

Aus der Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie am Biederstein der
Technischen Universität München
(Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Dr. phil. J. Ring)

**Charakterisierung pathogenetisch-relevanter hautphysiologischer
Parameter bei den chronisch entzündlichen Hauterkrankungen
atopisches Ekzem,
seborrhoisches Ekzem
und Psoriasis
mittels nicht-invasiver Bio-Engineering-Verfahren**

Karen Brinkmann

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. D. Abeck
2. Univ.-Prof. Dr. Dr. J. Ring

Die Dissertation wurde am 11.04.2000 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 08.11.2000 angenommen.

Inhaltsverzeichnis

INHALTSVERZEICHNIS	1
1.EINLEITUNG	5
1.0.Die Haut	5
1.0.1.Einfluß von UV-Strahlung auf die Haut	6
1.0.2.Die Schuppung der Haut	7
1.0.3.Die Funktion des Stratum corneum und der Lipide der Epidermis	7
1.0.4.Molekülstruktur der Ceramide	10
1.1.Atopisches Ekzem -Beschreibung des Krankheitsbildes und der pathophysiologischen Grundlagen	12
1.1.1.Klinik	12
1.1.2.Pathophysiologie	12
1.1.3. Therapie.....	14
1.2.Psoriasis vulgaris -Beschreibung des Krankheitsbildes und der pathophysiologischen Grundlagen	15
1.2.1.Klinik	15
1.2.2.Pathophysiologie	15
1.2.3. Therapie.....	16
1.3.Seborrhoisches Ekzem -Beschreibung des Krankheitsbildes und der pathophysiologischen Grundlagen	18
1.3.1.Klinik	18
1.3.2.Pathophysiologie	18
1.3.3. Therapie.....	19
1.4.Pathophysiologische Bedeutung des Hefepilzes Pityrosporum ovale bei den chronisch entzündlichen Hauterkrankungen atopisches Ekzem, Psoriasis vulgaris und seborrhoisches Ekzem ..	20
1.5.Fragestellung der Untersuchung	22
2.MATERIAL UND METHODEN	23
2.1.Untersuchungsgruppe.....	23
2.2.Angewandte Meßverfahren	24
2.2.1.Kapazitive Messung der Hautfeuchtigkeit	24
2.2.2.Bestimmung des transepidermalen Wasserverlustes (TEWL).....	25
2.2.3.pH-Wert Bestimmung.....	26
2.2.4.Messung des Sebumgehaltes	27
2.2.5.Spektrometrische Messung	28
2.2.5.1.Bestimmung der Reflexionsspektren.....	28
2.2.5.2.Fluoreszenzmessung: Tryptophan und NADH	28
2.2.5.2.1 Erläuterung des Lumineszenzbegriffes	28
2.2.5.2.2. Tryptophan und NADH.....	30
2.2.5.3.LS-50 Beschreibung	30
2.2.5.3.1.Durchführung der Spektrometrischen Messung.....	31

2.2.5.3.2. Auswertung und Berechnung der Kurven	31
2.2.6. Ultraschwache Photonenemission (Chemilumineszenzmessung)	32
2.2.6.1. Die Messung	32
2.2.7. Bestimmung der Hautoberflächenlipide anhand von Cyanoacrylatabrißproben der Haut	33
2.2.7.1. Die Methode	33
2.2.7.2. Extraktion	33
2.2.7.3. Hochleistungsdünnschichtchromatographie (HPTLC)	34
2.2.7.4. Photodensitometrische Auswertung der Platten	35
2.2.7.5. Umrechnung der Parameter für die statistische Auswertung	36
2.2.8. Statistische Analysen	37
3. ERGEBNISSE	38
3.1. Ergebnisse der Corneometermessung (Hautfeuchtigkeit)	38
3.2. Ergebnisse der TEWL-Messung	41
3.3. Ergebnisse der pH-Wert Bestimmung	46
3.4. Ergebnisse der Sebumgehalt-Messung	51
3.5. Ergebnisse der spektrometrischen Messung	52
3.5.1. Ergebnisse der Reflexionsmessung	52
3.5.2. Ergebnisse der Tryptophan-Fluoreszenzmessung	56
3.5.3. Ergebnisse der NADH-Fluoreszenzmessung	62
3.6. Ergebnisse der Chemilumineszenzmessung	66
3.7. Ergebnisse der Lipidanalyse	69
3.7.1. Ergebnisse der Ceramidbestimmung (Ceramid 1-7)	69
3.7.2. Ergebnisse der Gesamtlipidbestimmung	73
4. DISKUSSION	76
4.1. Vergleichende Erörterung der Meßergebnisse	76
4.1.1. Einführende Diskussion	76
4.2. Atopisches Ekzem: befallenes/unbefallenes Areal und gesunde Vergleichsgruppe	76
4.2.1. Beeinflußung der Permeabilitätsbarriere des Stratum corneum: die Hautfeuchtigkeit, der TEWL und die Lipidzusammensetzung	77
4.2.2. Der pH-Wert	79
4.2.3. Veränderungen der Reflexion, Fluoreszenz und der Chemilumineszenzwerte	80
4.3. Psoriasis: befallenes/unbefallenes Areal und gesunde Vergleichsgruppe	82
4.3.1. Beeinflußung der Permeabilitätsbarriere des Stratum corneum: die Hautfeuchtigkeit, der TEWL und die Lipidzusammensetzung	82
4.3.2. Der pH-Wert	84
4.3.3. Veränderungen der Reflexion, Fluoreszenz und der Chemilumineszenzwerte	84
4.4. Seborrhoisches Ekzem: befallenes/unbefallenes Areal und gesunde Vergleichsgruppe	86
4.4.1. Beeinflußung der Permeabilitätsbarriere des Stratum corneum: die Hautfeuchtigkeit, der TEWL und die Lipidzusammensetzung	86
4.4.2. Der pH-Wert und der Sebumgehalt	87
4.4.3. Veränderungen der Reflexion, Fluoreszenz und der Chemilumineszenzwerte	89
5. ZUSAMMENFASSUNG	90

6.LITERATURVERZEICHNIS.....	92
7.LEBENS LAUF	100
8.DANKSAGUNG.....	101

1.EINLEITUNG

1.0.Die Haut

Die Haut bedeckt mit einer Fläche von ca. 2m^2 die Körperoberfläche und schützt den Körper vor physikalischen Schäden sowie dem Eindringen fremder chemischer Substanzen oder Mikroorganismen. Sie dient als Temperaturregulator, indem Durchblutung und Schweißdrüsenaktivität reguliert werden können. Die Haut bietet zudem Schutz vor zu großem Wasserverlust und ist ein großes Sinnesorgan mit Temperatur-, Schmerz- und Druckrezeptoren (78,89,90,5). Die Haut ist auch ein immunologisch aktives Organ, bei dem intraepidermal gelegene T-Lymphozyten und antigen-präsentierende Langerhanszellen, welche ebenso wie die Keratinozyten proinflammatorisch wirksame Zytokine auszuschütten vermögen, wichtige Funktionen ausüben. Auch endokrinologische Aufgaben wie z.B. die Synthese einer Vorstufe des Vitamin D3 werden ihr zugeschrieben. Zuletzt sei noch auf ihre Funktion in der zwischenmenschlichen Kommunikation hingewiesen, bei der sich über Berührung der Haut, Veränderung der Hautfarbe (plötzliches Erröten oder Erblassen), etc. doch einige Gefühlsregungen erkennen lassen (78,5).

Die Geschmeidigkeit und die Elastizität der Haut sind zwei wichtige dynamische Eigenschaften. Mit zunehmendem Alter nimmt die Elastizität ab (Muskelabbau und Erschlaffen der Haut), die Geschmeidigkeit bleibt allerdings erhalten (64). Nicht nur das Alter, sondern auch die Umwelt, die Jahreszeiten und die Verwendung von Externa wie Kosmetika etc. beeinflussen den Zustand der Haut (64).

Die Haut besitzt eine natürliche Flora, zu der z.B. *Propionibacterium acnes*, *Corynebakterien*, *Staphylococcus epidermidis* und *Pityrosporum ovale* gehören (28).

Aufgebaut ist die Haut aus folgenden 3 Schichten:

+Die **Epidermis** (im Durchschnitt ca. $50\mu\text{m}$ dick, wobei die Dicke im Bereich der Fußsohlen bis zu 1mm betragen kann) ist die äußere Schicht, die die Haut flexibel und geschmeidig hält. Sie besteht aus dem *Stratum corneum*, das keratinhaltige Schuppen (=Corneozyten), die kontinuierlich von der Oberfläche abgeschilfert und wieder nachgebildet werden (80), und Interzellulärsubstanz enthält, welche eine entscheidende Funktion bei der Aufrechterhaltung der Barrierefunktion der Haut hat (5).

Darunter befindet sich das *Stratum lucidum*.

Das *Stratum granulosum*, in dem die Vorstufen des Keratins bereitgestellt werden, folgt als nächste Schicht.

