

Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie am Biederstein
der Technischen Universität München
Klinikum rechts der Isar
(Direktor: Univ.-Prof. Dr. Dr. Johannes Ring)

**Der Einfluss silberbeschichteter Textilien auf die kutane
Staphylococcus-aureus-Besiedelung bei Patienten mit atopischem Ekzem
unter Berücksichtigung des lokalen SCORAD**

Anika Schmitt

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen Universität
München zur Erlangung des akademischen Grades eines Doktors der Medizin
genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Univ.-Prof. Dr. D. Neumeier

Prüfer der Dissertation:

1. Univ.-Prof. Dr. Dr. J. Ring
2. Priv.-Doz. Dr. M. W. Mempel

Die Dissertation wurde am 07.02.2007 bei der Technischen Universität München
eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 26.09.2007 angenommen.

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	2
Abkürzungen	6
1 Einleitung und Fragestellung	7
1.1 Definition	7
1.2 Epidemiologie	7
1.3 Klinik	8
1.4 Diagnose	10
1.4.1 Intrinsische und extrinsische Form des atopischen Ekzems	12
1.5 Instrumente zur Bestimmung des klinischen Schweregrades des atopischen Ekzems	13
1.6 Ätiopathogenese	13
1.6.1 Genetische Faktoren	13
1.6.2 Provokationsfaktoren	15
1.6.3 Konzepte zur Pathogenese des atopischen Ekzems	15
1.6.4 Bedeutung der <i>S.-aureus</i> -Besiedelung für das atopische Ekzem	18
1.7 Therapie	21
1.7.1 Antimikrobielle Maßnahmen	22
1.7.2 Stellenwert geeigneter Kleidung im Behandlungskonzept des atopischen Ekzems	22
1.8 Einsatz von Silberionen in der Medizin früher und heute	23
1.8.1 Der antimikrobielle Mechanismus von Silberionen	24
1.8.2 Bedeutung von silberbeschichteten Textilien im Behandlungskonzept des atopischen Ekzems	25
1.9 Fragestellung	26
2 Material und Methoden	27
2.1 Eingesetztes Prüfmaterial	27
2.2 Ergebnisse vorausgehender <i>In vitro</i> -Testreihen mit versilbertem Material	27
2.3 Studienablauf	28

2.4	Ethische Bestimmungen	29
2.5	Patienten	29
2.5.1	Einschlusskriterien	29
2.5.2	Ausschlusskriterien	30
2.6	Behandlungsprotokoll	30
2.7	Klinische Dokumentation	30
2.7.1	Bewertung der klinischen Wirksamkeit	30
2.7.1.1	Mikrobielle Besiedelung	31
2.7.1.2	Antibiogramme	31
2.7.1.3	Sekundäres Zielkriterium	32
2.7.1.3.1	Komponenten des lokalen SCORAD	32
2.8	Beschreibung der statistischen Methoden	32
3	Ergebnisse	34
3.1	Patienten	34
3.1.1	Alter und Geschlecht der Patienten	34
3.1.2	Begleiterkrankungen	35
3.2	<i>S.-aureus</i> -Dichte	35
3.2.1.	Zeitlicher Verlauf der <i>S.-aureus</i> -Besiedelung	35
3.2.2	<i>S.-aureus</i> -Besiedelung im Studienverlauf im Vergleich zu Studienbeginn innerhalb der Behandlungsarme der silberbeschichteten Textilie	38
3.2.3	Vergleich der <i>S.-aureus</i> -Besiedelung zwischen den Behandlungsarmen im Studienverlauf	39
3.2.4	Vergleich der Keimzahl-Differenzen im Studienverlauf zwischen den Behandlungsarmen	41
3.3	Klinische Wirksamkeit	43
3.3.1	Lokaler SCORAD	43
3.3.2	Lokaler SCORAD im Studienverlauf im Vergleich zu Studienbeginn innerhalb der Behandlungsarme	46
3.3.3	Vergleich des lokalen SCORAD zwischen den Behandlungsarmen im Studienverlauf	47
3.3.4	Vergleich der SCORAD-Differenzen im Studienverlauf zwischen den Behandlungsarmen	49

3.4	Antibiogramme	50
3.5	Korrelation der <i>S.-aureus</i> -Besiedelung mit dem lokalen SCORAD	52
4	Diskussion	53
4.1	<i>S.-aureus</i> -Dichte	53
4.1.1	Behandlungsphase	53
4.1.1.1	Defensionsfaktoren von <i>S. aureus</i>	55
4.1.1.2	Physiologische Neutralisation von Ag ⁺	55
4.1.1.3	Erhöhter ph-Wert atopischer Haut	56
4.1.2	Kontrollphase	56
4.2	Klinische Wirksamkeit	57
4.2.1	Behandlungsphase	57
4.2.1.1	Silberbeschichtung mit antimikrobieller Wirkung	58
4.2.1.2	Textiler Klimaeffekt	58
4.2.1.3	Tragekomfort	58
4.2.2	Kontrollphase	58
4.3	Textiler Hautschutz und Aeroallergene	59
4.4	Positive Korrelation der Bakteriendichte mit dem lokalen SCORAD	59
4.5	Antibiogramme	62
4.6	Toxikologische Aspekte beim therapeutischen Einsatz von Silberionen	63
4.6.1	Systemische Absorption	63
4.6.2	Zytotoxizität	64
4.6.3	Wirksamkeitsverlust	64
4.6.4	Beeinflussung von Wundheilungsprozessen	65
4.6.5	Resistenzentwicklung	65
4.7	Schlussfolgerungen	66
5	Zusammenfassung	67
6	Literaturverzeichnis	69
7	Tabellenverzeichnis	78

8	Abbildungsverzeichnis	79
9	Anhang	80
9.1	Anamnestiche Daten der Studienteilnehmerinnen	80
9.2	Rohdaten zum Verlauf der <i>S.-aureus</i> -Besiedelung	81
9.3	Rohdaten zum Verlauf des lokalen SCORAD	82
10	Danksagung	83
11	Lebenslauf	84

Abkürzungen

Abkürzung	Begriff
AB	Asthma bronchiale
AE	atopisches Ekzem
Ag	elementares Silber
Ag ⁺	ionisiertes Silber
EA	Eigenanamnese
KBE/cm ²	koloniebildende Einheiten pro cm ²
MRSA	Methicillin- oder multiresistenter <i>Staphylococcus aureus</i>
MSSA	Methicillin-sensibler <i>Staphylococcus aureus</i>
TEWL	Transepidermaler Wasserverlust
ORSA	Oxacillin-resistenter <i>Staphylococcus aureus</i>
RAST	Radio-Allergo-Sorbent-Test
RCA	Rhinoconjunctivitis allergica
SCORAD	Score of Atopic Dermatitis

1 Einleitung und Fragestellung

1.1 Definition

Das atopische Ekzem (Synonym: atopische Dermatitis, endogenes Ekzem, Neurodermitis) stellt die häufigste chronisch-entzündliche Hauterkrankung bei Kindern in industrialisierten Ländern dar. Charakteristisch sind unter anderem ein entzündliches Hautinfiltrat aus Monozyten und T-Zellen, die verstärkte Bereitschaft zur Degranulation von Mastzellen sowie eine gesteigerte zelluläre und humorale Immunantwort. Atopisches Ekzem, Rhinoconjunctivitis allergica und allergisches Asthma bronchiale bilden die Trias der atopischen Erkrankungen.

Im Mittelpunkt der Symptome steht ein ausgeprägter, oft schwer therapierbarer kutaner Pruritus, dem eine wichtige Rolle in der Entstehung und Unterhaltung der Entzündungsreaktion zukommt (3b). Der Begriff „Atopie“ wurde erstmalig 1923 von Coca und Cooke als klinisches Bild einer Überempfindlichkeitsreaktion bzw. einer allergischen Reaktion vom Typ I beschrieben (19). Der Ausdruck Atopie kennzeichnet nach Ring (66) „eine genetisch determinierte, familiär gehäuft auftretende Bereitschaft zur Überempfindlichkeit von Haut und Schleimhäuten gegen harmlose Umwelt- oder Autoallergene, die mit erhöhter IgE-Konzentration, Veränderungen des zellulären Immunsystems und der neurovegetativen Reaktivität einhergeht“. Die drei Manifestationsformen der Atopie sind häufig miteinander assoziiert. In 40-60% der Fälle kommt es neben dem atopischen Ekzem zum Auftreten respiratorischer Symptome. Eine solche Konkordanz gilt als ein prognostisch ungünstiges Zeichen für den Ekzemverlauf (86).

1.2 Epidemiologie

Nach einer schottischen Untersuchung verdreifachte sich die Ekzemprävalenz zwischen 1964 und 1994 von 5,3% auf 17,7% (60). Eine Hamburger Querschnittsstudie (n = 739) von 1992 stellte bei insgesamt 3,4% der untersuchten Personen ein atopisches Ekzem fest, wobei Kinder mit 10,2% deutlich häufiger betroffen waren als Erwachsene mit 2,3% (71). Ein globales Bild zeigte die „International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC)“, die in 56 Ländern bei Schulkindern von 6-7 und 13-14 Jahren die Prävalenz von Symptomen des

atopischen Ekzems untersuchte. Industrieländer wie Australien, Neuseeland, England, Skandinavien und Japan wiesen eine sehr hohe, Deutschland mit 12% eine vergleichsweise mittlere und China, Asien, Osteuropa und der östliche Mittelmeerraum die niedrigsten Erkrankungsraten auf. Aufstrebende Regionen von Entwicklungsländern kennzeichnete eine sehr rasche Prävalenzzunahme (7). So zeigen aktuelle Ergebnisse der ISAAC-Phase-III-Studie aus dem Schwellenland China (Guangzhou City) bei 3116 Schulkindern zwischen 13 und 14 Jahren eine signifikante Prävalenzzunahme des AE auf 2,2% innerhalb von sieben Jahren (83). In Gesamt-Deutschland betrug 1997 die Ekzemprävalenz bei Vorschulkindern 7,6% (3f). Aktuell zeigen rund 12% der Vorschulkinder Symptome der Erkrankung (68).

1.3 Klinik

Über die Hälfte der Patienten (57%) erkrankt im ersten Lebensjahr, 87% aller Betroffenen bis zum Alter von fünf Jahren und bei 2% manifestiert sich die Erkrankung erst nach dem 20. Lebensjahr („Late onset atopic eczema) (64). Das atopische Ekzem zeigt charakteristischerweise einen altersabhängig-phasenhaften Krankheitsverlauf.

Im Säuglingsalter findet sich häufig ein exsudativ-ekzematischer Befall von Gesicht, Capillitium (Milchschorf) und periokulären Bereichen. Im Krabbelalter ist die Ausdehnung auf die Extremitätenstreckseiten charakteristisch. Ab dem zweiten Lebensjahr sind vermehrt Hals und Nacken betroffen und es entstehen zunehmend typische Beugenekzeme im Bereich der großen Gelenke mit Zeichen der Lichenifikation. Lippenleckeekzem, Ohrläppchenrhagaden und das nummuläre atopische Ekzem sind im Kindesalter häufige Varianten, die alleine oder zusätzlich auftreten können. Im Alter von 2 bis 12 Jahren finden sich beugenbetonte, erythematös-exkorierte Plaques und prurigoforme Papeln, die sich im Jugend- und Erwachsenenalter chronisch-rezidivierend oder persistierend fortsetzen können. Bei Erwachsenen zeigen sich Gesicht und Hände sehr häufig befallen (3c, 13, 93a). Zu schweren Verläufen kommt es jedoch nur in 2% der Fälle (23). Es besteht die Tendenz zur Abheilung mit zunehmendem Lebensalter. Eine englische Studie an 6877 Patienten gleichen Jahrgangs mit gesichertem atopischen Ekzem im Kindesalter konnte zeigen, dass im Alter von 40 Jahren noch knapp die Hälfte der Patienten Symptome aufwies (86).

Da die Diagnosestellung bei Erstmanifestation durch Abweichung von diesem typisch -stadienhaften Krankheitsverlauf erschwert sein kann, müssen auch klinische Sonder- bzw. Minimalformen des atopischen Ekzems berücksichtigt werden:

Das nummuläre atopische Ekzem, welches insbesondere im Kindesalter auftritt und in der Regel mit einem günstigen Ekzemverlauf korreliert, zeigt münzförmige Erytheme bei generalisiertem Verteilungsmuster.

Ein beugenbetont-lokalisiertes aber auch generalisiertes Auftreten prurigoformer Papeln und Knoten lässt sich bei der Prurigoform des atopischen Ekzems beobachten. Diese klinische Ekzemvariante zeichnet sich durch einen sehr starken Juckreiz aus und ist häufig mit einem deutlich erhöhten Serum-IgE-Spiegel verbunden. Sie betrifft vornehmlich Erwachsene.

Das follikulär gebundene atopische Ekzem zeigt auf die Haarfollikel begrenzte entzündliche Papeln, welche in der Regel mit den oben genannten „typischen“ Hautveränderungen assoziiert sind und bevorzugt innerhalb der orientalischen bzw. afrikanischen Bevölkerungsgruppe vorkommen.

Auch die lokalisierten bzw. Minimalformen des atopischen Ekzems zeigen innerhalb der verschiedenen Altersgruppen unterschiedliche Häufigkeiten. So finden sich bei Säuglingen das periorale Saugekzem und der auf Gesicht bzw. Capillitium begrenzte Milchschorf. Kleinkinder können insbesondere während der Wintermonate eine Pulpitis sicca der Zehenspitzen ausbilden, welche in ein Fußekzem mit Exkoriationen und Rhagaden übergehen kann („Atopische Winterfüße“). Vor allem im Kindesalter kann das atopische Ekzem auch in Form von Ohrläppchenrhagaden oder des Genitalekzems auftreten. Das Lippenleckeekzem entsteht über eine Cheilitis sicca typischerweise bei älteren Kindern während der kalten Jahreszeit.

Ab dem Jugendalter treten häufiger Nackenekzeme mit deutlicher Lichenifikationstendenz auf. Das Lidexzem des Erwachsenenalters kann im Verlauf der Erkrankung als ausschließlich befallenes Areal bestehen bleiben und erweist sich oft als schwer therapierbar. Weitere Minimalformen stellen das Mamillenekzem sowie das stark juckende Hand- und Fußekzem dar. Auf dem Boden einer atopischen Dyshidrose kommt es im Bereich der Palmae und Plantae zu kleinen Bläschen auf nicht gerötetem Grund. Dieser Ekzemtyp kann die Berufswahl des Atopikers entscheidend beeinflussen und nimmt unter den Arbeitsunfähigkeitsursachen durch Hauterkrankungen eine führende Stellung ein.

Die Analyse atopischer Stigmata kann weiter zur Objektivierung des „Eindrucks“ eines atopischen Ekzems beitragen. Hierzu gehören für die atopische Hautdiathese besonders typische Symptome wie eine chronisch persistierende Xerosis cutis, weißer Dermographismus, das Hertoghe-Zeichen mit Rarefizierung der lateralen Augenbrauen, eine doppelte Unterlidfalte (Dennie-Morgan-Falte), Hyperlinearität der Palmae und Plantae, Pityriasis alba, Keratosis pilaris, zentrofaziale Blässe und Wangenerythem, verschiedene Nagelveränderungen sowie das so genannte „Dirty neck“ mit retikulärer Hyperpigmentierung im lateralen Halsbereich und feinlamelläre Schuppung (3c, 93a).

1.4 Diagnose

Aufgrund des heterogenen klinischen Bildes und der individuell unterschiedlichen Krankheitsverläufe sind verlässliche diagnostische Parameter notwendig. Hanifin und Rajka (31) erstellten 1980 eine Liste von Haupt- und Nebenkriterien, von welchen zur Diagnosestellung jeweils mindestens drei erfüllt sein müssen (Tab. 1). Diese werden seitdem standardisiert angewendet.

Eine Validierung dieser Parameter durch Williams et al. (85) führte zu einer Minimumliste von sechs diagnostischen Parametern (Tab. 2), wobei juckende Hauterscheinungen innerhalb der letzten 12 Monate und mindestens drei von fünf weiteren Kriterien zur Diagnosestellung notwendig sind.

Auch der „Erlanger Atopie-Score“ kann zur Klärung einer Verdachtsdiagnose beitragen. Hierbei wurden verschiedene Phänomene der atopischen Hautdiathese von Diepgen et al. systematisch untersucht und im Hinblick auf ihre Prävalenz bewertet. Die Symptome überschneiden sich teilweise mit den atopischen Nebenkriterien von Hanifin und Rajka (Tab. 1). Besonders typische Merkmale wie Xerosis cutis, weißer Dermographismus oder verstärkter Juckreiz beim Schwitzen erhalten die Höchstpunktzahl drei. Ab sechs Gesamtpunkten gilt das Vorliegen eines atopischen Ekzems als wahrscheinlich, ab elf Punkten als gesichert (22). Als weiteres diagnostisches Mittel stehen die Lillehammer-Kriterien von 1994 zur Verfügung, welche unter Berücksichtigung der jeweiligen Altersgruppen der Patienten eine präzise Erfassung der Erkrankung ermöglichen (75).

Tab. 1: Diagnostische Kriterien des atopischen Ekzems von HANIFIN und RAJKA (nach 31)

<p style="text-align: center;">1. Hauptkriterien</p> <ul style="list-style-type: none">- Juckreiz- Befall und Lichenifikation der Beugen beim Erwachsenen, des Gesichts und der Extremitätenstreckseiten beim Kind- Chronischer oder rezidivierender Verlauf der Dermatitis- Positive Eigen- oder Familienanamnese für atopische Erkrankungen <p style="text-align: center;">2. Nebenkriterien</p> <ul style="list-style-type: none">- Charakteristika des atopischen Gesichts: Cheilitis, rezidivierende Konjunktivitis, periokuläre Schatten, zentrofaziale Gesichtsblässe, Wangenerythem, Keratokonus, subkapsuläre Katarakt, Dennie-Morgan-Falte, Hertoghe Zeichen, Fältelung im Nackenbereich, anteriore Halsfalten- Weitere kutane Besonderheiten: Seborrhoe, Ichthyosis, Pityriasis alba, Keratosis pilaris, weißer Dermographismus, Hand-, Fuß- und Brustwarzenekzem- Komplikationen: Früher Krankheitsbeginn, Neigung zu kutanen Infektionen, Typ-I-Sensibilisierungen, erhöhtes Gesamt-IgE- Provokationsfaktoren: Verstärkter Juckreiz beim Schwitzen, Wollintoleranz, Nahrungsmittelunverträglichkeit, Abhängigkeit von psychischen und Umweltfaktoren

Tab. 2: Diagnostische Kriterien des atopischen Ekzems der britischen Arbeitsgruppe (nach 85)

<ul style="list-style-type: none">- Juckende Hautveränderungen innerhalb des letzten Jahres (obligatorisch) und dazu mindestens drei der folgenden Kriterien:- Krankheitsbeginn vor dem zweiten Lebensjahr (nur für Kinder ab vier Jahren)- Anamnestisch juckende Hautveränderungen im Bereich der Beugen- Asthma bronchiale oder Rhinoconjunctivitis allergica in der Eigenanamnese- Anamnestische Xerosis cutis- Aktuell vorhandene Beugeneckzeme
--

1.4.1 Intrinsische und extrinsische Form des atopischen Ekzems

Seit den Arbeiten von Wüthrich (90) in den 80er Jahren ist bekannt, dass Sensibilisierungen und Allergien nicht immer integraler Bestandteil des atopischen Ekzems sein müssen. 20-30% der Patienten gehören der so genannten intrinsischen Ekzemvariante mit normalem oder erniedrigtem Gesamt-Serum-IgE-Spiegel an. Nach Bestimmung der allergenspezifischen IgE und Prick-Testung finden sich keine spezifischen Sensibilisierungen gegen Atopene. Darüber hinaus fehlen assoziierte atopische Begleiterkrankungen. Eine Gemeinsamkeit mit der extrinsischen Variante ist neben den typischen Ekzemformen die Eosinophilie mit erhöhtem Eosinophilen kationischen Protein (ECP) sowie die Erhöhung des löslichen CD30 und IL-2R im Serum. Dem extrinsischen Typ der Erkrankung gehören 70-80% der Patienten an. Sensibilisierungen oder Allergien auf Aero- bzw. Nahrungsallergene (positiver Prick-Test oder RAST), ein erhöhtes Gesamt-IgE im Serum und verstärkte CD23-Expression auf B-Zellen kennzeichnen diese Variante (93c). Die Unterscheidung beider Typen ist für das präventive bzw. therapeutische Vorgehen von wesentlicher Bedeutung. Patienten mit extrinsischem Ekzemptyp tragen ein erhöhtes Risiko später an Asthma zu erkranken. In diesem Zusammenhang konnte gezeigt werden, dass durch frühzeitige medikamentöse Behandlung, insbesondere bei bestehender Sensibilisierung gegen Pollen und Hausstaubmilben, der Atopic march verlangsamt oder verhindert werden kann (84, 93b).

Eine Studie von Schäfer et al., durchgeführt an verschiedenen Orten Ost- und Westdeutschlands (70), ergab in den Jahren 1991, 1994 und 1997 eine stets höhere Ekzemprävalenz bei Vorschulkindern im Osten (7-Jahres-Prävalenz: 13,4% im Osten, 9,5% im Westen). Der proportionale Anteil der extrinsischen Variante war bei gleicher Gesamt-Prävalenz unter den Erkrankten im Osten stets kleiner als im Westen (Ost: 36,5%; West: 50,4%), die Gesamt-Prävalenz und der prozentuale Anteil der intrinsischen Variante dagegen größer. Mit Blick auf das häufigere Vorkommen respiratorischer atopischer Erkrankungen (RCA, AB) und atopischer Sensibilisierung im Westen (67) halten die Autoren für den Überschuss des intrinsischen Typs im Osten ein spezielles, bislang noch unbekanntes Risikoprofil für möglich. Dies könnte bedeuten, dass bei der Ekzementstehung allergische Sensibilisierungen eine geringere Rolle spielen als bisher angenommen. Die

Identifikation hierfür relevanter Umweltfaktoren würde bedeuten, die Möglichkeiten der Krankheitsprävention entscheidend zu verbessern.

1.5 Instrumente zur Bestimmung des klinischen Schweregrades des atopischen Ekzems

Um die objektive Beurteilung des Hautbefundes zu ermöglichen wurden Scores entwickelt. International gelangt der SCORAD (Score of Atopic Dermatitis)-Index zur Anwendung (76). Für den Gesamt-SCORAD wird die Ausdehnung des Ekzems mit Hilfe der Neuner-Regel, sowie die Intensität der Parameter Erythem, Ödem/Papeln, Nässen/Krusten, Exkoration, Lichenifikation und Trockenheit (in ekzemfreiem Hautareal) auf einer 4-Punkte-Skala bestimmt. Juckreiz und Schlaflosigkeit werden auf einer subjektiv-visuellen Punkteskala mit 0 bis 10 bewertet. Die Maximalpunktzahl beträgt 103.

Der modifizierte lokale SCORAD bewertet die Intensität von Erythem, Ödem/Papeln, Nässen/Krusten, Exkoration, Lichenifikation und Juckreiz eines definierten Hautareals auf einer 4-Punkte-Skala mit 0 (fehlend) bis 3 (schwer) bei insgesamt 18 Punkten (15).

Der Eczema-area-and-severity-index (EASI) bestimmt für vier Regionen die Ausdehnung des Ekzems auf einer Skala von 0 bis 6 und die Intensität der Symptome Erythem, Infiltration/Papeln, Exkoration und Lichenifikation mit je 0 bis 4 Punkten. Die Einzelergebnisse werden zum Gesamtscore verrechnet (93b).

1.6 Ätiopathogenese

Das atopische Ekzem stellt aufgrund seiner pathogenetischen Komplexität und offener Fragen auf vielen Gebieten eine dauerhafte Herausforderung für die Wissenschaft dar. Bei der Krankheitsmanifestation sind verschiedene Faktoren von Bedeutung.

1.6.1 Genetische Faktoren

Das atopische Ekzem stellt eine polygenetisch determinierte Erkrankung dar. Bei 60-70% der Patienten besteht eine positive Familienanamnese für atopische

Erkrankungen (13). Die überwiegende Manifestation im frühen Kindesalter und Zwillingsstudien weisen auf den bedeutenden Einfluss der Genetik zur Expression des atopischen Phänotyps hin (64). So bestand bei homozygoten Zwillingen eine Konkordanz von 83-86%, wobei der Unterschied zu heterozygoten Paaren mit nur 21-28% signifikant war. Getrennt aufwachsende, homozygote Zwillinge wiesen dazu ähnlichere Serum-IgE-Spiegel auf als unter gleichen Umwelteinflüssen lebende Paare (32).

