabilität des Mikrobioms bei HE unter extrinsischer pH-Modulation in unserer Pilotstudie gegenüber. Die prädiktive Bedeutung von *S. aureus* für den weiteren Krankheitsverlauf muss in größeren Studien bestätigt werden. Dies würde die Rolle von *S. aureus* als Biomarker bestärken. *S. aureus* könnte in diesem Zusammenhang in Zukunft zu einem bedeutenden Instrument für die individuelle Therapieplanung bei AE werden (Reiger et al., 2020).

5.3.8 Einzelfallbetrachtungen

Pat.ID 16: Steigende *S. aureus* Abundanz bei sinkendem local SCORAD

Bei Pat.ID 16 zeigte sich eine Dissonanz zwischen *S. aureus* Abundanz und local SCORAD (Abb. 29). Dies stellt auf den ersten Blick einen Widerspruch zu existierender Literatur (Kong et al., 2012; Lynde et al., 2016) dar. Es muss bedacht werden, dass der local SCORAD ein stark subjektiver Score ist. Da der Gesamtschweregrad des AE bei Pat.ID 16 von V0 zu V8 anstieg, kann der *S. aureus* Anstieg am ehesten im Rahmen einer allgemeinen Verschlechterung des AE gedeutet werden. Eine weitere Erklärung für die Dissonanz könnte eine zeitliche Verzögerung zwischen dem *S. aureus* Anstieg und lokaler klinischer Symptomverschlechterung sein. In diesem Kontext würde *S. aureus* ein prädiktiver Stellenwert zukommen, wie bereits von uns (Tremmel et al., 2020) und Kong et al. (Kong et al., 2012) postuliert. Bei Pat.ID 16 war zudem der local SCORAD und die *S. aureus* Abundanz beim pH 8.5 Emollient im Verlauf höher als beim pH 5.5 Emollient. In der Gesamtheit der Probanden lässt sich dies allerdings nicht bestätigen.

Pat.ID 1: Hohe *S. aureus* Abundanz bei HE

Bei Pat.ID 1 fand sich einmalig bei V2 eine hohe *S. aureus* Abundanz (Abb. 30). Da dies weder mit klinischen noch mit hautphysiologischen Veränderungen einherging, handelte es sich am ehesten um eine transiente, nicht-pathologische Besiedelung der gesunden Haut. Dies zeigt, im Einklang mit der Literatur (Williams, R. E., 1963), dass eine Besiedelung mit *S. aureus* nicht gleichbedeutend mit einer Infektion der Haut ist. Die Detektion der hohen *S. aureus* Abundanz im Testareal des pH 8.5 Emollient ist vor diesem Hintergrund am ehesten als Zufall zu werten und nicht dem pH des Emollient zuzuschreiben.

Pat.ID 3: Hautveränderungen im Testareal bei HE

Bei Pat.ID 3 traten auf beiden Seiten im Testareal Hautveränderungen auf (Abb. 31). Die Veränderungen waren unabhängig vom pH des Emollient. Eine allgemeine Unverträglichkeitsreaktion gegen Inhaltsstoffe der Emollients wurde zwar vor Beginn der Studie getestet, kann jedoch nicht vollständig ausgeschlossen werden. Allergien waren bei Pat.ID 3 nicht vorbekannt. Da sich die Hautveränderungen trotz fortgeführter Applikation der Emollients ohne Weiteres wieder zurückbildeten, spricht dies eher gegen eine Kontaktallergie vom Typ IV nach Coombs und Gell. Die Hautveränderungen sind somit als unspezifische Unverträglichkeitsreaktion zu werten. Hautphysiologie und Mikrobiom veränderten sich nicht wegweisend zum Zeitpunkt des Auftretens der

Hautveränderungen. Der leicht steigende Haut-pH und die sinkende Hydratation bei V3 passen darüber hinaus nicht eindeutig zum sinkendem TEWL bei V3. Bei Betrachtung des Gesamtverlaufes der Parameter bei Pat.ID 3 (Abb. 32) können die leichten Veränderungen zum Zeitpunkt des Auftretens der Hautveränderungen (V3) am ehesten als natürliche Schwankungen gewertet werden.

5.4 Zusammenfassung der Diskussion und Ausblick

Die Bestätigung bekannter Unterschiede zwischen AE und HE und die Assoziationen der hautphysiologischen Parameter untereinander sprechen für die Glaubhaftigkeit unserer Daten. Die geringe Probandenzahl in unserer Studie erschwerte die Detektion von Gruppen- oder Behandlungsunterschieden und schränkt die Aussagekraft unserer Ergebnisse ein. Multifaktorielle Einflüsse auf die Hautphysiologie, Puffersysteme, aber auch Eigenschaften der Emollients wie Stärke und Art der Säure, können Gründe sein, warum die getesteten Emollients kaum Wirkung auf die gemessenen Parameter zeigten. Das Auftreten natürlicher Krankheits-Flares bei AE zeigt darüber hinaus, dass die Anwendung von Basispflegeprodukten als alleinige Therapie nicht in jedem Falle ausreichend ist.

Vor dem Hintergrund vieler anderer Studien, vor allem den Mausmodellen von Lee et al. (Lee, H. J. et al., 2017; Lee, N. R. et al., 2016), und der zentralen Rolle des pH in der Barrierehomöostase der Haut sollte dem pH als Instrument in der Basispflege bei AE trotz unserer Ergebnisse weiterhin eine große Rolle beigemessen werden.

Die komplexe Pathophysiologie, die zahlreichen externen und internen Einflussfaktoren auf das klinische Bild bei AE (Plewig et al., 2018) und nicht zuletzt der individuelle Verlauf der Erkrankung stellen eine besondere Herausforderung bei der Entwicklung von Therapie- und Präventionsstrategien bei AE dar.

In unserer Pilotstudie steht der sehr stabilen Hauthomöostase bei HE die Plastizität des Mikrobioms, insbesondere von *S. aureus*, bei AE gegenüber. Die Stabilität der Homöostase unter extrinsischer pH-Modulation spricht für funktionierende Regulationssysteme wie zum Beispiel Puffersysteme der Haut. Bei AE konnte lediglich ein angedeuteter und zeitlich nicht robuster Effekt der extrinsischen pH-Modulation auf den Haut-pH beobachtet werden. Dies könnte ein Hinweis auf beeinträchtigte Puffersysteme bei AE sein. Darüber hinaus könnte *S. aureus* als Biomarker bei der individualisierten Therapieplanung bei AE in Zukunft eine große Rolle spielen, wenn sich sein prädiktiver Stellenwert (Kong et al., 2012; Tremmel et al., 2020) in größeren Studien bestätigt.

6 ZUSAMMENFASSUNG

Das AE ist gekennzeichnet durch eine Hautbarrierestörung mit typischerweise erhöhtem Haut-pH, welcher als zentrales Element der Barrierehomöostase gilt (Danby et al., 2018). Eine mikrobielle Dysbiose zugunsten von *S. aureus* ist typisch für AE und korreliert mit dem Schweregrad der Erkrankung (Kong et al., 2012). In den letzten Jahrzehnten ist die Prävalenz und somit die sozioökonomische Relevanz des AE global gestiegen (Flohr et al., 2013). Dennoch mangelt es an vollständigem pathophysiologischem Verständnis und an suffizienten Präventionsstrategien (Ring et al., 2012).

Neue Erkenntnisse in der Pathophysiologie des AE können die Türen für die Entwicklung neuer Therapien öffnen (Honstein et al., 2020; Traidl, S. et al., 2022). Ein wichtiger Grundpfeiler in der Basistherapie des AE ist die extrinsische pH-Modulation mit dem Ziel der Wiederherstellung eines physiologischen, sauren Haut-pH. *S. aureus* wächst hingegen am besten in einem basischen Milieu im Bereich von pH 6 - 7 (Valero et al., 2009). Vor diesem Hintergrund wurden in der vorliegenden Pilotstudie in einem longitudinalen Ansatz Veränderungen in der Hauthomöostase und deren Zusammenhänge mit besonderem Fokus auf *S. aureus* analysiert. Die extrinsische pH-Modulation erfolgte durch die Applikation zweier Emollients mit pH 5.5 und pH 8.5 bei AE und gesunden Probanden. Viele der erfassten Parameter der Hauthomöostase wie pH, TEWL und Hydratation zeigten sich unbeeinflusst vom pH des applizierten Emollient und waren im zeitlichen Verlauf stabil. Dies kann als Ausdruck funktionierender Puffersysteme interpretiert werden. Parallel gibt es jedoch überzeugende Daten (Lee, H. J. et al., 2017; Lee, H. J. et al., 2014; Lee, N. R. et al., 2016), welche für die Möglichkeit der extrinsischen pH-Modulation sprechen. Dies muss an größeren Studien am Menschen weiter verifiziert werden.

Bei *S. aureus* hingegen war bei einigen Probanden ein deutlicher Anstieg im Laufe unserer Studie zu verzeichnen. Darüber hinaus war die *S. aureus* Abundanz bei V0 zum Teil sogar prädiktiv für den klinischen Verlauf bei AE. In Anbetracht der Plastizität der *S. aureus* Abundanz bei AE sowie vorliegender Hinweise auf einen prädiktiven Stellenwert (Kong et al., 2012; Tremmel et al., 2020) könnte *S. aureus* im Hinblick auf eine individualisierte Therapie als Biomarker in Zukunft eine Rolle spielen.

Die allgemeine Aussagekraft der vorliegenden Pilotstudie ist aufgrund der geringen Probandenzahl eingeschränkt. Sie soll jedoch Anreiz für größer angelegte Folgestudien bieten und so auf lange Sicht das pathophysiologische Verständnis, Therapie und Prävention bei AE verbessern.