Darunter liegt dann das *Stratum spinosum*.

Die unterste Schicht der Epidermis wird vom *Stratum basale* gebildet, in dem ständig neue Keratinozyten entstehen, die sich auf dem Weg an die Oberfläche der Haut weiter differenzieren, bis sie als kernlose Corneozyten das Stratum corneum bilden und im Verlauf abgeschilfert werden.

+ Das **Korium** (Dermis) bildet die mittlere Schicht der Haut und besteht aus dem *Stratum papillare*, welches Bindegewebspapillen mit Kapillaren, Rezeptororganen, Hautnerven und Talgdrüsen enthält und dem darunter liegendem *Stratum reticulare*, in dem sich kollagene und elastische Fasern und die Schweißdrüsen befinden.

Die unterste Schicht der Haut wird als **Subcutis** bezeichnet und enthält Fettgewebe, Gefäße, Duftdrüsen und Haarfollikel (78,89).

1.0.1. Einfluß von UV-Strahlung auf die Haut

Ultraviolette (UV)-Strahlung löst in der Haut in Abhängigkeit von ihrer Eindringtiefe (die durch die Wellenlänge, der Qualität und Quantität der Absorber und der Intaktheit des Stratum corneum bestimmt wird) unterschiedlich Reaktionsmechanismen aus. UVC-Strahlen mit einer Wellenlänge von 100-280nm dringen nur bis in das Stratum corneum vor, UVB-Strahlen mit einer Wellenlänge von 280-320nm erfassen die Epidermis und auch Teile der Dermis. Aus diesem Grund führen sie u.a. zu einer Beeinflussung der Keratinozyten in Form einer Anregung der Pigmentbildung durch Ausschüttung von Melanozyten-stimulierenden Substanzen oder einer DNA-Schädigung, die zu einer Atrophie der Keratinozyten und Degeneration elastischer Fasern führen kann und so die Hautalterung begünstigt. Außerdem kann es zur Ausbildung von Präkanzerosen kommen, wenn der DNA-Reparaturmechanismus durch Überbelastung nicht mehr ausreichend funktioniert (72). UVA-Strahlen haben eine Wellenlänge von 320-380nm und gelangen daher bis in die Subkutis. Da diese Strahlen bis zu den Gefäßen vordringen, können sie mit eventuell vorkommenden endogene Porphyrinen oder Pharmaka reagieren und eine photoallergische/phototoxische Reaktion auslösen (72).

1.0.2. Die Schuppung der Haut

Die Schuppung der Haut ist ein komplexer Prozeß, der durch folgende Faktoren beeinflusst werden kann:

- +Ablösen der Desmosomen
- +Verminderung wichtiger Enzyme wie Proteasen, Lipasen und Hydrolasen. Hydrolasen bewirken beispielsweise die Hydrolyse von Cholesterinsulfat zu freiem Cholesterin. Cholesterinsulfat ist ein wichtiger Faktor für den interzellulären Zusammenhalt, wird es hydrolysiert, ist die Zellabstoßung die Schuppung an der Hautoberfläche möglich (33).
- +Veränderung der Corneozyten durch z.B. Hydratationsveränderungen.
- +Ablösung anderer Adhäsionsfaktoren.
- +Äußere Reibung und Spannung.
- +Erhöhung der Proliferationsrate.
- +Verminderung der Lamellarkörperchen und Abnahme ihrer Sekretion.
- +Veränderte Lipidzusammensetzung der Epidermis (39,116).

Ein Beispiel für ein Enzymdefizit ist die mit starker Schuppenbildung einhergehende X-chromosomal vererbte Ichthyosis, der ein Mangel bzw. das Fehlen des Enzyms Sterol-Sulfatase (=Enzym des Lipidmetabolismus) zugrunde liegt. Dadurch kommt es zu einer Akkumulation von Cholesterinsulfat (wichtig für den interzellulären Zusammenhalt s.o.) im Stratum corneum und zum Verbleib toter Stratum corneum Zellen auf der Haut, was das schuppige Erscheinungsbild dieser Erkrankung bedingt (=Retentionshyperkeratose).

Es stellt sich nun die Frage, ob eine Störung der epidermalen Enzyme den Lipidmetabolismus dahingehend beeinflussen kann, daß eine Veränderung der Lipidmatrix und der Permeabilitätsbarriere der Haut eintritt, die dann zu einer verstärkten Schuppung der Haut führen kann (34,35,80).

1.0.3. Die Funktion des Stratum corneum und der Lipide der Epidermis

Das Stratum corneum, welches die äußere Schicht der Epidermis bildet, spielt die entscheidende Rolle bei der Aufrechterhaltung der Permeabilitätsbarriere der Haut. Wesentlich beeinflusst werden kann diese Permeabilitätsbarriere u.a. durch die Art und die Zusammensetzung der epidermalen Lipide, durch den Grad der Hydratation, der Größe der Corneozyten und der Dicke des Stratum corneums (63,78).

Der Wassergehalt (Hydratation) des Stratum corneum beträgt im Mittel 30%. Davon sind 10% an Lipide und 20% an Keratinkomponenten gebunden. Schon der Verlust von 10% des Wassers kann die Geschmeidigkeit und Elastizität der Haut stark beeinträchtigen (63,67).

Um sich an unterschiedliche Einflüsse sowohl von außen als auch von innen anzupassen, sind die Keratinozyten der Epidermis in der Lage, ihre Oberfläche auf das 2-3 fache zu vergrößern. So kann ihre Wasserbindungsfähigkeit gesteigert und runde, hydrierte nicht xerotische Zellen ausgebildet werden (34,35).

Die nicht mehr stoffwechselaktiven Corneozyten, die das Stratum corneum aufbauen, enthalten u.a. Proteine und sind in ein Gerüst aus Lipiden eingebettet. Diese Lipidmatrix ist in Form von multilamellären, parallel zur Oberfläche liegenden Doppelmembranen angeordnet, die ein kohäsives Netz bilden, welches die Permeabilitätsbarriere aufrechterhält und einen übermäßigen transepidermalen Wasserverlust verhindert, wobei vor allem die Ceramide für die Wasserbindungskapazität und somit eine intakte Barrierefunktion verantwortlich sind (33,34,35,66,80,85,97,116,129).

Die Lipidmatrix besteht zum größten Teil aus Ceramiden (40-50%), Cholesterin und freien Fettsäuren (62,85,91,116,130,1134). Zusätzlich enthält sie in wesentlich geringeren Anteilen Triglyceride, Cholesterinsulfat, Phospholipide und Wachsester. Aus dem Talgdrüsensekret kommen über die Hautoberfläche noch Squalen und Cholesterinester hinzu (34,35,37,52,91,116).

Die Art der Lipidzusammensetzung wird u.a. durch die Jahreszeiten beeinflusst. Nach Studien von Loden (1995) und Rogers und Mitarbeitern (1996) ist vor allem der Gehalt der Ceramide und des Cholesterins im Winter verglichen mit dem Gehalt im Frühling und Sommer vermindert. Im Vergleich hierzu werden die freien Fettsäuren durch den Jahreszeitenwechsel nicht so stark beeinflusst (78,116). Eine derartige Verringerung der epidermalen Lipide in der Größenordnung von ca. 30% betrifft alle Lipidgruppen zu gleichen Teilen, so daß ihr prozentualer Anteil am Gesamtlipidgehalt nahezu gleich bleibt (116). Der Grund für diese Reduktion mag eventuell in der Abnahme der Biosynthese der Keratinozyten durch z.B. eine niedrigere Hauttemperatur im Winter liegen (116). Aus einem ähnlichen Grund könnte es daher auch zur Abnahme bestimmter Lipide im Alter kommen. Hier ist die Aktivität des Stoffwechsels ebenfalls reduziert (116). Altershaut neigt daher eher zu Permeabilitätsbarrierestörungen und Xerosis (116).

Die Synthese der Lipide findet im Endoplasmatischen Retikulum und im Golgi-Apparat der Keratinozyten statt. Hier werden Sterole, Phospholipide und Glykosphingolipide gebildet, die

dann im Stratum granulosum in Zellorganellen lysosomalen Ursprungs, den „Lamellar bodies“ (auch Keratosomen oder Odland bodies genannt) gespeichert werden und schließlich an die Peripherie des Stratum granulosum transportiert werden (43). Hier verschmelzen sie mit den zytoplasmatischen Membranen und sezernieren ihren Inhalt (neutrale Zucker, die mit Lipiden und/oder Proteinen verbunden sind, hydrolytische Enzyme und freie Sterole) in die Interzellularräume im Stratum corneum (34,35,36,43,88,129). Die sezernierten Vorstufen der Lipide entfalten sich und werden durch die gleichzeitig aus den „Lamellar bodies“ abgegebenen hydrolytischen Enzyme (z.B. Sphingomyelinasen, Glucocerebrosidasen, Hydrolasen) so modifiziert, daß sie ihre endgültige Struktur als hydrophobe, unpolare Membranen erlangen (33,34,35,43,63,81,88,129). Ein optimaler pH-Wert der Hautoberfläche bestimmt unter anderem das Aktivitätsoptimum dieser Enzyme (43).