„Atopiegene“, welche die IgE-Synthese und Zytokinproduktion beeinflussen und eine Th2-Immunantwort favorisieren können, sind von großem Interesse. Es fanden sich Hinweise auf eine gesteigerte Interleukin (IL)-4 Transkription durch Veränderungen im Promoter des IL-4-Gens (41). Mutationen der α -Untereinheit des IL-4 Rezeptors könnten die Effektormechanismen des IL-4 verstärken (35). In der „MAS-90“-Studie (multicenter atopy study) konnte ein Zusammenhang zwischen einer für IL-13 kodierenden Region und hohem Serum-IgE-Spiegel beim atopischen Ekzem beschrieben werden (51).

Polymorphismen im RANTES-Gen werden mit dem Phänotyp atopisches Ekzem und Asthma bronchiale assoziiert. Eine erhöhte RANTES-Transkription kann über vermehrte Rekrutierung eosinophiler Granulozyten und T-Zellen die Hautentzündung verstärken und unterhalten (59). Genetische Varianten der Mastzellchymase durch Mutation in einem Gencluster auf Chromosom 14q11.2 wurden als Risikofaktor für das atopische Ekzem, nicht aber für das allergische Asthma bronchiale oder die Rhinitis beschrieben (53). Von aktuellem Interesse sind ein IL-Gencluster auf Chromosom 5q31-33, welcher für Zytokine der Th2-Fraktion kodiert, sowie Polymorphismen der Chromosomenregionen 6p21-23 (Tumor-Nekrose-Faktor- α -Gen), 11q13 (hochaffiner IgE-Rezeptor), 12q15-24 (Interferon- α -Gen), 14q11 (Mastzellchymase), 16p12 (IL4RA-Gen, α -Kette des IL-4 Rezeptors) und 20p13 (Metalloprotease-Gen) (20). Die schottische Arbeitsgruppe um McLean et al. identifizierte im Jahr 2006 zwei semidominante Funktionsverlust-Mutationen (R510X und 2282del4) innerhalb des für das Filaggrin kodierenden Gens. Da das Protein Filaggrin entscheidend für die Ausbildung einer intakten epidermalen Barrierefunktion ist, könnte diese Entdeckung für die Entwicklung zukünftiger Behandlungsstrategien wegweisend sein (62).

1.6.2 Provokationsfaktoren

Hinsichtlich der Krankheitsmanifestation sind nichtgenetische Provokationsfaktoren von wesentlicher Bedeutung. Prädisponierend gelten ein westlicher Lebensstil und steigender sozioökonomischer Status (7), Exposition gegenüber Luftschadstoffen und Tabakkonsum in Schwangerschaft und Stillzeit (69). Ebenfalls werden Sensibilisierung gegenüber Nahrungsmitteln im Säuglingsalter und gegenüber Aeroallergenen (Hausstaubmilben, Pflanzenpollen und Tierepithelien) im Kindesalter, sowie mikrobielle Infekte (u. a. *Staphylococcus aureus*, *Pityrosporon orbiculare*), bestimmte Textilien, starkes Schwitzen und psychischer Stress als bedeutende Auslöse- und Unterhaltungsfaktoren gewertet (3b, 3d). Geschwisterreichtum, Kinderkrankheiten (z. B. Masern), lactobazillusreiche (6) und allergenarme Diät (26) innerhalb der ersten beiden Lebensjahre scheinen das Atopierisiko zu verringern.

1.6.3 Konzepte zur Pathogenese des atopischen Ekzems

Die Integration neuerer immunologischer, pharmakologischer, hautphysiologischer und neuroendokriner Forschungsergebnisse ermöglicht ein zunehmend besseres Verständnis dieser komplexen Erkrankung.

Tab. 3: Konzepte zur Pathogenese des atopischen Ekzems

1. Immunologische Befunde (3b, 91) :

T-Zell-Dysregulation:

Überwiegen von CD4+-T-Helferzellen über CD8+-zytotoxische/T-Supressorzellen und Th2- über Th1-Zellen im peripheren Blut, reduzierte allergische Typ-IV-Reaktivität, erhöhte Rate mikrobieller Hautinfektionen.

B-Zell-Dysregulation und Erhöhung des Serum-IgE-Spiegels:

Während der Auseinandersetzung mit großmolekularen Umweltpathogenen/Allergenen fördern die Th2-Zytokine IL-4 und IL-13 die Produktion von spezifischem IgE durch B-Lymphozyten.

Erhöhter Anteil zirkulierender CLA+-Th2-Zellen mit Gedächtnisfunktion:

Antigenstimulation (Nahrungsmittel, Milben, Pollen) bewirkt die Aktivierung und Expansion spezifischer Th2-Zellen; die Interaktion des kutanen lymphozytenassoziierten Antigens

(CLA) mit E-Selektin des Gefäßendothels erleichtert die kutane Migration.

TARC-vermittelte kutane Migration von CCR4+-Th2-Zellen:

Der Ligand TARC (Thymus- and activation-regulated protein) wird vermehrt exprimiert von Keratinozyten in ekzematöser Haut.

Wandel von Th2- zu Th1-betonter Immunreaktion:

IL-4 bewirkt die initiale Eosinophilie akuter Läsionen; lokale IL-12-Bildung führt über IFN- α -Produktion durch Th1-Zellen zur Unterhaltung des chronischen Ekzems.

Aktivierte T-Zellen führen zur Apoptose von Keratinozyten:

Durch Kontakt mit aktivierten T-Zellen oder ihrer Sekretionsprodukte kann die Apoptose erfolgen, da IFN- α die Fas-Protein-Präsentation auf Keratinozyten stimuliert.

Kostimulation durch das Oberflächenmolekül B 7.2 (CD86):

Verstärkt exprimiert von kutanen dendritischen Zellen und atopischen B-Zellen unter IL-4 Einfluss. Interaktion von CD28 auf Lymphozyten mit B7.2 stimuliert eine Th2-Immunantwort. Der Serum-IgE-Spiegel korreliert ferner mit der B7.2-Expression auf B-Zellen.

Bedeutung epidermaler Langerhanszellen:

Diese sind zur IgE-vermittelten Allergenpräsentation mit konsekutiver T-Zell-Aktivierung in der Lage. Aufgrund häufiger Sensibilisierungen gegenüber Aero-, Auto- oder *S.-aureus*-Antigenen ist dies bedeutsam, da zellulär (Morphe der Dermatitis) und humoral vermittelte Reaktionen (allergischer Phänotyp) synergistisch zur Entstehung und Unterhaltung der Erkrankung beitragen.

2. Pharmakologische Befunde (3b) :

Erhöhte Phosphodiesteraseaktivität von Leukozyten:

Diese ist besonders verstärkt in atopischen Monozyten, wodurch die vermehrte Freisetzung von Prostaglandin E2 und Il-10 begünstigt wird. Die hierdurch gehemmte IL-12 Produktion trägt zur Dominanz von Th2-Immunreaktionen beim atopischen Ekzem bei.

Besonderheiten des vegetativen Nervensystems:

Es besteht eine gesteigerte Gefäßmotorik auf alphaadrenerge Reize sowie erhöhte Empfindlichkeit von Schweißdrüsen und basophilen Zellen auf Acetylcholin. Veränderte Pupillen- und Kreislaufreaktionen sprechen für eine verminderte β -Reaktivität.

3. Hautphysiologische Befunde:

Defizitäre Barrierefunktion mit erhöhtem transepidermalen Wasserverlust (TEWL):

Aufgrund gesteigerter Aktivität der Sphingomyelinacylase (58) ist der Ceramidgehalt

atopischer Haut vermindert, speziell die Anteile von Cer (EOS) und Cer (NP) sind reduziert. Als früher diagnostischer Hinweis könnte eine kurzkettige Subfraktion der Cer(AS)-Lipide dienen, welche in unbefallener, atopischer Haut nachgewiesen wurde (11). Trockene Haut führt über gesteigerten Juckreiz zu weiteren Barrierschäden mit Freisetzung proinflammatorischer Zytokine wie TNF- α und IL-1.

Gestörte Barrierebildung der Epidermis durch fehlende oder verminderte Filaggrin-Produktion:

Mutationen im Filaggrin führen über die gestörte Ausdifferenzierung der Epidermis zu einer defekten Barrierefunktion variablen Schweregrades (62).

Erleichterte Penetration von Allergenen / *S.-aureus*-Superantigenen:

Dies unterhält über spezifische aktivierte T-Helferzellen die Entzündungskaskade (54, 91).

Kutanes Defizit antimikrobieller Lipide:

Epidermale Lipide wie z. B. Sphingosine regulieren die kutane Besiedelung durch pathogene Keime (10). Aufgrund der quantitativ (38) und qualitativ (11) veränderten Lipidschicht beim atopischen Ekzem ist die Anfälligkeit gegenüber kutanen Infektionen erhöht.

Kutanes Defizit endogener antimikrobieller Peptide:

Die verminderte Expression von LL-37 und HBD-2 in atopischer Haut trägt maßgeblich zu der gesteigerten Rate mikrobieller Infektionen bei und wird als ursächlich für die bevorzugte Besiedelung durch *S. aureus* angesehen (61).

4. Neuroendokrine Befunde:

Bedeutung des neuroendokrinen Systems der Haut:

Zunehmendes Wissen zur Bedeutung von Neuropeptiden bei der Unterhaltung der kutanen Inflammation, der Pruritusgenese und der Modifikation der Funktion verschiedener epidermaler und dermaler Zellen weist auf die Bedeutung psychischer Faktoren für den Krankheitsverlauf hin und unterstreicht den Stellenwert psychosomatischer Betreuung im Rahmen eines ganzheitlichen Therapiekonzeptes (3b).

1.6.4 Bedeutung der *Staphylococcus-aureus*-Besiedelung für das atopische Ekzem

Das grampositive Bakterium kann in Ekzemherden von über 90% der Patienten isoliert werden und gehört damit zur Standortflora atopischer Haut. Diese Tatsache steht im Gegensatz zu einer minimalen bzw. fehlenden Besiedelung bei Hautgesunden (2). Auch klinisch erscheinungsfreie Areale weisen gegenüber gesunder Haut eine signifikant stärkere Besiedelung durch *S. aureus* auf (55-76% im Vergleich zu 10%). Exsudative Läsionen sind mit bis zu 14×10^6 Kolonien pro cm^2 (KBE/ cm^2) am stärksten befallen. In lichenifizierten Bereiche können circa 5×10^6 KBE/ cm^2 und auf klinisch gesunder Haut atopischer Patienten noch circa $1,3 \times 10^3$ KBE/ cm^2 nachgewiesen werden (49).

S. aureus kommt eine zentrale pathogenetische Rolle in der Unterhaltung des atopischen Ekzems sowie in der Auslösung akuter Exazerbationen zu. Häufig korreliert die Dichte von *S. aureus* mit der Ekzemintensität (49, 87). Zahlreichen Studien gemeinsam ist eine Besserung ekzematöser Läsionen unter keimreduzierender Therapie (14, 15, 28). Weiterhin bleibt ungeklärt ob die Besiedelung primär oder sekundär ist. Es ist bekannt, dass auch die alleinige Behandlung des zugrunde liegenden Ekzems die Keimdichte effektiv reduzieren kann (45).

Atopische Haut bietet dem Erreger optimale Besiedelungsbedingungen. Die stabile Anheftung an die Keratinozyten erfolgt durch spezialisierte Oberflächenstrukturen des Bakteriums (Protein A, Coagulase, Clumping factor, Rezeptoren für Laminin, Fibronectin, Vitronectin und Kollagen). Durch Regulatorproteine kann das Bakterium auf wechselnde Umwelteinflüsse (pH-Wert, Temperatur, Osmolarität) reagieren und unter anderem vermehrt Oberflächenproteine präsentieren. Der erhöhte pH-Wert atopischer Haut begünstigt die Bakterienadhärenz zusätzlich. Aufgrund der defekten Stratum-corneum-Struktur spielen matrixbindende Strukturen der Keimoberfläche, wie das Fibronectin-bindende-Protein eine wichtige Rolle (2).

Die erleichterte Keimpenetration durch atopische Haut, der erhöhte transepidermale Wasserverlust und der reduzierte Gehalt an antimikrobiell wirksamen Lipiden schaffen ein günstiges Wachstumsklima für Bakterien innerhalb der Interzellularspalten der Epidermis (14). Elektronenmikroskopische Aufnahmen zeigten die Ausbildung eines adhärenzverstärkenden Biofilms zwischen Erreger und

Keratinocyten durch starke Glykokalixproduktion von *S. aureus* (57). Dieser trägt zur erschwerten Elimination des Erregers von der Haut bei.

Immunologisch steht die vermehrte Besiedelung im Zusammenhang mit einer geschwächten zellulären Immunabwehr vom verzögerten Typ. Ergebnisse im Tierversuch zeigten, dass Th2-Zytokine, welche bei der Erkrankung eine dominierende Rolle spielen, die Fibrinogen-/Fibronectin-vermittelte Keimadhäsion zu verstärken scheinen (18). Unter entzündlichen Bedingungen stimuliert zusätzlich das Chemokinprofil atopischer Keratinocyten die kutane Eosinophilie und weitere Th2-Infiltration. In psoriatischen Läsionen wurde dagegen eine vermehrte Migration von Neutrophilen Granulozyten und Th1-Zellen nachgewiesen (29).

Aktuell wird die Ursache der bevorzugten *S.-aureus*-Besiedelung in einem Defizit kutaner, antimikrobiell wirksamer Peptide gesehen. In physiologischen Konzentrationen vermögen diese das Wachstum pathogener Erreger wirksam zu kontrollieren (92). Ihre Synthese durch Keratinocyten kann unter inflammatorischen Bedingungen gesteigert werden. In einer Untersuchung von Ong et al. (61) fanden sich wesentlich geringere Anteile von β -Defensin 2 (HBD-2) und LL-37 in atopischer Haut im Vergleich zu Patienten mit Psoriasis und Hautgesunden. Die HBD-2-Produktion einer IL-4/IL-13-vorbehandelten Keratinocytenkultur ließ sich experimentell auch über Zusatz von TNF- α nicht induzieren. Die verminderte Peptidsynthese könnte insofern ihre Ursache in einem konstitutionell erhöhten Th2-Zytokinspiegel atopischer Haut haben.

S.-aureus-Exoenzyme und Exotoxine (Proteinase, Lipase, Nuklease, Coagulase, α - und β -Hämolyisin, Exfoliativtoxin, α -Toxin) üben direkt zellschädigende Wirkung aus. Keratinocyten zeigten sich besonders empfindlich gegenüber dem zellschädigenden α -Toxin und reagieren mit der Ausschüttung proinflammatorischer Zytokine wie TNF- α . *In vitro* konnte durch TNF- α eine vermehrte Expression von VCAM-1 (Vascular cell adhesion molecule-1) durch Endothelzellen ausgelöst werden, wodurch die kutane Migration nicht antigenspezifischer T-Zellen gefördert wird. Ein ähnlicher, zeitverzögerter Effekt wird auch dem Protein A zugeschrieben (21, 24).

Neben den genannten Virulenzfaktoren besitzt *S. aureus* weiteres zellschädigendes Potential durch toxinunabhängige Invasion von Epithelzellen mit nachfolgender Persistenz und Induktion von Apoptose und Nekrose (56). Auch der immunstimulatorische Einfluss von *S.-aureus*-DNA auf Lymphocyten und Keratinocyten ist Gegenstand aktueller Forschung (2).

Superantigene wie das Staphylokokkenenterotoxin A-D (SEA-D), Exfoliativtoxin-A und „Toxic Shock Syndrome Toxin-1“ (TSST-1) stellen eine Familie immunmodulierender Toxine dar. Diese können verschiedene T-Zell-Klone gleichzeitig aktivieren, solange diese in ihrem T-Zell-Rezeptor (TCR) einen bestimmten V- β -Typ aufweisen (91). Eine epikutane Applikation von SEB auf klinisch gesunder Haut führte zu entzündlichen Hautläsionen, wobei die selektive Akkumulation von T-Zellen mit SEB-spezifischen TCR-V- β -Regionen beobachtet wurde (79).

Über die Hälfte der isolierten *S.-aureus*-Stämme bei Patienten mit atopischem Ekzem sind zur Toxinproduktion in der Lage. Trotz kontroverser Diskussion (17, 55, 94) scheint die Präsenz dieser Stämme den Schweregrad des atopischen Ekzems ungünstig zu beeinflussen. Als zelluläre Antigene aktivieren Superantigene unspezifisch CD4/CD8+ T-Zellen und steigern durch polyklonale B-Zell-Stimulation die IgE-Produktion. Auch autoaggressive T- und B-Zellen können zur Expansion und kutaner Infiltration angeregt werden (91).

In einer Studie zum Einfluss von TSST-1 auf die IgE-Produktion bei aeroallergensensibilisierten Patienten beschrieben Hofer et al. (36) inwiefern Superantigene auch an der Entstehung multipler Allergien, welche häufig mit dem atopischen Ekzem assoziiert sind, Anteil haben könnten.

Aufgrund des Barrieredefizits ist die Toxinpenetration in das tiefere Stratum corneum erleichtert. Antigenpräsentierende Zellen (APC) reagieren mit gesteigerter IL-1 und TNF- α -Sekretion, wodurch die weitere Leukozytenmigration durch Expression endothelialer Adhäsionsmolekülen gefördert wird. Auch die vermehrte MHC-II-Expression auf Keratinozyten nach Toxinkontakt unterhält die kutane Inflammation, indem hautinfiltrierende, polyklonale T-Zellen aktiviert werden (91).

Als klassische Antigene können Superantigene IgE-Rezeptor tragende Zellen aktivieren und allergische Typ-1-Reaktionen auslösen. Bei über der Hälfte der Patienten mit Exotoxin-produzierenden *S.-aureus*-Stämmen kann spezifisches Anti-Exotoxin-IgE im Serum nachgewiesen werden. Bei sensibilisierten Patienten führt der *In-vitro*-Toxinkontakt isolierter Mastzellen zu Histaminausschüttung. Ob eine Korrelation zwischen der Höhe des IgE-Titers und des Ekzemschweregrads besteht, ist noch unklar (16, 94).

1.7 Therapie

Neben einer phasengerechten, topischen und/oder systemischen Therapie wird nach Abeck und Ring „von der Bedeutung her gleichberechtigt (...) auch die systematische Abklärung der Provokationsfaktoren“ verlangt (3a).

Die Aufdeckung und Meidung individueller allergologischer (Aeroallergene, Nahrungsmittel, Nahrungsmittelzusatzstoffe), klimatischer, hormoneller, psychischer (Stress) sowie unspezifisch-irritativer Provokationsfaktoren (Synthetik- und Wollfasern, bestimmte Waschgewohnheiten, Wasserhärte, Schwitzen, bestimmte Nahrungsmittel) gelten als Grundlage der umfassenden Therapie des atopischen Ekzems (3d, 65).

Das Ziel einer langfristig angelegten Therapie ist die Verlängerung erscheinungsfreier Intervalle und die Milderung akuter Ekzemschübe. Eine kausale Behandlungsmöglichkeit besteht derzeit nicht.

Das therapeutische Fundament bilden wirkstofffreie, lipophile Externa, rückfettende Ölbäder und ausreichend hydrierende Grundlagen. Der Ausgleich der defizitären Hautbarriere und ein verbesserter Schutz vor dem Eindringen von Allergenen und Irritantien in die Haut können Schweregrad, Verlauf und Rezidivneigung günstig beeinflussen (4, 54).

Moderne, topische Steroide gelten als gegenwärtige Standardtherapie in Phasen akuter Exazerbation, ggf. kombiniert mit systemischem Einsatz von Antihistaminika, Antibiotika oder Glukokortikoiden. Fett-feuchte Verbände mit wirkstofffreien Grundlagen oder in Verbindung mit einem Antiseptikum sowie mit einem Steroid können den klinischen Effekt steigern und ggf. zusätzlich eine antibakterielle Wirkung erzielen (1, 74).

Eine intermittierende Behandlung mit topischen Steroiden hat sich als günstig erwiesen, da es durch individuell angepasste Behandlungsabstände gelingen kann, das Hautbild langfristig zu stabilisieren. Topische Immunsuppressiva wie Tacrolimus und Pimecrolimus stellen eine wirksame Behandlungsoption für Problemregionen oder als „second line“ Therapie dar. Sie werden zunehmend v. a. in der Therapie des atopischen Ekzems im Kindesalter eingesetzt. Orale Kortikoide, Cyclosporin A und UV-Therapie sind in schweren Fällen oder bei Therapieresistenz indiziert (3e, 4).

1.7.1 Antimikrobielle Maßnahmen

Aufgrund des pathogenetischen Stellenwertes von *S. aureus* sind antimikrobielle Maßnahmen ein etablierter Behandlungsbestandteil. Antiseptika wie Triclosan und Chlorhexidin können beim mikrobiell beladenen Ekzem großflächig angewendet werden, wobei das Risiko der Resistenzinduktion deutlich geringer ist als bei Antibiotikagabe. Kontaktallergien sind möglich, bei den genannten Wirkstoffen jedoch relativ selten (14, 28, 39). Das generalisiert- bzw. disseminiert-superinfizierte Ekzem ist eine Indikation zur systemischen Antibiotika-Therapie, vorzugsweise mit Oralcephalosporinen der Cefalexin-Gruppe sowie Penicillinase-festen Penicillinen, bei Penicillinallergie mit Clindamycin oder Fusidinsäure.

Auf Makrolid-Antibiotika sollte aufgrund zunehmender Resistenz gegenüber Erythromycin verzichtet werden. Das lokalisiert-superinfizierte Ekzem kann entweder mit potenten Steroiden oder der Kombination eines Klasse-II-Kortikoids mit einem Antibiotikum oder Antiseptikum behandelt werden. Gentiana-Violett in Konzentrationen von 0,1-0,5% eignet sich als adstringierendes, antientzündliches Antiseptikum zur Behandlung nässender Ekzeme (2, 15).

1.7.2 Stellenwert geeigneter Kleidung im Behandlungskonzept des atopischen Ekzems

Die gestörte epidermale Barrierefunktion ist einer der wesentlichen pathophysiologischen Aspekte des atopischen Ekzems und führt über erhöhten transepidermalen Wasserverlust zu Hauttrockenheit, verstärktem Juckreiz und erhöhter Infektions- und Ekzembereitschaft (54). Die Empfindlichkeit gegenüber externen Provokationsfaktoren, z. B. Aeroallergenen, ist deutlich erhöht. Zur Rezidivvermeidung sollten alle Patienten irritative Faktoren wie bestimmte Waschgewohnheiten, Nahrungsmittel, Kleidung oder Schweiß beachten. Kleidung stellt einen der wichtigsten Provokationsfaktoren für das atopische Ekzem dar. Die Auswahl geeigneter Bekleidung kann den Ekzemverlauf günstig beeinflussen (4). Wollfasern in Verbindung mit erhöhter Temperatur oder Feuchtigkeit, aber auch Synthetikgewebe aus Nylon, Polyester oder Viskose gelten als ungeeignet für atopische Haut, da sie über mechanische Hautreizung, Juckreizverstärkung und weitere Barrierschäden die Exazerbationsfrequenz erhöhen. Irritation durch hohen

Feuchtigkeitsgehalt des Gewebes, verstärktes Schwitzen oder Hitzestau können durch geeignetes Material weitgehend vermieden werden. Atmungsaktive Baumwolle, Seide und Mikrofaserewebe weisen geeignete Eigenschaften auf. Spezialtextilien für atopische Haut aus Mikrofaser oder Baumwolle werden bereits erfolgreich eingesetzt. Ihre günstigen Effekte werden auf die Wirkungssteigerung von Basisexterna und Protektion gegenüber externen Irritantien (Aeroallergene, Schadstoffe, Textilien, UV-Licht, Kratzverhalten) zurückgeführt. Eine Abheilung der Ekzemherde führt zu verminderter Infektbereitschaft und ungünstigeren Wachstumsbedingungen für *S. aureus* (3d, 4, 54).

1.8 Einsatz von Silberionen in der Medizin früher und heute

Die antimikrobiellen Eigenschaften von Ag^+ in niedrigsten Konzentrationen (oligodynamische Wirkung) sind seit dem 19. Jahrhundert bekannt. Sie wurden unter anderem zur Wasserdesinfektion, zur sterilen Aufbewahrung von Flüssigkeiten, seit 1834 als 1%-haltige Silbernitratlösung zur Prävention der Ophthalmia neonatorum (Credé-Prophylaxe) sowie aufgrund ihrer antiinflammatorischen Effekte zur unterstützenden Behandlung von Wundheilungsprozessen genutzt. Der Einsatz in unterschiedlichen Formen und Verbindungen hat in der Medizin eine lange Tradition. Die Verwendung von Silber in der Medizin nahm jedoch nach 1940 aufgrund der Verfügbarkeit moderner Antibiotika stetig ab. Silber-Sulfadiazin wird seit 1968 weltweit wegen seiner Wirkung als Breitspektrum-Antibiotikum bei der Behandlung von Verbrennungen eingesetzt (42, 43). In den letzten Jahren nahm die Verwendung neuer silberhaltiger Produkte in der Medizin stetig zu. Zahlreiche Produkte sind Gegenstand aktuellen Forschungsinteresses.