7 PUBLIKATION

Skin pH–dependent *Staphylococcus aureus* abundance as predictor for increasing atopic dermatitis severity

Claudia Hülpüsch¹ | Karolina Tremmel¹ | Gertrud Hammel¹ | Madhumita Bhattacharyya¹
| Amedeo de Tomassi¹ | Thomas Nussbaumer¹ | Avidan U. Neumann¹ | Matthias Reiger^{1,3}
| Claudia Traidl-Hoffmann^{1,2,3,4}

¹Chair and Institute of Environmental Medicine, UNIKA-T, Technical University of Munich and Helmholtz Zentrum München, Augsburg, Germany; ²ZIEL, Technical University of Munich, Freising, Germany; ³CK CARE – Christine Kühne Center for Allergy research and Education, Davos, Switzerland; ⁴Outpatient Clinic for Environmental Medicine, Universitätsklinikum Augsburg, Augsburg, Germany

Abstract

Background: Atopic eczema (atopic dermatitis, AD) is characterized by disrupted skin barrier associated with elevated skin pH and skin microbiome dysbiosis, due to high *Staphylococcus aureus* loads, especially during flares. Since *S. aureus* shows optimal growth at neutral pH, we investigated the longitudinal interplay between these factors and AD severity in a pilot study.

Method: Emollient (with either basic pH 8.5 or pH 5.5) was applied double-blinded twice daily to 6 AD patients and 6 healthy (HE) controls for 8 weeks. Weekly, skin swabs for microbiome analysis (deep sequencing) were taken, AD severity was assessed, and skin physiology (pH, hydration, transepidermal water loss) was measured.

Results: Physiological, microbiome, and clinical results were not robustly related to the pH of applied emollient. In contrast to longitudinally stable microbiome in HE, *S. aureus* frequency significantly increased in AD over 8 weeks. High *S. aureus* abundance was associated with skin pH 5.7-6.2. High baseline *S. aureus* frequency predicted both increase in *S. aureus* and in AD severity (EASI and local SCORAD) after 8 weeks.

Conclusion: Skin pH is tightly regulated by intrinsic factors and limits the abundance of *S. aureus*. High baseline *S. aureus* abundance in turn predicts an increase in AD severity over the study period. This underlines the importance and potential of sustained intervention regarding the skin pH and urges for larger studies linking skin pH and skin *S. aureus* abundance to understand driving factors of disease progression.

ABBREVIATIONS: AD, atopic dermatitis; HE, healthy

AUTHORSHIP: Claudia Hülpüsch and Karolina Tremmel shared first author, Avidan U. Neumann, Matthias Reiger and Claudia Traidl-Hoffmann shared last author

CONFLICT OF INTERES: CH, KT, GH, ADT, MB, TN, AUN, MR, and CTH work at IEM, which received grants from Sebapharma GmbH & Co. KG. In Addition, AUN, MR, and CTH reported the following. AUN reported grants and personal fees from Asana Biosciences, and grants from Sebapharma GmbH & Co. KG, outside the submitted work. MR received personal fees from Bencard, Germany, Roche-Posay, Germany, Galderma, Germany, and Sebapharma, Germany, and grants from CLR, Germany, outside the submitted work. CTH reported personal fees from Novartis, Germany, Sanofi, Germany, Lilly Pharma, Germany Töpfer GmbH, Bencard, Germany, Danone Nutricia, Lancome, Germany, and Loreal, Germany, outside the submitted work.

AUTHOR CONTRIBUTION: CTH, MR, and GH conceived and supervised the study. The clinical part was performed by KT and the lab work was done by ADT. CH, KT, MB and TN analyzed the data supervised by AUN, MR and GH. CH and KT wrote the manuscript, with input from all authors. CH and KT are equally contributing first authors. AUN, MR and CTH are equally contributing senior authors and CTH corresponding author.

FUNDING INFORMATION: Sebapharma GmbH & Co. KG

PUBLISHED: 21 June 2020 in Allergy „the official journal of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI)“; Published by John Wiley and Sons, Ltd; Volume 75, Issue 11, Pages 2888-2898; ISSN 0105-4538, DOI: 10.1111/all.14461

8 LITERATURVERZEICHNIS

- Akdeniz, M., Gabriel, S., Lichterfeld-Kottner, A., Blume-Peytavi, U., & Kottner, J. (2018). Transepidermal water loss in healthy adults: a systematic review and meta-analysis update. *Br J Dermatol*, *179*(5), 1049-1055. doi:10.1111/bjd.17025
- Alexander, H., Paller, A. S., Traidl-Hoffmann, C., Beck, L. A., De Benedetto, A., Dhar, S., Girolomoni, G., Irvine, A. D., Spuls, P., Su, J., Thyssen, J. P., Vestergaard, C., Werfel, T., Wollenberg, A., Deleuran, M., & Flohr, C. (2020). The role of bacterial skin infections in atopic dermatitis: expert statement and review from the International Eczema Council Skin Infection Group. *Br J Dermatol*, *182*(6), 1331-1342. doi:10.1111/bjd.18643
- Ali, S., M., & Yosipovitch, G. (2013). Skin pH: from basic science to basic skin care. *Acta dermato-venereologica*, *93*(3), 261-267. doi:10.2340/00015555-1531
- Altmeyer, P. (2021). Altmeyers Enzyklopädie. [Website], Abgerufen auf <https://www.altmeyers.org/de/dermatologie/atopische-dermatitis-ubersicht-1108> am 8. April 2021
- Altunbulakli, C., Reiger, M., Neumann, A. U., Garzorz-Stark, N., Fleming, M., Huelpesch, C., Castro-Giner, F., Eyerich, K., Akdis, C. A., & Traidl-Hoffmann, C. (2018). Relations between epidermal barrier dysregulation and Staphylococcus species-dominated microbiome dysbiosis in patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*, *142*(5), 1643-1647.e1612. doi:10.1016/j.jaci.2018.07.005
- Ananthapadmanabhan, K. P., Moore, D. J., Subramanyan, K., Misra, M., & Meyer, F. (2004). Cleansing without compromise: the impact of cleansers on the skin barrier and the technology of mild cleansing. *Dermatol Ther*, *17 Suppl 1*, 16-25. doi:10.1111/j.1396-0296.2004.04s1002.x
- Anatomy and Normal Microbiota of the Skin and Eyes. (2021, 3. Januar 2021). [Website], Abgerufen auf [https://bio.libretexts.org/Bookshelves/Microbiology/Book%3AMicrobiology_\(OpenStax\)/21%3ASkin_and_Eye_Infections/21.01%3A_Anatomy_and_Normal_Microbiota_of_the_Skin_and_Eyes](https://bio.libretexts.org/Bookshelves/Microbiology/Book%3AMicrobiology_(OpenStax)/21%3ASkin_and_Eye_Infections/21.01%3A_Anatomy_and_Normal_Microbiota_of_the_Skin_and_Eyes) am 11. April 2021
- Angelova-Fischer, I., Fischer, T. W., Abels, C., & Zillikens, D. (2018). Accelerated barrier recovery and enhancement of the barrier integrity and properties by topical application of a pH 4 vs. a pH 5-8 water-in-oil emulsion in aged skin. *Br J Dermatol*, *179*(2), 471-477. doi:10.1111/bjd.16591
- Arslanoglu, S., Moro, G. E., Schmitt, J., Tandoi, L., Rizzardi, S., & Boehm, G. (2008). Early dietary intervention with a mixture of prebiotic oligosaccharides reduces the incidence of allergic manifestations and infections during the first two years of life. *J Nutr*, *138*(6), 1091-1095. doi:10.1093/jn/138.6.1091
- Asher, M. I., Montefort, S., Björkstén, B., Lai, C. K., Strachan, D. P., Weiland, S. K., & Williams, H. (2006). Worldwide time trends in the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and eczema in childhood: ISAAC Phases One and Three repeat multicountry cross-sectional surveys. *Lancet*, *368*(9537), 733-743. doi:10.1016/s0140-6736(06)9283-0
- Baranda, L., González-Amaro, R., Torres-Alvarez, B., Alvarez, C., & Ramírez, V. (2002). Correlation between pH and irritant effect of cleansers marketed for dry skin. *Int J Dermatol*, *41*(8), 494-499. doi:10.1046/j.1365-4362.2002.01555.x
- Barel, A. O., & Clarys, P. (1995). Study of the stratum corneum barrier function by transepidermal water loss measurements: comparison between two commercial instruments: Evaporimeter and Tewameter. *Skin Pharmacol*, *8*(4), 186-195.