Die gebildeten Ceramide und Fettsäuren haben einen amphiphilen Charakter und können so die Doppelmembranen der intrazellulären Räume aufbauen. Die Doppelmembranstruktur übernimmt die wichtige Aufgabe, die Permeabilitätsbarriere aufrechtzuerhalten, die Haut und den Gesamtorganismus vor Wasserverlust zu bewahren und Wasser in der Hautschicht selbst zu binden, um sie geschmeidig und elastisch zu halten (43,63,129,134). Bei Entfernung der Barriere lipide aus dem Stratum corneum wurden z.B. deutlich höhere Wasserverluste und eine verminderte Hydratation des Stratum corneums gemessen, eine topische Applikation von bestimmten Lipidmischungen hingegen verbesserte diesen Zustand wieder (63).

Auf eine Störung der Permeabilitätsbarriere reagiert die gesunde Haut mit einer Steigerung der Sekretionsrate der „Lamellar bodies“, einem vermehrten Umbau ihres Inhaltes zu Membranen und einer erhöhten Synthese von „Lamellar bodies“, so daß sie in größerer Anzahl interzellulär und in den Corneozyten zu finden sind. Auf diese Weise kann die Permeabilitätsbarriere innerhalb von ca. 6 Stunden regeneriert werden (39,88). Dieser Regenerationsmechanismus wird unter anderem durch die Konzentrationsschwankungen extrazellulär vorhandener Ionen, insbesondere Calcium und Kalium reguliert, wobei eine Störung der Permeabilitätsbarriere durch den erhöhten transepidermalen Wasserverlust zu niedrigeren Konzentrationen der extrazellulären Ionen im Stratum granulosum führt und deren inhibitorische Wirkung auf die Lamellenkörperchenaktivität somit aufgehoben ist (31). In diesem Zusammenhang kann nun eine überschießende Reparaturreaktion der Lamellenkörperchen mit veränderter Lipidzusammensetzung und gesteigerter Schuppenbildung auftreten, so daß die Permeabilitätsbarriere nur inkomplett repariert wird (z.B. beim atopischen Ekzem oder der Psoriasis vulgaris) (39). Desweiteren reagieren die

Keratinocyten auf eine Störung der Permeabilitätsbarriere sehr schnell mit einem Anstieg der mRNA-Synthese für proinflammatorisch wirksame Zytokine, Adhäsionsmoleküle, Wachstumsfaktoren (38,96) und einer gesteigerten Proteasenaktivität. Diese Faktoren können nach 1-2 Tagen zu einer epidermalen Hyperplasie, einer verstärkten Schuppung und Entzündungsreaktion der Haut führen (38,116).

Bei gesteigerter Lipidsynthese werden in der Regel zunächst überwiegend Cholesterin und die freien Fettsäuren und erst etwas später die Sphingolipide produziert (62,102).

Eine Studie von Fartasch und Mitarbeitern (1993) ließ bei hyperproliferativen Hauterkrankungen (z.B. atopisches Ekzem, Psoriasis) Sekretionsstörungen der „Lamellar bodies“ beobachten, die mit einem Zurückhalten ihres Inhaltes einhergingen (43). In anderen Studien wurde dieses Reaktionsmuster weiter bestätigt (39,58,116).

Eine Sekretionsstörung der „Lamellar bodies“ scheint also bei der Pathogenese der schuppenden Hauterkrankungen eine Rolle zu spielen. In welchem Maße die Lipidsynthese und die Aufrechterhaltung der Permeabilitätsbarriere davon beeinflusst werden, muß aber noch in weiteren Studien geklärt werden.

Auf schuppende Hautareale aufgetragene Lipide in Form von Salben und Cremes haben einen therapeutischen Effekt, da sie dazu beitragen, die Funktion der Permeabilitätsbarriere wiederherzustellen (66,81).

1.0.4.Molekülstruktur der Ceramide

Die Ceramide bilden einen wichtigen Anteil der epidermalen Lipide der Epidermis. Sieben sich in ihrem Aufbau unterscheidende Ceramide (Ceramid 1-7) sind bis heute in der humanen Epidermis nachgewiesen worden (91,114). Ceramide sind aus langen, hauptsächlich gesättigten, unverzweigten Kohlenwasserstoffketten aufgebaut, deren gesättigte Bindungen einen Schutz vor oxidativen Prozessen bieten. Durch ihre Struktur sind sie in der Lage, in Zellmembranen ein kohäsives Netz aufzubauen, das u.a. die Wasserpermeabilität der Haut zu regulieren vermag (33,63,91,129). Die Ceramide besitzen eine polare Kopfgruppe und einen unpolaren Schwanz, der die Innenseite der Doppelmembranen bildet. Diese Anordnung ist wichtig für die Funktion der Permeabilitätsbarriere (33).

Der Gehalt der Ceramide nimmt vom Stratum basale bis zum Stratum corneum, in dem sie schließlich die größte Lipidfraktion bilden, stetig zu. Gleichzeitig nimmt der Gehalt an Phospho- und Glykolipiden und an Triglyceriden ab (38,129). Die Ceramide unterscheiden

sich in der Art der Zusammensetzung und ihrer Kettenlängen. Sie besitzen unterschiedliche Fettsäuren (ω -OH Fettsäuren, die häufig mit Linolsäure verbunden sind, Fettsäuren ohne OH-Gruppe oder α -OH Fettsäuren), welche mit Sphingosinen, 6-Hydroxy-4-Sphingosin oder Phytosphingosinen über eine Amidbindung verestert sind (63,91,114).

Das Ceramid 1 weist z.B. zu einem großen Bestandteil Linolsäure auf, die neben den ω -OH-Fettsäuren mit ihrer Kette die Verknüpfungen der Lipidmembranen untereinander herstellt (33,63,129). Ein Mangel an essentieller Fettsäure wie der Linolsäure, der z.B. durch falsche Ernährung oder im Winter auftreten kann (116), führt zu einer Veränderung und Verringerung des Inhaltes der „Lamellar bodies“ und einer ungenügenden Vernetzung der Interzellularräume. Diese Veränderungen ziehen eine verminderte Wasserbindungsfähigkeit nach sich, führen zu einer reaktiven Hyperproliferation des Stratum corneums und einer verminderten Flexibilität und Elastizität der Haut. Linolsäure bzw. das Ceramid 1 haben also eine sehr wichtige Funktion bei der Aufrechterhaltung der Permeabilitätsbarriere (33,34,35,91,116).

Das zeigten auch die Untersuchungen von Wertz und Mitarbeitern (1987) sowie Rogers und Mitarbeitern (1996), in denen topisch applizierte Linolsäure zu einer Verbesserung der Hautfeuchtigkeit bei Patienten mit atopischem Ekzem führte (116,129).

Intraindividuell bestehen jedoch Unterschiede hinsichtlich der Ceramidkonzentrationsverteilung. So zeigten Yoshikawa und Mitarbeiter (1994), daß die Ceramide 1,2,3,4 und 5 an den Beugeseiten der Unterarme in höherer Konzentration als an den Streckseiten vorkommen (134).

1.1. Atopisches Ekzem -Beschreibung des Krankheitsbildes und der pathophysiologischen Grundlagen

1.1.1. Klinik

Das atopische Ekzem ist eine entzündliche, chronisch oder chronisch rezidivierend verlaufende Erkrankung der Haut mit altersabhängigem charakteristischem Verteilungsmuster. Die Erstmanifestation ist prinzipiell in jedem Lebensalter möglich, wobei in ca. 75% der Fälle die Erstmanifestation im Alter von 2-6 Monaten beobachtet wird (2,25,98,112).

Im Kleinkindalter tritt das atopische Ekzem in Form eines sogenannten Milchschorf ('crusta lactea': das Aussehen der Hautstellen hat Ähnlichkeit mit angebrannter Milch) bevorzugt an Gesicht und Streckseiten auf (7,91,112,113) und lokalisiert sich dann später vorwiegend an den Beugen (Hals, Gesicht, Glutealregion und Oberkörper) (2,7,25,63,107,112).

Klinisch ist das atopische Ekzems gekennzeichnet durch den starken Juckreiz, einen chronisch rezidivierenden Verlauf, eine trockene Haut und eine typische Morphologie und Lokalisation (2,57,58,112,117). Darüberhinaus findet sich häufig eine positive Familienanamnese. Diese und weitere diagnostische Kriterien sind von Hanifin und Rajka (1980) ausführlich beschrieben worden (58).