Silberhaltige Produkte werden z. B. in der Chirurgie (Fixateur externe), Urologie (Katheter), medizinischen und zahnmedizinischen Implantaten oder aktuell beim Herzklappenersatz verwendet (8, 12, 40, 50). Am besten untersucht ist der Einsatz von Ag^+ bei der Behandlung von Verbrennungen (27, 42, 43). Die Wirksamkeit silberhaltiger Verbände für infizierte und chronische Wunden (z. B. diabetische Ulcera) wurde in verschiedenen klinischen Studien untersucht (63, 73).

Von Vorteil ist ein antimikrobieller Effekt bei niedriger Ag^+ -Konzentration (46), ein sehr günstiges Resistenzprofil (30, 77) und die geringe Toxizität therapeutischer Ag^+ -Konzentrationen gegenüber verschiedenen Zelltypen wie Knochenmarksstamm-

zellen der Maus (9), Fibroblasten und Osteoblasten (12) oder Keratinozyten (73). Das Risiko schädlicher Nebenwirkungen oder allergischer Reaktionen gilt allgemein als sehr gering. Forschungsbedarf besteht noch hinsichtlich der komplexen Wirkweise von Ag^+ und potentiell zytotoxischer Effekte gegenüber körpereigenen Zellen (63).

1.8.1 Der antimikrobielle Mechanismus von Silberionen

Metallisches Silber reagiert in Gegenwart von Feuchtigkeit (Wundexsudat, Transpiration, applizierte Externa) und Sauerstoff in einem Oxidationsprozess mit der Abgabe von Ag^+ . Es bildet sich eine feine Oxidschicht auf der Metalloberfläche. Umgekehrt nehmen Silberkationen wieder Elektronen auf, wobei durch Reduktion erneut atomares Silber entsteht. Die Ag^+ verlassen die Oxidschicht und reagieren mit negativ geladenen Strukturproteinen der Bakterienwand und -membran, wodurch die Widerstandsfähigkeit der Zelle empfindlich beeinträchtigt wird. Der Verlust essentieller Ionen wie Natrium und Kalium kann in kurzer Zeit ein Ionenungleichgewicht und damit den Zelltod bewirken. Andererseits beruht die antimikrobielle Aktivität auch auf intrazellulärer Akkumulation geringer Mengen ionischen Silbers. Die in Zellmembran und -plasma enthaltenen Enzyme stellen ein Angriffsziel der Ag^+ dar. Durch stabile Anlagerung an Strukturkomponenten dieser Funktionsproteine wird deren lebensnotwendige Arbeit gestört. Die ATP-Synthese bzw. Zellatmung wird unterbrochen. Bedeutsam ist die Hemmung der Zellreplikation bzw. Proteinbiosynthese durch direkten Angriff der Basenpaare der bakteriellen DNA. Ag^+ binden sich anstelle von Wasserstoffatomen an die Stickstoffatome eines Basenpaares, erhöhen die Stabilität der Doppelhelix und blockieren die DNA/RNA-Synthese. Da Ag^+ eine hohe Affinität zu ubiquitär vorkommenden Zellkomponenten wie Thiol-Gruppen, Carboxylaten, Phosphaten, Hydroxyl-Gruppen, Imidazolen, Indolen und Aminoresten besitzen, kommt ihre bakterizide Wirkung durch simultane Schädigung auf verschiedenen Ebenen der Zellfunktion zustande (25, 81). Dieses Wirkprinzip unterscheidet sich gegenüber dem singulären Angriffsort gängiger Antibiotika und könnte das Fehlen klinisch relevanter Resistenzfälle gegenüber Ag^+ erklären. So gilt das sehr günstige Resistenzprofil auch als einer der Hauptvorteile beim Einsatz von Silber (9, 77). Tatsächlich zeigte nach Feng die Beobachtung der morphologischen Veränderungen nach Behandlung mit AgNO_3 unter dem

Elektronenmikroskop eine Ablösung der Zytoplasmamembran von der Zellwand, in Zellmitte die Entstehung einer Region mit kondensierter, replikationsunfähiger DNA sowie zahlreiche elektronendichte silber- und schwefelhaltige Granula um die Zellwand und im Zytoplasma (25). Dies stützt die Beobachtung, dass Ag^+ mit Thiol-Gruppen in Strukturproteinen und Enzymen interagieren. Zudem zeigte sich, dass die strukturellen Veränderungen bei *S. aureus* im Gegensatz zu *Escherichia coli* etwas geringer ausgeprägt waren. Wahrscheinlich stellt die widerstandsfähigere, dickere Zellwand grampositiver Zellen einen relativen Schutzfaktor gegen das Eindringen von Ag^+ dar (25). Der Wirkmechanismus von Silberionen gegenüber Bakterien konnte noch nicht in allen Einzelheiten geklärt werden.

1.8.2 Bedeutung silberbeschichteter Textilien im Behandlungskonzept des atopischen Ekzems

Die silberhaltigen Textilien dieser Studie bestehen aus hautverträglichem und atmungsaktivem Polyamid-Elasthan-Gemisch. Die guten Wärmeleiteigenschaften von Silber unterstützen den Klimateffekt der Spezialtextilie. Mikrofasern begünstigen durch ihr geringes Gewicht den Tragekomfort. Neben dem textilen Schutz der empfindlichen Hautbarriere soll durch die Silberbeschichtung der einzelnen Mikrofasern zusätzlich eine antimikrobielle Wirkung erzielt werden.

1.9 Fragestellung

Silberhaltige Produkte werden in verschiedenen medizinischen Bereichen wirksam eingesetzt. Es liegen bisher noch keine *In-vivo*-Untersuchungen zur Bedeutung von Ag⁺ in der Behandlung des atopischen Ekzems vor. Die vorliegende Studie wurde vor dem Hintergrund kontroverser Diskussion der im Behandlungskonzept des atopischen Ekzems etablierten, antistaphylogenen Maßnahmen erstellt. Auch komplexe antimikrobielle Maßnahmen können nur temporäre Erfolge erzielen (14), wobei das Risiko spezifischer Nebenwirkungen und der Resistenzinduktion besteht. Eine langfristige, nebenwirkungsarme Möglichkeit zur Keimreduktion steht bisher nicht zur Verfügung.

Silberbeschichtete Textilien bieten sich in diesem Zusammenhang als zusätzliche Therapieoption in der Behandlung des mikrobiell beladenen atopischen Ekzems an. Ziel dieser Arbeit war daher die Evaluation des Einflusses silberbeschichteter Textilien auf die *S.-aureus*-Besiedelung betroffener Hautareale bei Patienten mit atopischem Ekzem unter Berücksichtigung des lokalen SCORAD.

2 Material und Methoden

2.1 Eingesetztes Prüfmaterial

Die eingesetzten Textilien (Padycare®) der Fa. TexAMed, Gefrees, bestehen aus Taftmaterial (82% Polyamid, 18% Lycra), das in Leinwandbindung mit hoher Kettdichte gewebt wird, wodurch eine feine Querrippenstruktur entsteht. Verarbeitet werden Mikrofasern (Feinstfasern), welche u. a. zur Produktion leichter Sportbekleidung eingesetzt werden. Polyamid als Hauptfasermaterial ist äußerst robust und durch geringe Feuchtigkeits- und Wärmehaltung für die Herstellung von Klimastoffen geeignet. Der Zusatz von Elasthan verleiht dem Material Flexibilität und Formbeständigkeit. Die Mikrofaseroberfläche wird in einem Spezialverfahren mit reinem, verflüssigtem Silber beschichtet. Die guten Wärmeleiteigenschaften von Silber unterstützen den Klimateffekt der Textilie. Die feste Verankerung der Silberpartikel mit dem Gewebe sichert den konstant antimikrobiellen Effekt der Textilie auch nach sehr häufigem Waschen (80). Das Spezialmaterial wurde gegenüber reiner Baumwolle getestet. Baumwolle zeichnet sich durch gute Verträglichkeit auf atopischer Haut aus und erfüllt somit das Kriterium einer neutralen Kontrolltextilie.

Aufgrund individueller Unterschiede standen die europäischen Größen 92-104-128-164 für Kinder und S (small), M (medium) und L (large) für Erwachsene zur Auswahl.

2.2 Ergebnisse vorausgehender *In-vitro*-Testreihen mit versilbertem Material

In den Testreihen zur antimikrobiellen Wirksamkeit wurde versilbertes Material (Padycare®) mit einem Gewichtsanteil von jeweils 0,1g/100ml 0,9%-NaCl verwendet. Dies entsprach einem Ag-Gehalt von 0,2 mg/ml (20%). Für folgende Untersuchungen liegen detaillierte Testberichte vor (80):

- Test 001118: signifikante Keimreduktion von 10^6 KBE/ml auf <10 KBE/ml im quantitativen Suspensionstest von *S. aureus* (fünf Tage), *P. aeruginosa* (acht Tage) und *C. albicans* (elf Tage) bei ungewaschenem Testmaterial.

- Test 001622, 001835: kein Verlust antimikrobieller Wirksamkeit nach 75 bzw. 150 Waschvorgängen bei 40°C.
- Test 001324: kontaktallergene Eigenschaften im Tierversuch (intradermale und epidermale Injektion des Prüfextraktes): Reexposition nach 14 Tagen mit Sensibilisierungsrate von 0%.
- Test 001323: intrakutane Reaktivität im Tierversuch: Bewertung nach 24, 48 und 72 Stunden mit mittlerem primären Irritationsindex (PII) von 0.
- Test 001322: Zytotoxizitätsprüfung in vitro (BCA-Test), anhand L929 Zellen aus dem Bindegewebe der Maus: keine Hemmung des Zellwachstums bei Extraktkonzentrationen < 44 %.
- Test 22-98: Partikeldurchlässigkeit für Kohlenstaubpartikel von 0,1- 20µm Durchmesser: bei zweistündiger Testdauer Durchlässigkeit für 21 Partikel von < 0,5µm Durchmesser; Bewertung: Partikelrückhaltevermögen sehr hoch.
- Test 010716: positive Korrelation zwischen antimikrobieller Wirkung und steigenden Gewichtsanteilen von versilbertem Garn (5-50%) bei einem Gesamt-Ag Gehalt im Testansatz von 0,05-0,5 mg/ml. Ab einem Ag-Gehalt von 20% erfolgte keine weitere Steigerung des antimikrobiellen Effektes.

2.3 Studienablauf

Es wurde eine offene, kontrollierte, prospektiv-vergleichende Studie im intraindividuellen Halbseitenversuch mit Baumwolle durchgeführt. Die Gesamtbehandlungsdauer betrug jeweils 14 Tage. Nach einer aktiven Tragezeit (Behandlungsphase) von sieben Tagen erfolgte die Nachbeobachtung über weitere sieben Tage, in der keine Textilie getragen wurde (Kontrollphase). Außer der Aufnahmevisite (Tag 0) fanden drei Kontrollvisiten statt (Tage 2, 7 und 14).

Vor Aufnahme in die Studie wurden folgende Daten erhoben und dokumentiert:

- Einholen der Einwilligungserklärung nach Aufklärung und Überprüfung der Einschluss-/Ausschlusskriterien
- Erhebung der klinischen Anamnese
- Überprüfung der Begleitmedikation
- Lokalbefund (lokaler SCORAD) im Testareal
- Hautmikrobiologie (Abwaschmethode) im Testareal

Für die Kontrollvisiten waren folgende Punkte vorgegeben:

- Lokalbefund (lokaler SCORAD)
- Hautmikrobiologie (Abwaschmethode)
- Erstellung eines Antibiogrammes am Tag 2

2.4 Ethische Bestimmungen

Das Studienprotokoll wurde durch die Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Technischen Universität München begutachtet und genehmigt. Risiken oder unerwünschte Nebenwirkungen wurden nicht gesehen. Die klinische Prüfung erfolgte gemäß den in der Europäischen Norm EN 540:1993 zugrunde liegenden Vorschriften und Vorgehensweisen.

2.5 Patienten

Insgesamt waren 15 Patienten aus der ambulanten Sprechstunde für die Teilnahme an der klinischen Prüfung vorgesehen. Die Probanden erhielten eine Aufwandsentschädigung von 100,- € zu Studienende.

2.5.1 Einschlusskriterien

Die Aufnahme in die Studie unterlag folgenden Einschlusskriterien:

- Alter > 3 Jahre
- Generalisiertes bzw. lokalisiertes atopisches Ekzem mit Befall beider Ellenbeugen
- Aufklärung vor Studieneinschluss, Bereitschaft zur Teilnahme an der Studie
- Unterzeichnung und Datierung einer freiwilligen, schriftlichen Einwilligungserklärung (ggf. der/s Erziehungsberechtigten)
- Besiedelung mit koagulasepositivem *S. aureus* im Bereich der Ellenbeugen (Testareale)

2.5.2 Ausschlusskriterien

Die Aufnahme in die Studie unterlag folgenden Ausschlusskriterien:

- Superinfiziertes, behandlungspflichtiges atopisches Ekzem
- Systemische Antibiotika- bzw. Steroidgabe innerhalb der letzten vier Wochen
- Topische Antibiotikatherapie innerhalb der letzten 14 Tage
- Topische Steroid- bzw. Antiseptikatherapie innerhalb der letzten sieben Tage
- Begleitende Antihistaminikaeinnahme

2.6 Behandlungsprotokoll

Bei der Erstvisite erfolgte im Anschluss an die mikrobielle Probenentnahme die Anpassung der Ellenbogenstulpen. Die rechte Ellenbeuge wurde mit der silberbeschichteten Textilie, die linke Ellenbeuge mit der Baumwolltextilie bedeckt. Die Stulpen mussten die Haut über das Gelenk hinaus ausreichend bedecken. Das Gewebe sollte auf der Haut sicher und eng anliegen. Die Patienten wurden angeleitet, die Stulpen über einen Zeitraum von sieben Tagen und Nächten - mit Ausnahme des Duschens und Badens sowie der Pflege - kontinuierlich zu tragen. Innerhalb dieser Zeit sollte die Textilie auch nicht gereinigt werden. Die gewohnte Hautpflege mit Basisexterna sowie individuelle Waschgewohnheiten wurden beibehalten. Andere Externa außer Basispflege waren nicht zugelassen. In der anschließenden Kontrollphase wurden die Stulpen nicht getragen und auch keine therapeutischen Interventionen entsprechend den Ausschlusskriterien durchgeführt.

2.7 Klinische Dokumentation

Die Dokumentation der klinisch-bakteriologischen Daten erfolgte unter Zuhilfenahme standardisierter Patientendokumentationsbögen.

2.7.1 Bewertung der klinischen Wirksamkeit

Primäres Zielkriterium war der Rückgang der *S.-aureus*-Besiedelung im Behandlungsareal, welcher anhand der bakteriellen Abspülmethode nach Williamson und Kligman evaluiert wurde (88).

2.7.1.1 Mikrobielle Besiedelung

Der kulturelle Nachweis der mikrobiellen Besiedelung erfolgte an korrespondierenden Hautarealen der linken und rechten Ellenbeuge an den Tagen 0, 2, 7 und 14. Das verwendete Elutionsmedium bestand aus 500ml einer phosphatgepufferten Kochsalzlösung vom Typ PBS-Dulbecco`s (Phosphate Buffered Saline; BioSource International Inc., USA) mit Zusatz von 750µl Tween 20 (Polyethylensorbitan Monooleate; Biomol GmbH, Hamburg).

Mittels eines Plexiglaszylinders mit einer Oberfläche von 6,158 cm² wurden 1000µl der 0,15%igen Waschlösung auf das Testareal aufgebracht. Nach sterilem Anrauen der Hautoberfläche erfolgte ein einminütiger Spülvorgang mittels steriler Glaspipette. Nach Aufnahme der Bakteriensuspension und Erstellung einer Verdünnungsreihe von 10⁻¹ bis 10⁻⁶ wurden 100µl jeder Konzentration auf zwei Blutagar-Platten (Columbia + 5% Hammelblut, BioMerieux, Frankreich) aufgebracht und bei 37°C 24 Stunden lang bebrütet.

Das Wachstum von *S. aureus* wurde anhand eines kombinierten Latex- und Erythrozyten-Agglutinationstests (Slidex™ Staph-Kit, BioMerieux, Frankreich) verifiziert. Im positiven Fall erfolgte der definitive Studieneinschluss. Die Quantifizierung der *S.-aureus*-Besiedelung erfolgte durch Auszählung der Kolonie-Bildenden-Einheiten (KBE) und Umrechnung auf KBE/cm².

2.7.1.2 AntibioGramme

Am Tag 2 wurden AntibioGramme für die isolierten *S.- aureus*-Stämme anhand der Agardiffusionsmethode erstellt. Mittels einer sterilen Impföse wurden identifizierte Kolonien mit 5 ml NaCl verdünnt und die Suspension auf jeweils zwei Agarplatten (Typ: Müller-Hinton, BioMerieux, Frankreich) aufgetragen. Nach Aufstempeln von Testplättchen für 14 Standardantibiotika (Oxoid GmbH, Wesel, Deutschland) erfolgte ein 24stündiges Bebrüten bei 37°C mit anschließendem Ausmessen der Hemmhofgrößen (Merkblatt „Beurteilung von Hemmhofgrößen im Agardiffusionsverfahren“, Oxoid GmbH, Deutschland).

Der Fall einer Patientin mit Verdacht auf oxacillinresistenten *S. aureus* wurde durch erneute Inokulation auf Müller-Hinton-Agar mit 4% NaCl+ Oxacillin und weiteres Bebrüten über 48 Stunden verifiziert.

2.7.1.3 Sekundäres Zielkriterium

Sekundäres Zielkriterium war die Verbesserung des klinischen Hautbefundes im Behandlungsareal, evaluiert anhand des lokalen SCORAD-Indexes (15).

2.7.1.3.1 Komponenten des lokalen SCORAD

Der lokale Schweregrad des Ekzems wurde durch Bewertung der folgenden sechs Parameter auf einer vierstufigen Skala von 0 bis 3 bestimmt (0 = fehlende, 1 = leichte, 2 = mäßige, 3 = starke Symptomausprägung). Die maximale Ausprägung entspricht 18 Punkten.

- Erythem
- Ödem / Papeln
- Nässen / Krusten
- Exkoration
- Lichenifikation
- Lokaler Juckreiz

2.8 Beschreibung der statistischen Methoden

Signifikant unterschiedliche Ausgangsbefunde in den Testarealen wurden vor der statistischen Auswertung ausgeschlossen. Es wurden zwei homogene, verbundene Stichproben verglichen. Die Daten der *S.-aureus*-Besiedelung und des lokalen SCORAD wurden deskriptiv und schließend ausgewertet. Das gewonnene Datenmaterial wurde durch Kennzahlen (Mittelwert, Median, Standardabweichung, Minimum und Maximum) für die statistische Auswertung zusammengefasst. Die Beurteilung der Antibiogramme erfolgte deskriptiv.

Da bei vorliegender kleiner Fallzahl keine Normalverteilung erwartet werden kann, und der Mittelwert Extremwerte und stärker abweichende Verläufe einzelner Probanden zu stark gewichtet, diente der Median als Maßzahl zur Beurteilung der gewonnenen Daten. Er teilt den Datensatz in zwei gleich große Teile. Die Ergebnisse wurden entsprechend als Kastendiagramme (Boxplots) grafisch dargestellt. Diese verdeutlichen Zentrum, Streuung (Boxenhöhe), Symmetrie und Schiefe der Messwerte. Die Box enthält die mittleren 50% der Werte (Interquartilsabstand

zwischen 25. und 75. Perzentile). Die Ausläufer reichen bis zu den Minima bzw. Maxima (maximal 1,5-fache Boxenlänge) und schließen die übrigen 50% der Werte ein.

Unter der Annahme einer unbekanntem Werteverteilung wurde der Wilcoxon-Test als nicht parametrischer Test für verbundene Stichproben angewendet. Es wurde ein Rückgang der mikrobiellen Besiedelung und des lokalen SCORAD unter der Behandlung mit der silberbeschichteten Textilie erwartet und die Irrtumswahrscheinlichkeit mit $\alpha = 0,05$ festgelegt. Bei Erreichen dieses Grenzwertes wurde die Nullhypothese verworfen (H_0 = Gleichheit beider Behandlungsmodalitäten) und das Ergebnis unter Vorbehalt der Irrtumswahrscheinlichkeit α für den Fehler erster Art (H_0 trifft für die Grundgesamtheit zu, wird aber aufgrund der Stichprobe verworfen) als statistisch signifikant bezeichnet. Es wurden drei Signifikanzniveaus festgelegt: $\alpha = 0,05$; 0,01 und 0,001. Bei Erreichen der Überschreitungswahrscheinlichkeit (p-Wert) wurde das Ergebnis entsprechend als „schwach signifikant“, „signifikant“ bzw. „hochsignifikant“ bezeichnet und mit *, ** bzw. *** grafisch dargestellt.

Bei der statistischen Auswertung wurden zuerst die Veränderungen der Zielkriterien im zeitlichen Verlauf gegenüber dem Ausgangsbefund innerhalb der Behandlungsarme an den Tagen 2, 7 und 14 beurteilt.

Anschließend erfolgte der Vergleich der Zielkriterien zwischen den Behandlungsarmen an den Tagen 0, 2, 7 und 14.

Zuletzt wurde der quantitative Wirksamkeitsunterschied der beiden Behandlungsmodalitäten an den Tagen 2, 7 und 14 verglichen, indem eine Gegenüberstellung der zu diesem Zeitpunkt erzielten Keim- bzw. SCORAD-Differenzen zu Tag 0 erfolgte.

Abschließend wurde die Korrelation der *S.-aureus*-Dichte mit dem lokalen SCORAD anhand des Spearmanschen Korrelationskoeffizienten (r_s) beurteilt (33).

3 Ergebnisse

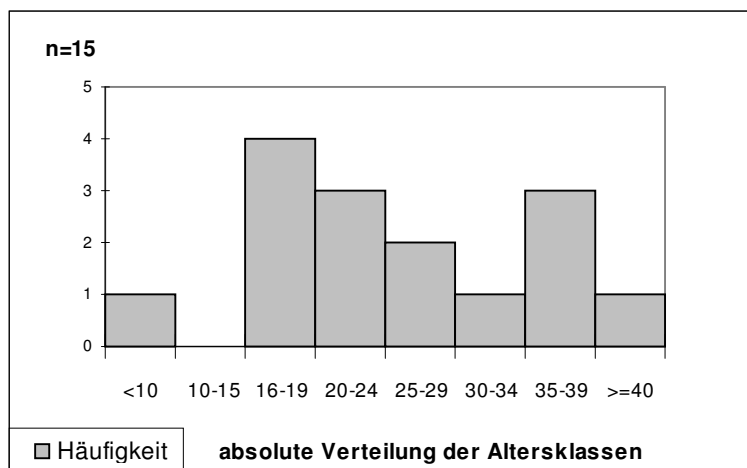
3.1 Patienten

In die klinische Prüfung wurden initial 17 Patientinnen mit atopischem Ekzem aufgenommen. Es handelte sich dabei um 16 Kaukasier und eine Kaukasier-Asiatin. Eine Probandin konnte aufgrund fehlenden kulturellen Nachweises von *S. aureus* die Studie nicht fortführen. Eine weitere Patientin musste die Studie am Tag 2 aufgrund eines akuten Eczema herpeticatum abbrechen. Insgesamt konnte damit bei 16 von 17 Probandinnen (94%) *S. aureus* isoliert werden. Fünfzehn in die Studie aufgenommene Patientinnen schlossen diese nach 14 Tagen ordnungsgemäß ab. Bei allen Patientinnen lagen zu Beginn leicht bis stark ekzematöse Läsionen im Bereich der Behandlungsareale (Ellenbeugen) vor.

3.1.1 Alter und Geschlecht der Patienten

Das mittlere Alter der Patientinnen lag bei 25,5 Jahren mit einer Spannweite von 4 bis 56 Jahren. 59,9% des Patientenkollektivs gehörte zur Gruppe junger Erwachsener (16-29 Jahre). 33,2% der Patientinnen waren über 30 Jahre alt, 6,6% waren jünger als zehn Jahre. Die Probandinnen wurden in der Sprechstunde der Frauenambulanz der Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie am Biederstein der Technischen Universität München rekrutiert.