- Barel, A. O., Lambrecht, R., Clarys, P., Morrison, B. M., Jr., & Paye, M. (2001). A comparative study of the effects on the skin of a classical bar soap and a syndet cleansing bar in normal use conditions and in the soap chamber test. *Skin Res Technol*, 7(2), 98-104.
- Behm, B., Kemper, M., Babilas, P., Abels, C., & Schreml, S. (2015). Impact of a Glycolic Acid-Containing pH 4 Water-in-Oil Emulsion on Skin pH. *Skin Pharmacol Physiol*, 28(6), 290-295. doi:10.1159/000439030
- Behne, M. J., Meyer, J. W., Hanson, K. M., Barry, N. P., Murata, S., Crumrine, D., Clegg, R. W., Gratton, E., Holleran, W. M., Elias, P. M., & Mauro, T. M. (2002). NHE1 regulates the stratum corneum permeability barrier homeostasis. Microenvironment acidification assessed with fluorescence lifetime imaging. *J Biol Chem*, 277(49), 47399-47406. doi:10.1074/jbc.M204759200
- Beke, G., Dajnoki, Z., Kapitany, A., Gaspar, K., Medgyesi, B., Poliska, S., Hendrik, Z., Peter, Z., Torocsik, D., Biro, T., & Szegedi, A. (2018). Immunotopographical Differences of Human Skin. *Front Immunol*, 9, 424. doi:10.3389/fimmu.2018.00424
- Bhattacharyya M., Reiger M., Rauer, L., Huelpesch, C., Traidl-Hoffman, C., Neumann, A. U. (2019). AnnotIEM: A Novel algorithm for Species level annotation of 16S gene based microbial OTUs. *ISCB Comm J*, 8.
- Bieber, T., Akdis, C., Lauener, R., Traidl-Hoffmann, C., Schmid-Grendelmeier, P., Schäppi, G., Allam, J. P., Apfelbacher, C., Augustin, M., Beck, L., Biedermann, T., Braun-Fahrländer, C., Chew, F. T., Clavel, T., Cramer, R., Darsow, U., Deleuran, M., Dittlein, D., Duchna, H. W., Eichenfeld, L., Eyerich, K., Frei, R., Gelmetti, C., Gieler, U., Gilles, S., Glatz, M., Grando, K., Green, J., Gutermuth, J., Guttman-Yassky, E., Hanifin, J., Hijnen, D., Hoetzenecker, W., Irvine, A., Kalweit, A., Katoh, N., Knol, E., Koren, H., Möhrenschrager, M., Münch, D., Novak, N., O'Mahony, L., Paller, A. S., Rhyner, C., Roduit, C., Schiesser, K., Schröder, J., Simon, D., Simon, H. U., Sokolowska, M., Spuls, P., Stalder, J. F., Straub, D., Szalai, Z., Taieb, A., Takaoka, R., Todd, G., Todorova, A., Vestergaard, C., Werfel, T., Wollenberg, A., & Ring, J. (2016). Global Allergy Forum and 3rd Davos Declaration 2015: Atopic dermatitis/Eczema: challenges and opportunities toward precision medicine. *Allergy*, 71(5), 588-592. doi:10.1111/all.12857
- Blaak, J., Kaup, O., Hoppe, W., Baron-Ruppert, G., Langheim, H., Staib, P., Wohlfart, R., Lüttje, D., & Schürer, N. (2015). A Long-Term Study to Evaluate Acidic Skin Care Treatment in Nursing Home Residents: Impact on Epidermal Barrier Function and Microflora in Aged Skin. *Skin Pharmacol Physiol*, 28(5), 269-279. doi:10.1159/000437212
- Boniface, K., Bernard, F. X., Garcia, M., Gurney, A. L., Lecron, J. C., & Morel, F. (2005). IL-22 inhibits epidermal differentiation and induces proinflammatory gene expression and migration of human keratinocytes. *J Immunol*, 174(6), 3695-3702. doi:10.4049/jimmunol.174.6.3695
- Boothe, D. W., Tarbox, J. A., & Tarbox, M. B. (2017). Atopic Dermatitis: Pathophysiology. *Adv Exp Med Biol*, 1027, 21-37. doi:10.1007/978-3-319-64804-0_3
- Breternitz, M., Kowatzki, D., Langenauer, M., Elsner, P., & Fluhr, J. W. (2008). 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. doi:10.1159/000111134
- Brown, A. F., Leech, J. M., Rogers, T. R., & McLoughlin, R. M. (2014). Staphylococcus aureus Colonization: Modulation of Host Immune Response and Impact on Human Vaccine Design. *Front Immunol*, 4, 507. doi:10.3389/fimmu.2013.00507

- Choi, E. H. (2018). Gender, Age, and Ethnicity as Factors That Can Influence Skin pH. *Curr Probl Dermatol*, 54, 48-53. doi:10.1159/000489517
- Chopra, R., Vakharia, P. P., Sacotte, R., Patel, N., Immaneni, S., White, T., Kantor, R., Hsu, D. Y., & Silverberg, J. I. (2017). Relationship between EASI and SCORAD severity assessments for atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*, 140(6), 1708-1710.e1701. doi:10.1016/j.jaci.2017.04.052
- Clarridge, J. E., 3rd. (2004). Impact of 16S rRNA gene sequence analysis for identification of bacteria on clinical microbiology and infectious diseases. *Clin Microbiol Rev*, 17(4), 840-862, table of contents. doi:10.1128/cmr.17.4.840-862.2004
- Clarys, P., Clijsen, R., & Barel, A. O. (2011). Influence of probe application pressure on in vitro and in vivo capacitance (Corneometer CM 825(®)) and conductance (Skicon 200 EX(®)) measurements. *Skin Res Technol*, 17(4), 445-450. doi:10.1111/j.1600-0846.2011.00516.x
- Cork, M. J., Danby, S. G., Vasilopoulos, Y., Hadgraft, J., Lane, M. E., Moustafa, M., Guy, R. H., Macgowan, A. L., Tazi-Ahnini, R., & Ward, S. J. (2009). Epidermal barrier dysfunction in atopic dermatitis. *J Invest Dermatol*, 129(8), 1892-1908. doi:10.1038/jid.2009.133
- Courage+Khazaka. (2019). Courage + Khazaka electronic GmbH. [Website], Abgerufen auf <https://courage-khazaka.de/de/wissenschaftliche-produkte/wirksamkeitstests/haut> am 10. März 2019
- Courage+Khazaka. (2021a). Courage + Khazaka electronic GmbH. [Website], Abgerufen auf <https://courage-khazaka.de/de/wissenschaftliche-produkte/wirksamkeitstests/haut/16-wissenschaftliche-produkte/alle-produkte/72-corneometer-d> am 8. April 2021
- Courage+Khazaka. (2021b). Courage + Khazaka electronics GmbH. [Website], Abgerufen auf <https://courage-khazaka.de/de/wissenschaftliche-produkte/wirksamkeitstests/haut/16-wissenschaftliche-produkte/alle-produkte/96-ph-meter-d> am 8. April 2021
- Czarnowicki, T., Krueger, J. G., & Guttman-Yassky, E. (2017). Novel concepts of prevention and treatment of atopic dermatitis through barrier and immune manipulations with implications for the atopic march. *J Allergy Clin Immunol*, 139(6), 1723-1734. doi:10.1016/j.jaci.2017.04.004
- Danby, S. G., & Cork, M. J. (2018). pH in Atopic Dermatitis. *Curr Probl Dermatol*, 54, 95-107. doi:10.1159/000489523
- Degner, R. (2012). *pH-Messung: Der Leitfaden für Praktiker*: John Wiley & Sons.
- Demehri, S., Morimoto, M., Holtzman, M. J., & Kopan, R. (2009). Skin-derived TSLP triggers progression from epidermal-barrier defects to asthma. *PLoS Biol*, 7(5), e1000067. doi:10.1371/journal.pbio.1000067
- Deng, S., Huang, D., Wang, W., Yan, H., Li, S., & Xiang, H. (2019). Associations of gestational and the first year of life exposure to ambient air pollution with childhood eczema in Hubei, China. *Environ Sci Pollut Res Int*, 26(23), 23842-23849. doi:10.1007/s11356-019-05633-w
- Dominguez-Bello, M. G., Costello, E. K., Contreras, M., Magris, M., Hidalgo, G., Fierer, N., & Knight, R. (2010). Delivery mode shapes the acquisition and structure of the initial microbiota across multiple body habitats in newborns. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 107(26), 11971-11975. doi:10.1073/pnas.1002601107
- Drucker, A. M., Wang, A. R., Li, W. Q., Severson, E., Block, J. K., & Qureshi, A. A. (2017). The Burden of Atopic Dermatitis: Summary of a Report for the National Eczema Association. *J Invest Dermatol*, 137(1), 26-30. doi:10.1016/j.jid.2016.07.012

- Duncan, C. N., Riley, T. V., Carson, K. C., Budgeon, C. A., & Siffleet, J. (2013). The effect of an acidic cleanser versus soap on the skin pH and micro-flora of adult patients: a non-randomised two group crossover study in an intensive care unit. *Intensive Crit Care Nurs*, 29(5), 291-296. doi:10.1016/j.iccn.2013.03.005
- Eberlein-König, B., Schäfer, T., Huss-Marp, J., Darsow, U., Möhrenschrager, M., Herbert, O., Abeck, D., Krämer, U., Behrendt, H., & Ring, J. (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), 188-191. doi:10.1080/000155500750042943
- Eckhart, L., Lippens, S., Tschachler, E., & Declercq, W. (2013). Cell death by cornification. *Biochim Biophys Acta*, 1833(12), 3471-3480. doi:10.1016/j.bbamcr.2013.06.010
- Eichenfield, L. F., Tom, W. L., Berger, T. G., Krol, A., Paller, A. S., Schwarzenberger, K., Bergman, J. N., Chamlin, S. L., Cohen, D. E., Cooper, K. D., Cordero, K. M., Davis, D. M., Feldman, S. R., Hanifin, J. M., Margolis, D. J., Silverman, R. A., Simpson, E. L., Williams, H. C., Elmetts, C. A., Block, J., Harrod, C. G., Smith Begolka, W., & Sidbury, R. (2014). Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: section 2. Management and treatment of atopic dermatitis with topical therapies. *J Am Acad Dermatol*, 71(1), 116-132. doi:10.1016/j.jaad.2014.03.023
- Eyerich, S., Eyerich, K., Traidl-Hoffmann, C., & Biedermann, T. (2018). Cutaneous Barriers and Skin Immunity: Differentiating A Connected Network. *Trends Immunol*, 39(4), 315-327. doi:10.1016/j.it.2018.02.004
- Flohr, C., & Mann, J. (2013). New insights into the epidemiology of childhood atopic dermatitis. *Allergy*, 69(1), 3-16. doi:10.1111/all.12270
- Flohr, C., & Mann, J. (2014). New insights into the epidemiology of childhood atopic dermatitis. *Allergy*, 69(1), 3-16. doi:10.1111/all.12270
- Fluhr, J. W., Kao, J., Jain, M., Ahn, S. K., Feingold, K. R., & Elias, P. M. (2001). Generation of free fatty acids from phospholipids regulates stratum corneum acidification and integrity. *J Invest Dermatol*, 117(1), 44-51. doi:10.1046/j.0022-202x.2001.01399.x
- Fujita, H. (2013). The role of IL-22 and Th22 cells in human skin diseases. *J Dermatol Sci*, 72(1), 3-8. doi:10.1016/j.jdermsci.2013.04.028
- Gallo, R. L., & Nakatsuji, T. (2011). Microbial Symbiosis with the Innate Immune Defense System of the Skin. *Journal of Investigative Dermatology*, 131(10), 1974-1980. doi:10.1038/jid.2011.182
- Gerlich, J., Benecke, N., Peters-Weist, A. S., Heinrich, S., Roller, D., Genuneit, J., Weinmayr, G., Windstetter, D., Dressel, H., Range, U., Nowak, D., von Mutius, E., Radon, K., & Vogelberg, C. (2018). Pregnancy and perinatal conditions and atopic disease prevalence in childhood and adulthood. *Allergy*, 73(5), 1064-1074. doi:10.1111/all.13372
- Gibson, G. R., Probert, H. M., Loo, J. V., Rastall, R. A., & Roberfroid, M. B. (2004). Dietary modulation of the human colonic microbiota: updating the concept of prebiotics. *Nutr Res Rev*, 17(2), 259-275. doi:10.1079/nrr200479
- Grice, E. A., Kong, H. H., Conlan, S., Deming, C. B., Davis, J., Young, A. C., Bouffard, G. G., Blakesley, R. W., Murray, P. R., Green, E. D., Turner, M. L., & Segre, J. A. (2009). Topographical and temporal diversity of the human skin microbiome. *Science*, 324(5931), 1190-1192. doi:10.1126/science.1171700
- Grimalt, R., Mengeaud, V., & Cambazard, F. (2007). The steroid-sparing effect of an emollient therapy in infants with atopic dermatitis: a randomized controlled study. *Dermatology*, 214(1), 61-67. doi:10.1159/000096915