1.1.2. Pathophysiologie

Das atopische Ekzem entwickelt sich auf dem Boden einer genetischen Disposition. In ca. 70% der Fälle läßt sich in der Familienanamnese eine Häufung atopischer Erkrankungen wie Asthma bronchiale, Heuschnupfen (allergische Rhinitis und Konjunktivitis) oder ein atopisches Ekzem feststellen. Zwillingsstudien fanden bei eineiigen Zwillingen eine Konkordanz von 85% (7,25,98,107,112,113,131). Bei der Realisation der Erkrankung spielen Umweltfaktoren eine wichtige Rolle. Hierzu zählen spezifische Faktoren wie Allergene, insbesondere Aeroгене (Hausstaubmilben, Tierepithelien) und Nahrungsmittelallergene (Ei, Milch, Weizen, Nüsse, etc.). Auch Pseudoallergene wie beispielsweise Nahrungsmittelzusatzstoffe, mikrobielle Faktoren, insbesondere *Staphylococcus aureus*, irritative Faktoren wie unsachgemäße Kleidung und psychosomatische Faktoren (Streß, Kummer, etc.) haben eine große Bedeutung (3,4,5,7,25,56,57,77,98,104,107,108,109,112,113,131).

Desweiteren sind immunologische Prozesse von Bedeutung. So stellt man beim atopischen Ekzem häufig eine Hypersensitivitätsimmunreaktion vom Soforttyp mit erhöhtem IgE-Spiegel gegen die oben genannten Allergene fest. Diese Immunreaktion kann Auslöser einer Dermatitis (wie z.B. das atopische Ekzem) mit Juckreiz, Erythem, Vasodilatation, Infiltration von Leukozyten und Zytokinausschüttung etc. sein (7,21,25,29,47,76,77,98,109,110,113).

Die überwiegend perivaskulär und subepidermal vorkommenden Langerhans-Zellen atopischer Haut besitzen eine erhöhte Antigen-präsentierende Aktivität. Sie weisen spezifische IgE-Bindungsstellen auf, an denen die IgE-Antikörper anheften und so v.a. eine vermehrte Interleukin 4 Produktion durch aktivierte T-Zellen bewirken, wodurch eine weitere IgE-Bildung angeregt wird (23,25,29,47,97,113). Zytokine werden aber auch direkt durch Allergen-aktivierte Keratinozyten ausgeschüttet (47).

In den atopischen Läsionen kommen in großer Anzahl Monozyten, Mastzellen und Eosinophile vor, welche durch die Ausschüttung von Zytokinen eine gesteigerte Synthese von Entzündungsmediatoren (z.B. Prostaglandine) und eine verstärkte Antikörperproduktion (vor allem IgE) bewirken (29,109,110,113,120).

Desweiteren scheint eine veränderte Zusammensetzung der T-Helferzell-Subpopulationen zu bestehen. Diese äußert sich in einem Überwiegen der Interleukin 4,5,6 und 10 sezernierenden TH2-Subpopulation, welche eine Spezifität auf über die Schleimhäute (Respirationstrakt, Intestinaltrakt oder über Hautkontakt) aufgenommene Allergenen zeigen. Eine vermehrte Interleukin 4 Produktion (möglicherweise durch Mastzellen, T-Zellen) führt zur gesteigerten Expression von IgE-Rezeptoren und zu einer Sensibilisierung der Haut gegenüber Allergenen (25,29,109,110,113) und die Haut wird anfälliger für virale, bakterielle und mykotische Erkrankungen. Patienten mit atopischem Ekzem weisen zu über 90% eine Besiedlung der Haut mit *Staphylococcus aureus*, dessen Kolonisierung unter anderem auch durch einen weniger sauren pH-Wert an diesen Hautarealen begünstigt wird, auf (3,4). *Staphylococcus aureus* beeinflusst auf unterschiedliche Art und Weise durch seine extrazellulären Matrixkomponenten (z.B. Enterotoxin A und B, Superantigen, Clumping factor, Fibronectin-bindende Proteine, zytotoxische Lipasen und Proteinasen) den entzündlichen Prozess des atopischen Ekzems und kann toxinunabhängig den programmierten Zelltod (Apoptose) induzieren, welcher möglicherweise eine chronische Zellschädigung beim atopischen Ekzem nach sich zieht. Die Enterotoxine A und B, aber auch andere exogene Allergene lösen bei den Patienten eine gesteigerte Interleukinausschüttung (v.a. Interleukin 1, 4 und 5) aus und stimulieren dadurch die IgE-Synthese, eine Eosinophilie und eine Entzündungsreaktion der

Haut (durch Zytokine, Makrophagen und T-Zellstimulation) mit Mastzelldegranulation und Ausschüttung von Histamin (3,4,22,25,28,29,59,76,109,110,113,131).

Abschließend sei noch auf die Bedeutung der Substanz P, ein Neuropeptid, das von den Hautnerven vermehrt bei psychischem Streß abgegeben wird, hingewiesen. Die Substanz P führt zu einer Degranulation von Mastzellen und einer vermehrten Freisetzung von Histamin, wodurch der Juckreiz und die entzündliche Reaktion der atopischen Haut aufrechterhalten und unterstützt wird (29).

Neben immunologischen Prozessen sind Defekte in der Epidermis, z. B. in Form einer Störung der Permeabilitätsbarriere und einer veränderten Lipidzusammensetzung (eventuell liegt eine Reifungsstörung der Lipide mit abnormer Enzymaktivität z.B. in Form einer veränderten Aktivität der Sphingomyelin-Acylase mit konsekutiv verminderter antimikrobiell wirksamer Sphingosinkonzentration vor) pathogenetisch bedeutsam (1,2,3,25,87,105). Dieses möchten wir in unserer folgenden Studie näher betrachten.

1.1.3. Therapie

Die Behandlung des atopischen Ekzems gliedert sich in eine Intervall- (vorzugsweiser Einsatz von die Barrierefunktion verbessernden Basisexterna) und eine phasengerechte antieckzematöse Behandlung (u.a. Verwendung topischer Glukokortikoide, Antihistaminika, Antibiotika, UV-Bestrahlung) (2,3,4,7,111).

1.2.Psoriasis vulgaris -Beschreibung des Krankheitsbildes und der pathophysiologischen Grundlagen

1.2.1.Klinik

Die Psoriasis ist eine chronisch entzündliche Erkrankung der Haut mit Ausbildung scharf begrenzter punktförmiger oder tropfenförmig exanthematischer Läsionen, welche im Verlauf der Erkrankung zu größeren, unregelmäßig geformten Plaques verschmelzen können, häufig asymmetrisch beginnen, örtlich begrenzt bleiben oder sich zunehmend symmetrisch über den Körper ausbreiten (teilweise ist die gesamte Körperoberfläche betroffen) (8,26,93). Die Läsionen sind rötlich, mit einer silbrigen, unterschiedlich dicken Schuppung bedeckt und meist an den Streckseiten und der Kopfhaut lokalisiert (8,26). Ein charakteristischer Nagelbefall mit Tüpfel-, Krümelnägeln (Nageldystrophien), Onycholysen sowie gelbbräunlichen Nagelbettveränderungen im Sinne der sogenannten „Ölflecke“ tritt möglicherweise zusätzlich auf (26). Die **Psoriasis vulgaris** ist die häufigste Ausprägungsform. Man unterscheidet einen *Typ 1* mit frühem Manifestationsalter (16-22 Jahre), einem starken Befall der Haut und einer familiären Disposition sowie einer HLA-B 13-, HLA-B 17- und HLA-Cw 6-Assoziation (7) von einem *Typ 2* mit späterem Manifestationsalter (57-60 Jahre), geringgradigerem Hautbefall und fehlender familiärer Disposition bzw. HLA-Assoziation (8,26,93).

Sonderformen der Erkrankung stellen unter anderem dar die Psoriasis arthropathica (stark schmerzhaft geschwollene Gelenke, HLA-B27 Assoziation (8)), die Psoriasis pustulosa (Ausbildung steriler Pusteln mit leukozytären Ansammlungen in der Blasenflüssigkeit (8)) sowie die Psoriasis erythrodermatica (Befall des gesamten Körpers mit extensiver Plaquebildung, Fieber und starkem Juckreiz infolge einer Sensibilisierungsreaktion des Körpers auf eine topische Therapie, postinfektiös oder nach Absetzen von oralen Corticosteroiden etc. (26)).

1.2.2.Pathophysiologie

Eine genetische Disposition sowie eine HLA-Assoziation (HLA-B 13, HLA-B 17, HLA-Cw6) konnte in Zwillingsstudien (Konkordanz von 73% bei eineiigen Zwillingen), Bevölkerungsstudien, HLA-Analysen etc. nachgewiesen werden (8,26,40,93). Auch Umweltfaktoren spielen im Sinne einer multifaktoriellen Vererbung eine wichtige Rolle wie z.B. das Auftreten psoriatischer Läsionen an Verletzungsarealen der Haut, bei Infektionen (z.B. nach akuten oder chronischen Streptokokkeninfektionen, HIV-Infektionen, chronisch

entzündlichen Darmerkrankungen), im Rahmen maligner Erkrankungen, nach schweren psychischen Belastungssituationen oder Geburten und klimatischen Veränderungen (verstärktes Auftreten psoriatischer Läsionen im Winter oder bei geringer Luftfeuchtigkeit) (8,26,40,41,44,69,70,93).