Abb. 1: Graphische Darstellung zur Altersverteilung des Patientenkollektivs



3.1.2 Begleiterkrankungen

Bei neun Patientinnen (60%) bestand eine positive Familienanamnese für atopische Erkrankungen. In der Eigenanamnese wurden respiratorische Begleiterkrankungen (Rhinoconjunctivitis allergica (RC) und Asthma bronchiale (AB)) für insgesamt 12 Patientinnen (79,8%) verzeichnet (Tab. 4):

Tab. 4: Assoziation mit respiratorischen Begleiterkrankungen

Begleiterkrankung	Häufigkeit (rel./ abs.) n = 15
RCA	66,6% (10)
AB	6,6% (1)
RCA +AB	6,6% (1)
resp. Symptome gesamt	79,8% (12)

3.2 S.-aureus-Dichte

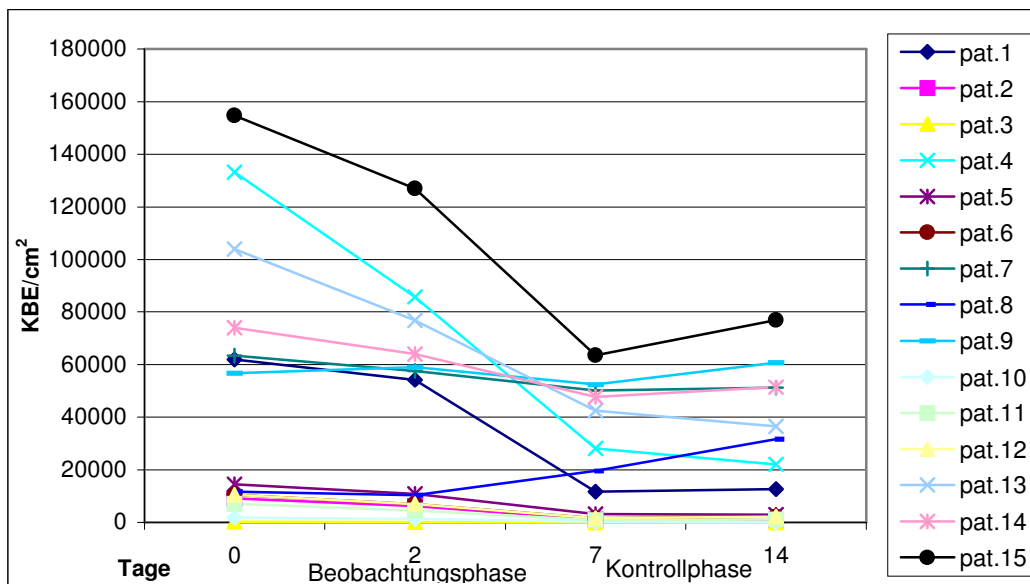
3.2.1 Zeitlicher Verlauf der S.-aureus-Besiedelung

Tab. 5: S.-aureus-Besiedelung beider Behandlungsarme an den Tagen 0, 2, 7 und 14

Silbertextilie (rechts)	Tag 0	Tag 2	Tag 7	Tag 14
Mittelwert	47604	38413	21659	23537
Median	14421	11397	11692	12613
Standardabweichung	50553	39255	23370	26131
Minimum	182	105	0,00	0,00
Maximum	154799	126997	63498	76934
Baumwolltextilie (links)	Tag 0	Tag 2	Tag 7	Tag 14
Mittelwert	49650	43517	55133	50374
Median	40546	41056	43995	39275
Standardabweichung	59981	41717	59219	47215
Minimum	135	267	194	103
Maximum	148563	135987	220550	134784

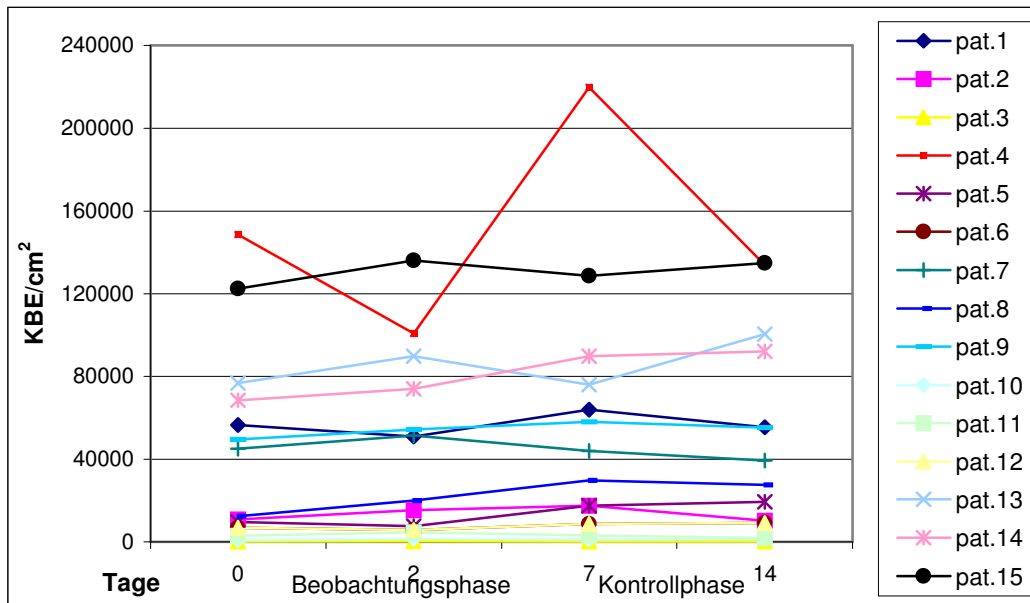
An Tag 0 bestand eine breite, beidseits relativ symmetrische Streuung der Keimzahlen. Die Bakteriendichte lag zwischen $1,8 \times 10^2$ und $1,5 \times 10^5$ KBE/cm² rechts, und $1,3 \times 10^2$ und $1,48 \times 10^5$ KBE/cm² links. Die mediane *S.-aureus*-Dichte betrug rechtsseitig $1,4 \times 10^4$ KBE/cm² und linksseitig 4×10^4 KBE/cm² (Tab. 5). Es bestand kein statistisch relevanter Unterschied der Ausgangsbefunde ($p = 0,100$; Tab. 7). Im Studienverlauf nahm die Streuung in hohen Keimzahlbereichen unter Behandlung mit der Silbertextilie im Vergleich zur Baumwolltextilie ab (Minima bzw. Maxima beider Ellenbeugen; Tab. 5).

Abb. 2: Verlauf der *S.-aureus*-Besiedelung aller Patientinnen (n=15) unter der silberbeschichteten Textilie



An den Tagen 2, 7 und 14 bestand im Vergleich zu Tag 0 (jeweils $**p < 0,01$; Tab 6) für alle Patientinnen im Durchschnitt eine signifikante Reduktion der Keimzahlen. Am Tag 2 (Ausnahme: Pat. 9) und am Tag 7 (Ausnahme: Pat. 8) zeigten 14 Patientinnen (93,3%) niedrigere Keimzahlen als am Tag 0 (Tab. 18). In der Kontrollphase kam es bei acht Patientinnen (53,3%; Pat. 1, 7-9, 11, 12, 14, 15) zu einem Keimzahlanstieg, bei sechs Patientinnen (40%; Pat. 2, 4-6, 10, 13) zu einer Abnahme. Bei Patientin 3 verblieben die Werte unterhalb der Nachweisgrenze (Tab. 18). Die steilste Keimzahlreduktion erfolgte zwischen Tag 2 (-20,2%) und Tag 7 (-60,9%) und betrug am Tag 14 -60,6% (Abb. 6; Tab. 9).

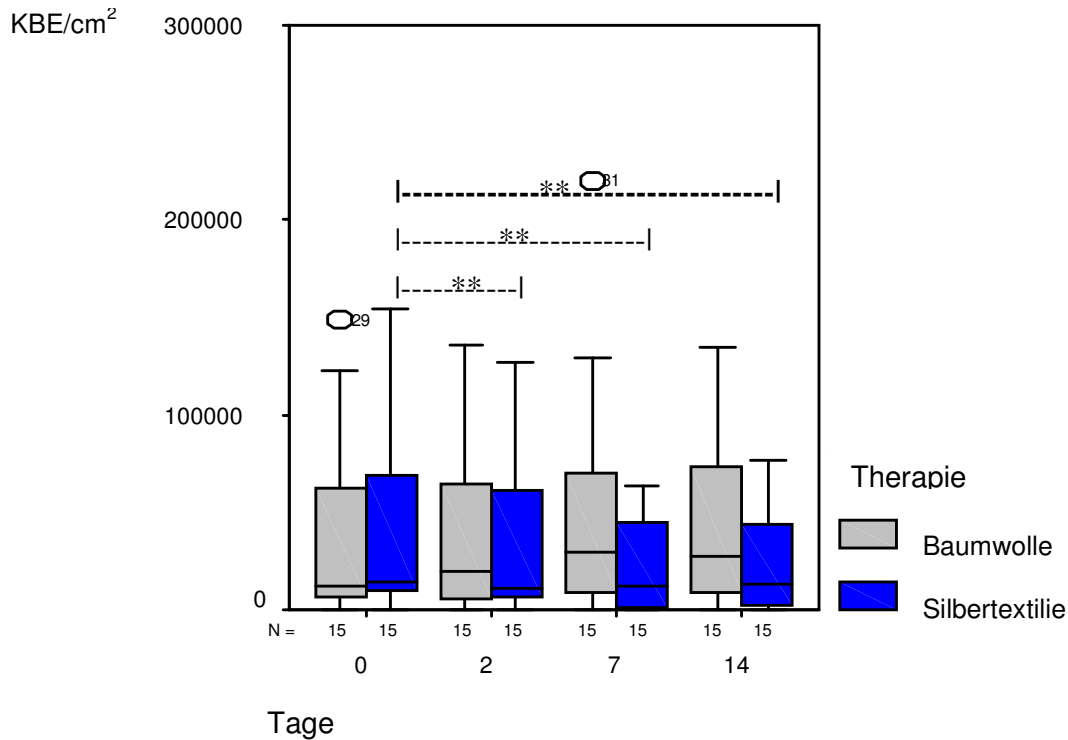
Abb. 3: Verlauf der *S.-aureus*-Besiedelung aller Patientinnen (n=15) unter der Baumwolltextilie



Bis zum Tag 7 stieg die Bakterienzahl im Durchschnitt bei allen Patientinnen signifikant an ($p = 0,004$; Tab. 6). Bei 11 Patientinnen (73,3%; Pat. 2, 3, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 13-15) lagen am Tag 2, bei 13 Patientinnen (86,6%; Pat. 1-6, 8-12, 14, 15) am Tag 7 die Keimzahlen höher als zu Beginn (Tab. 18). In der Kontrollphase nahm bei sieben Patientinnen (53,3%; Pat. 5, 6, 10, 12-15) die Keimdichte zu, bei acht Patientinnen (53,3%; Pat. 1-4, 7-9, 11) ab (Tab 18). Die Veränderung der Keimzahl betrug im Median +7,6% am Tag 2, +15,8% am Tag 7 und +5,6% am Tag 14 (Abb. 6; Tab. 9).

3.2.2 *S.-aureus*-Besiedelung im Studienverlauf im Vergleich zu Studienbeginn innerhalb der Behandlungsarme

Abb. 4: *S.-aureus*-Besiedelung an den Tagen 2, 7 und 14 im Vergleich mit dem Ausgangsbefund innerhalb der Behandlungsarme



Unter der Silbertextilie wurde an den Tagen 2, 7 und 14 im Vergleich mit Tag 0 eine signifikante Keimreduktion verzeichnet (** $p < 0,01$; Tab. 6).

Auf der Baumwollseite bestand am Tag 2 keine signifikante Veränderung der Keimzahlen ($p = 0,156$), bis zum Tag 7 nahm die Bakteriendichte signifikant zu ($p = 0,004$). Die Keimdichte am Tag 0 und 14 zeigte keinen signifikanten Unterschied ($p = 0,112$; Tab. 6).

Extremwerte unter der Baumwolltextilie (Tab. 18) fanden sich bei Pat. 4 am Tag 0 und am Tag 7 ($O/29=1,48 \times 10^5$ KBE/cm² und $O/31=2,2 \times 10^5$ KBE/cm²; rote Kurve, Abb. 3). Abb. 4 zeigt die für kleine Fallzahlen typische Abweichung von der Normalverteilung (Schiefe). Der Median liegt nicht in der Boxenmitte, sondern darunter. Dies zeigt das überproportional häufige Vorkommen hoher Werte im Patientenkollektiv im Vergleich zu einer Normalverteilung.

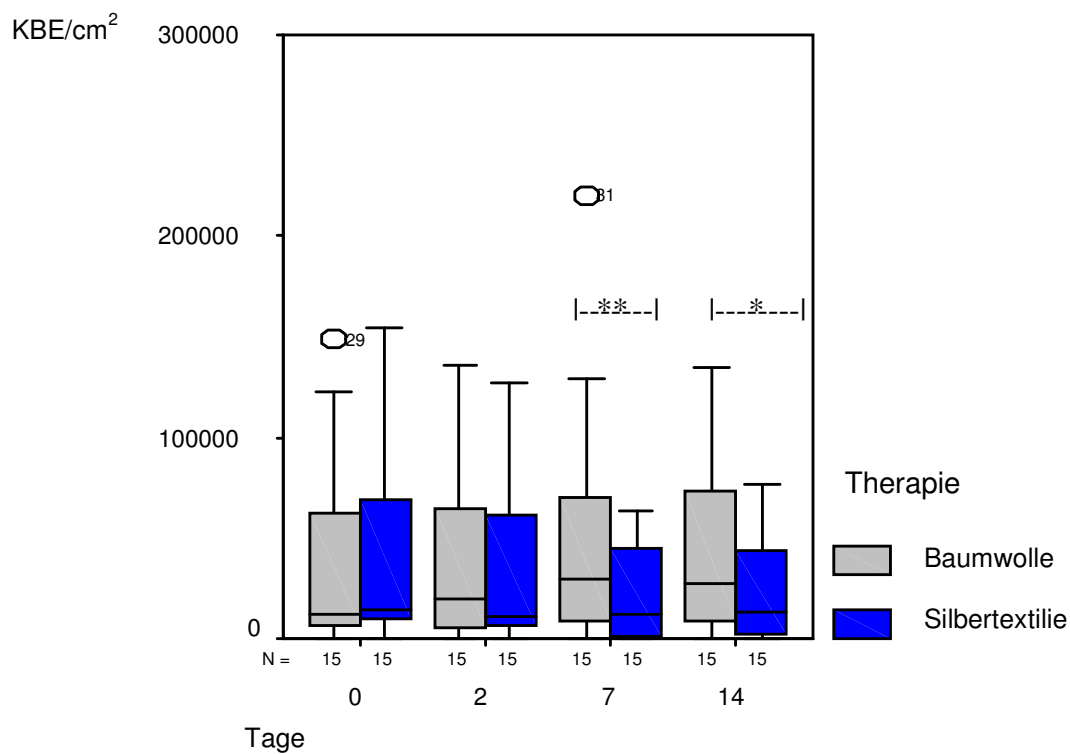
Tab. 6: Signifikanzwerte der *S.-aureus*-Besiedelung an den Tagen 2, 7 und 14 im Vergleich mit dem Ausgangsbefund innerhalb der Behandlungsarme

Wilcoxon-Test	Silbertext. Tag 2 zu Tag 0	Silbertext. Tag 7 zu Tag 0	Silbertext. Tag 14 zu Tag 0	Baumwolle Tag 2 zu Tag 0	Baumwolle Tag 7 zu Tag 0	Baumwolle Tag 14 zu Tag 0
Z-Wert ^(c)	-3,124 ^a	-3,124 ^a	-2,669 ^a	-1,420 ^b	-2,897 ^b	-1,590 ^b
Signifikanzwert (p-Wert)	0,002 ^{**}	0,002 ^{**}	0,008 ^{**}	0,156	0,004 ^{**}	0,112

Legende: a: basiert auf positiven Rängen; b: basiert auf negativen Rängen; c: Wilcoxon-Test;

3.2.3 Vergleich der *S.-aureus*-Besiedelung zwischen den Behandlungsarmen im Studienverlauf

Abb. 5: Vergleich der *S.-aureus*-Besiedelung zwischen den Behandlungsarmen an den Tagen 0, 2, 7 und 14



Bis zum Tag 2 fanden sich keine meßbaren Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Am Tag 7 lagen unter der Silbertextilie die Keimzahlen signifikant niedriger als unter der Baumwolltextilie (**p < 0,01; Tab. 7). Am Tag 14 bestand ein schwach signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen (*p < 0,05; Tab. 7). Unter der Behandlung mit der Silbertextilie wurde ein stetiger Rückgang der Streuung (Boxenhöhe) sowie der Bakterienzahlen insgesamt (sinkender Median) beobachtet (Abb. 5). Extremwerte unter der Baumwolltextilie (Tab. 18) fanden sich bei Pat. 4 am Tag 0 und am Tag 7 (O/29=1,48 x 10⁵ KBE/cm²; O/31=2,2 x 10⁵ KBE/cm²; 9.2; rote Kurve Abb. 3).

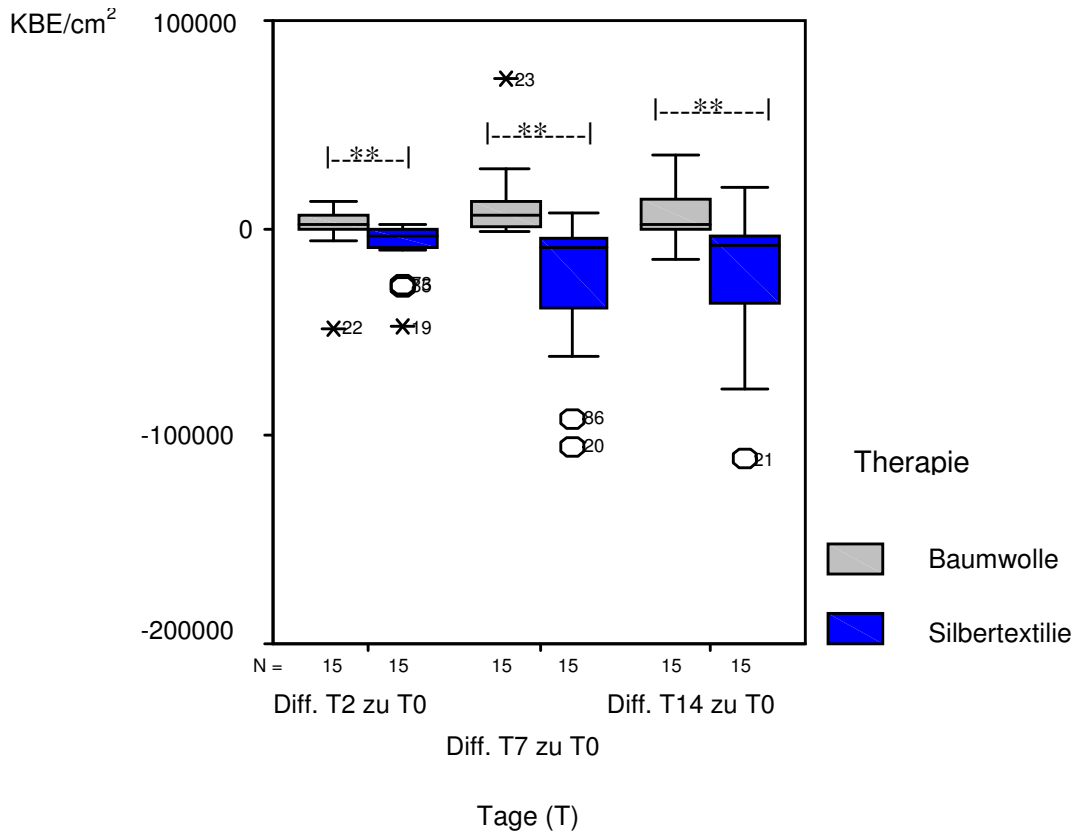
Tab. 7: Signifikanzwerte für den Vergleich der *S.-aureus*-Besiedelung zwischen den Behandlungsarmen an den Tagen 0, 2, 7 und 14

Wilcoxon-Test	Silber- / Baum- wolltextilie Tag 0	Silber- / Baum- wolltextilie Tag 2	Silber- / Baum- wolltextilie Tag 7	Silber- / Baum- wolltextilie Tag 14
Z-Wert ^(c)	-1,647 ^a	-1,704 ^b	-3,124 ^b	-2,442 ^b
Signifikanz (p-Wert)	0,100	0,088	0,002 ^{**}	0,015 [*]

Legende: a: basiert auf positiven Rängen; b: basiert auf negativen Rängen; c: Wilcoxon-Test;

3.2.4 Vergleich der Keimzahl-Differenzen im Studienverlauf zwischen den Behandlungsarmen

Abb. 6: Vergleich der Keimzahl-Differenzen zwischen den Behandlungsarmen



Zu allen Zeitpunkten war unter der Silbertextilie die *S.-aureus*-Reduktion signifikant höher als unter der Baumwolltextilie (jeweils $**p < 0,01$; Tab. 8).

Extremwerte unter der Baumwolltextilie (Tab. 18) fanden sich bei Pat. 4 am Tag 2 ($x/22 = -5 \times 10^4$ KBE/cm²) und am Tag 7 ($x/23 = +7,1 \times 10^4$ KBE/cm²). Unter der Silbertextilie zeigten sich Extremwerte bei Pat. 4 am Tag 2 ($x/19 = -4,7 \times 10^4$ KBE/cm²), am Tag 7 ($O/20 = -1,05 \times 10^5$ KBE/cm²) und am Tag 14 ($O/21 = -1,1 \times 10^5$ KBE/cm²), bei Pat. 13 am Tag 2 ($O/38 = -2,7 \times 10^4$ KBE/cm²) sowie bei Pat. 15 am Tag 7 ($O/86 = -9,1 \times 10^4$ KBE/cm²).

Tab. 8: Signifikanzwerte für den Vergleich der Keimzahl-Differenzen

Wilcoxon-Test	Bakteriendifferenz Tag 2 zu Tag 0 Silber/ Baumwolle	Bakteriendifferenz Tag 7 zu Tag 0 Silber/ Baumwolle	Bakteriendifferenz Tag 14 zu Tag 0 Silber/ Baumwolle
Z-Wert ^(c)	-3,294 ^a	-3,408 ^a	-3,181 ^a
Signifikanz (p-Wert)	0,001 ^{**}	0,001 ^{**}	0,001 ^{**}

Legende: a: basiert auf positiven Rängen; c: Wilcoxon-Test;

Durch paarweises Gegenüberstellen der medianen Keimzahldifferenz an den Tagen 2, 7 und 14 zur medianen Bakteriendichte von Tag 0 (Tab. 5) wurde die antimikrobielle Wirksamkeit beider Behandlungsmodalitäten im Studienverlauf verglichen. Unter der Behandlung mit der versilberten Textilie bestand eine mit der Tragedauer zunehmende (Abb. 6), zu allen Messzeitpunkten signifikant größere (Tab. 8) Keimzahlreduktion als unter der Baumwolltextilie. Tabelle 9 zeigt eine Übersicht hierzu ermittelter Daten (Rohdaten Tab. 18).

Tab. 9: Keimzunahme, Keimabnahme und mediane Differenz zu Tag 0

Silbertextilie	Keimabnahme	Keimzunahme	mediane Differenz zu Tag 0
Tag 0 bis Tag 2	93,3% (14) ¹	6,6% (1) ²	-20,2% (-2,91 x 10 ³ KBE/cm ²)
Tag 0 bis Tag 7	93,3% (14) ³	6,6% (1) ⁴	-60,9% (-8,79 x 10 ³ KBE/cm ²)
Tag 0 bis Tag 14	86,6% (13) ⁵	13,3% (2) ⁶	-60,6% (- 8,75 x 10 ⁴ KBE/cm ²)
Baumwolltextilie	Keimabnahme	Keimzunahme	mediane Differenz zu Tag 0
Tag 0 bis Tag 2	26,6% (4) ⁷	73,3% (11) ⁸	+7,6% (+3,08 x 10 ³ KBE/cm ²)
Tag 0 bis Tag 7	13,3% (2) ⁹	86,6% (13) ¹⁰	+15,8% (+6,43 x 10 ³ KBE/cm ²)
Tag 0 bis Tag 14	40% (6) ¹¹	60% (9) ¹²	+5,6% (+2,3 x 10 ³ KBE/cm ²)

relative und absolute (in Klammern) Werte; n = 15 (Tab. 18)

¹: Pat. 1-8, 10-15; ²: Pat. 9; ³: Pat. 1-7, 9-15; ⁴: Pat. 8 ; ⁵: Pat. 1-7, 10-15; ⁶: Pat. 8+9

⁷: Pat. 1, 4, 5, 12; ⁸: Pat. 2, 3, 6-11, 13-15; ⁹: Pat. 7+13; ¹⁰: Pat. 1-6, 8-12, 14, 15

¹¹: Pat. 1-4, 7, 11; ¹²: Pat. 5, 6, 8-10, 12-15 ;

3.3 Klinische Wirksamkeit

Eine Übersicht der Ergebnisse ist in Tab. 10 sowie Abb. 7 (Silbertextilie) und 8 (Baumwolltextilie) enthalten.