- Guéniche, A., Hennino, A., Goujon, C., Dahel, K., Bastien, P., Martin, R., Jourdain, R., & Breton, L. (2006). Improvement of atopic dermatitis skin symptoms by *Vitreoscilla filiformis* bacterial extract. *Eur J Dermatol*, *16*(4), 380-384.
- Gueniche, A., Knautd, B., Schuck, E., Volz, T., Bastien, P., Martin, R., Röcken, M., Breton, L., & Biedermann, T. (2008). Effects of nonpathogenic gram-negative bacterium *Vitreoscilla filiformis* lysate on atopic dermatitis: a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical study. *Br J Dermatol*, *159*(6), 1357-1363. doi:10.1111/j.1365-2133.2008.08836.x
- Guo, Q., Liang, F., Tian, L., Schikowski, T., Liu, W., & Pan, X. (2019). Ambient air pollution and the hospital outpatient visits for eczema and dermatitis in Beijing: a time-stratified case-crossover analysis. *Environ Sci Process Impacts*, *21*(1), 163-173. doi:10.1039/c8em00494c
- Hachem, J.-P., Crumrine, D., Fluhr, J., Brown, B. E., Feingold, K. R., & Elias, P. M. (2003). pH Directly Regulates Epidermal Permeability Barrier Homeostasis, and Stratum Corneum Integrity/Cohesion. *Journal of Investigative Dermatology*, *121*(2), 345-353. doi:<https://doi.org/10.1046/j.1523-1747.2003.12365.x>
- Hachem, J. P., Roelandt, T., Schurer, N., Pu, X., Fluhr, J., Giddelo, C., Man, M. Q., Crumrine, D., Roseeuw, D., Feingold, K. R., Mauro, T., & Elias, P. M. (2010). Acute acidification of stratum corneum membrane domains using polyhydroxyl acids improves lipid processing and inhibits degradation of corneodesmosomes. *J Invest Dermatol*, *130*(2), 500-510. doi:10.1038/jid.2009.249
- Hanifin, J., & Rajka, G. (1980). Diagnostic features of atopic der matitis. *Acta Derm. Venerol. Suppl.(Stockh).*(92), 44-47.
- Hanifin, J. M., Thurston, M., Omoto, M., Cherill, R., Tofte, S. J., & Graeber, M. (2001). The eczema area and severity index (EASI): assessment of reliability in atopic dermatitis. EASI Evaluator Group. *Exp Dermatol*, *10*(1), 11-18.
- Hatano, Y., Man, M. Q., Uchida, Y., Crumrine, D., Scharschmidt, T. C., Kim, E. G., Mauro, T. M., Feingold, K. R., Elias, P. M., & Holleran, W. M. (2009). Maintenance of an acidic stratum corneum prevents emergence of murine atopic dermatitis. *J Invest Dermatol*, *129*(7), 1824-1835. doi:10.1038/jid.2008.444
- Heinrich, U., Koop, U., Leneveu-Duchemin, M. C., Osterrieder, K., Bielfeldt, S., Chkarnat, C., Degwert, J., Hantschel, D., Jaspers, S., Nissen, H. P., Rohr, M., Schneider, G., & Tronnier, H. (2003). Multicentre comparison of skin hydration in terms of physical-, physiological- and product-dependent parameters by the capacitive method (Corneometer CM 825). *Int J Cosmet Sci*, *25*(1-2), 45-53. doi:10.1046/j.1467-2494.2003.00172.x
- Hendricks, A. J., Vaughn, A. R., Clark, A. K., Yosipovitch, G., & Shi, V. Y. (2018). Sweat mechanisms and dysfunctions in atopic dermatitis. *J Dermatol Sci*, *89*(2), 105-111. doi:10.1016/j.jdermsci.2017.11.005
- Hon, K. L., Ching, G. K., Leung, T. F., Choi, C. Y., Lee, K. K., & Ng, P. C. (2010). Estimating emollient usage in patients with eczema. *Clin Exp Dermatol*, *35*(1), 22-26. doi:10.1111/j.1365-2230.2009.03341.x
- Hon, K. L., Leung, T. F., Wong, Y., & Fok, T. F. (2006). Lesson from performing SCORADs in children with atopic dermatitis: subjective symptoms do not correlate well with disease extent or intensity. *Int J Dermatol*, *45*(6), 728-730. doi:10.1111/j.1365-4632.2005.02703.x
- Honari, G. (2017). Clinical Scoring of Atopic Dermatitis. In Humbert, P., Fanian, F., Maibach, H. I. & Agache, P. (Eds.), *Agache's Measuring the Skin: Non-invasive Investigations, Physiology, Normal Constants* (pp. 1391-1399). Cham: Springer International Publishing.
- Honstein, T., & Werfel, T. (2020). The show must go on: an update on clinical experiences and clinical studies on novel pharmaceutical developments for the

- treatment of atopic dermatitis. *Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology*, 20(4), 386-394. doi:10.1097/aci.0000000000000652
- Irvine, A. D., & McLean, W. H. (2006). Breaking the (un)sound barrier: filaggrin is a major gene for atopic dermatitis. *J Invest Dermatol*, 126(6), 1200-1202. doi:10.1038/sj.jid.5700365
- Iwamoto, K., Moriwaki, M., Niitsu, Y., Saino, M., Takahagi, S., Hisatsune, J., Sugai, M., & Hide, M. (2017). Staphylococcus aureus from atopic dermatitis skin alters cytokine production triggered by monocyte-derived Langerhans cell. *J Dermatol Sci*, 88(3), 271-279. doi:10.1016/j.jdermsci.2017.08.001
- Iwasaki, A., & Medzhitov, R. (2015). Control of adaptive immunity by the innate immune system. *Nat Immunol*, 16(4), 343-353. doi:10.1038/ni.3123
- Iwase, T., Uehara, Y., Shinji, H., Tajima, A., Seo, H., Takada, K., Agata, T., & Mizunoe, Y. (2010). Staphylococcus epidermidis Esp inhibits Staphylococcus aureus biofilm formation and nasal colonization. *Nature*, 465(7296), 346-349. doi:10.1038/nature09074
- Kim, S., Park, J. W., Yeon, Y., Han, J. Y., & Kim, E. (2019). Influence of exposure to summer environments on skin properties. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 33(11), 2192-2196. doi:10.1111/jdv.15745
- Kleesz, P., Darlenski, R., & Fluhr, J. W. (2012). Full-body skin mapping for six biophysical parameters: baseline values at 16 anatomical sites in 125 human subjects. *Skin Pharmacol Physiol*, 25(1), 25-33. doi:10.1159/000330721
- Kong, H. H., Oh, J., Deming, C., Conlan, S., Grice, E. A., Beatson, M. A., Nomicos, E., Polley, E. C., Komarow, H. D., Murray, P. R., Turner, M. L., & Segre, J. A. (2012). Temporal shifts in the skin microbiome associated with disease flares and treatment in children with atopic dermatitis. *Genome Res*, 22(5), 850-859. doi:10.1101/gr.131029.111
- Korhonen, P., Haataja, P., Ojala, R., Hirvonen, M., Korppi, M., Paasilta, M., Uotila, J., Gissler, M., Luukkaala, T., & Tammela, O. (2018). Asthma and atopic dermatitis after early-, late-, and post-term birth. *Pediatr Pulmonol*, 53(3), 269-277. doi:10.1002/ppul.23942
- Korting, H. C., Hübner, K., Greiner, K., Hamm, G., & Braun-Falco, O. (1989). Differences in the skin surface pH and bacterial microflora due to the long-term application of synthetic detergent preparations of pH 5.5 and pH 7.0. Results of a crossover trial in healthy volunteers. *Acta dermato-venereologica*, 70(5), 429-431.
- Korting, H. C., Kober, M., Mueller, M., & Braun-Falco, O. (1987). Influence of repeated washings with soap and synthetic detergents on pH and resident flora of the skin of forehead and forearm. Results of a cross-over trial in health probationers. *Acta Derm Venereol*, 67(1), 41-47.
- Korting, H. C., Schöllmann, C., Cholcha, W., & Wolff, L. (2010). Efficacy and tolerability of pale sulfonated shale oil cream 4% in the treatment of mild to moderate atopic eczema in children: a multicentre, randomized vehicle-controlled trial. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 24(10), 1176-1182. doi:10.1111/j.1468-3083.2010.03616.x
- Kottner, J., Lichterfeld, A., & Blume-Peytavi, U. (2013). Transepidermal water loss in young and aged healthy humans: a systematic review and meta-analysis. *Arch Dermatol Res*, 305(4), 315-323. doi:10.1007/s00403-012-1313-6
- Kowalska-Oleǳka, E., Czarnecka, M., & Baran, A. (2019). Comparison of treatment standards in Atopic Dermatitis management across selected geographies prior to emerging targeted therapies onset. *J Drug Assess*, 8(1), 122-125. doi:10.1080/21556660.2019.1619569