Histologisch zeigt die psoriatische Haut eine Akanthose der Epidermis, bindegewebig ausgezogene Papillen mit Proliferation und Dilatation von Kapillaren und einer darüberliegenden sehr dünnen epidermalen Schicht. Die mitotische Aktivität des Stratum basale ist um das 4-7fache erhöht (ein psoriatischer Keratinozyt hat eine Differenzierungszeit von 5-9 Tagen (normal ca. 2 Wochen)), was zu einer Verbreiterung des Stratum basale mit Vorkommen von Keimzellen und postmitotisch differenzierten Zellen, dem Fehlen des Stratum granulosum, einer Hyper- und Parakeratose des Stratum corneum, und einer Verkleinerung der Corneozyten führt und mit einer Funktionsbeeinträchtigung der Permeabilitätsbarriere einhergehen kann (8,26,65,70,78). Immunologische Prozesse scheinen auch in der Pathogenese der Psoriasis eine wichtige Bedeutung zu spielen. So findet sich in den Papillen psoriatischer Haut ein Infiltrat mit zahlreichen Leukozyten (Munro-Mikroabzesse der Epidermis), T-Lymphozyten, Makrophagen und Histiozyten (8,26,60,70). Bei der Psoriasis besteht eine gesteigerte Phospholipase A₂-Aktivität mit erhöhter Leukotrien-B₄ Konzentration (Entzündungsmediator) (26). Außerdem werden erhöhte Transmitterkonzentrationen (c-AMP, c-GMP, IP₃ etc.) in den psoriatischen Läsionen gemessen, die eine Fehlregulation der Zellproliferation (Hyperproliferation) induzieren und eine nach mechanischer Reizung stark erhöhte TGF- α Expression mit proliferationsstimulierender Wirkung verursachen könnten (19,60). Eine Immunantwort mit Zytokinausschüttung (z.B. Interleukine, Interferone) auf noch nicht identifizierte Immunogene (z.B. Stratum corneum-Antigene, Mikrobielle-Antigene etc.) könnte ebenfalls ein Auslöser der Hyperproliferation sein (19,48,70). Außerdem spielen Neuropeptide (z.B. Substanz P, VIP) als Auslöser einer lokalen neurogenen Entzündungsantwort (in Form psoriatischer Läsionen) eine bedeutende Rolle (41). Diese Vorgänge beschreiben den Pathomechanismus modifizierende Faktoren, der auslösende Faktor ist aber weiterhin noch nicht bekannt (19).

1.2.3. Therapie

Die Therapie der Psoriasis vulgaris beinhaltet keratolytische (Salizylsäure, Harnstoff), antiinflammatorische (Cignolin, Glukokortikoide) und proliferationsnormalisierende

(Vitamin D3-Analoga) Maßnahmen. (8,103,128). Für auf eine alleinige topische Therapie nicht ansprechende Erkrankungen stellt die Photochemotherapie in der Form der PUVA- (8-Methoxypsoralen und eine UVA-Bestrahlung) Behandlung, die heute bevorzugt als Bade-PUVA durchgeführt wird, eine wirkungsvolle Behandlungsmodalität dar. (8,40,55). Zusätzlich benötigen Psoriasispatienten psychische Hilfestellungen, um ihre chronische Erkrankung, welche je nach Ausprägungsgrad das äußere Erscheinungsbild, das körperliche Wohlbefinden und das Selbstbewußtsein der Patienten stark beeinflusst, zu akzeptieren und mit ihr leben zu lernen (41,106).

1.3. Seborrhoisches Ekzem -Beschreibung des Krankheitsbildes und der pathophysiologischen Grundlagen

1.3.1. Klinik

Das seborrhoische Ekzem ist eine chronische, in unregelmäßigen Abständen wiederauftretende Dermatitis. Zum ersten Mal wurde es 1887 von Unna beschrieben (14). Man unterscheidet eine *Erwachsenenform*, die sich erstmalig mit Beginn der Talgdrüsenaktivität in der Pubertät manifestiert, ein gehäuftes Auftreten um das 40. Lebensjahr aufweist und eine pathogenetische Beteiligung des Hefepilzes *Pityrosporum ovale* zeigt (13,14,22), von einer *Säuglingsform*, welche vor dem 2. Lebensmonat beginnt und einen selbstlimitierenden Verlauf mit Abheilung innerhalb von 2 bis 3 Monaten zeigt (27). Eine Beteiligung des Hefepilzes *Pityrosporum ovale* konnte beim kindlichen seborrhoischen Ekzem noch nicht eindeutig nachgewiesen werden (22). Vermutlich erhöht ein seborrhoisches Ekzem im Säuglingsalter die Wahrscheinlichkeit einer Manifestation des atopischen Ekzems oder einer Psoriasis im Jugend- bzw. Erwachsenenalter (22,87).

Die *Erwachsenenform* des seborrhoischen Ekzems kommt häufig perifollikulär vor und weist eine charakteristische Lokalisation in Regionen mit vermehrter Talgdrüsenzahl (Kopfhaut, post- und periaurikulär, Stirn, medialer Anteil der Augenbrauen, Haaransatz, Schläfen, Nasolabialfalten, Glabella, Bartregion und an der behaarten Brust) auf (14,27,45,83). Die Läsionen sind rot, kreisrund oder polyzyklisch, erbs- bis geldstückgroß, scharf begrenzt und häufig mit einer weiß-gelben, fettigen Schuppung versehen (14,27,45,83). Die ekzematösen Herde können in einigen Fällen durch eine spongoide Umwandlung zu einer Bläschenbildung führen und nässen (45).

1.3.2. Pathophysiologie

Das seborrhoische Ekzem zeigt eine Prävalenz von ca. 1-3% in der Bevölkerung und weist eine leichte Bevorzugung des männlichen Geschlechtes auf (27). Die Manifestation des seborrhoischen Ekzems wird durch zahlreiche Faktoren bestimmt. Hier spielen der pH-Wert der Haut (häufig wechselnde, weniger saure Werte in Arealen mit starker Schweiß- und Talgproduktion und dadurch geringere germizide Wirkung (45)), das Verhältnis der Androgen/Östrogen-Konzentration (hohe Androgenkonzentrationen begünstigen die Entwicklung eines seborrhoischen Ekzems z.B. tritt bei Frauen nach der Menopause (Überwiegen der Androgene) das seborrhoischen Ekzems häufiger auf (45)), psychischer

Streß, Übermüdung, trockene Luft, Umweltverschmutzung, exzessiver Alkoholgenuß und kalte Jahreszeiten (mit fehlender Sonneneinstrahlung bzw. germizider Wirkung der UVB-Strahlen) eine wichtige Rolle (27,82). Außerdem wird ein gehäuftes Auftreten des seborrhoischen Ekzems bei chronisch neurologischen Erkrankungen (z.B. M. Parkinson (nach L-Dopa Einnahme Verminderung der Parkinsonsymptomatik und Besserung des Ekzems (14), Paralyse eines Gesichtsnerven, Depressionen (82)) und Erkrankungen des Immunsystems mit veränderter bzw. herabgesetzter T-Zellfunktion (HIV-Patienten zeigten im unmittelbarem Zusammenhang mit der Diagnose AIDS, kurze Zeit vorher oder hinterher, häufig eine Erstmanifestation eines sehr stark ausgeprägten seborrhoischen Ekzems, welches sich mit Verschlechterung der Grunderkrankung stärker ausprägt) beobachtet (15,83,95). Als ein wichtiger pathogenetischer Faktor ist auch der lipophile Hefepilz *Pityrosporum ovale* (auch *Malassezia furfur* genannt) anzusehen, der zur normalen Flora der Haut bei fast allen Erwachsenen gehört, während er bei Kindern nur sehr selten zu isolieren ist (im Alter von 0 bis 10 Jahren läßt er sich in circa 5-15%, im Alter von 11 bis 21 Jahren in 65-90% nachweisen) (21). Unter Punkt 1.4. wird seine pathogenetische Bedeutung genauer betrachtet. Die seborrhoischen Läsionen weisen histologisch ein der Psoriasis ähnelndes Bild mit Parakeratose und leichter Akanthose auf, zeigen aber im Unterschied zur Psoriasis zusätzlich eine leichte Spongiose.

Eine Entzündungsreaktion in der Dermis mit chronisch entzündlichem Infiltrat (neutrophile Leukozyten, CD4-Zellen bzw. Langerhanszellen) führt zu einer gesteigerten Teilungsrate der Keratinozyten mit stärkerer Schuppung (14,15,27,45).

1.3.3. Therapie

Das adulte seborrhoische Ekzem spricht in der Regel gut auf die topische Applikation von Antimykotika (z.B. Ketoconazol, Miconazol) an (9,27,42,53,57,101). Unterstützend kann auch eine Kombination mit topischen Glukokortikoiden sinnvoll sein (27).