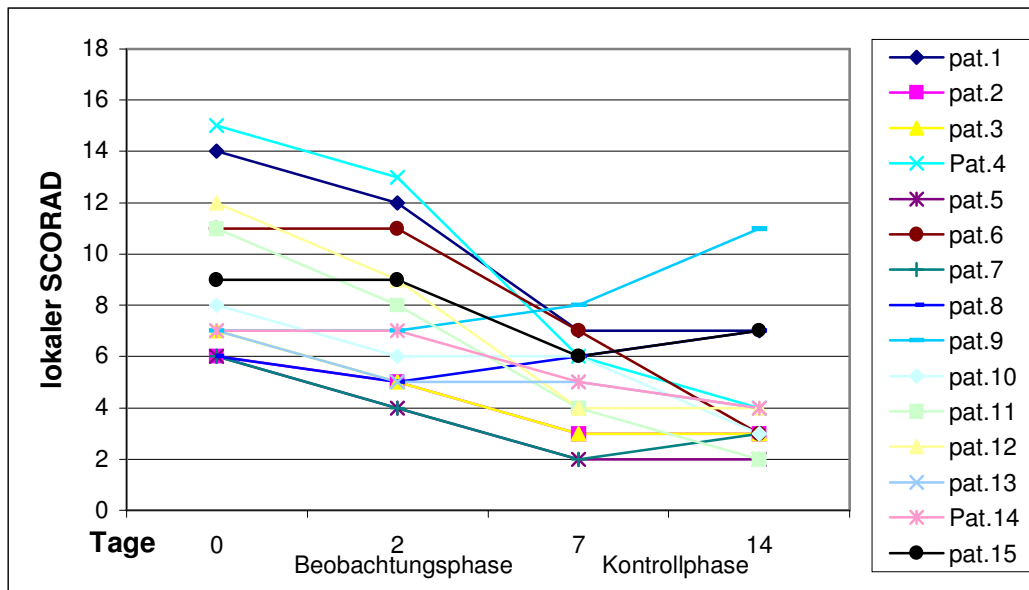
3.3.1 Lokaler SCORAD

Tab. 10: Lokaler SCORAD beider Behandlungsarme an den Tagen 0, 2, 7 und 14

Silbertextilie (rechts)	Tag 0	Tag 2	Tag 7	Tag14
Mittelwert	8,8	7,33	4,93	4,46
Median	7	7	5	4
Standardabweichung	3,05	2,91	1,86	2,47
Minimum	6	4	2	2
Maximum	15	13	8	11
Baumwolltextilie (links)	Tag 0	Tag 2	Tag 7	Tag 14
Mittelwert	8,2	8,33	8,3	8,4
Median	8	7	9	9
Standardabweichung	3,02	2,99	2,79	2,74
Minimum	5	5	4	4
Maximum	15	14	13	12

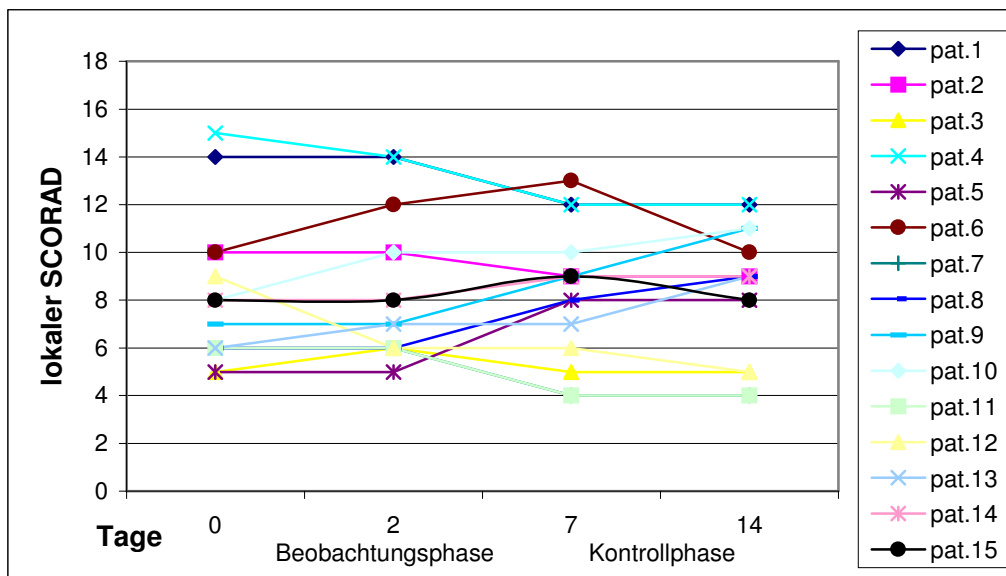
Der lokale SCORAD zeigte im Durchschnitt bei allen Patientinnen zu Studienbeginn eine beidseits breite, relativ symmetrische Streuung. Sie betrug rechtsseitig 6 bis 15 Punkte, linksseitig 5 bis 15 Punkte. Der mediane SCORAD rechtsseitig lag bei sieben, linksseitig bei acht Punkten. Es bestand kein statistisch relevanter Unterschied der Ausgangsbefunde ($p = 0,165$; Tab. 12). Während der Behandlungsphase ging die Streuung der hohen SCORAD-Werte unter der Silbertextilie stärker zurück als unter der Baumwolltextilie (Minima und Maxima Tab. 10).

Abb. 7: Verlauf des lokalen SCORAD aller Patientinnen (n=15) unter der silberbeschichteten Textilie



Am Tag 2 ($p = 0,003$), Tag 7 ($p = 0,001$) und Tag 14 ($p = 0,004$) lag im Durchschnitt bei allen Patientinnen der lokale SCORAD signifikant niedriger als am Tag 0 (Abb. 9; Tab.11). 11 Patientinnen (73,3%; 1-5, 7, 8, 10-13) zeigten am Tag 2, 13 Patientinnen (86,6%; Pat. 1-7 und 10-15) am Tag 7 und am Tag 14 einen verbesserten Hautbefund im Vergleich zu Tag 0 (Tab. 19). In der Kontrollphase verbesserte sich bei sechs Patientinnen (40%; Pat. 4, 6, 10, 11, 13, 14) der lokale SCORAD, bei vier Patientinnen nahm er zu (26,6%; Pat. 7-9, 15) und bei fünf Patientinnen (33,3%; Pat. 1-3, 5, 12) blieb er stabil reduziert (Tab. 19). Die mediane SCORAD-Reduktion betrug -28,5% am Tag 2 und -57,1% an den Tagen 7 und 14 (Abb.11; Tab. 14).

Abb. 8: Verlauf des lokalen SCORAD aller Patientinnen (n=15) unter der Baumwolltextilie

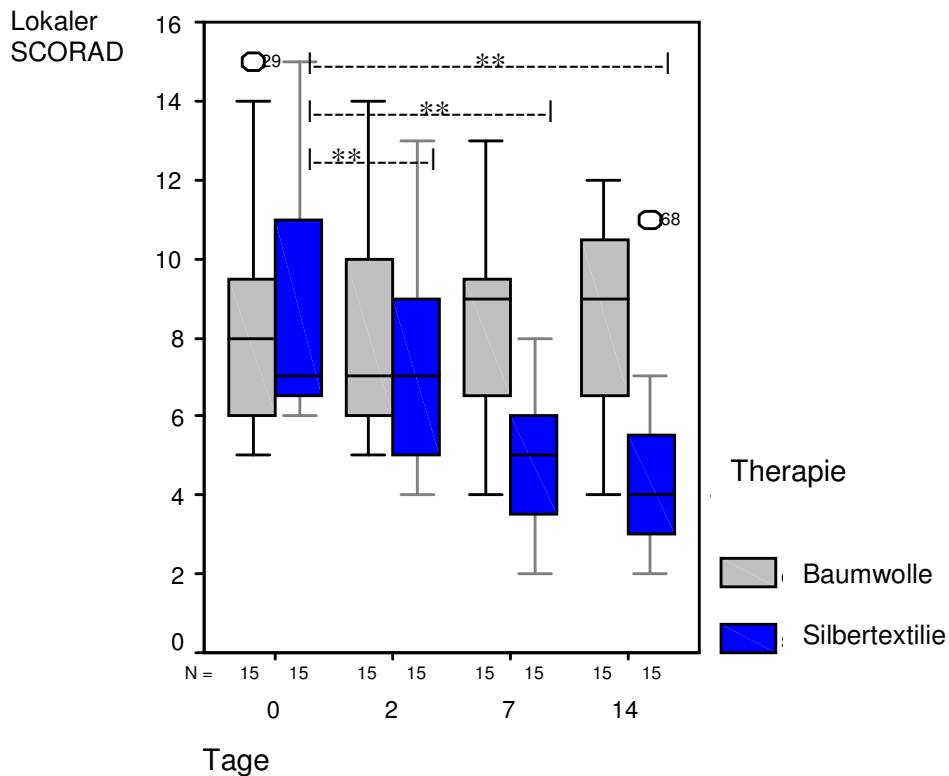


Die Analyse der SCORAD-Kurven ergab weder in der Beobachtungs- (Tag 0 bis 7) noch in der Kontrollphase (Tag 7 bis 14) einen eindeutigen Trend ($p > 0,05$, Abb. 9; Tab. 11).

Bis zum Tag 7 hatte sich bei sechs Patientinnen (40%; Pat. 1, 2, 4, 7, 11, 12) der lokale SCORAD verbessert und bei acht Patientinnen verschlechtert (53,3%; Pat. 5, 6, 8-10, 13-15). Bei Patientin 3 blieb der lokale SCORAD stabil (Tab. 19). In der Kontrollphase zeigten vier Patientinnen eine Verschlechterung (26,6%; Pat. 8-10, 13) und drei Patientinnen (20%; Pat. 6, 12 und 15) eine Verbesserung des lokalen SCORAD. Bei acht Patientinnen blieben die Werte stabil (53,3%; Pat. 1-5, 7, 11, 14; Tab. 19). Die mediane SCORAD-Veränderung im Vergleich zu Tag 0 betrug +/-0% am Tag 2, +12,5% am Tag 7 und +/-0% am Tag 14 (Abb.11; Tab. 14).

3.3.2 Lokaler SCORAD im Studienverlauf im Vergleich zu Studienbeginn innerhalb der Behandlungsarme

Abb. 9: Lokaler SCORAD an den Tagen 2, 7 und 14 im Vergleich mit dem Ausgangsbefund innerhalb der Behandlungsarme



Unter der Silbertextilie bestand zu allen Zeitpunkten (Tage 2, 7 und 14) eine signifikante SCORAD-Reduktion im Vergleich zu Tag 0 (**p < 0,01; Tab. 11). Unter der Baumwolltextilie wurde keine signifikante Veränderung verzeichnet (p > 0,05; Tab. 11). Extremwerte fanden sich unter der Baumwolltextilie (Tab. 19) bei Pat. 4 am Tag 0 (O/29 = 15 Punkte), unter der Silbertextilie bei Pat. 9 am Tag 14 (O/68 = 11 Punkte).

Bis zum Tag 2 fanden sich keine meßbaren Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Unter der Silbertextilie bestand am Tag 7 und am Tag 14 ein signifikant niedrigerer lokaler SCORAD im Vergleich mit der Baumwolltextilie (jeweils $**p < 0,01$; Tab. 12). Extremwerte fanden sich unter der Baumwolltextilie (Tab. 19) bei Pat. 4 am Tag 0 (O/29 = 15 Punkte), unter der Silbertextilie bei Pat. 9 am Tag 14 (O/68 = 11 Punkte). In Abb. 10 ist unter der Behandlung mit der Silbertextilie ein kontinuierlicher Rückgang der Streuung (Boxenlänge) und des lokalen SCORAD (sinkender Median) zu erkennen.

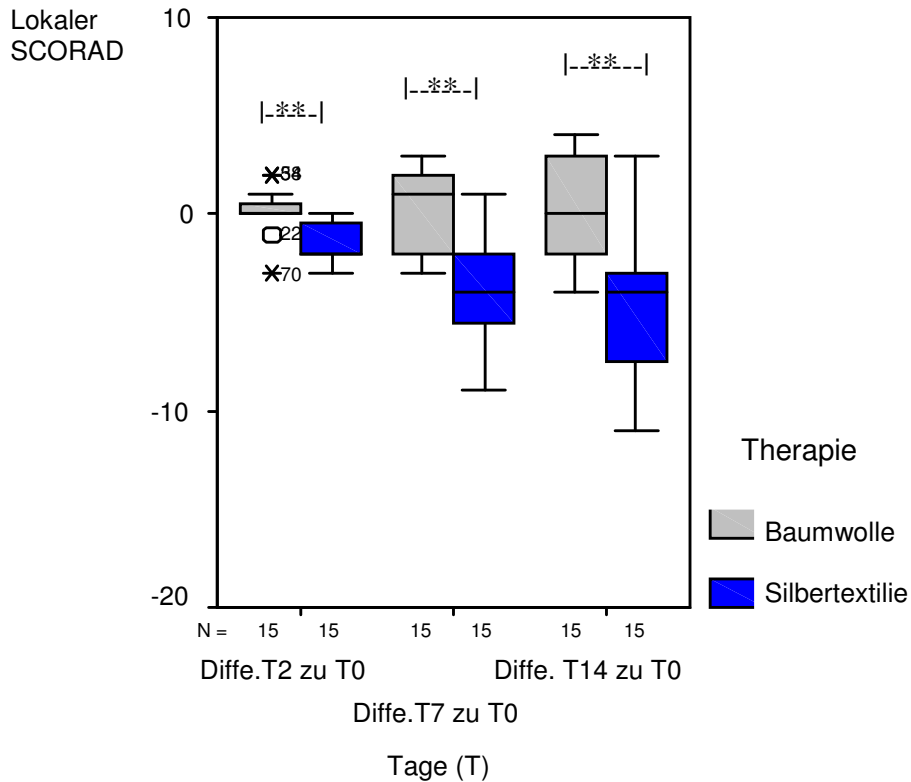
Tab. 12: Signifikanzwerte für den Vergleich des lokalen SCORAD zwischen den Behandlungsarmen an den Tagen 0, 2, 7 und 14

Wilcoxon-Test	Silber- / Baum- wolltextilie Tag 0	Silber- / Baum- wolltextilie Tag 2	Silber- / Baum- wolltextilie Tag 7	Silber- / Baum- wolltextilie Tag 14
Z-Wert ^(c)	-1,387 ^a	-1,723 ^b	-3,321 ^b	-3,307 ^b
Signifikanz (p-Wert)	0,165	0,085	0,001 ^{**}	0,001 ^{**}

Legende: a: basiert auf positiven Rängen; b: basiert auf negativen Rängen; c: Wilcoxon-Test

3.3.4 Vergleich der SCORAD-Differenzen im Studienverlauf zwischen den Behandlungsarmen

Abb. 11: Vergleich der SCORAD-Differenzen zwischen den Behandlungsarmen



Unter der Silbertextilie war zu jedem Zeitpunkt die SCORAD-Differenz zu Tag 0 signifikant größer als unter der Baumwolltextilie (jeweils $**p < 0,01$; Tab. 13). Extremwerte unter der Baumwolltextilie (Tab. 19) fanden sich am Tag 2 bei Pat. 6 ($x/38 = +2$ Punkte), bei Pat. 4 ($O/22 = -1$ Punkt) und bei Pat. 12 ($x/70 = -3$ Punkte).

Tab. 13: Signifikanzwerte für den Vergleich der SCORAD-Differenzen

Wilcoxon-Test	SCORAD-Differenz Tag 2 zu Tag 0 Silber/ Baumwolle	SCORAD-Differenz Tag 7 zu Tag 0 Silber/ Baumwolle	SCORAD-Differenz Tag 14 zu Tag 0 Silber/ Baumwolle
Z-Wert ^(c)	-2,961 ^a	-3,417 ^a	-3,306 ^a
Signifikanz (p-Wert)	0,003 ^(**)	0,001 ^(**)	0,001 ^(**)

Legende: a: basiert auf positiven Rängen; c: Wilcoxon-Test;

Durch paarweises Gegenüberstellen der medianen SCORAD-Differenz an den Tagen 2, 7 und 14 zum medianen lokalen SCORAD von Tag 0 (Tab. 13), wurden die protektiven Eigenschaften beider Behandlungsmodalitäten im Studienverlauf verglichen. Unter der Behandlung mit der versilberten Textilie bestand eine mit der Tragedauer zunehmende (Abb.11) und zu allen Messzeitpunkten signifikant größere (Tab. 13) SCORAD-Reduktion als unter der Baumwolltextilie. Tabelle 14 zeigt eine Übersicht hierzu ermittelter Daten (Rohdaten Tab. 19).

Tab. 14: SCORAD-Zunahme, SCORAD-Abnahme und mediane Differenz zu Tag 0

Silbertextilie	SCORAD- Abnahme	SCORAD- Zunahme	SCORAD stabil	mediane Differenz zu Tag 0
Tag 0 bis Tag 2	73,3% (11) ¹	-	26,6% (4) ²	-28,5% (-2)
Tag 0 bis Tag 7	86,6% (13) ³	6,6% (1) ⁴	6,6% (1) ⁵	-57,1% (-4)
Tag 0 bis Tag 14	86,6% (13) ⁶	13,3% (2) ⁷	-	-57,1% (-4)
Baumwolltextilie	SCORAD- Abnahme	SCORAD- Zunahme	SCORAD stabil	mediane Differenz zu Tag 0
Tag 0 bis Tag 2	13,3% (2) ⁸	26,6% (4) ⁹	60% (9) ¹⁰	+/- 0% (0)
Tag 0 bis Tag 7	40% (6) ¹¹	53,3% (8) ¹²	6,6% (1) ¹³	+12,5% (+1)
Tag 0 bis Tag 14	40% (6) ¹⁴	40% (6) ¹⁵	20% (3) ¹⁶	+/- 0% (0)

relative und absolute (in Klammern) Werte; n = 15 (Tab. 19)

¹: Pat. 1-5, 7, 8, 10-13 ; ²: Pat. 6, 9, 14, 15 ; ³: Pat. 1-7, 10-15 ; ⁴: Pat. 9 ; ⁵: Pat. 8 ;

⁶: Pat. 1-7, 10-15 ; ⁷: Pat. 8, 9 ; ⁸: Pat. 4, 12 ; ⁹: Pat. 3, 6, 10, 13 ;

¹⁰: Pat. 1, 2, 5, 7-9, 11, 14, 15 ; ¹¹: Pat. 1, 2, 4, 7, 11, 12 ; ¹²: Pat. 5, 6, 8-10, 13-15 ;

¹³: Pat. 3 ; ¹⁴: Pat. 1, 2, 4, 7, 11, 12 ; ¹⁵: Pat. 5, 8-10, 13, 14 ; ¹⁶: Pat. 3, 6, 15 ;

3.4 Antibiogramme

Gegenüber 14 Standardantibiotika wurde für jeden *S.-aureus*-Stamm am Tag 2 das individuelle Resistenzprofil ermittelt.

Tab.15: Ergebnisübersicht der Antibiogramme

Antibiotikum	Patienten														
	1*	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
Ampicillin	R	R	E	E	R	R	R	R	R	R	E	R	R	R	E
Ceftriaxon	R	E	I	E	E	E	E	I	E	E	I	I	I	I	E
Cefotiam	R	E	I	E	E	E	E	E	E	E	E	I	E	I	E
Cefuroxim	R	E	I	I	E	E	E	E	E	E	E	I	E	I	E
Ciprofloxacin	R	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	I	E	E
Doxycyclin	E	E	E	R	E	E	E	R	E	E	R	E	R	E	E
Fusidinsäure	R	R	E	I	E	E	R	R	I	I	E	E	R	E	E
Mupirocin	I	E	E	E	E	I	E	I	E	E	E	E	E	E	E
Penicillin G	R	R	E	E	R	R	R	R	R	R	E	R	R	R	E
Oxacillin	R	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	I	E	E	E
Gentamycin	E	E	E	E	E	R	E	E	E	E	R	E	E	E	E
Erythromycin	R	R	E	E	I	R	R	R	R	R	E	E	I	I	E
Clindamycin	R	E	E	E	E	R	E	I	E	E	I	E	E	R	E
Cotrimoxazol	I	R	E	R	E	I	R	R	R	R	E	E	E	E	E

Legende: E=empfindlich, R=resistent, I=Intermediär; 1*: Pat. 1: Oxacillin-resistenter *S. aureus*-Stamm (ORSA)

Tab. 16: Übersicht der Antibiotika-Empfindlichkeit

Antibiotikum	resistent	intermediär	empfindlich
Ampicillin	73,3% (11)	-	26,6% (4)
Ceftriaxon	6,6% (1)	40% (6)	53,3% (8)
Cefotiam	6,6% (1)	20% (3)	73,3% (11)
Cefuroxim	6,6% (1)	26,6% (4)	66,6% (10)
Ciprofloxacin	6,6% (1)	6,6% (1)	86,6% (13)
Doxycyclin	26,6% (4)	-	73,3% (11)
Fusidinsäure	20% (3)	6,6% (1)	73,3% (11)
Mupirocin	-	20% (3)	80% (12)
Penicillin G	73,3% (11)	-	26,6% (4)
Oxacillin	6,6% (1)	6,6% (1)	86,6% (13)
Gentamycin	13,3% (2)	-	86,6% (13)
Erythromycin	46,6%(7)	20% (3)	33,3% (5)
Clindamycin	6,6% (1)	13,3% (2)	80% (12)
Cotrimoxazol	40% (6)	13,3% (2)	46,6% (7)

Legende: Relative und absolute () Häufigkeiten resistenter, intermediärempfindlicher sowie empfindlicher Keime für die eingesetzten 14 Testantibiotika; n = 15;

Am häufigsten zeigten sich die isolierten *S.-aureus*-Stämme empfindlich gegenüber Ciprofloxacin, Gentamycin und Oxacillin (je 86,6%), gefolgt von Mupirocin und Clindamycin (80%) sowie Cefotiam, Doxycyclin und Fusidinsäure (73,3%). Die Ansprechrate gegenüber den Cephalosporinen betrug 73,3% für Cefotiam (3. Generation), 66,6% für Cefuroxim (2. Generation) und 53,3% für Ceftriaxon (3. Generation). Am häufigsten bestanden Resistenzen gegenüber Ampicillin und Penicillin G (73,3%), gefolgt von Erythromycin (46,6%) und Cotrimoxazol (40%) Doxycyclin (26,6%), Fusidinsäure (20%), Gentamycin (13,3%). Geringe Resistenzen bestanden gegenüber den Cephalosporinen, Ciprofloxacin, Clindamycin und Oxacillin mit jeweils 6,6%. Gegenüber Mupirocin wurden keine Resistenzen verzeichnet, in drei Fällen jedoch eine intermediäre Empfindlichkeit. Die Oxacillin-sensiblen Staphylokokken zeigten keine Resistenzen gegenüber den Cephalosporinen, jedoch häufiger eine intermediäre Empfindlichkeit (Ceftriaxon 40%, Cefuroxim 26,6% und Cefotiam 20%; Tab. 16).

Bei Pat. 1 wurde der Verdacht auf Besiedelung mit einem Oxacillin-resistenten *S.-aureus*-Stamm durch erneute Inokulation auf Müller-Hinton-Agar mit 4% NaCl+ Oxacillin und weiterem Bebrüten über 48 Stunden verifiziert. Der Erreger zeigte sich resistent gegenüber dem penicillinasefesten Staphylokokkenpenicillin Oxacillin und allen β -Lactamantibiotika. Weitere Resistenzen bestanden gegenüber Ampicillin, Penicillin G, den Cephalosporinen, Oxacillin, Ciprofloxacin, Clindamycin, Erythromycin und Fusidinsäure. Gegenüber Mupirocin und Cotrimoxazol bestand intermediäre Empfindlichkeit. Empfindlichkeit in vitro bestand für Doxycyclin und Gentamycin (Tab. 15; Pat. 1*).

3.5 Korrelation der *S.-aureus*-Besiedelung mit dem lokalen SCORAD

Um zu beurteilen, ob ein linearer statistischer Zusammenhang zwischen dem primären und sekundären Zielkriterium bestand, wurde der Korrelationskoeffizient nach Spearman (r_s) berechnet. Es zeigte sich, dass die Abnahme der *S.-aureus*-Besiedelung mit der Verbesserung des klinischen Hautbefundes korrelierte.