- Kubota, K., Machida, I., Tamura, K., Take, H., Kurabayashi, H., Akiba, T., & Tamura, J. (1997). Treatment of refractory cases of atopic dermatitis with acidic hot-spring bathing. *Acta Derm Venereol*, 77(6), 452-454. doi:10.2340/0001555577452454
- Kunz, B., Oranje, A. P., Labreze, L., Stalder, J. F., Ring, J., & Taieb, A. (1997). Clinical validation and guidelines for the SCORAD index: consensus report of the European Task Force on Atopic Dermatitis. *Dermatology*, 195(1), 10-19. doi:10.1159/000245677
- Lagkouvardos, I., Fischer, S., Kumar, N., & Clavel, T. (2017). Rhea: a transparent and modular R pipeline for microbial profiling based on 16S rRNA gene amplicons. *PeerJ*, 5, e2836. doi:10.7717/peerj.2836
- Lambers, H., Piessens, S., Bloem, A., Pronk, H., & Finkel, P. (2006). Natural skin surface pH is on average below 5, which is beneficial for its resident flora. *Int J Cosmet Sci*, 28(5), 359-370. doi:10.1111/j.1467-2494.2006.00344.x
- Lee, H. J., Lee, N. R., Kim, B.-K., Jung, M., Kim, D. H., Moniaga, C. S., Kabashima, K., & Choi, E. H. (2017). Acidification of stratum corneum prevents the progression from atopic dermatitis to respiratory allergy. *Experimental Dermatology*, 26(1), 66-72. doi:10.1111/exd.13144
- Lee, H. J., Yoon, N. Y., Lee, N. R., Jung, M., Kim, D. H., & Choi, E. H. (2014). Topical acidic cream prevents the development of atopic dermatitis- and asthma-like lesions in murine model. *Exp Dermatol*, 23(10), 736-741. doi:10.1111/exd.12525
- Lee, N. R., Lee, H. J., Yoon, N. Y., Kim, D., Jung, M., & Choi, E. H. (2016). Application of Topical Acids Improves Atopic Dermatitis in Murine Model by Enhancement of Skin Barrier Functions Regardless of the Origin of Acids. *Ann Dermatol*, 28(6), 690-696.
- Lee, S. E., Jeong, S. K., & Lee, S. H. (2010). Protease and protease-activated receptor-2 signaling in the pathogenesis of atopic dermatitis. *Yonsei Med J*, 51(6), 808-822. doi:10.3349/ymj.2010.51.6.808
- Leung, D. (2005). Superantigens, steroid insensitivity and innate immunity in atopic eczema. *Acta Derm Venereol Suppl (Stockh)*(215), 11-15. doi:10.1080/03658340510012435
- Levin, J., Friedlander, S. F., & Del Rosso, J. Q. (2013). Atopic dermatitis and the stratum corneum: part 1: the role of filaggrin in the stratum corneum barrier and atopic skin. *J Clin Aesthet Dermatol*, 6(10), 16-22.
- Levin, J., & Maibach, H. (2008). Human skin buffering capacity: an overview. *Skin Res Technol*, 14(2), 121-126. doi:10.1111/j.1600-0846.2007.00271.x
- Leyden, J. J., McGinley, K. J., Nordstrom, K. M., & Webster, G. F. (1987). Skin microflora. *J Invest Dermatol*, 88(3 Suppl), 65s-72s.
- Lodén, M., Hagforsen, E., & Lindberg, M. (1995). The presence of body hair influences the measurement of skin hydration with the Corneometer. *Acta Derm Venereol*, 75(6), 449-450. doi:10.2340/0001555575449450
- Luu, L. A., Flowers, R. H., Kellams, A. L., Zeichner, S., Preston, D. C., Zlotoff, B. J., & Wisniewski, J. A. (2019). Apple cider vinegar soaks [0.5%] as a treatment for atopic dermatitis do not improve skin barrier integrity. *Pediatr Dermatol*, 36(5), 634-639. doi:10.1111/pde.13888
- Lynde, C. W., Andriessen, A., Bertucci, V., McCuaig, C., Skotnicki, S., Weinstein, M., Wiseman, M., & Zip, C. (2016). The skin microbiome in atopic dermatitis and its relationship to emollients. *Journal of cutaneous medicine and surgery*, 20(1), 21-28.
- Mahe, Y. F., Perez, M. J., Tacheau, C., Fanchon, C., Martin, R., Rousset, F., & Seite, S. (2013). A new *Vitreoscilla filiformis* extract grown on spa water-enriched medium activates endogenous cutaneous antioxidant and antimicrobial defenses

- through a potential Toll-like receptor 2/protein kinase C, zeta transduction pathway. *Clin Cosmet Investig Dermatol*, 6, 191-196. doi:10.2147/ccid.S47324
- McAleer, M. A., & Irvine, A. D. (2013). The multifunctional role of filaggrin in allergic skin disease. *J Allergy Clin Immunol*, 131(2), 280-291. doi:10.1016/j.jaci.2012.12.668
- Menon, G. K., Lee, S. E., & Lee, S. H. (2018). An overview of epidermal lamellar bodies: Novel roles in biological adaptations and secondary barriers. *J Dermatol Sci*, 92(1), 10-17. doi:10.1016/j.jdermsci.2018.03.005
- Möhrenschlager, M., Schäfer, T., Huss-Marp, J., Eberlein-König, B., Weidinger, S., Ring, J., Behrendt, H., & Krämer, U. (2006). The course of eczema in children aged 5-7 years and its relation to atopy: differences between boys and girls. *Br J Dermatol*, 154(3), 505-513. doi:10.1111/j.1365-2133.2005.07042.x
- Morishita, Y., Tada, J., Sato, A., Toi, Y., Kanzaki, H., Akiyama, H., & Arata, J. (1999). Possible influences of *Staphylococcus aureus* on atopic dermatitis-- the colonizing features and the effects of staphylococcal enterotoxins. *Clin Exp Allergy*, 29(8), 1110-1117. doi:10.1046/j.1365-2222.1999.00593.x
- Msika, P., De Belilovsky, C., Piccardi, N., Chebassier, N., Baudouin, C., & Chadoutaud, B. (2008). New emollient with topical corticosteroid-sparing effect in treatment of childhood atopic dermatitis: SCORAD and quality of life improvement. *Pediatr Dermatol*, 25(6), 606-612. doi:10.1111/j.1525-1470.2008.00783.x
- Myles, I. A., Earland, N. J., Anderson, E. D., Moore, I. N., Kieh, M. D., Williams, K. W., Saleem, A., Fontecilla, N. M., Welch, P. A., Darnell, D. A., Barnhart, L. A., Sun, A. A., Uzel, G., & Datta, S. K. (2018). First-in-human topical microbiome transplantation with *Roseomonas mucosa* for atopic dermatitis. *JCI Insight*, 3(9). doi:10.1172/jci.insight.120608
- Nakamura, Y., Oscherwitz, J., Cease, K. B., Chan, S. M., Muñoz-Planillo, R., Hasegawa, M., Villaruz, A. E., Cheung, G. Y., McGavin, M. J., Travers, J. B., Otto, M., Inohara, N., & Núñez, G. (2013). *Staphylococcus* δ -toxin induces allergic skin disease by activating mast cells. *Nature*, 503(7476), 397-401. doi:10.1038/nature12655
- Nakatsuji, T., Chen, T. H., Narala, S., Chun, K. A., Two, A. M., Yun, T., Shafiq, F., Kotol, P. F., Bouslimani, A., Melnik, A. V., Latif, H., Kim, J. N., Lockhart, A., Artis, K., David, G., Taylor, P., Streib, J., Dorrestein, P. C., Grier, A., Gill, S. R., Zengler, K., Hata, T. R., Leung, D. Y., & Gallo, R. L. (2017). Antimicrobials from human skin commensal bacteria protect against *Staphylococcus aureus* and are deficient in atopic dermatitis. *Sci Transl Med*, 9(378). doi:10.1126/scitranslmed.aah4680
- Narla, S., & Silverberg, J. I. (2020). The Role of Environmental Exposures in Atopic Dermatitis. *Curr Allergy Asthma Rep*, 20(12), 74. doi:10.1007/s11882-020-00971-z
- Nissen, D., Pedersen, L. J., Skov, P. S., Vejlsgaard, G. L., Poulsen, L. K., Jarløv, J. O., Karlsmark, T., & Nolte, H. (1997). IgE-binding components of staphylococcal enterotoxins in patients with atopic dermatitis. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 79(5), 403-408. doi:10.1016/s1081-1206(10)63033-5
- O'Goshi, K., & Serup, J. (2005). Inter-instrumental variation of skin capacitance measured with the Corneometer. *Skin Res Technol*, 11(2), 107-109. doi:10.1111/j.1600-0846.2005.00086.x
- Odhiambo, J. A., Williams, H. C., Clayton, T. O., Robertson, C. F., & Asher, M. I. (2009). Global variations in prevalence of eczema symptoms in children from ISAAC Phase Three. *J Allergy Clin Immunol*, 124(6), 1251-1258.e1223. doi:10.1016/j.jaci.2009.10.009