1.4. Pathophysiologische Bedeutung des Hefepilzes *Pityrosporum ovale* bei den chronisch entzündlichen Hauterkrankungen atopisches Ekzem, Psoriasis vulgaris und seborrhoides Ekzem

Der zur normalen Mikroflora des Erwachsenen gehörende lipophile Hefepilz *Pityrosporum ovale* benötigt für sein Wachstum langkettige Fettsäuren und aerobe Bedingungen (14,22,84,121) und siedelt sich bevorzugt an sebumreichen Arealen (Kopfhaut, Stirn, Nasolabialfalten, etc.) an (121). Aufgrund seiner Lipoxygenase-Aktivität ist *Pityrosporum ovale* in der Lage, ungesättigte freie Fettsäuren aus Triglyceriden oder menschlichem Sebum herauszuspalten (14,121).

Pityrosporum ovale ist der Erreger der Pityriasis versicolor (hier verändert sich die Hefeform in die Mycelform) und der Pityrosporum-Follikulitis (hier wird *Pityrosporum ovale* in den Haarfollikeln gefunden und verursacht juckende Papeln und Pusteln) (14,22,84,121). Die Hefe weist bei relativ hoher Luftfeuchtigkeit, hohen Temperaturen, starkem Schwitzen oder einer Suppression des Immunsystems eine Zunahme ihrer Pathogenität auf, was z.B. ein gehäuftes Auftreten von Pityriasis versicolor und einem seborrhoiden Ekzems bei AIDS-Patienten und Patienten unter einer systemischen Glukokortikoidtherapie erklären könnte (14,22,84,95,121).

Beim seborrhoiden Ekzem wird eine Unterhaltung der Hautveränderungen durch *Pityrosporum ovale* als wahrscheinlich angesehen. Zahlreiche Medikamentenstudien fanden unter Verwendung antimykotischer Substanzen wie Ketokonazol oder Miconazol eine eindeutige Besserung der klinischen Symptomatik, die mit einer Reduktion der *Pityrosporum ovale* Besiedlung korrelierte (42,53,61,94,95,101).

Da *Pityrosporum ovale* ein lipophiler Hefepilz ist, wird als Ursache seiner Pathogenität und seiner verstärkten Besiedlung der Haut beim seborrhoiden Ekzem (in 83% Nachweis von *Pityrosporum ovale* in der Mikroflora von Patienten mit seborrhoidem Ekzem im Vergleich einer Besiedlung von 46% der Hautgesunden) auch eine Veränderung der Lipidzusammensetzung der Epidermis gesehen (50,94). Durch die Lipoxygenase-Aktivität (aktiviert den alternativen Weg des Komplementsystems) von *Pityrosporum ovale* können Abbauprodukte entstehen, die möglicherweise in der Lage sind, eine Reaktion der Haut mit Entzündung, verstärkter Proliferation der Epidermis und Schuppung hervorzurufen. Diese Reaktion könnte über toxische oder immunologische Prozesse vermittelt sein (14,42,61,95,101).

Ein gesunder Mensch reagiert auf eine intensivere Besiedlung der Haut durch *Pityrosporum ovale* mit einer gesteigerten zellulären Immunreaktion und Bildung von Zytokinen (Interleukin 2, μ -Interferon). Bei Patienten mit seborrhoischem Ekzem tritt hingegen eine überschießende Immunreaktion mit Antikörperbildung (IgM, IgG, IgA) gegen *Pityrosporum ovale* auf (6,13,95). Diese Annahme wurde schon in zahlreichen Studien untersucht und immer wieder kontrovers diskutiert (6,13). Man vermutet außerdem, daß bei Personen mit ekzembedingten Abschürfungen, Rissen oder Exkoriationen in der Haut eine stärkere Sensibilisierung gegenüber *Pityrosporum ovale* erfolgt, da hier das Eindringen der Mikroorganismen und der Kontakt mit dem Immunsystem durch die Verletzungen an der Haut erleichtert wurde (6).

In Anbetracht all dieser Untersuchungsergebnisse ist die pathogenetische Bedeutung von *Pityrosporum ovale* nicht von der Hand zu weisen, wobei der genaue Zusammenhang zwischen einer Störung der Permeabilitätsbarriere, einem veränderten Haut-pH-Wert, dem Immunsystem und der vermehrten Besiedlung der Haut mit dem lipooxygenasehaltigen Hefepilz *Pityrosporum ovale* derzeit nicht bekannt ist.

Die Rolle von *Pityrosporum ovale* beim Atopischen Ekzem ist durch eine IgE-Antikörperbildung gegen den Hefepilz gekennzeichnet, welche an Langerhanszellen gebunden eine Zytokinausschüttung (u. a. Interleukin 2) induzieren und Mastzellen aktivieren kann, so daß Histamin und Entzündungsmediatoren freigesetzt werden. Hieraus resultieren ein starker Juckreiz und eine spongiöse Dermatitis (5,22). Eine derartige Reaktion ist vor allem bei einem überwiegend im Kopf-Hals-Bereich lokalisiertem atopischen Ekzem zu beobachten (21,70,77), da hier durch extremes Einfetten der atopischen Läsionen das Wachstum des lipophilen *Pityrosporum ovale* gefördert wird, welches dann zu einer Hypersensibilisierung der Areale z.B. über Hautrisse und entsprechender Immunreaktion führt (21,70).

Die Rolle von *Pityrosporum ovale* bei der Psoriasis wird deutlich durch die Tatsache, daß neue psoriatische Plaques (außerhalb eines psoriatischen Schubes) durch epikutan aufgebrachte Zellbestandteile von *Pityrosporum ovale* induziert werden können (24,94). Bei Patienten mit Psoriasis scheint eine pathologische Gewebereaktion auf diesen mikrobiellen Reiz oder einen Reiz der mikrobiellen Abbauprodukte vorzuliegen, der von gesunder Haut toleriert wird (24). Eine antimykotische Therapie konnte außerdem psoriatische Läsionen bessern (121).

1.5.Fragestellung der Untersuchung

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit soll die Permeabilitätsbarriere der Haut und die Intaktheit ihres strukturellen Aufbaus durch nicht invasive, routinemäßig bereits etablierte und neuartige nicht-etablierte in-vivo-Techniken für die drei durch eine kutane Entzündung charakterisierten Dermatosen, atopisches Ekzem, Psoriasis vulgaris und seborrhoisches Ekzem untersucht werden. Zur Untersuchung gelangen jeweils befallene und nicht-befallene Hautareale, wobei die erhobenen Werte mit denjenigen einer hautgesunden Kontrollgruppe verglichen werden.

Die Untersuchungen sollen helfen, Hinweise für mögliche, die Hautbarriere betreffende Unterschiede bei den untersuchten Erkrankungen aufzudecken, die eventuell Einfluß in therapeutische Konzepte finden könnten.

2.MATERIAL UND METHODEN

2.1.Untersuchungsgruppe

Die Untersuchungen wurden an 12 Patienten mit Atopischem Ekzem (durchschnittliches Alter 39 Jahre: 10 Männer im Alter von 24 bis 69 Jahren und 2 Frauen im Alter von 28 und 58 Jahren), die nach den diagnostischen Kriterien von Hanifin und Rajka (1980) (58) beurteilt wurden, 21 Patienten mit Psoriasis vulgaris (durchschnittliches Alter 46 Jahre: 14 Männer im Alter von 19 bis 74 Jahren und 7 Frauen im Alter von 23 bis 76 Jahren) und 13 Patienten mit seborrhoischen Ekzem (durchschnittliches Alter 45 Jahre: 11 Männer im Alter von 25 bis 60 Jahren und 2 Frauen im Alter von 37 und 65 Jahren) durchgeführt.

Die Messungen wurden bei den Patienten mit atopischem Ekzem am Arm (Unterarm: 4 Patienten, Ellenbeuge: 7 Patienten, Oberarm: 1 Patient), bei den Patienten mit Psoriasis vulgaris ebenfalls am Arm (Ellenbeuge: 2 Patienten, Ellenbogen: 8 Patienten, Unterarm: 9 Patienten, Oberarm: 2 Patienten), und bei den Patienten mit seborrhoischem Ekzem im Gesicht (Stirn: 5 Patienten, Schläfe: 4 Patienten, Haaransatz: 2 Patienten, Nasolabialfalte: 2 Patienten) vorgenommen. Es wurde jeweils ein befallenes und ein unbefallenes Areal vermessen.

Den Patientenkollektiven wurden hautgesunde Kontrollpersonen entsprechenden Alters und Geschlechts zugeordnet (21 Kontrollpersonen für die Psoriasispatienten und die Patienten mit atopischem Ekzem mit einem Durchschnittsalter von 43 Jahren: 14 Männer im Alter von 26 bis 53 Jahren und 7 Frauen im Alter von 27 bis 76 Jahren, 13 Kontrollpersonen für Patienten mit seborrhoischem Ekzem und einem Durchschnittsalter von 46 Jahren: 11 Männer im Alter von 26 bis 59 Jahren und 2 Frauen im Alter von 33 und 67 Jahren).