Am Tag 14 erreichte das Ergebnis statistische Signifikanz. Der Spearman'sche Korrelationskoeffizient betrug zu diesem Zeitpunkt $r_s = 0,660$ und war auf dem Niveau von $**p < 0,01$ statistisch signifikant.

4 Diskussion

Die kutane *S.-aureus*-Besiedelung nimmt eine besondere Stellung unter den Provokationsfaktoren des atopischen Ekzems ein. Das Bakterium ist in der Lage, ohne klinische Zeichen der Infektion Entzündungsprozesse auszulösen und zu unterhalten (2). Antimikrobielle Maßnahmen sind daher von großer therapeutischer Bedeutung. Im Allgemeinen führt eine Keimzahlreduktion zu einer Verbesserung des klinischen Hautbefundes (14, 15, 28).

Die Auswahl geeigneter Kleidung leistet einen wichtigen Beitrag zur Stabilisierung der chronischen Hautentzündung. Aggravationsfaktoren wie mechanische Irritation, Kontakt mit Aeroallergenen, Feuchtigkeit und Wärmestau können durch textilen Hautschutz reduziert werden (3d).

Silberbeschichtete Textilien wurden konzipiert, um die barriereprotektiven Eigenschaften bereits im Handel befindlicher Spezialtextilien mit einer antimikrobiellen Komponente zu ergänzen. Silberionen besitzen potente antimikrobielle Wirksamkeit und sind nicht mit signifikanten Nebenwirkungen assoziiert (46). Da bislang keine unbedenkliche, langfristig einsetzbare Möglichkeit zur Keimreduktion zur Verfügung steht, könnten silberbeschichtete Textilien eine Therapieoption zur Kontrolle der *S.-aureus*-Kolonisation atopischer Haut bieten.

Um den Stellenwert silberbeschichteter Textilien im Behandlungskonzept des atopischen Ekzems zu prüfen, wurde in dieser Arbeit erstmalig eine *In-vivo*-Studie zur antistaphylogenen Wirksamkeit des Materials im offenen Halbseitenversuch mit Baumwolle durchgeführt.

4.1 *S.-aureus*-Dichte

4.1.1 Behandlungsphase

Insgesamt wurde bei 94% der Studienteilnehmerinnen eine *S.-aureus*-Kolonisation im Bereich ekzematöser Hautläsionen in den Ellenbeugen nachgewiesen. Dieses Resultat deckt sich mit Ergebnissen der Literatur (14, 49). Die antimikrobielle Wirksamkeit von silberbeschichtetem Material, wie sie vorausgehende *In-vitro*-Testreihen zeigten, ließ sich durch die vorliegende Arbeit bestätigen.

Im Vergleich zu Tag 0 war die *S.-aureus*-Reduktion zu jedem Zeitpunkt signifikant (**p < 0,01; Abb. 4; Tab. 6). Im direkten Vergleich mit der Baumwolltextilie (Abb. 5; Tab. 7) bestand am Tag 2 eine tendenziell niedrigere Keimdichte (p = 0,088) unter der versilberten Textilie, am Tag 7 ein signifikanter Unterschied (**p < 0,01).

Dagegen stieg unter der Behandlung mit der Baumwolltextilie die mediane Keimzahl um 7,6% bis zum Tag 2 und um 15,8% bis zum Tag 7 an (Abb. 6; Tab. 9). Das Bakterienwachstum bis zum Tag 7 war signifikant (**p < 0,01; Abb. 4; Tab. 6). Damit konnte auch unter Alltagsbedingungen ein sehr gutes Resultat beim Einsatz der silberbeschichteten Textilie erzielt werden. Die Ergebnisse zeigten zu den vorangehenden *In-vitro*-Testungen (80) zwei Unterschiede:

1. Im Inkubationsversuch mit 1g Podycare[®]-Material wurde bei einer *S.-aureus*-Dichte von 10⁶ KBE/ml innerhalb von vier Tagen eine Keimreduktion bis unterhalb der Nachweisgrenze von 10 KBE/ml erreicht, *in vivo* gelang die vollständige Keimelimination nicht.

2. *In-vitro*-Studien ließen ein Wirkungsmaximum bereits nach 24 bis 48 Stunden erkennen. Die steilste Keimzahlreduktion erfolgte *in vivo* zwischen dem zweiten und dem siebten Tag (-20,2% am Tag 2; -60,9% am Tag 7; Abb. 6; Tab. 9).

Hierbei gilt, dass die freigesetzte Konzentration und damit die relative Toxizität von Ag⁺ von zahlreichen Faktoren abhängt. Die kompetitive Bindung von Ag⁺ durch proteinhaltiges Exsudat, extrazelluläre Matrixstrukturen sowie biologisch aktive Anionen - in erster Linie durch das Chloridion, aber auch durch Sulfhydryl-, Carboxyl-, Phosphat- und Aminogruppen - reguliert sowohl die Bioverfügbarkeit freigesetzter Ag⁺ als auch deren quantitative Ablösung aus der Oxidschicht der Trägersubstanz (52, 63). Die komplexe Dynamik eines Systems aus reaktiven Ag⁺, Bakterien und organischem sowie anorganischem Substrat der Wundumgebung, könnte den unterschiedlichen antimikrobiellen Effekt *in vivo* erklären.

Auch die individuelle Patientencompliance stellte einen bedeutsamen Faktor dieser Studie dar und war durchweg als sehr hoch einzustufen. Eine Ausnahme stellte Pat. 8 dar, deren Ergebnisse nur eingeschränkt als repräsentativ zu bewerten waren.

Es ist anzunehmen, dass hautphysiologische Besonderheiten beim atopischen Ekzem die Freisetzungskinetik und Bioverfügbarkeit reaktiver Ag⁺ aus Beschichtungen in eigener Weise beeinflussen. Beim Einsatz silberhaltiger Produkte zur Behandlung von Verbrennungswunden wurden die zugrunde liegenden physiologischen Vorgänge eingehend untersucht (27, 42, 43). Für den erfolgreichen

Einsatz silberbeschichteter Textilien in dieser Studie könnten folgende Aspekte eine Rolle gespielt haben:

4.1.1.1 Wirkmechanismen von Ag⁺ auf *S. aureus*

Das Bakterium ist in der Lage, tiefere Epidermisschichten zu besiedeln und ist häufig von einem adhärenzverstärkenden Biofilm, welcher zu einer erhöhten Antibiotikaresistenz beiträgt, umgeben (57). Durch kompetitive Bindung freier Ag⁺ an negativ geladene Glykokalix-Strukturen wäre prinzipiell eine Abschwächung der antibakteriellen Wirkung möglich. Akiyama et al. (5) beobachteten *in vitro* eine ausgezeichnete Wirksamkeit von 0,3%igem Silbernitrat sowie 1%igem Silber-Sulfadiazin gegenüber *S. aureus* in Biofilmen. Das Ergebnis vorliegender *In-vivo*-Untersuchung unterstreicht die gute Wirksamkeit von Ag⁺ gegenüber chronisch mit *S.-aureus* besiedelter Haut. Entscheidend für das Resultat könnte eine langsame, prolongierte Abgabe von ionischem Silber (wie aus Ag-Sulfadiazin oder beschichteten Textilien) sein, welche effektiver ist als eine schnelle Dissoziation von Silbersalzen (wie AgNO³). Die prolongierte Freisetzung einer optimal bakteriziden Menge von Ag⁺ kann hierbei die signifikante Inaktivierung durch Anionenbindung verhindern und den bakteriziden Effekt insgesamt steigern (27). Silbersalze reagieren unter Feuchtigkeit mit einer zeitlich definierten, irreversiblen Dissoziation. Bei reinen Silberbeschichtungen entfällt das Erneuern wie bei silbersalzhaltigen Verbänden, da diese im Sinne eines Reservoirs mit bedarfsgesteuerter Abgabe reaktiver Ionen fungieren.

4.1.1.2 Physiologische Neutralisation von Ag⁺

Atopische Haut zeigt eine veränderte Zusammensetzung seiner Stratum-corneum-Lipide (11, 38) mit defekter epidermaler Oberflächenstruktur (54). Neutralisierende Bindung von Ag⁺ an freiliegende Matrixstrukturen kann den bakteriziden Effekt abschwächen (5). Silberbeschichtete Textilien könnten mittels konstanter Aufrechterhaltung antimikrobieller Ionenkonzentrationen physiologisch entstehende Verluste durch Neutralisation ausgleichen. MacKeen et al. (52) zeigten, dass die quantitative Ag⁺-Freisetzung von der aktuell vorhandenen Konzentration im Extrakt und nicht von dem Gesamtgehalt der verwendeten silberbeschichteten Nylonfaser

bestimmt wurde. Weitere experimentelle Beobachtungen verwiesen stets auf ein Gleichgewicht zugunsten der Ag⁺-Dissoziation von der Faser, solange Bakterien oder reaktive Anionen in der Umgebung vorhanden waren. Mit Abheilung akuter Läsionen und Verbesserung der Hautbarriere bei konsequenter Pflege und unterstützendem Einsatz der silberhaltigen Textilie könnte daher das Problem eines Wirkverlustes durch Neutralisation langfristig an Bedeutung verlieren, und zunehmend mehr Ag⁺ zur Bindung an bakterielle Strukturen zur Verfügung stehen.

4.1.1.3 Erhöhter ph-Wert atopischer Haut

Der erhöhte ph-Wert atopischer Haut begünstigt die Adhärenz von *S. aureus* (14). In diesem Zusammenhang ist interessant, dass durch zunehmende Alkalisierung einer Zellsuspension die Freisetzung von Ag⁺ aus einer silberbeschichteten Nylonfaser signifikant erhöht wurde. Dadurch konnte die Latenzphase bis zum Beginn der bakteriziden Wirkung verkürzt und die Keimzahlabnahme insgesamt gesteigert werden (52). Ob dieser Effekt auch für das Ergebnis unserer Studie bedeutsam war, müssten weitere Untersuchungen zeigen.

4.1.2 Kontrollphase

Nach einwöchigem Aussetzen des Trageversuchs waren in der zuvor mit der versilberten Textilie bedeckten Ellenbeuge die Keimzahlen im Vergleich zu Tag 0 noch signifikant reduziert (**p < 0,01; Abb. 4; Tab. 6). Auch die mediane Keimzahldifferenz zu Tag 0 war am Tag 14 mit -60,6% (Tab. 9) signifikant größer (**p < 0,01; Tab. 8) als im Behandlungsarm mit der Baumwolltextilie (+5,6%; Tab. 9). Es bestand noch ein schwach signifikanter Unterschied zwischen der medianen Keimdichte in den Behandlungsarmen (*p < 0,05; Abb. 5; Tab. 7). Bei sechs Patientinnen (40%; Pat. 2, 4-6, 10, 13) verringerten sich in der Kontrollphase die Keimzahlen noch weiter (Tab. 18). Dieses Resultat steht im Gegensatz zu einer Studie von Brockow et al. (15), in welcher drei Tage nach Beendigung einer Therapie mit Gentiana-Violett eine Rekolonisation bis zur Höhe des Ausgangsniveaus erfolgte. In einer Studie von Breuer et al. (14) führten auch komplexe Behandlungsmaßnahmen nur zu einer temporären *S.-aureus*-Eradikation, verbunden mit einer Besserung des Hautbildes. Zur Rekolonisation war es vier bis acht Wochen

nach Therapieende gekommen. Das Nebenwirkungspotential der verwendeten Wirkstoffe, aber auch ökonomische Aspekte in der Behandlung dieser chronisch-entzündlichen Hauterkrankung lassen eine langfristige Möglichkeit zur Elimination von *S. aureus* wünschenswert erscheinen. Aufgrund der oben genannten Resultate erscheint eine prolongierte Wirkung des silberbeschichteten Materials über den Zeitraum des aktiven Tragens hinaus prinzipiell möglich zu sein (hierzu s. 4.4).

4.2 Klinische Wirksamkeit

Die Verschlechterung des Hautbildes durch irritatives Fasermaterial stellt ein häufiges Alltagsproblem dar (3d, 4). Vorausgehende Untersuchungen am Tier erbrachten für das silberbeschichtete Material ausgezeichnete antiirritative Eigenschaften (80). In der vorliegenden Studie wurden Unverträglichkeitsreaktionen nicht beobachtet. Hinsichtlich ihrer barriereprotektiven Eigenschaften zeigte sich die Spezialtextilie gegenüber der Baumwolltextilie überlegen.

4.2.1 Behandlungsphase

Unter der Baumwolltextilie blieb der lokale SCORAD statistisch ohne Veränderung (+/- 0% am Tag 2; +12,5% am Tag 7; Tab. 14; mit $**p > 0,05$; Abb. 9; Tab. 11). Obwohl bis zum Tag 7 die Keimzahlen signifikant anstiegen (Abb. 4; Tab. 6), zeigte sich keine erhöhte Ekzembereitschaft. Die Wirkungssteigerung aufgetragener Basispflege und die Protektion gegenüber externen Irritantien (Aeroallergene, Schadstoffe, Textilien, UV-Licht, Kratzverhalten; s. 1.7.2) könnte eine ausreichende Barriereprotektion ermöglicht haben (54).

Unter der versilberten Textilie war die SCORAD-Reduktion im Vergleich zu Tag 0 stets signifikant ($**p < 0,01$; Abb. 9; Tab. 11). Sie betrug -28,5% am Tag 2 und -57,1% am Tag 7 (Abb. 11; Tab. 14). Am Tag 2 lag der lokale SCORAD im direkten Vergleich mit der Baumwolltextilie tendenziell niedriger ($p = 0,085$), am Tag 7 bestand ein signifikanter Unterschied ($**p < 0,01$; Abb. 10; Tab. 12). Folgende Aspekte könnten hierfür von Bedeutung gewesen sein:

4.2.1.1 Silberbeschichtung mit antimikrobieller Wirkung

Das Edelmetall Silber besitzt nach heutigem Kenntnisstand kein allergenes Potential. Der Vorteil der antimikrobiell wirksamen Silberbeschichtung liegt in einer effektiven, direkten Reduktion der *S.-aureus*-Dichte (Tab. 9) und der *S.-aureus*-unterhaltenden, entzündlich wirksamen Reaktionen (Tab. 14). Die feste Verankerung der Silberpartikel mit dem Gewebe sichert die Wirksamkeit bei dauerhaftem Einsatz (80).

4.2.1.2 Textiler Klimaeffekt

Beide Testmaterialien sind atmungsaktiv und hautverträglich. Polyamid als Hauptfasermaterial der Spezialtextilie wird zur Herstellung leichter Sportbekleidung verwendet. Die Kunstfaser ist hinsichtlich seiner äußerst geringe Feuchtigkeits- und Wärmehaltung der Baumwolle überlegen. Die guten Wärmeleiteigenschaften des Edelmetalls Silber unterstützen den Klimaeffekt des versilberten Stoffes.

4.2.1.3 Tragekomfort

Mikrofasern (Feinstfasern) wirken durch ihr sehr geringes Gewicht günstig auf die Akzeptanz der Spezialtextilie. Alle Patientinnen - mit Ausnahme von Patientin 8 - zeigten eine hohe Compliance bezüglich der Anwendung beider Testmaterialien. Es muss jedoch berücksichtigt werden, dass die positive Erwartungshaltung der Patientinnen das Ergebnis zugunsten der Spezialtextilie beeinflussen konnte.

4.2.2 Kontrollphase

Auf der Baumwollseite bestand auch am Tag 14 kein Unterschied zu Tag 0 (**p > 0,05; Tab. 11; Abb. 9). Dagegen lag der lokale SCORAD in der zuvor mit dem Spezialmaterial bedeckten Ellenbeuge noch signifikant niedriger als am Tag 0 (**p < 0,01; Tab. 11; Abb. 9). Nach Beendigung des Trageversuchs war es auf dieser Seite zu keiner erneuten Verschlechterung des Hautbildes gekommen (SCORAD-Differenz am Tag 7 und am Tag 14 jeweils -57,1%; Tab. 14). Aufgrund dieser Ergebnisse könnte ein prolongierter Hautbarriere-regenerierender Effekt prinzipiell möglich sein (hierzu s. 4.4). Auch in einer Studie von Lever et al. kam es trotz Rekolonisation nach

Beendigung des topischen Einsatzes von Mupirocin zu keiner erneuten Verschlechterung des Hautbildes während des Beobachtungszeitraums von vier Wochen (48).

4.3 Textiler Hautschutz und Aeroallergene

Die vorliegende Studie fiel in die Zeit des Frühjahrspollenflugs (01.03. - 30.04.2002). Sensibilisierungen gegenüber Umweltallergenen (Pflanzenpollen, Hausstaubmilben und Tierepithelien) sind bei bis zu 80% der Patienten mit atopischem Ekzem nachweisbar (89). Ein ähnliches Ergebnis zeigte sich auch in unserer Studie (Assoziation mit RCA: 73,3%; Tab. 4). Im Durchschnitt weist jeder dritte Patient mit atopischem Ekzem saisonale Schwankungen der Krankheitsaktivität auf, wobei verstärkte Exazerbationen im Frühjahr und Sommer („summer eruption“) auftreten (64). Die IgE-vermittelte Verschlechterung ekzematöser Läsionen nach Kontakt mit bestimmten Aeroallergenen und ihre Besserung nach Allergenkarrenz ist ein klinisch bekanntes Phänomen (65). Die diagnostische Abklärung von Allergenen und Bestimmung ihrer klinischen Relevanz (Prick-Test, Intrakutantest, RAST, Atopie-Patch-Test) sowie geeignete Maßnahmen zur Expositionsminimierung gelten als integraler Bestandteil eines individuell erfolgreichen Behandlungskonzepts (3d). Bei den Patientinnen 1, 2, 4, 11 und 12 kam es trotz Bakterienwachstums (Tab. 18) zu einer SCORAD-Reduktion um ein bis vier Punkte unter der Baumwolltextilie (Tab. 19). In diesen fünf Fällen bestanden diagnostisch abgeklärte Sensibilisierungen gegenüber verschiedenen Frühjahrs- und Sommerpollenarten, z. T. auch gegenüber Hausstaubmilben und Tierepithelien. Es ist bekannt, dass für die Wirksamkeit der sog. „Neurodermitis-Overalls“ u. a. ein verminderter Aeroallergenkontakt der Haut von Bedeutung ist (3d). Dabei war die SCORAD-Reduktion unter der antimikrobiell versilberten Textilie im individuellen Fall stets ausgeprägter und zudem von einer *S.-aureus*-Reduktion begleitet. Diese Beobachtung unterstreicht die klinische Relevanz der kutanen *S.-aureus*-Reduktion (2).

4.4 Positive Korrelation der Bakteriendichte mit dem lokalen SCORAD

Silberbeschichtete Textilien kombinieren zwei günstige Effekte: Sie sind antiirritativ und zeigen potente antimikrobielle Wirksamkeit. Die Keimreduktion korrelierte mit der

Verbesserung des Ekzemschweregrades und erreichte am Tag 14 auf dem Niveau von $**p < 0,01$ statistische Signifikanz. Dieses Ergebnis bestätigt ein bekanntes Phänomen, wonach antistaphylogene Maßnahmen zur schnelleren Abheilung ekzematöser Läsionen beitragen (14, 28). Trotz kontroverser Diskussion über die Vorteile des kombinierten Einsatzes von Steroiden und Antibiotika haben sich Antibiotika bzw. Antiseptika in der Behandlung des atopischen Ekzems etabliert und tragen durch wirksame Keimreduktion zur antiinflammatorischen Wirksamkeit topischer Steroide und Basisexterna bei (2, 15, 45). Potentielle Nebenwirkungen wie iatrogene Sensibilisierung gegenüber Antiseptika oder Resistenzinduktion gegenüber häufig verwendeten Antibiotika erfordern klar definierte Strategien für den dermatologischen Einsatz dieser Substanzen.

Die effektive Reduktion von *S. aureus* bereits am Tag 2 nach Therapiebeginn ($**p < 0,01$; Abb. 4; Tab. 6) weist auf einen direkten bakteriziden Effekt freigesetzter Ag+ hin. In einer Studie von Brockow et al. ließ sich unter Einsatz des Antiseptikums Gentiana-Violett eine ähnlich rasche bakteriologisch-klinische Wirkung erzielen. Der antimikrobielle Effekt war jedoch auf die Anwendungsphase des Antiseptikums limitiert und spiegelt insofern die jeder antistaphylogenen Behandlung zugrunde liegende Problematik fehlender Langfristigkeit wider (15).

Die Ergebnisse vorliegender Arbeit zeigen einen unterschiedlichen Effekt unter der versilberten Textilie. Die medianen Keimzahl-Differenzen vor- bzw. eine Woche nach Aussetzen des Trageversuchs unterschieden sich nicht (60,9% am Tag 7; 60,6% am Tag 14; Tab. 9 mit jeweils $**p < 0,01$; Tab. 6), ebenso die medianen SCORAD-Differenzen (-57,1% am Tag 7 und am Tag 14; Tab. 14 mit jeweils $**p < 0,01$; Tab. 11). Da unter der Silbertextilie noch eine Woche nach Beendigung des Trageversuchs eine signifikant niedrigere Keimzahl ($**p < 0,01$; Abb. 4; Tab. 6) und ein signifikant verbesserter lokaler SCORAD ($**p < 0,01$; Abb. 9; Tab. 11) im Vergleich zu Tag 0 vorlag, könnte eine prolongierte Wirkung des silberbeschichteten Materials über den Zeitraum des aktiven Tragens hinaus prinzipiell möglich sein.

Cho et al. (18) zeigten, dass die kutane Th2-vermittelte Inflammation ein wichtiger Faktor für die bevorzugte Besiedelung atopischer Haut mit *S. aureus* ist. Die *S. aureus*-Reduktion nach Einsatz antiinflammatorischer Substanzen (Steroide, Immunsuppressiva) scheint daher ein sekundäres Phänomen nach Abklingen der kutanen Inflammation zu sein (15).

Möglicherweise hat - wie auch von Brockow beschrieben (15) - die Regeneration der Hautbarriere in der Beobachtungsphase einem erneuten Anstieg der Keimzahlen in der Kontrollphase entgegen gewirkt. Andererseits könnte durch das vorangehende Tragen der Silbertextilie ein kutanes Reservoir von Ag⁺ entstanden sein, das nach dem Zerfall abgetöteter Bakterien durch freiwerdende und damit erneut aktive Ag⁺ noch einige Zeit antimikrobiell wirksam sein könnte.

Interessant sind unter diesem Aspekt die Ergebnisse von Patientin 8. Das vierjährige Mädchen zeigte frische Exkoration in bestehenden Läsionen und neue entzündliche Areale in beiden Beugen am Tag 2 und 7. Die Mutter berichtete von kurzen Trageintervallen und geringer Akzeptanz der Ellenbeugenstulpen durch die Tochter. Am Tag 2 wurde unter der Spezialtextilie dennoch eine Verbesserung beider Zielkriterien vermerkt. Die Zunahme der Keimzahl (Tab. 18) und des lokalen SCORAD (Tab. 19) waren bis zum Tag 7 geringer als unter der Baumwolltextilie. Möglicherweise bestand bei unterbrochenem Hautkontakt mit dem versilberten Material dennoch ein antibakterieller Resteffekt.

Dies könnte bedeuten, dass die antibakteriellen und barriereprotektiven Eigenschaften der Spezialtextilie bereits bei begrenzter Anwendungsdauer (z. B. nur nächtlich) wirksam sein könnten und eine Stabilisierung des Hautzustandes durch die fortgesetzte Wachstumskontrolle von *S. aureus* möglich wäre. Beobachtungen an größeren Patientenkollektiven in längeren Beobachtungszeiträumen wären hierbei von Vorteil. Aufschlussreich wären dazu Erkenntnisse, wie sich die silberbindenden Eigenschaften von bakteriell besiedelter, akut entzündlicher, abheilender und chronisch lichenifizierter atopischer Haut unterscheiden.

Eine Untersuchung von Hauk et al. zeigte, dass bakterielle Superantigene eine Kortikosteroidresistenz über erhöhte Expression des Glucokortikoidrezeptors- β induzieren können (34). Steroide können ihrerseits die Synthese antimikrobieller endogener Peptide supprimieren (78). Therapeutische Bestrebungen sollten daher eine Reduktion von *S. aureus* bei zurückhaltendem Einsatz spezifischer, teils problematischer Medikamente wie Immunmodulatoren, Kortison oder Antibiotika zum Ziel haben. Silberbeschichtete Textilien könnten eine langfristig einsetzbare Möglichkeit der Keimreduktion bieten und durch die Regulierung der *S.-aureus*-Dichte die Wirksamkeit niedrig-potenter Steroide mit geringerem Nebenwirkungspotential erhöhen.