- Oh, J., Byrd, A. L., Park, M., Kong, H. H., & Segre, J. A. (2016). Temporal Stability of the Human Skin Microbiome. *Cell*, 165(4), 854-866. doi:10.1016/j.cell.2016.04.008
- Okada, H., Kuhn, C., Feillet, H., & Bach, J. F. (2010). The 'hygiene hypothesis' for autoimmune and allergic diseases: an update. *Clin Exp Immunol*, 160(1), 1-9. doi:10.1111/j.1365-2249.2010.04139.x
- Oranje, A. P., Glazenburg, E. J., Wolkerstorfer, A., & de Waard-van der Spek, F. B. (2007). Practical issues on interpretation of scoring atopic dermatitis: the SCORAD index, objective SCORAD and the three-item severity score. *Br J Dermatol*, 157(4), 645-648. doi:10.1111/j.1365-2133.2007.08112.x
- Osborn, D. A., & Sinn, J. K. (2013). Prebiotics in infants for prevention of allergy. *Cochrane Database Syst Rev*(3), Cd006474. doi:10.1002/14651858.CD006474.pub3
- Panzer, R., Blobel, C., Fölster-Holst, R., & Proksch, E. (2014). TLR2 and TLR4 expression in atopic dermatitis, contact dermatitis and psoriasis. *Exp Dermatol*, 23(5), 364-366. doi:10.1111/exd.12383
- Peris, K., Valeri, P., Altobelli, E., Fargnoli, M. C., Carrozzo, A. M., & Chimenti, S. (2002). Efficacy evaluation of an oil-in-water emulsion (Dermoflan) in atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol*, 82(6), 465-466. doi:10.1080/000155502762064656
- Perkin, M. R., Craven, J., Logan, K., Strachan, D., Marrs, T., Radulovic, S., Campbell, L. E., MacCallum, S. F., McLean, W. H., Lack, G., & Flohr, C. (2016). Association between domestic water hardness, chlorine, and atopic dermatitis risk in early life: A population-based cross-sectional study. *J Allergy Clin Immunol*, 138(2), 509-516. doi:10.1016/j.jaci.2016.03.031
- Plewig, G., Ruzicka, T., Kaufmann, R., & Hertl, M. (2018). *Braun Falco's Dermatologie, Venerologie und Allergologie, 7., vollständig überarbeitete und aktualisierte Auflage*. Berlin: Springer.
- Proksch, E. (2018). Buffering Capacity. *Curr Probl Dermatol*, 54, 11-18. doi:10.1159/000489513
- Rawlings, A. V., Canestrari, D. A., & Dobkowski, B. (2004). Moisturizer technology versus clinical performance. *Dermatol Ther*, 17 Suppl 1, 49-56. doi:10.1111/j.1396-0296.2004.04s1006.x
- Reiger, M., Schwierzeck, V., & Traidl-Hoffmann, C. (2019). Atopisches Ekzem und Mikrobiom. *Der Hautarzt*, 70(6), 407-415. doi:10.1007/s00105-019-4424-6
- Reiger, M., Traidl-Hoffmann, C., & Neumann, A. U. (2020). The skin microbiome as a clinical biomarker in atopic eczema: Promises, navigation, and pitfalls. *J Allergy Clin Immunol*, 145(1), 93-96. doi:10.1016/j.jaci.2019.11.004
- Riedler, J., Braun-Fahrländer, C., Eder, W., Schreuer, M., Waser, M., Maisch, S., Carr, D., Schierl, R., Nowak, D., & von Mutius, E. (2001). Exposure to farming in early life and development of asthma and allergy: a cross-sectional survey. *Lancet*, 358(9288), 1129-1133. doi:10.1016/s0140-6736(01)06252-3
- Ring, J., Akdis, C., Behrendt, H., Lauener, R. P., Schappi, G., Akdis, M., Ammann, W., de Beaumont, O., Bieber, T., Bienenstock, J., Blaser, K., Bochner, B., Bousquet, J., Cramer, R., Custovic, A., Czerkinsky, C., Darsow, U., Denburg, J., Drazen, J., de Villiers, E. M., Fire, A., Galli, S., Haahtela, T., zur Hausen, H., Hildemann, S., Holgate, S., Holt, P., Jakob, T., Jung, A., Kemeny, M., Koren, H., Leung, D., Lockey, R., Marone, G., Mempel, M., Menne, B., Menz, G., Mueller, U., von Mutius, E., Ollert, M., O'Mahony, L., Pawankar, R., Renz, H., Platts-Mills, T., Roduit, C., Schmidt-Weber, C., Traidl-Hoffmann, C., Wahn, U., & Rietschel, E. (2012). Davos declaration: allergy as a global problem. *Allergy*, 67(2), 141-143. doi:10.1111/j.1398-9995.2011.02770.x

- Schade, H., & Marchionini, A. (1928). Der Säuremantel der Haut (Nach Gaskettenmessungen). *Klinische Wochenschrift*, 7(1), 12-14. doi:10.1007/BF01711684
- Schäfer, T., & in Zusammenarbeit mit dem Aktionsbündnis, A. (2005). Prävention des atopischen Ekzems. *Der Hautarzt*, 56(3), 232-240. doi:10.1007/s00105-004-0884-3
- Schittek, B., Hipfel, R., Sauer, B., Bauer, J., Kalbacher, H., Stevanovic, S., Schirle, M., Schroeder, K., Blin, N., Meier, F., Rassner, G., & Garbe, C. (2001). Dermcidin: a novel human antibiotic peptide secreted by sweat glands. *Nat Immunol*, 2(12), 1133-1137. doi:10.1038/ni732
- Schmid-Wendtner, M. H., & Korting, H. C. (2006). The pH of the skin surface and its impact on the barrier function. *Skin Pharmacol Physiol*, 19(6), 296-302. doi:10.1159/000094670
- Schmitt, J., Langan, S., Deckert, S., Svensson, A., von Kobyletzki, L., Thomas, K., & Spuls, P. (2013). Assessment of clinical signs of atopic dermatitis: a systematic review and recommendation. *J Allergy Clin Immunol*, 132(6), 1337-1347. doi:10.1016/j.jaci.2013.07.008
- Schram, M. E., Tedja, A. M., Spijker, R., Bos, J. D., Williams, H. C., & Spuls, P. I. (2010). Is there a rural/urban gradient in the prevalence of eczema? A systematic review. *Br J Dermatol*, 162(5), 964-973. doi:10.1111/j.1365-2133.2010.09689.x
- Seidenari, S., & Giusti, G. (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), 429-433. doi:10.2340/0001555575429433
- Son, E. D., Kim, H. J., Park, T., Shin, K., Bae, I. H., Lim, K. M., Cho, E. G., & Lee, T. R. (2014). Staphylococcus aureus inhibits terminal differentiation of normal human keratinocytes by stimulating interleukin-6 secretion. *J Dermatol Sci*, 74(1), 64-71. doi:10.1016/j.jdermsci.2013.12.004
- Sparavigna, A., Setaro, M., & Gualandri, V. (1999). Cutaneous pH in children affected by atopic dermatitis and in healthy children: a multicenter study. *Skin Research and Technology*, 5(4), 221-227.
- Spergel, J. M., & Paller, A. S. (2003). Atopic dermatitis and the atopic march. *J Allergy Clin Immunol*, 112(6 Suppl), S118-127. doi:10.1016/j.jaci.2003.09.033
- Stalder, J., Taieb, A., Atherton, D., Bieber, P., Bonifazi, E., Broberg, A., Calza, A., Coleman, R., De Prost, Y., & Gelmetti, C. (1993). Severity scoring of atopic dermatitis: the SCORAD index: consensus report of the european task force on atopic dermatitis. *Dermatology*, 186(1), 23-31.
- Takagi, Y., Kaneda, K., Miyaki, M., Matsuo, K., Kawada, H., & Hosokawa, H. (2015). The long-term use of soap does not affect the pH-maintenance mechanism of human skin. *Skin Research and Technology*, 21(2), 144-148. doi:10.1111/srt.12170
- Traidl, S., & Werfel, T. (2019). Atopic dermatitis and general medical comorbidities. *Der Internist*, 60(8), 792-798.
- Traidl, S., Werfel, T., & Traidl-Hoffmann, C. (2022). Atopic Eczema: Pathophysiological Findings as the Beginning of a New Era of Therapeutic Options. *Handb Exp Pharmacol*, 268, 101-115. doi:10.1007/164_2021_492
- Tremmel, K., Hülpiusch, C., Hammel, G., Bhattacharyya, M., de Tomassi, A., Nussbaumer, T., Neumann, A. U., Reiger, M., & Traidl-Hoffmann, C. (2020). Skin pH-dependent Staphylococcus aureus abundance as predictor for increasing atopic dermatitis severity. *Allergy*, 75(11), 2888-2898. doi:10.1111/all.14461
- Valero, A., Perez-Rodriguez, F., Carrasco, E., Fuentes-Alventosa, J. M., Garcia-Gimeno, R. M., & Zurera, G. (2009). Modelling the growth boundaries of Staphylococcus