Bei den gesunden Kontrollpersonen wurden an vergleichbaren Arealen dieselben Messungen durchgeführt.

Die Testungen wurden im Zeitraum von November 1995 bis August 1996 in der Abteilung Experimentelle Dermatologie der Beiersdorf AG durchgeführt.

Alle zu untersuchenden Personen wurden gebeten, mindestens 24 Stunden vor den Messungen keine Externa anzuwenden.

2.2. Angewandte Meßverfahren

Die Patienten und die Kontrollpersonen mußten sich in einem Raum mit einer konstanten Temperatur von 20 Grad Celsius und einer Luftfeuchtigkeit von 40% zunächst einmal 15 Minuten aklimatisieren, um den Einfluß der tagesspezifischen Umgebungstemperatur und der Luftfeuchtigkeit auf die Meßparameter (vor allem bei der TEWL- und Kapazitätsmessung) zu vermeiden. Es wurden folgende Parameter in der dargestellten Reihenfolge ermittelt.

- 1) Kapazitive Messung der Hautfeuchtigkeit
- 2) Bestimmung des transepidermalen Wasserverlustes (TEWL)
- 3) pH-Wert Bestimmung
- 4) Messung des Sebumgehaltes
- 5) Spektrometrische Messung
- 6) Ultraschwache Photonenemission (Chemilumineszenz)
- 7) Bestimmung der Hautoberflächenlipide anhand von Cyanoacrylatabrißproben

2.2.1. Kapazitive Messung der Hautfeuchtigkeit

Das Stratum corneum gesunder Haut kann schnell eine bestimmte Menge Wasser absorbieren, verliert dieses aber nur sehr langsam. Dadurch wird die Hautoberfläche weich und geschmeidig gehalten (124). Das Wasser wird zum einen an die Corneozyten und zum anderen an die hydrophilen Anteile der interzellulären Lipide und Proteine gebunden (78). Neben ihrer wasserbindenden Fraktion besitzen die Corneozyten auch eine wasserdurchlässige Fraktion, die vor allem von wasserbindenden Substanzen in den Corneozyten (Natural Moisturizing Factors = NMF) gebildet wird (51,78). Zu diesen Substanzen gehören Aminosäuren, epidermale Lipide, Harnstoff, Milchsäure, Proteine und Mineralien wie Natrium, Calcium, Kalium, Magnesium etc. (51,78). Sie können die Wasserbindungskapazität und die Elastizität der Haut steigern (78).

Beeinflußt werden kann der Wassergehalt der äußeren Schicht des Stratum corneum zudem noch von der Luftfeuchtigkeit und der Umgebungstemperatur, so daß bei den Messungen auf die Einhaltung gleicher Meßbedingungen geachtet wurde (Aklimatisieren des Patienten im Klimaraum) (51). Die kapazitive Messung des Wassergehaltes wurde mit einem Corneometer (CM 820, Fa. Courage & Khazaka, Köln) durchgeführt. Hiermit wurde die elektrische Kapazität in der Haut gemessen.

Das Stratum corneum der Epidermis arbeitet hier als Kondensator, der von den Veränderungen der Dielektrizitätskonstanten des Materials (in diesem Fall ist es der Wassergehalt des

Stratum corneums) beeinflusst wird. Die relative hohe Dielektrizitätskonstante von Wasser (81,1 bei 18°C) im Vergleich zu den anderen Komponenten in der Haut (<7 bei 18°C) nutzte man bei dieser Methode aus. Mit dem unterschiedlichen Wassergehalt des Stratum corneum veränderten sich seine dielektrischen Eigenschaften. Diese Änderungen wurden von dem Corneometer gemessen und aufgeführt (78,125,126).

Der Meßkopf wurde jeweils 3 mal auf das befallene Areal und das unbefallene Areal leicht aufgedrückt. Kurz danach erschien auf der Anzeige der Wert, der in die Auswertung aufgenommen wurde.

2.2.2. Bestimmung des transepidermalen Wasserverlustes (TEWL)

Der gesamte Wasserverlust über die Haut setzt sich zusammen aus der aktiven Schweißsekretion und der passiven Diffusion von Wasser durch die Haut. Die passive Schweißsekretion kann bei Temperaturen unter 31°C auch mit dem TEWL gleichgesetzt werden, da dann die Abdunstung von Wasser über die Schweißdrüsenporen vernachlässigbar ist (6).

Im Stratum corneum der Epidermis existiert durch den unterschiedlichen Wassergehalt ein Konzentrationsgradient von der inneren zur äußeren Schicht. Die äußere Schicht ist meist trockener. Dieser Konzentrationsgradient führt zu einer permanenten Diffusion von Wasser aus dem Körperinneren über die Haut in die Umgebung (= transepidermaler Wasserverlust oder „Perspiratio insensibilis“). Je feuchter die Oberflächenschicht ist, um so geringer ist der Konzentrationsgradient und um so niedriger ist der TEWL (54). Die Messung des TEWL bietet eine gute Möglichkeit, die Funktion der Permeabilitätsbarriere zu überprüfen, da der transepidermale Wasserverlust häufig vor dem Auftreten dermalen Läsionen erhöht ist (47).

Anzumerken sei auch, daß der TEWL mit zunehmendem Alter abnimmt und daß er sehr leicht durch die Umgebungstemperatur, die Luftfeuchtigkeit und Bewegungen der Luft beeinflussbar ist (32,78). Aus diesem Grunde wurden die Messungen in einem Klimaraum (siehe oben) nach entsprechender Vorbereitung der Patienten durchgeführt.

Mit einem Evaporimeter (=Tewameter 210, Courage & Khazaka, Köln), das über Sensoren in einem Meßzylinderkopf den Feuchtigkeitsgradienten pro Zeiteinheit registriert, wurde bei den Patienten und Kontrollpersonen die Messung an einem befallenen und einem in der Nähe liegenden unbefallenen Areal durchgeführt. Der Meßkopf wurde vorsichtig für jeweils 2 Minuten auf diese Areale aufgelegt, die Messung gestartet und die Mittelwerte als $\text{g/m}^2\text{h}$ errechnet und ausgewert.

Alle nachfolgenden Messungen bezogen sich immer auf die gleichen Areale.

2.2.3.pH-Wert Bestimmung

„Die gesamte Hautoberfläche des gesunden Menschen reagiert, wenn auch in unterschiedlicher Intensität sauer“ (Heuss, 1892).

Der die Haut umhüllende Säuremantel besteht aus einem wäßrigen Film, der vom Schweiß gebildet wird und einem von den Talgdrüsen produzierten fettigen Film. Der Talg wird stetig durch die natürliche Hautflora zersetzt, so daß sich freie Fettsäuren bilden, die den pH-Wert beeinflussen und dazu noch eine antimikrobielle und antimykotische Wirkung haben (28). Milchsäure und ihre Zersetzungsprodukte (z.B. Essigsäure und Propionsäure), der Ammoniakgehalt im Schweiß und verschiedene Aminosäuren verändern den pH-Wert zusätzlich (28).

Nach Untersuchungen von Braun-Falco und Korting (1986) liegt der normale pH-Wert der menschlichen Haut zwischen 5,4-5,9 (20).

Die Tendenz des pH-Wertes zu weniger sauren oder gar basischen Werten, welche unter anderem auch durch eine vermehrte Talk- und Schweißsekretion unterstützt werden können und in einigen Körperarealen wie z.B. der Kopfhaut, der Analregion, in den Brust- und Axillarfalten und dem genitokruralen Bereich (28) natürlicherweise vorkommt, erleichtert das Wachstum von Bakterien und Pilzen in diesen Arealen (45). Dieses konnte z.B. bei akuten Ekzemen, dem seborrhoischen Ekzem (*Pityrosporum ovale*) und beim atopischem Ekzem (*Staphylococcus aureus*) beobachtet werden (28).

Mit einem Glasstab, in dem eine Meßelektrode (z.B. „Glas“ für pH bzw. „Metall“ für Redox) und eine Bezugslektrode (z.B. „Silberchlorid“ oder „Kalomel“) sind, wurde der pH-Wert bzw. das Redox-Potential gemessen. Die Bezugslektrode war über eine Bezugselektrolytlösung (Kaliumchlorid-Lösung, 3 mol/l) und das Diaphragma mit der Oberfläche verbunden (49). Bei der Messung bildete sich ein Gleichgewicht der elektrochemischen Potentiale der Wasserstoffionen von der zu vermessenden Substanz zu der Glasmembran. Es entstand eine Phasengrenzspannung, die bestimmt und als pH-Wert angegeben wurde (49,68).