4.5 Antibiogramme

Die Auswertung der Antibiogramme (Tab. 15 u. 16) unterstreicht das häufige Vorkommen resistenter Stämme und die Bedeutung des zurückhaltenden Antibiotikaeinsatzes, vorzugsweise erst nach der Durchführung von Empfindlichkeitsprüfungen. Am häufigsten bestanden Resistenzen gegenüber Ampicillin und Penicillin G (73,3%), Erythromycin (46,4%) und Cotrimoxazol (40%). Unter Berücksichtigung der weltweiten Zunahme der Erythromycin-Resistenz und des Patientenprofils der dermatologischen Ambulanz der TU München (Resistenzen in durchschnittlich 20% der Fälle) sollte das Makrolid zur Behandlung des mikrobiell beladenen bzw. superinfizierten atopischen Ekzems nicht mehr eingesetzt werden (2, 3e). Gentamycin, Ciprofloxacin und Oxacillin erwiesen sich als sehr wirksame, systemisch einsetzbare Substanzen (Empfindlichkeitsrate jeweils 86,6%). Dieses Resultat deckt sich mit einer Untersuchung von Korting et al., welche zeigte, dass Ciprofloxacin im Vergleich zu den übrigen Testantibiotika mehr Bakterienstämme wirksam bekämpfte (44). Gegenüber dem Testantibiotikum Mupirocin wurde kein resistenter Stamm gefunden. Mupirocin ist in Deutschland nur als Nasensalbe (Turixin-Salbe) zur Eradikation von MRSA zugelassen. Dies erklärt das noch günstige Resistenzverhalten (48). Bevorzugt sollten zur oralen Antibiotikabehandlung des impetiginisierten atopischen Ekzems Oralcephalosporine der Cefalexin-Gruppe (1. Generation) und Isoxazolylpenicilline (Flucloxacillin) zur Anwendung kommen (3e). In vorliegender Studie lag die Empfindlichkeitsrate der Oxacillin-sensiblen Staphylokokken gegenüber den Cephalosporinen der 2. Generation (Cefuroxim) bei 66,6% und gegenüber der 3. Generation (Ceftriaxon und Cefotiam) bei 53,3% bzw. 73,3%. Es bestanden keine Resistenzen, jedoch häufiger eine intermediäre Empfindlichkeit unter *In-vitro*-Testbedingungen. Bei bestehender Sensibilisierung gegenüber Penicillin oder Cephalosporinen können Clindamycin und Fusidinsäure alternativ eingesetzt werden. Fusidinsäure wies eine Empfindlichkeitsrate von 73,3% und Clindamycin von 80% auf (Tab. 16).

4.6 Toxikologische Aspekte beim therapeutischen Einsatz von Silberionen

Über potentiell toxische Eigenschaften von Silber besteht in der Literatur keine einheitliche Meinung. Hollinger (37) stellt in einer Zusammenschau wichtige Untersuchungen gegenüber, wobei der direkte Vergleich durch unterschiedliche Silberkonzentrationen und Trägersubstanzen erschwert ist.

4.6.1 Systemische Absorption

Allgemein wird eine Gefahr systemischer Akkumulation von Silber bei akuten Hautverletzungen in Verbindung mit einem Trägermolekül, wie z. B. AgNO_3 oder Silber-Sulfadiazin, gesehen. Anhand geeigneter Darreichungsformen von elementarem Silber (z. B. durch beschichtete Textilien) kann dieses Risiko minimiert werden (37).

Eine Studie zur Absorption von Silber-Sulfadiazin anhand von Membranmodellen zur Simulation unterschiedlicher Wundheilungsstadien kam zu dem Ergebnis, dass mit abnehmender Inflammation und zunehmender Reparatur der Hautbarriere die Absorptionsrate sinkt (82). Tierversuche zeigten, dass der Hauptanteil des absorbierten Silbers subepithelial oder in oberflächlichen Schichten des Narbengewebes abgelagert wird und dabei sehr gering ist (47). Eine andere Untersuchung beschrieb die irreversible Aufnahme von etwa 10^7 Ag^+ pro Stunde und Zelle aus dem Extrakt einer silberbeschichteten Nylonfaser (12% Gesamtsilbergehalt) durch verschiedene Bakterientypen, darunter auch *S. aureus*. Es zeigte sich hierbei, dass die Ag^+ -Freisetzung aus der Beschichtung auf den Zeitraum der Metallaufnahme in die Bakterienzelle limitiert war, unabhängig vom Gesamtsilbergehalt der Faser. Die Ag^+ -Abgabe war damit an die Präsenz aktiver Bakterienzellen gebunden und kann mit einem Release-on-demand-System verglichen werden (52). Das gleiche Prinzip gilt mit hoher Wahrscheinlichkeit auch für silberbeschichtete Textilien mit einem Silbergehalt von 20%.

4.6.2 Zytotoxizität

Das zytotoxische Potential gegenüber körpereigenen proliferierenden Zellen korreliert mit der pro Zeiteinheit freigesetzten Ag^+ -Menge, wird jedoch *in vivo* stets durch das entstehende chemische Gleichgewicht zwischen Trägersubstanz, Bakterien und Substrat der Wundumgebung limitiert (52, 63). Eine Studie zur Evaluation der Ag-Sulfadiazin-Absorption in unterschiedlichen Wundheilungsstadien anhand verschiedener Membranmodelle zeigte, dass hydrophile Membranen die Silber-Absorption begünstigen, hydrophobe Membranen zur Simulation intakter Haut dagegen keinen Transport von Ag^+ *in vitro* erlauben. Erst mit einer Latenz von Stunden kam es zur spurenhafte Anreicherung im angrenzenden Medium (82). So kann der erhöhte TEWL durch den Barriere defekt atopischer Haut prinzipiell die Freisetzung von Ag^+ aus der Beschichtung begünstigen. Durch die hohe Affinität von Ag^+ gegenüber biologisch aktiven Anionen - in erster Linie gegenüber Cl^- - ist aber auch eine vermehrte Bildung schwer löslicher Komplexe wie AgCl zu erwarten. Dies ist zur Limitierung der ab einer gewissen Konzentration toxischen freien Ag^+ für proliferierende körpereigene Zellen (37, 52, 63) von Bedeutung.

4.6.3 Wirksamkeitsverlust

Es wurde gezeigt, dass in Gegenwart einer ausgeprägten Epithelschädigung eine bedeutende Zahl aktiver Ag^+ mit den Proteinen des Wundexsudats eine teils irreversible, teils reversible Bindung eingeht. Das entstandene spezifische Gleichgewicht zwischen Trägersubstanz, Bakterien und Substrat der Wundumgebung limitiert dabei die antimikrobiellen Eigenschaften aktiver Ag^+ (52, 63). Die initial stark nässenden Läsionen bei Pat. 9 könnten daher einen Erklärungsansatz für die verzögert eingesetzte *S.-aureus*-Reduktion unter der versilberten Textilie bieten. Im Behandlungsarm mit der Silbertextilie war es zunächst zu einer Keimzunahme gekommen. Ein antimikrobieller Effekt wurde erst am Tag 7 verzeichnet (Tab. 18). Setzt man den permanenten Hautkontakt der Silbertextilie voraus, würde dies bedeuten, dass mit zunehmender Abheilung des Oberflächenepithels vermehrt biologisch aktive Silberionen zur Bindung an mikrobielle Strukturen zur Verfügung ständen. Möglicherweise wurden aufgrund

chemischer Neutralisationsvorgänge erst nach zwei Tagen antistaphylogene wirksame Ag^+ -Konzentrationen erreicht.

4.6.4 Beeinflussung von Wundheilungsprozessen

Tsipouras et al. untersuchten das chemische Verhalten gelöster Ag^+ in Gegenwart verschiedener Membranmodelle zur Simulation intakter und verbrannter Haut, um Erkenntnisse über die während des Wundheilungsprozesses auftretenden Veränderungen zu gewinnen. Mit zunehmender Regeneration des Epithels wurden dabei die physiologischen Neutralisationsvorgänge, z. B. durch die Bildung unlöslicher AgCl -Komplexe, als wichtigster limitierender Faktor der potentiell toxischen Wirkung aktiver Ag^+ angesehen (82).

Trotz kontroverser Diskussion scheint die Toxizität von Ag^+ gegenüber Bakterien etwas größer als gegenüber proliferierenden Fibroblasten und Keratinozyten zu sein und die Wundheilung insgesamt begünstigt zu werden (9, 12, 63, 73).

Dass *In-vitro*-Testextrakt-Konzentrationen ab 44,4% bereits zu einer signifikanten Wachstumshemmung von Mausfibroblasten durch versilbertes Material führten (80), unterstreicht die potentiell zelltoxischen Eigenschaften freier Ag^+ . Ferner stellt sich die Frage, inwieweit eine Veränderung der physiologischen Hautflora unter prolongiertem Einfluss der silberhaltigen Bekleidung möglich wäre. Ein langfristig unbedenklicher Silbergehalt sollte daher für den dauerhaften Einsatz von silberhaltigen Textilien gewährleistet sein.

4.6.5 Resistenzentwicklung

Mit Blick auf die kürzliche Identifikation eines Clusters aus neun Genen bei einem *Salmonella*-Stamm, welcher für ein silberbindendes Protein und zwei unterschiedliche Ag^+ -Efflux-Pumpen kodiert und auch bei Stämmen von *E. coli* nachgewiesen werden konnte (30, 77), ist eine restriktive Haltung hinsichtlich des breiten Einsatzes silberhaltiger Produkte geboten.

4.7 Schlussfolgerungen

Durch die Anwendung der silberhaltigen Textilien wurden zwei wichtige Effekte mit klinischer Relevanz (Verbesserung des lokalen SCORAD) erzielt:

1. antiirritativ durch gute Hautverträglichkeit,
2. antimikrobiell durch reaktive, freigesetzte Silberionen.

Bereits nach zwei Tagen wurde eine signifikante Reduktion von *S. aureus* erreicht. Die Abnahme der Keimdichte korrelierte mit der Verbesserung des Hautbefundes und bestätigte ein bekanntes Phänomen in der Therapie des atopischen Ekzems (14, 15, 28).

Dass die Silberbeschichtung für die günstigen Ergebnisse verantwortlich war, zeigte der Vergleich mit der Kontrolltextilie aus reiner Baumwolle. Diese führte zu keiner Reduktion von *S. aureus* oder signifikanten Verbesserung des lokalen SCORAD.

Die Akzeptanz der silberbeschichteten Textilien ist bei den Patienten durchweg sehr hoch. Der antibakterielle Effekt von Ag^+ auf die *S.-aureus*-Besiedelung beim atopischen Ekzem wurde bislang noch nicht *in vivo* untersucht. Es ist denkbar, dass aufgrund der spezifisch hautphysiologischen Besonderheiten beim atopischen Ekzem und der hohen Affinität freier Ag^+ zu organischem und anorganischem Substrat, die Freisetzungskinetik, Bioverfügbarkeit und Toxizität von Ag^+ in klinisch erscheinungsfreier, mikrobiell besiedelter Haut sowie akuten und chronisch-ekzematösen Läsionen unterschiedlich beeinflusst werden. Das Risiko potentieller systemischer oder lokal-toxischer Nebenwirkungen sollte beim langfristigen Einsatz der Textilie Berücksichtigung finden, wobei weiterführende Studien in diesem Zusammenhang von Vorteil wären.

5 Zusammenfassung

Das atopische Ekzem ist eine häufige chronisch-entzündliche Hauterkrankung mit weltweit steigender Inzidenz. Der Erkrankung liegt eine komplexe Ätiopathophysiologie zugrunde, wobei die zentrale Rolle von *S. aureus* in der Literatur gut dokumentiert ist. Der Erreger gehört bei mehr als 90% der Patienten zur Standortflora. Immanente, immunologische und hautphysiologische Besonderheiten atopischer Haut sind von großer Bedeutung hinsichtlich der Besiedelung ekzematöser und klinisch gesunder Haut. Die gegenwärtige Standardtherapie besteht aus einer phasengerecht-symptomatischen Behandlung mit topischen Steroiden im floriden Ekzemstadium sowie einem gezielten Einsatz antimikrobieller Maßnahmen. Gleichmaßen Beachtung sollte die Abklärung und Vermeidung von Provokationsfaktoren finden. Die Auswahl antiirritativer Textilien leistet dazu einen entscheidenden Beitrag.

Die Verbesserung des Hautbefundes nach Reduktion von *S. aureus* wurde in zahlreichen Untersuchungen nachgewiesen. Jedoch schränken potentielle Nebenwirkungen und die Problematik der Resistenzinduktion den Einsatz antimikrobieller Maßnahmen ein. Die dauerhafte Elimination des Erregers ist bislang nicht möglich. Dies ist von großer therapeutischer Bedeutung. Vor diesem Hintergrund wurde eine entsprechende *In-vivo*-Untersuchung mit silberhaltigen Textilien im Halbseitenversuch mit Baumwolle durchgeführt.

Die antimikrobiellen Eigenschaften reaktiver Silberionen (Ag^+) werden in verschiedenen medizinischen Bereichen erfolgreich genutzt. Ihre Wirkweise konnte noch nicht vollständig geklärt werden.

Die antistaphylogene Wirksamkeit silberhaltiger Textilien wurde in der vorliegenden Arbeit bestätigt. Während der Beobachtungsphase von sieben Tagen sah man eine signifikante Reduktion der *S.-aureus*-Besiedelung mit paralleler signifikanter Verbesserung des lokalen SCORAD. Die beobachteten Effekte waren bereits nach zwei Tagen nachweisbar. Die Keimreduktion korrelierte mit einer Verbesserung des lokalen Hautbefundes und erreichte am Tag 14 statistische Signifikanz. Im Vergleich zu der Kontrolltextilie zeigte sich die deutliche Überlegenheit des silberbeschichteten Materials. Unter der Baumwolltextilie zeigten Bakterienwachstum und lokaler SCORAD keinen eindeutigen Trend. Während der Kontrollphase kam es in der zuvor mit versilbertem Material bedeckten Ellenbeuge zu erneutem, stetigem Anstieg der

Keimzahlen, wobei dieser quantitativ gering ausfiel und auch am Tag 14 noch signifikant niedrigere Werte als zu Beginn der Studie dokumentiert wurden.

Durch die alleinige Verwendung wirkstofffreier Basisexterna in Verbindung mit silberhaltigem Material ließen sich sehr gute Behandlungsergebnisse erzielen. Hierdurch könnten sich entscheidende Vorteile zu herkömmlichen Therapien ergeben:

1. Eine langfristige, nebenwirkungsarme Möglichkeit zur Reduktion von *S. aureus* durch kontinuierliches Tragen der silberhaltigen Textilien.
2. Eine Vermeidung potentieller Nebenwirkungen oder weiterer Resistenzinduktion bei Anwendung oraler oder topischer Antibiotika.
3. Eine Vermeidung von Kontaktallergien bei der Verwendung antiseptika- oder antibiotikahaltiger Zubereitungen.
4. Eine mögliche Einsparung von spezifischen Wirkstoffen wie Kortikosteroiden oder Immunmodulatoren.
5. Eine deutliche psychische Besserung des Befindens der Patienten aufgrund oben genannter Vorteile in Verbindung mit hoher Akzeptanz und ausgezeichneter Materialverträglichkeit.
6. Die hohen Anschaffungskosten können als ein potentieller Nachteil bei der Verwendung silberhaltigen Textilien angesehen werden.

6 Literaturverzeichnis

1. Abeck D., Brockow K., Mempel M., Fesq H., Ring J.: Behandlung des akut exazerbierten atopischen Ekzems mit fett-feuchten Verbänden und topischem Chlorhexidin. *Hautarzt* 1999; 50: 418-421
2. Abeck D., Mempel M.: Kutane *Staphylococcus-aureus*-Besiedelung des atopischen Ekzems: Mechanismen, pathophysiologische Bedeutung und therapeutische Konsequenzen. *Hautarzt* 1998; 49: 902-906
3. Abeck D., Ring J. (Hrsg.): Atopisches Ekzem im Kindesalter, Neurodermitis – das zeitgemäße Management, Steinkopff Darmstadt 2002
 - 3a: Abeck D., Ring J.: Vorwort
 - 3b: Jakob T., Ring J.: Kap. 8: Aktuelle Konzepte zur Pathogenese, 35-53
 - 3c: Strom K. Kap. 2: Klinische Manifestationsformen, 5-11
 - 3d: Gauger A., Brandt O., Möhrenschrager M., Fesq H., Darsow U., Schwandt C. Kap 12: Rezidivvermeidung, 113-130
 - 3e: Abeck D., Ring J., Schnopp C., Strom K., Forer I., Mempel M., Darsow U., Weigl L. B., Schäfer T. Kap. 11: Antientzündliche Therapiemaßnahmen, 71-111
 - 3f: Schäfer T. Kap.6: Häufigkeit, S 30-32
4. Abeck D., Strom K.: Optimal management for atopic dermatitis. *Am J Clin Dermatol* 2000; 1: 41-46
5. Akiyama H., Yamasaki O., Kanzaki H., Tada J., Arata J.: Effects of sucrose and silver on *Staphylococcus aureus* biofilms. *J Antimicrob Chemother* 1998; 42: 629-634
6. Alm J.S., Swartz J., Lilja G., Scheynius A., Pershagen G.: Atopy in children of families with anthroposophic lifestyle. *Lancet* 1999; 353: 1485-1488
7. Anderson R., Asher I., Blasley R., Bjorksten 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., et al.: Worldwide variations in the prevalence of symptoms of atopic eczema in the international study of asthma and allergies in childhood. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 103: 125-138
8. Auer J., Berent R., Ng C.K., Punzengruber C., Mayr H., Lassnig E., Schwarz C., Puschmann R., Hartl P., Eber B.: Early investigation of silver-coated Silzone heart valves prothesis in 126 patients. *J Heart Valve Dis* 2001; 10: 717-723

9. Berger T.J., Spadaro J.A., Chapin S.E., Becker R.O.: Electrically Generated Silver Ions: Quantitative Effects on Bacterial and Mammalian Cells. *Anti Microb Agent Chem* 1996; 9: 357-358
10. Bibel D.J., Aly R., Shah S., Shinefeld H.R.: Sphingosines: antimicrobial barriers of the skin. *Acta Derm Venereol* 1993; 73: 407-411
11. Bleck O., Abeck D., Ring J., Hoppe U., Vietzke J.-P., Wolber R., Brandt O., Schreiner V.: Two Ceramide Subfractions Detectable in Cer (AS) Position by HPTLC in Skin Surface Lipids of Non-Lesional Skin of Atopic Eczema. *J Invest Dermatol* 1999; 113: 894-900
12. Bosetti M., Masse A., Tobin E., Cannas M.: Silver coated materials for external fixation devices: in vitro compatibility and genotoxicity. *Biomaterials* 2002; 23: 887-892
13. Braun-Falco O., Plewig G., Wolff H.H. (Hrsg) (1996) *Dermatologie und Venerologie*, 4. Aufl. Springer Berlin Heidelberg, 448-460
14. Breuer K., Häussler S., Kapp A., Werfel T.: *Staphylococcus aureus*: colonizing features and influence of an antibacterial treatment in adults with atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 2002; 147: 55-61
15. Brockow K., Grabenhorst P., Abeck D., Traupe B., Ring J., Hoppe U., Wolf F.: Effect of gentian violet, corticosteroid and tar preparations in *Staphylococcus aureus*-colonized atopic eczema. *Dermatology* 1999; 199: 231-236
16. Bunikowski R., Mielke M., Skarabis H., Herz U., Bergmann RL., Wahn U., Renz H.: Prevalence and role of serum IgE antibodies to the *Staphylococcus aureus*-derived superantigens SEA and SEB in children with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 103: 119-124
17. Bunikowski R., Mielke M.E., Skarabis H., Worm M., Anagnostopoulos I., Kolde G., Wahn U., Renz H.: Evidence for a disease-promoting effect for *Staphylococcus aureus*-derived exotoxins in atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 105: 814-819
18. Cho S.H., Strickland I., Tomkinson A.: Preferential binding of *Staphylococcus aureus* to skin sites of Th2-mediated inflammation in a murine model. *J Invest Dermatol* 2001; 116: 658-663
19. Coca A.F., Cooke R.A.: On classification of the phenomena of hypersensitiveness. *J Immunol* 1923; 6: 63-71

20. Demoly P.: Gènes de l'allergie respiratoire. Rev Pneumol Clin 2003; 59 : 67-75
21. de Vries I.J., Langeveld-Wildschut E.G., van Reijssen F.C., Dubois G.R., van den Hoek J.A., Bihari I.C., van Wichen D., de Weger R.A., Knol F., Thepen T., Bruijnzeel- Koomen C.A.: Adhesion molecule expression on skin endothelia in atopic dermatitis: effects of TNF- α and IL-4. J Allergy Clin Immunol 1998; 102: 461-468
22. Diepgen T.L., Fartasch M., Reindl H., März A., Hornstein O.P. (1991): Die Bedeutung atopischer Major- und Minorkriterien für die ärztliche Atopiediagnostik. In: Hornstein O.P. (Hrsg) Atopische Diathese und Ekzem. Pathophysiologie, Diagnostik, Therapie. Berliner Medizinische Verlagsanstalt, 77-101
23. Dotterud L.K., Kvammen B., Lund E., Falk E.S.: Prevalence and some clinical aspects of atopic dermatitis in the community of Sor-Varanger. Acta Derm Venereol (Stockh) 1995; 75: 50-53
24. Ezechuk Y.V., Leung D.Y.M., Middleton M.H., Bina P., Reiser R., Norris D.A.: Staphylococcal toxins and protein A differentially induce cytotoxicity and release of tumor necrosis factor- α from human keratinocytes. J Invest Dermatol 1996; 107: 603-609
25. Feng Q.L., Wu J., Chen G.Q., Cui F.Z., Kim T.N., Kim O.J.: A mechanistic study of the antibacterial effect of silver ions on *Escherichia coli* and *Staphylococcus aureus*. J Biomed Mater Research 2000; 52: 662-668
26. Fergusson D., Horwood L.: Early solid food diet and eczema in childhood: a ten-year longitudinal study. Pediatr Allergy Immunol 1994; 5: 44-47
27. Fox CL. Jr., Modak SM.: Mechanism of silver-sulfadiazin action on burn wound infections. Antimicrob Agents Chemother 1974; 5: 582-588
28. Gehring W., Forssman Th., Jost G., Gloor M.: Die keimreduzierende Wirkung von Erythromycin und Triclosan bei der atopischen Dermatitis. Aktuel Dermatol 1996; 22: 28-31
29. Giustizieri M.L., Mascia F., Frezzolini A., De Pita O., Chinni L.M., Giannetti A., Girolomoni G., Pastore S.: Keratinocytes from patients with atopic dermatitis and psoriasis show a distinct chemokine production profile in response to T cell-derived cytokines. J Allergy Clin Immunol 2001; 107: 871-877
30. Gupta A., Matsui K., Lo JF., Silver S.: Molecular basis for resistance to silver cations in Salmonella. Nat Med 1999; 5: 183-188

31. Hanifin M., Rajka G.: Diagnostic features of atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol* (Stockh) 1980; Suppl. 92: 44-47
32. Hansson B., McGue M., Roitman-Johnson B., Segal N.L., Bouchard T.J., Blumenthal M.N.: Atopic disease and immunoglobulin E in twins reared apart and together. *Am J Hum Genet* 1991; 48: 873-879
33. Harms V. (Hrsg) *Biomathematik, Statistik und Dokumentation*, 7.Aufl., Harms Kiel-Mönkeberg 1998; 191-200
34. Hauk P.J., Hamid Q.A., Chrousos G.P., Leung D.Y.M.: Induction of corticosteroid insensitivity in human PBMCs by microbial superantigens. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 105: 782-787
35. Hershey G.K., Friedrich M.F., Esswein L.A., Thomas M.L., Chatila T.A.: The association of atopy with a gain-of-funktion mutation in the alpha subunit of the interleukin-4-receptor. *N Engl J Med* 1997; 337: 1720-1725
36. Hofer M., Harbeck R.J., Schlievert P.M., Leung D.Y.M.: Staphylococcal Toxins Augment IGE Responses by Atopic Patients Exposed to Allergen. *J Invest Dermatol* 1999; 112: 171-176
37. Hollinger MA.: Toxicological aspects of topical silver pharmaceuticals. *Crit Rev Toxicol* 1996; 26: 255-260
38. Imokawa G., Abe A., Jin K., Higaki Y., Kawashima M., Hidano A.: Decreased level of ceramides in stratum corneum of atopic dermatitis: an etiologic factor in atopic dry skin? *J Invest Dermatol* 1991; 96: 845-851
39. Jappe U., Schnuch A., Uter W.: Frequency of sensitization to antimicrobials in patients with atopic eczema compared with nonatopic individuals: analysis of multicentre surveillance data, 1995-1999. *Br J Dermatol* 2003; 149: 87-93
40. Kawahara K., Tsuruda K., Morishita M., Uchida M.: Antibacterial effect of silver-zeolite on oral bacteria under anaerobic conditions. *Dental Materials* 2000; 16: 452-455
41. Kawashima T., Noguchi E., Arinami T., Yamakawa-Kobayashi K., Nakagawa H., Otsuka F., Hamaguchi H.: Linkage and association of an interleukin 4 gene polymorphism with atopic dermatitis in Japanese families. *J Med Genet* 1998; 35: 502-504
42. Klasen HJ.: Historical review of the use of silver in the treatment of burns (I). Early uses. *Burns* 2000; 26: 117-130