- aureus: Effect of temperature, pH and water activity. *Int J Food Microbiol*, 133(1-2), 186-194. doi:10.1016/j.ijfoodmicro.2009.05.023
- van Dijk, E. L., Auger, H., Jaszczyszyn, Y., & Thermes, C. (2014). Ten years of next-generation sequencing technology. *Trends Genet*, 30(9), 418-426. doi:10.1016/j.tig.2014.07.001
- Verboom, P., Hakkaart-Van, L., Sturkenboom, M., De Zeeuw, R., Menke, H., & Rutten, F. (2002). The cost of atopic dermatitis in the Netherlands: an international comparison. *Br J Dermatol*, 147(4), 716-724. doi:10.1046/j.1365-2133.2002.04964.x
- Vercelli, D. (2008). Discovering susceptibility genes for asthma and allergy. *Nat Rev Immunol*, 8(3), 169-182. doi:10.1038/nri2257
- Voegeli, R., Rawlings, A. V., Breternitz, M., Doppler, S., Schreier, T., & Fluhr, J. W. (2009). Increased stratum corneum serine protease activity in acute eczematous atopic skin. *Br J Dermatol*, 161(1), 70-77. doi:10.1111/j.1365-2133.2009.09142.x
- von Mutius, E., Braun-Fahrländer, C., Schierl, R., Riedler, J., Ehlermann, S., Maisch, S., Waser, M., & Nowak, D. (2000). Exposure to endotoxin or other bacterial components might protect against the development of atopy. *Clin Exp Allergy*, 30(9), 1230-1234. doi:10.1046/j.1365-2222.2000.00959.x
- Wanke, I., Steffen, H., Christ, C., Krismer, B., Götz, F., Peschel, A., Schaller, M., & Schitteck, B. (2011). Skin commensals amplify the innate immune response to pathogens by activation of distinct signaling pathways. *J Invest Dermatol*, 131(2), 382-390. doi:10.1038/jid.2010.328
- Werner, S., Buser, K., Kapp, A., & Werfel, T. (2002). The incidence of atopic dermatitis in school entrants is associated with individual life-style factors but not with local environmental factors in Hannover, Germany. *Br J Dermatol*, 147(1), 95-104. doi:10.1046/j.1365-2133.2002.04782.x
- Whittaker, R. H. (1972). Evolution and measurement of species diversity. *Taxon*, 21(2-3), 213-251.
- Williams, H., Robertson, C., Stewart, A., Ait-Khaled, N., Anabwani, G., Anderson, R., Asher, I., Beasley, R., Björkstén, B., Burr, M., Clayton, T., Crane, J., Ellwood, P., Keil, U., Lai, C., Mallol, J., Martinez, F., Mitchell, E., Montefort, S., Pearce, N., Shah, J., Sibbald, B., Strachan, D., von Mutius, E., & Weiland, S. K. (1999). Worldwide variations in the prevalence of symptoms of atopic eczema in the International Study of Asthma and Allergies in Childhood. *J Allergy Clin Immunol*, 103(1 Pt 1), 125-138. doi:10.1016/s0091-6749(99)70536-1
- Williams, R. E. (1963). Healthy carriage of *Staphylococcus aureus*: its prevalence and importance. *Bacteriol Rev*, 27, 56-71.
- Winge, M. C., Hoppe, T., Berne, B., Vahlquist, A., Nordenskjöld, M., Bradley, M., & Törmä, H. (2011). Filaggrin genotype determines functional and molecular alterations in skin of patients with atopic dermatitis and ichthyosis vulgaris. *PLoS ONE*, 6(12), e28254. doi:10.1371/journal.pone.0028254
- Wuthrich, B. (1999). Clinical aspects, epidemiology, and prognosis of atopic dermatitis. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 83(5), 464-470. doi:10.1016/s1081-1206(10)62852-9
- Yin, D. G., He, Z., Duan, X. Y., Fan, F. X., Liao, X. B., & Wang, Q. C. (2019). [Effect of probiotic supplementation during pregnancy and infancy in preventing atopic dermatitis in children: a Meta analysis]. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi*, 21(1), 82-88. doi:10.7499/j.issn.1008-8830.2019.01.015
- Zaccone, P., Burton, O., Miller, N., Jones, F. M., Dunne, D. W., & Cooke, A. (2009). *Schistosoma mansoni* egg antigens induce Treg that participate in diabetes prevention in NOD mice. *Eur J Immunol*, 39(4), 1098-1107. doi:10.1002/eji.200838871

Zuberbier, T., Orlow, S. J., Paller, A. S., Taïeb, A., Allen, R., Hernanz-Hermosa, J. M., Ocampo-Candiani, J., Cox, M., Langeraar, J., & Simon, J. C. (2006). Patient perspectives on the management of atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*, *118*(1), 226-232. doi:10.1016/j.jaci.2006.02.031

9 ABBILDUNGSVERZEICHNIS

<i>Abbildung 1:</i> Level und Komponenten der Hautbarriere.	7
<i>Abbildung 2:</i> Effekte eines erhöhten Haut-pH.	13
<i>Abbildung 3:</i> Schweres atopisches Ekzem.	16
<i>Abbildung 4:</i> Klinische Erscheinungsformen bakterieller Hautinfektionen bei AE.	17
<i>Abbildung 5:</i> Studiendesign.	24
<i>Abbildung 6:</i> Messung des Haut-pH.	29
<i>Abbildung 7:</i> Messung des TEWL.	30
<i>Abbildung 8:</i> Messung der Hydratation.....	31
<i>Abbildung 9:</i> Erhebung des Gesamtschweregrades des AE: SCORAD.....	32
<i>Abbildung 10:</i> Erhebung des Gesamtschweregrades des AE: EASI.....	33
<i>Abbildung 11:</i> Klinische Evaluation der Haut im Studienareal: der local SCORAD. ...	34
<i>Abbildung 12:</i> Lokalisation der Testareale.....	39
<i>Abbildung 13:</i> Kurzzeiteffekt der Emollients auf Haut-pH.....	41
<i>Abbildung 14:</i> Haut-pH im Studienverlauf.	42
<i>Abbildung 15:</i> TEWL im Studienverlauf.	43
<i>Abbildung 16:</i> Hydratation im Studienverlauf.	44
<i>Abbildung 17:</i> Local SCORAD im Studienverlauf.	45
<i>Abbildung 18:</i> SCORAD zu Beginn und Ende der Studie.	46
<i>Abbildung 19:</i> EASI zu Beginn und Ende der Studie.	46
<i>Abbildung 20:</i> Richness im Studienverlauf.	47
<i>Abbildung 21:</i> Evenness im Studienverlauf.	48
<i>Abbildung 22:</i> β -Diversität zu Beginn und Ende der Studie.	49
<i>Abbildung 23:</i> <i>S. aureus</i> Abundanz im Studienverlauf.	50
<i>Abbildung 24:</i> Individuelle Verläufe von <i>S. aureus</i> bei AE.....	50
<i>Abbildung 25:</i> Korrelation der hautphysiologischen Parameter untereinander.....	51
<i>Abbildung 26:</i> Korrelation hautphysiologischer Parameter mit <i>S. aureus</i>	52
<i>Abbildung 27:</i> Korrelation von <i>S. aureus</i> mit local SCORAD bei AE.	53
<i>Abbildung 28:</i> Veränderungen in klinischen Scores und <i>S. aureus</i> als Funktion von <i>S. aureus</i> bei V0.	54
<i>Abbildung 29:</i> Pat.ID 16: Steigende <i>S. aureus</i> Abundanz bei sinkendem local SCORAD.	55
<i>Abbildung 30:</i> Pat.ID 1: Hohe <i>S. aureus</i> Abundanz bei HE.....	56

Abbildung 31: Pat.ID 3: Hautveränderungen im Testareal.	57
Abbildung 32: Pat.ID 3: Hautphysiologische Parameter und <i>S. aureus</i> Abundanz.	58
Abbildung 33: Einfluss der Umgebungstemperatur auf TEWL.	63

10 TABELLENVERZEICHNIS

Table 1: Basischarakteristika der Studienpopulation.	38
Table 2: Testareale bei AE und HE.	39
Table 3: Raumtemperatur und Luftfeuchtigkeit.	40
Table 4: Applizierte Emollient-Menge.	41
Table 5: Medikation der Studienteilnehmer.	87
Table 6: Medizinische Diagnosen der Studienteilnehmer.	88
Table 7: Körperpflegeprodukte der Studienteilnehmer.	89
Table 8: p-Werte: Unterschied zwischen den Emollients.	90
Table 9: p-Werte: Unterschied zwischen AE und HE.	90
Table 10: p-Werte: Änderung zu V0.	91

11 ANHANG

Table 5: Medikation der Studienteilnehmer. Es sind die Medikamente der einzelnen Studienteilnehmer mit jeweiliger Pat.ID, Applikationsart und Indikation aufgelistet. Die Medikation hat sich im Studienverlauf nicht geändert. *Abkürzungen: tab Tablette, IUP Intrauterinpeppar, b. B. bei Bedarf, top topisch, inh inhalativ, * keine Anwendung im Studienareal während der Studie*

Gruppe	Pat.ID	Wirkstoff	Art der Applikation	Indikation
AE	11	Sertralin	tab	Depression
	11	Levonorgestrel	IUP	Kontrazeption
	11	Cetiricin	tab	Heuschnupfen
	11	Betamethason, b. B.*	top	AE
	11	Pimecrolimus, b. B.*	top	AE
	12	Acetylsalicylsäure	tab	Prophylaxe
	12	Amlodipin	tab	arterieller Hypertonus

	12	Ramipril	tab	arterieller Hypertonus
	12	Atorvastatin	tab	Hypercholesterinämie
	12	Salmeterol +Fluticasonpropionat	inh	Asthma bronchiale
	12	Mometasonfuroat, b. B.*	top	AE
	12	Hydroxyzin, b. B.	tab	AE
	13	Loratadin	tab	Heuschnupfen, AE
	14	Hydroxyzin, b. B.	tab	AE
	14	Kupferspirale	IUP	Kontrazeption
HE	1	Acetylsalicylsäure	tab	Prophylaxe
	1	Ramipril	tab	arterielle Hypertonie
	1	Simvastatin	tab	Hypercholesterinämie
	1	Colecalciferol	tab	Vitamin D Mangel
	4	Bisoprolol	tab	Long QT Syndrom
	4	Kaliumcitrat	tab	Long QT Syndrom
	5	Ibuprofen, b. B.	tab	Migräne
	5	Paracetamol, b. B.	tab	Migräne

Tabelle 6: Medizinische Diagnosen der Studienteilnehmer. Es sind die Grunderkrankungen der einzelnen Probanden aufgelistet. Sie haben sich im Studienverlauf nicht geändert.