43. Klasen HJ.: A historical review of the use of silver in the treatment of burns (II). Renewed interest for silver. *Burns* 2000; 26: 131-138
44. Korting HC., Neubert U., Abeck D.: Current antimicrobial susceptibility of cutaneous bacteria to first line antibiotics. *Int J Antimicrob Agents* 1998; 10: 165-168
45. Korting H.C., Zienicke H., Braun-Falco O., Bork K., Milbradt R., Nolting S., Schöpf E., Tronnier H.: Modern Topical Glucocorticoids and Anti-infectives for Superinfected Atopic Eczema: Do Prednicarbate and Didecyldimethylammoniumchloride Form a Rational Combination? *Infection* 1994; 22: 390-394
46. Lansdown A.B.: Silver I: Its antibacterial properties and mechanism of action. *J Wound Care* 2002; 11: 125-130
47. Lazare R., Watson P.A., Winter G.D.: Distribution and excretion of silver-sulfadiazine applied to scalds in pigs. *Burns* 1974; 1: 57-64
48. Lever R., Hadley K., Downey D., Mackie R.: Staphylococcal colonization in atopic dermatitis and the effect of topical mupirocin therapy. *Br J Dermatol* 1988; 119: 189-198
49. Leyden J.L., Marples R.R., Kligman A.M.: *Staphylococcus aureus* in the lesions of atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 1974; 90: 525-530
50. Liedberg H., Lundeberg T.: Silver alloy coated catheters reduce catheter associated bacteria. *Brit J Urol* 1990; 65: 379-381
51. Liu X., Nickel R., Beyer K., Wahn U., Ehrlich E., Freidhoff L.R., Björkstén B., Beaty T.H., Huang S.-K., and the MAS-Study Group: An IL 13 coding region is associated with high total serum IgE Level and atopic dermatitis in the german multicenter atopy study (MAS- 90). *J Allergy Clin Immunol* 2000; 106: 167-170
52. MacKeen P., Person S., Warner S.C., Snipes W., Stevens S.E. Jr.: Silver-coated Nylon Fiber as an Antibacterial Agent. *Antimicrob Agents Chemother* 1987; 31: 93-99
53. Mao X.Q., Shirakawa T., Yoshikawa T., Yoshikawa K., Kawai M., Sasaki S., Enomoto T., Hashimoto T., Furuyama J., Hopkin J.M., Morimoto K.: Association between genetic variants of mast-cell chymase and eczema. *Lancet* 1996; 348: 581-583

54. Melnik B., Braun-Falco O.: Bedeutung der Ölbäder für die adjuvante Basistherapie entzündlicher Dermatosen mit trockener, barrieregestörter Haut. *Hautarzt* 1996; 47: 665-672
55. Mempel M., Lina G., Hojka M., Schnopp C., Seidl H.P., Schäfer T., Ring J., Vandenesch F., Abeck D.: High prevalence of superantigens associated with the *egc* locus in staphylococcus aureus isolates from patients with atopic eczema. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2003; 22: 306-309
56. Mempel M., Schnopp C., Hojka M., Fesq H., Weidinger S., Schaller M., Korting H.C., Ring J., Abeck D.: Invasion of human keratinocytes by *Staphylococcus aureus* and intracellular bacterial persistence represent haemolysin-independent virulence mechanisms that are followed by features of necrotic and apoptotic keratinocyte cell death. *Br J Dermatol* 2001; 146: 943-951
57. Morishita Y., Tada J., Sato A., Toi Y., Kanzaki H., Akiyama H., Arata J.: Possible influences of *Staphylococcus aureus* on atopic dermatitis – the colonizing features and the effects of staphylococcal enterotoxins. *Clin Exp Allergy* 1999; 29: 1110-1117
58. Murata Y., Ogata J., Higaki Y., Kawashima M., Jada J., Higuchi K., Tsuchiya T., Kawainami S., Imokawa G.: Abnormal expression of sphingomyelin acylase in atopic dermatitis: an etiologic factor for ceramide deficiency? *J Invest Dermatol* 1996; 106: 1242-1249
59. Nickel R.G., Casolaro V., Wahn U., Beyer K., Barnes K.C., Plunkett B.S., Freidhoff L.R., Sengler C., Plitt J.R., Schleimer R.P., Caraballo L., Naidu R.P., Levett P.N., Beaty T.H., Huang S.-K.: Atopic dermatitis is associated with a functional mutation in the promoter of the C-C chemokine RANTES. *J Immunol* 2000; 164: 1612-1616
60. Omran M., Russell G.: Continuing increase in respiratory symptoms and atopy in Aberdeen schoolchildren. *BMJ* 1996; 312: 34
61. Ong P.Y., Ohtake T., Brandt C., Strickland I., Boguniewicz M., Ganz T., Gallo R., Leung D.Y.M.: Endogenous Antimicrobial Peptides and Skin Infections in Atopic Dermatitis. *N Engl J Med* 2002; 347: 1151-1160

62. Palmer C.N., Irvine A.D., Terron-Kwiatkowski A., Zhao Y., Liao H., Lee S.P., Goudie D.R., Sandilands A., Campbell L.E., Smith F.J., O'Regan G.M., Watsen R.M., Cecil J.E., Bale S.J., Compton J.G., DiGiovanna J.J., Fleckman P., Lewis-Jones S., Arseculeratne G., Sergeant A., Munro C.S., El Houate B., Mc Elreavey K., Halkjaer L.B., Bisgaard H., Mukhopadhyay S., McLean W.H.: Common loss-of-function variants of the epidermal barrier protein filaggrin are a major predisposing factor for atopic dermatitis. *Nat Genet* 2006; 38: 441-446
63. Poon V.K.M, Burd A.: In vitro cytotoxicity of silver: implication for clinical wound care. *Burns* 2003; 30: 140-147
64. Raika G. (Hrsg) Essential aspects of atopic dermatitis, Springer Berlin 1990
65. Ring J. (Hrsg) Angewandte Allergologie, 2. Aufl. MMV Medizin München 1991
66. Ring J. (1983) Was ist Atopie? In: Braun-Falco O., Burg G. (Hrsg) Fortschritte der praktischen Dermatologie und Venerologie, Bd. X. Springer Berlin, 103-111
67. Ring J., Kramer U., Schäfer T., Abeck D., Vieluf D., Behrendt H.: Environmental risk factors for respiratory and skin atopy: results from epidemiological studies in former East and West Germany. *Int Arch Allergy Immunol* 1999; 118: 403-407
68. Schäfer T. und in Zusammenarbeit mit dem Aktionsbündnis Allergieprävention (abap): Prävention des atopischen Ekzems. Evidenzbasierte Leitlinie. *Der Hautarzt* 2005; 56: 232-240
69. Schäfer T., Dierschedl P., Kunz B., Ring J., Überla K.: Maternal smoking during pregnancy and lactation increases the risk for atopic eczema in the offspring. *J Am Acad Dermatol* 1997; 36: 550-556
70. Schäfer T., Kramer U., Vieluf D., Abeck D., Behrendt H., Ring J.: The excess of atopic eczema in East Germany is related to the intrinsic type. *Br J Dermatol* 2000; 143: 992-998
71. Schäfer T., Ring J.: Epidemiologie atopischer Erkrankungen. *Dt Derm* 1995; 43:142-146
72. Schäfer T., Vieluf D., Behrendt H. et al.: Atopic eczema and other manifestations of atopy: results of a study in East and West Germany. *Allergy* 1996; 51: 532-539
73. Schaller M., Laude J., Bodewaldt H., Hamm G., Korting H.C.: Toxicity and antimicrobial activity of a hydrocolloid dressing containing silver particles in an ex vivo model of cutaneous infection. *Skin Pharmakol Physiol* 2004; 17: 31-36

74. Schnopp C., Holtmann C., Stock S., Remling R., Folster-Holst R., Ring J., Abeck D.: Topical steroids under wet-wrap dressings in atopic dermatitis-a vehicle-controlled trial. *Dermatology* 2002; 204: 56-59
75. Schultz-Larsen F., Diepgen T., Svensson A.: Clinical criteria in diagnosing AD. The Lillehammer Criteria 1994. *Acta Derm Venereol (Stockh)*1996; 196: 115-119
76. Severity scoring of atopic dermatitis: The SCORAD index. Consensus report of the European Task Force on Atopic Dermatitis. *Dermatology* 1993; 186: 23-31
77. Silver S.: Bacterial silver resistance: molecular biology and uses and misuses of silver compounds. *FEMS Microbiology Reviews* 2003; 27: 341-353
78. Simmaco M., Boman A., Mangoni M.L., Mignogna G., Miele R., Barra D., Boman H.G.: Effect of glucocorticoids on the synthesis of antimicrobial peptides in amphibian skin. *FEBS Lett* 1997; 416: 273-275
79. Skov L., Olsen J.V., Giorno R., Trumble A., Schlievert P.M., Baadsgaard O., Leung D.Y.M.: Application of staphylococcal enterotoxin B on normal and atopic skin induces upregulation of T-Cells via a superantigen-mediated mechanism. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 105: 820-826
80. Test 00118: antimikrobielle Wirksamkeit des ungewaschenen Materials; 001622: antimikrobielle Wirksamkeit nach 75 Waschvorgängen; 001835: antimikrobielle Wirksamkeit nach 150 Waschvorgängen; 001324 kontaktallergene Eigenschaften; 001323: Intracutane Reaktivität; 001322: in-vitro Zytotoxizität; 010716: antimikrobielle Wirkung bei variablem Silbergehalt. BSL Bioservice Planegg 2000
81. Trevors J.T: Silver resistance and accumulation in bacteria. *Enzyme Microb Technol* 1987; 9: 331-333
82. Tsiouras N., Rix C.J., Brady PH.: Passage of silver ions through membrane-mimetic materials, and its relevance to treatment of burn wounds with silver sulfadiazine cream. *Clin Chem* 1997; 43: 290-301
83. Wang H.Y.,Zheng J.P., Zhang N.S.: Time trends in the prevalence of asthma and allergic diseases over 7 years among adolescents in Guangzhou City. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 2006; 86: 1014-1020
84. Warner J.O.; ETAC Study Group. Early Treatment of the Child: A double-blinded, randomized, placebo-controlled trial of Cetirizine in preventing the onset of asthma in children with atopic dermatitis: 18 month`s treatment and 18 month`s posttreatment follow-up. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108: 929-937

85. Williams H.C., Burney P.G.J., Hay R.J., Strachan D., Pembroke A.C.: The UK working party`s diagnostic criteria for atopic dermatitis. Br J Dermatol 1994; 131:383-416
86. Williams H.C., Strachan D.P.: The natural history of childhood eczema: observations from the 1958 birth cohort study. Br J Dermatol 1998; 139: 834-839
87. Williams R.E.A., Gibson A.G., Aitchinson T.C., Lever R., Mackie R.M.: Assessment of a contact-plate sampling technique and subsequent bacterial studies in atopic dermatitis. Br J Dermatol 1990; 123: 493- 501
88. Williamson P., Kligman A.M.: A new method for quantitative investigation of cutaneous bacteria. J Invest Dermatol 1965; 45: 498-503
89. Wüthrich B.: Clinical aspects, epidemiology and prognosis of atopic dermatitis. Annals of Allergy, Asthma, Immunology 1999; 83: 464-470
90. Wüthrich B.: Neurodermitis atopica. Wien Med Wochenschr 1989; 139: 156-165
91. Yarwood J.M., Leung D.Y.M., Schlievert P.: Mini Review: Evidence for the involvement of bacterial superantigens in psoriasis, atopic dermatitis and Kawasaki syndrome. FEMS Microbiol Lett 2000; 192: 1-7
92. Zasloff M.: Antimicrobial peptides in health and disease. N Engl J Med 2002; 347: 1199-1200
93. Zollner T.M., Boehncke W.-H., Kaufmann R. (2002) Atopische Dermatitis, Blackwell-Wissenschafts-Verlag, Berlin Wien
 - 93a: Zollner Th. M. (2002) Kap. 5: Klinik der atopischen Dermatitis, S 43-73
 - 93b: Zollner Th. M., Müller Th., Stangier U. (2002) Kap. 7: Spezifische Diagnostik, S 81-97
 - 93c: Zollner Th. M. (2002) Kap. 1: Atopie und atopische Dermatitis – Begriffsbestimmungen, S 1-4
94. Zollner T.M., Wichelhaus T.A., Hartung A., von Mallinckrodt C., Wagner T.O., Brade V., Kaufmann R.: Colonization with superantigen-producing *Staphylococcus aureus* is associated with increased severity of atopic dermatitis. Clin Exp Allergy 2000; 30: 994-1000

7 Tabellenverzeichnis

- Tab. 1: Diagnostische Kriterien des atopischen Ekzems von HANIFIN und RAJKA
- Tab. 2: Diagnostische Kriterien des atopischen Ekzems der britischen Arbeitsgruppe
- Tab. 3: Konzepte zur Pathogenese des atopischen Ekzems
- Tab. 4: Assoziation mit respiratorischen Begleiterkrankungen
- Tab. 5: *S.-aureus*-Besiedelung beider Behandlungsarme an den Tagen 0, 2, 7 und 14
- Tab. 6: Signifikanzwerte der *S.-aureus*-Besiedelung an den Tagen 2, 7 und 14 im Vergleich mit dem Ausgangsbefund innerhalb der Behandlungsarme
- Tab. 7: Signifikanzwerte für den Vergleich der *S.-aureus*-Besiedelung zwischen den Behandlungsarmen an den Tagen 0, 2, 7 und 14
- Tab. 8: Signifikanzwerte für den Vergleich der Keimzahldifferenzen
- Tab. 9: Keimzunahme, Keimabnahme und mediane Differenz zu Tag 0
- Tab. 10: Lokaler SCORAD beider Behandlungsarme an den Tagen 0, 2, 7 und 14
- Tab. 11: Signifikanzwerte des lokalen SCORAD an den Tagen 2, 7 und 14 im Vergleich mit dem Ausgangsbefund innerhalb der Behandlungsarme
- Tab. 12: Signifikanzwerte für den Vergleich des lokalen SCORAD zwischen den Behandlungsarmen an den Tagen 0, 2, 7 und 14
- Tab. 13: Signifikanzwerte für den Vergleich der SCORAD-Differenzen
- Tab. 14: SCORAD-Zunahme, SCORAD-Abnahme und mediane Differenz zu Tag 0
- Tab. 15: Ergebnisübersicht der Antibiogramme
- Tab. 16: Übersicht der Antibiotika-Empfindlichkeit

Tabellen im Anhang:

- Tab. 17: Anamnestische Daten der Studienteilnehmerinnen
- Tab. 18: Die Ergebnisse der *S.-aureus*-Besiedelung im Studienverlauf
- Tab. 19: Die Ergebnisse des lokalen SCORAD im Studienverlauf

8

Abbildungsverzeichnis

- Abb. 1: Grafische Darstellung zur Altersverteilung des Patientenkollektives
- Abb. 2: Verlauf der *S.-aureus*-Besiedelung aller Patientinnen (n=15) unter der silberbeschichteten Textilie
- Abb. 3: Verlauf der *S.-aureus*-Besiedelung aller Patientinnen (n=15) unter der Baumwolltextilie
- Abb. 4: *S.-aureus*-Besiedelung an den Tagen 2, 7 und 14 im Vergleich mit dem Ausgangsbefund innerhalb der Behandlungsarme
- Abb. 5: Vergleich der *S.-aureus*-Besiedelung zwischen den Behandlungsarmen an den Tagen 0, 2, 7 und 14
- Abb. 6: Vergleich der Keimzahl-Differenzen zwischen den Behandlungsarmen
- Abb. 7: Verlauf des lokalen SCORAD aller Patientinnen (n=15) unter der silberbeschichteten Textilie
- Abb. 8: Verlauf des lokalen SCORAD aller Patientinnen (n=15) unter der Baumwolltextilie
- Abb. 9: Lokaler SCORAD an den Tagen 2, 7 und 14 im Vergleich mit dem Ausgangsbefund innerhalb der Behandlungsarme
- Abb. 10: Vergleich des lokalen SCORAD zwischen den Behandlungsarmen an den Tagen 0, 2, 7 und 14
- Abb. 11: Vergleich der SCORAD-Differenzen zwischen den Behandlungsarmen

9 Anhang

9.1 Anamnestische Daten der Studienteilnehmerinnen

Tab. 17: Anamnestische Daten der Studienteilnehmerinnen

Patientin	Geburtsjahr	Eigenanamnese für atopische Erkrankungen gesamt: 73,3% (11)	Familienanamnese für atopische Erkrankungen gesamt: 60% (9)
1	1966	RCA	RCA
2	1946	AB	AE
3	1983	-	AE + RCA
4	1976	RCA	-
5	1980	-	-
6	1976	-	-
7	1983	RCA	AE + RCA
8	1998	RCA	-
9	1986	RCA	-
10	1981	AB + RCA	AB + RCA
11	1986	-	-
12	1967	RCA	RCA
13	1972	RCA	RCA
14	1981	RCA	RCA
15	1966	RCA	AB + AE + RCA

9.2 Rohdaten zum Verlauf der *S.-aureus*-Besiedelung

Tab. 18: Die Ergebnisse der *S.-aureus*-Besiedelung im Studienverlauf

Studienverlauf	Behandlungsphase						Kontrollphase	
	Tag 0		Tag 2		Tag 7		Tag 14	
Bakterienzahl in KBE/cm ²								
Patientin	Silber- textilie	Baum- wolltext.	Silber- textilie	Baum- wolltext.	Silber- textilie	Baum- wolltext.	Silber- textilie	Baum- wolltext.
1	61999	56512	54264	50905	11692	63880	12613	55410
2	9139	10750	6222	15319	1051	17500	810	10182
3	183	136	105	267	0	195	0	104
4	133160	148564	85754	100684	28161	220551	22048	133810
5	14421	9628	10763	7512	3162	17368	2876	19255
6	11412	40564	11397	41056	2565	69367	2239	75382
7	63495	45036	57666	51337	50081	43996	51210	39276
8	11692	12342	10367	19836	19509	29735	31636	27535
9	56739	49530	59057	54346	52389	58058	60739	55187
10	1772	958	1328	1504	239	1248	24	1429
11	7015	2907	4496	4575	904	3075	1099	1800
12	10388	6769	6903	5661	1596	8595	2239	9073
13	103899	76846	76839	84776	42399	75992	36449	100346
14	73951	68463	64065	74008	47639	89704	51399	92034
15	154799	122538	126998	135988	63499	128664	76934	134784

9.3 Rohdaten zum Verlauf des lokalen SCORAD

Tab. 19: Die Ergebnisse des lokalen SCORAD im Studienverlauf

<i>Studienverlauf</i>	<i>Behandlungsphase</i>						<i>Kontrollphase</i>	
lok. SCORAD	Tag 0		Tag 2		Tag 7		Tag 14	
Patientin	Silber- textilie	Baum- wolltext.	Silber- textilie	Baum- wolltext.	Silber- textilie	Baum- wolltext.	Silber- textilie	Baum- wolltext.
1	14	14	12	14	7	12	7	12
2	6	10	5	10	3	9	3	9
3	7	5	5	6	3	5	3	5
4	15	15	13	14	6	12	4	12
5	6	5	4	5	2	8	2	8
6	11	10	11	12	7	13	3	10
7	6	6	4	6	2	4	3	4
8	6	6	5	6	6	8	7	9
9	7	7	7	7	8	9	11	11
10	8	8	6	10	6	10	3	11
11	11	6	8	6	4	4	2	4
12	12	9	9	6	4	6	4	5
13	7	6	5	7	5	7	4	9
14	7	8	7	8	5	9	4	9
15	9	8	9	8	6	9	7	8

10 Danksagung

Mein spezieller Dank gilt Herrn Univ.-Prof. Dr. med. Dietrich Abeck für den Vorschlag des Themas und seine wertvollen Anregungen bei der schriftlichen Ausarbeitung.

Besonders danken möchte ich Herrn Univ.-Prof. Dr. med. Dr. phil. Johannes Ring, dass er die Studie technisch und räumlich ermöglicht und unterstützt hat.

Herrn PD. Dr. med. Martin Mempel möchte ich für seine gründliche Einweisung in die angewandten Methoden und seine konstruktiven Anmerkungen bei der Begutachtung dieser Arbeit danken.

Ein grosser Dank gilt Frau Dr. med. Anke Weidinger für ihre geduldige Unterstützung und Beratung während der praktischen Phase und der schriftlichen Ausarbeitung. Unsere freundschaftliche und gute Zusammenarbeit hat wesentlich zum Gelingen dieser Dissertation beigetragen.

Ebenfalls möchte ich allen Patientinnen, die an der Studie teilgenommen haben, meinen Dank aussprechen.

Ein großer Dank gebührt meinem Mann Wolfgang für seine unermüdliche Hilfe bei der Durchsicht des Manuskripts und seine persönliche Unterstützung.

Mein besonderer Dank gilt meinen Eltern Brigitta und Axel Schekatz, die mir das Studium erst ermöglicht und mich mit ihrem Verständnis und Rückhalt jederzeit bestärkt haben.

Danken möchte ich Nadir und Maria für die liebevolle Betreuung unserer Kinder. Durch sie habe ich die nötige Ruhe und Muse zum Arbeiten gefunden.

Unseren Kindern Lukas und Anna danke ich für alle Ablenkung und Freude!
Ihnen möchte ich diese Arbeit widmen.

11 Lebenslauf

Persönliche Daten

Anika Schmitt, geb. Schekatz,
geb. am 05.04.1976 in München,
ev., verheiratet mit Wolfgang Sebastian
Schmitt, Beruf: Pfarrer der evangelischen
Landeskirche Bayern;
Kinder: Lukas (geb. 09/2002) und Anna
(geb. 02/2005);
Eltern: Dr. med. Axel Schekatz, Facharzt
für Diagnostische Radiologie und
Brigitta Elisabeth Schekatz, Hausfrau;
Geschwister: Jan Schekatz

Schulbildung

1982 - 1986	Grundschule Schlossberg
1986 - 1991	Karolinengymnasium Rosenheim
1991 - 1993	Gymnasium Schloss Neubeuern mit halbjährigem Schüleraustausch an der Loomis-Chaffee-School in Windsor, Connecticut (USA)
1993 - 1995	Ludwig-Thoma-Gymnasium, Prien a. Chiemsee
1995	Abitur am Ludwig-Thoma-Gymnasium

Hochschulstudium

SoSe 1996 - SoSe 1997	Teilstudienplatz Humanmedizin an der Ludwig-Maximilians-Universität München
WiSe 1997 - SoSe 2005	Studium der Humanmedizin an der Technischen Universität München

08/2000	Ärztliche Vorprüfung
08/2001	Erster Abschnitt der ärztlichen Prüfung
03/2003	Umzug nach Florianópolis (Brasilien)
09/2003	Zweiter Abschnitt der ärztlichen Prüfung
10/2003 - 09/2004	Praktisches Jahr: Universitätsklinikum Florianópolis, Brasilien <ul style="list-style-type: none"> - Klinik für Chirurgie - Klinik für Innere Medizin - Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe
05/2005	Dritter Abschnitt der ärztlichen Prüfung und Approbation als Ärztin
 <i>Promotion</i>	
3/2002 - 8/2002	Laborarbeit zu „Der Einfluss silberbeschichteter Textilien auf die kutane <i>Staphylococcus-aureus</i> - Besiedelung bei Patienten mit atopischem Ekzem unter Berücksichtigung des lokalen SCORAD“; Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie am Biederstein, Betreuer: Univ.-Prof. Dr. med. Dietrich Abeck, Dr. med. Anke Weidinger, PD Dr. med. Martin Mempel, Univ.-Prof. Dr. med. Dr. phil. Johannes Ring Die Arbeit wurde veröffentlicht in: - Dermatology 2003; 207:15-21; - Der Hautarzt 2003; 54: 914-924.