Gruppe	Pat.ID	Diagnose
AE	11	Borderline Persönlichkeitsstörung
		Depression
		Heuschnupfen
	12	Asthma bronchiale
		Hypercholesterinämie
		arterielle Hypertonie
		Koronare Herzerkrankung
	13	Heuschnupfen
	14	Fructoseintoleranz
		Hausstaubmilbenallergie
Heuschnupfen		
HE	1	arterielle Hypertonie
		Hypercholesterinämie
	4	Long-QT Syndrom
	5	Migräne

Tabelle 7: Körperpflegeprodukte der Studienteilnehmer. Es sind die Körperpflegeprodukte der einzelnen Probanden mit jeweiliger Pat.ID und dem Anwendungsbereich aufgelistet. Bei Visite 3 änderten sich die Pflegeprodukte bei zwei HE (Pat.IDs 2, 5).

Gruppe	Pat.ID	Produkt	Anwendung	
AE	11	SebaMed Kernseife, Alepposeife	Körper	
		Herbal Essence, DOVE Shampoo	Kopf/Haare	
		Mixa Bodylotion mit Hafermilch	Körper	
		Avocado B12 + Nachtkerzenöl, Avocadoöl, Urea	Basispflege AE	
	12	Seife	Körper	
		Creme mit Avocado	Körper	
	13	Alnatura Shampoo	Kopf/Haare	
		natürliche Seifenprodukte	Körper, Hände	
		Eucerin pH 5 Bodylotion	Körper	
		Zinksalbe	AE bei Bedarf	
	14	Waschlotion pH 5,5 "today"	Körper	
		SebaMed Urea 10 %	Körper	
		Niveacreme	Gesicht	
		SebaMed Tagescreme mit Urea	Gesicht	
		Pantene Shampoo	Kopf/Haare	
	15	EDEKA Kräuter Shampoo	Kopf/Haare	
	16	Nivea Duschgel	Körper	
		Neutrogena Waschgel	Gesicht	
		Sebamed pH 5,5 Duschgel	Körper	
	HE	1	Creme Seife	Körper
3		Head & Shoulders	Kopf/Haare	
		SebaMed Duschgel	Körper	
4		Duschgel Alverde Granatapfel-Ingwer	Körper	
		Coffeinshampoo Alverde	Kopf/Haare	
		Duschgel Alverde Bergamottminze	Körper	
		Balea Körperlotion	Körper	
5		Pantene Pro V Shampoo	Kopf/Haare	
		Balea sensitiv	Körper	
		DOVE Bodylotion	Körper	
6		Nivea Creme soft Dusche	Körper	
		Balea Colour Shampoo	Kopf/Haare	
		Balea Colour Spülung	Kopf/Haare	
Änderungen der Pflegeprodukte (Visite 3):				
HE		2	ALDI Cien Aftersun Lotion	Körper
	5	Duschgel DOVE	Körper	

Tabelle 8: p-Werte: Unterschied zwischen den Emollients. Gezeigt sind die p-Werte des gepaarten Wilcoxon-Tests für den Unterschied zwischen den Emollients (pH 5.5 versus pH 8.5) für die hautphysiologischen, klinischen und mikrobiologischen Parameter bei jeder Visite (week 0 - 8) separat für AE (=AD) und HE. Signifikante Werte ($p < 0.05$) sind rot markiert.

Gruppe	5.5 vs 8.5	local SCORAD	pH	Hydratation	TEWL	S. aureus	Richness	Evenness
AD	week 0	0,174	0,813	1,000	0,844	0,563	0,844	0,563
AD	week 1	0,586	0,313	0,563	1,000	0,438	0,063	0,313
AD	week 2	0,773	0,031	1,000	0,844	1,000	0,844	0,438
AD	week 3	0,783	0,219	1,000	0,438	0,313	0,438	0,563
AD	week 4	1,000	0,156	0,418	0,844	0,844	0,563	1,000
AD	week 5	1,000	0,031	0,563	0,844	0,313	0,438	0,844
AD	week 6	0,345	0,063	0,219	0,688	1,000	0,844	1,000
AD	week 7	0,181	0,031	0,688	0,563	0,063	0,313	0,313
AD	week 8	0,586	0,115	0,219	0,688	0,844	0,688	0,844
HE	week 0	NA	1,000	0,688	0,563	0,063	0,844	0,438
HE	week 1	NA	0,438	0,438	0,563	1,000	0,438	0,188
HE	week 2	NA	0,688	0,563	0,313	1,000	0,094	0,438
HE	week 3	NA	0,219	0,156	0,313	0,156	0,438	0,688
HE	week 4	NA	0,313	0,563	0,313	0,438	0,688	0,844
HE	week 5	NA	0,063	0,313	0,563	0,106	0,844	0,563
HE	week 6	NA	0,031	0,625	1,000	0,313	0,438	0,125
HE	week 7	NA	0,063	0,813	0,438	1,000	0,438	0,438
HE	week 8	NA	0,094	0,031	1,000	0,313	0,563	0,844

Tabelle 9: p-Werte: Unterschied zwischen AE und HE. Gezeigt sind die p-Werte des ungepaarten Wilcoxon-Tests für den Unterschied zwischen AE (=AD) und HE für die hautphysiologischen, klinischen und mikrobiologischen Parameter bei jeder Visite (week 0 - 8). Signifikante Werte ($p < 0.05$) sind rot markiert.

AD vs HE	pH	Hydratation	TEWL	S. aureus	Richness	Evenness
week 0	0,478	0,052	0,004	0,035	0,094	0,319
week 1	0,862	0,004	0,000	0,019	0,190	0,059
week 2	0,713	0,000	0,000	0,012	0,003	0,020
week 3	0,885	0,000	0,000	0,017	0,312	0,160
week 4	0,378	0,046	0,000	0,006	0,101	0,160
week 5	0,436	0,198	0,000	0,005	0,033	0,443
week 6	0,564	0,011	0,000	0,037	0,051	0,288
week 7	0,931	0,069	0,000	0,000	0,079	0,134
week 8	0,795	0,001	0,000	0,001	0,204	0,024

Tabelle 10: p-Werte: Änderung zu V0. Gezeigt sind die p-Werte des gepaarten Wilcoxon-Tests für die Änderung zu V0 bei jeder Visite (week 1 - 8) für die hautphysiologischen, klinischen und mikrobiologischen Parameter separat für AE (=AD) und HE. Signifikante Werte ($p < 0.05$) sind rot markiert.

Gruppe	Veränderung	local SCORAD	Haut-pH	TEWL	Hydratation	S. aureus	Richness	Evenness
AD	V0 vs week 1	0,159	0,577	0,176	0,569	0,009	0,03	0,91
AD	V0 vs week 2	0,093	0,413	0,970	0,784	0,012	0,02	0,68
AD	V0 vs week 3	0,943	0,966	0,424	0,906	0,064	0,42	0,68
AD	V0 vs week 4	0,280	0,465	0,784	0,733	0,034	0,03	0,97
AD	V0 vs week 5	0,756	0,577	0,622	0,027	0,009	0,00	0,38
AD	V0 vs week 6	0,382	0,365	0,424	0,266	0,012	0,00	0,38
AD	V0 vs week 7	0,526	0,700	0,052	0,470	0,001	0,00	0,18
AD	V0 vs week 8	0,369	0,278	0,077	0,380	0,000	0,00	0,02
HE	V0 vs week 1	NA	0,147	0,850	0,052	0,175	0,76	0,37
HE	V0 vs week 2	NA	0,147	0,733	0,110	0,470	0,47	0,06
HE	V0 vs week 3	NA	0,067	0,042	0,204	0,850	0,97	0,57
HE	V0 vs week 4	NA	0,206	0,042	0,910	0,733	0,68	0,52
HE	V0 vs week 5	NA	0,054	0,266	0,470	0,733	0,97	0,42
HE	V0 vs week 6	NA	0,278	0,970	0,042	0,765	0,70	0,52
HE	V0 vs week 7	NA	0,147	0,733	0,240	0,898	0,48	0,41
HE	V0 vs week 8	NA	0,206	0,850	0,129	0,677	0,38	0,13

12 DANKSAGUNG

Mein Dank gilt zuerst meiner Doktormutter Prof. Dr. med. Claudia Traidl-Hoffmann für die Überlassung des Themas und die Betreuung in den letzten Jahren.

Besonderer Dank gilt Claudia Hülpüsch für die gute Zusammenarbeit bei der Publikation und die gemeinsame Analyse der Daten und Diskussion der Ergebnisse.

Ein großer Dank gilt darüber hinaus meinem Mentor Dr. Matthias Reiger, der mich stets engagiert unterstützte und in allen Fragen beriet sowie Gertrud Hammel und Prof.

Avidan Neumann für die gute Zusammenarbeit im Studienteam.

Barbara Böglmüller und Karisa Thölken danke ich für ihre Hilfe bei der Datenerhebung. Ich danke allen weiteren beteiligten Laboranten, Informatikern und Mikrobiologen ohne deren fachliche Expertise diese Arbeit nicht möglich gewesen wäre.

Ein besonderer Dank gilt nicht zuletzt den Probanden für die zuverlässige Teilnahme an der Studie.

Für die Unterstützung beim Korrigieren der vorliegenden Arbeit möchte ich Frau Prof. Dr. Traidl-Hoffmann, Claudia Hülpüsch, Matthias Reiger, Lorraine Wesemann, Gabriele Simmeth und Lena Rube danken.

Ich danke meiner Familie für den finanziellen Rückhalt in dieser Zeit.