Die pH-Wert Bestimmung wurde mit dem Mikroprozessor-pH-Meter 763 (Firma Knick, Berlin) durchgeführt, indem der Glasstab auf die entsprechenden Areale gesetzt wurde. Die Kontaktfläche wurde etwas befeuchtet, um die Leitfähigkeit zu verbessern. Die Werte konnten sofort vom Gerät abgelesen werden.

2.2.4.Messung des Sebumgehaltes

Das Oberflächenfett der Haut setzt sich zusammen aus dem Talgdrüsensekret, dem Fett der Hornschicht und den Schweißdrüsenrückständen. Die Menge ist von der Sekretionsrate der Talgdrüsen und von äußeren Einflüssen abhängig und variiert an den unterschiedlichen Körperregionen stark (30). Die höchste Sekretionsrate der Talgdrüsen ist an der Kopfhaut, im Gesicht, auf der behaarten Brust und am Rücken zu beobachten. Sehr niedrige Sekretionsraten finden sich am Bauch und an den Extremitäten. An den Handflächen und den Fußsohlen fehlen Talgdrüsen völlig (30,52).

Bei zunehmender Außentemperatur nimmt die Viskosität des Sebums ab und die Talgsekretionsrate wird gesteigert. Auch wird die Talgsekretionsrate zusätzlich durch eine erhöhte Luftfeuchtigkeit und eine verstärkte Hautdurchblutung positiv beeinflusst (45,52). Darüberhinaus sind auch eine genetische Disposition sowie hormonelle Faktoren (Androgene wirken sekretionssteigernd bzw. Östrogene wirken sekretionshemmend) mitbestimmend (33,52,133). Im Alter nimmt die Sekretion physiologischerweise langsam ab, wobei dies nicht in Zusammenhang mit der trockeneren und leichter schuppenden Altershaut gebracht werden darf (33).

Die Talgdrüsenlipide (in erster Linie bestehend aus Triglyceriden, Wachsesteren und Squalen) befinden sich überwiegend um die Haarfollikel herum und helfen, die Kapazität für die Wasserabsorption zu erhöhen (33,52). In den Talgdrüsen befindet sich außerdem ein Sebumreservoir, das nicht sofort sezerniert wird (33).

Zur Ermittlung des Sebumgehaltes wurde ein Sebumeter SM 810 (Courage und Khazaka, Köln) verwendet, mit dem eine direkte Messung des Talggehaltes an der Oberfläche möglich ist. Der Meßkopf (64mm^2), der mit einem mattierten opaken Kunststoffband versehen ist, wurde für 30 Sekunden auf das zu untersuchende Areal leicht aufgedrückt. Durch die Benetzung des Bandes mit Sebum wurde dieses transparenter. Im Sebumeter wurde im folgenden Schritt mittels einer Photozelle die Transparenz des Kunststoffbandes gemessen und der Wert in μ/cm^2 angegeben.

Die Messung wurde pro Areal 2 mal durchgeführt und der Mittelwert ermittelt.

2.2.5. Spektrometrische Messung

2.2.5.1. Bestimmung der Reflexionsspektren

Mit dieser Meßmethode wird die diffuse Reflexion von Licht, das durch Bestrahlung in die Haut eindringt, bestimmt.

Reflexionsspektrometrie bedeutet, daß die von einem Objekt zurückgeworfene Strahlung in Bezug auf ihre spektrale Zusammensetzung verglichen mit der einfallenden Strahlung untersucht wird (115). Die Eindringtiefe des einfallenden Lichtes ist abhängig von der Wellenlänge der UV-Strahlung, der Qualität und Quantität der Absorber und von der Intaktheit der Epidermis bzw. des Stratum corneum (122).

Das bei dieser Messung über ein Lichtleitfaserbündel von der Lichtquelle auf die Haut strahlende Licht drang zu 95% in die Haut ein. Auf seinem Weg durch die einzelnen Schichten der Haut wurde es mehrmals gebrochen, diffus verteilt und gestreut (122) und von endogenen Absorbern (z.B. NADH und Tryptophan) aufgenommen (118). Der Anteil des Lichtes, der wieder an die Hautoberfläche gelangte, wird diffuse Reflexion genannt und von dem für diese Messung verwendeten LS 50 Lumineszenz-Spektrometer (Perkin Elmer) bestimmt.

Die Auftragung der Lichtintensität des reflektierten Lichtes gegen die Wellenlänge resultierte in einem Reflexionsspektrum der Haut, welches registriert und ausgewertet werden konnte (119).

2.2.5.2. Fluoreszenzmessung: Tryptophan und NADH

2.2.5.2.1 Erläuterung des Lumineszenzbegriffes

Definitionsgemäß ist die Lumineszenz eine allgemeine Bezeichnung für alle Leuchterscheinungen, die aufgrund einer Anregung von Atomen auf ein höheres Energieniveau durch Absorption zugeführter Energie und die nachfolgende Rückkehr in das ursprüngliche Niveau auftreten. Diese dabei freiwerdenden Lichtquanten werden als Lumineszenz bezeichnet (105).

Erfolgt die Lumineszenz sofort, d.h. während der Bestrahlung, nennt man sie Fluoreszenz, tritt sie dagegen mit Verzögerung nach der Bestrahlung auf, wird sie als Phosphoreszenz bezeichnet. Wird sie in lebenden Organismen erzeugt, heißt sie Biolumineszenz.

Lumineszenz, die durch chemische Vorgänge (z.B. Oxidationen) hervorgerufen wird, wird als Chemilumineszenz bezeichnet (105).

2.2.5.2.2. Tryptophan und NADH

Tryptophan ist eine essentielle Aminosäure, die über die Nahrung aufgenommen werden muß. Beim Abbau dieser Aminosäure entsteht unter anderem Nikotinsäure (NAD), welche durch ihre Fähigkeit Wasserstoff aufzunehmen, ein wichtiges Coenzym bei vielen Redoxreaktionen des Körpers (Glykolyse, Fettsäuresynthese, Citratcyclus) ist. Störungen dieses Stoffwechselkreislaufes können unter anderem die Kollagensynthese beeinflussen, so daß die Wasserbindungsfähigkeit, die Viskosität und die Elastizität der Haut abnehmen.

Ein Mangel an NADH kann die Erkrankung Pellagra verursachen. Das Krankheitsbild ist charakterisiert durch eine Dermatitis (schmetterlingsförmige Hautausschläge im Gesicht, Hyperkeratosen), Stomatitis, Ösophagitis, Diarrhoen, Demenz und kann schließlich zum Tod führen. Da der Organismus allerdings selbst in der Lage ist, NAD aus Tryptophan aufzubauen, kommt es nur bei starkem Eiweißdefizit mit Tryptophanmangel z.B. durch einseitige Ernährung mit Maisprodukten zu einer Mangelerscheinung (10,79,100,123).

Alle aromatischen Aminosäuren wie z.B. Tryptophan und auch NADH können sehr gut UV-Licht absorbieren und sind daher mit einer Absorptions- oder Fluoreszenzmessung gut in der Haut quantifizierbar (72).

2.2.5.3.LS-50 Beschreibung

Das LS-50 Lumineszenz-Spektrometer misst über einen Lichtleiter, der aus Excitations- und Emissionsfasern aufgebaut ist, die Fluoreszenz und Phosphoreszenz direkt von der Haut. Der Wellenlängenbereich erstreckt sich von 200nm bis 900nm. Mit dem FLDM-Programm wird das LS 50 gesteuert. Die Lichtquelle ist eine 50 Hz gepulste Xenon-Entladungslampe mit einer Leistung von 20 kW. Die von der Hautoberfläche reflektierte Strahlung wird über den Lichtleiter zum Detektor geleitet. Als Detektoren dienen ein blauempfindlicher (Wellenlängenbereich 200-650nm) und ein rottempfindlicher (Wellenlängenbereich 200-900nm) Photomultiplier (119).

2.2.5.3.1. Durchführung der Spektrometrischen Messung

Mit dem LS-50 Lumineszenz Spektrometer wurden die Reflexionsmessung und die Tryptophan- und NADH- Bestimmung durchgeführt, indem der Meßkopf für einige Zeit (bis das Spektrum in dem Wellenlängenbereich von 280-600nm auf dem Computerbildschirm vollständig aufgezeichnet war) auf die befallenen und anschließend auf die unbefallenen Areale aufgesetzt wurde. Das Aufnehmen der Spektren erfolgte mit dem FLDM-Programm (Fluoreszenz-Data-Manager).

Bei der Fluoreszenzmessung wurde eine Excitationswellenlänge von 290nm für Tryptophan und von 350nm für NADH gewählt.

Diese Messungen wurden bei einem Excitations- und Emissionsslitte von 5nm und einer Excitationsanregungswellenlänge für Tryptophan von 290nm und für NADH von 350nm durchgeführt und mit einem Scan Speed von 500nm/min aufgezeichnet.

Die Reflexionsspektren wurden mit einem Scan Speed von 750nm/min dargestellt, Excitations- und Emissionsslitte betragen jeweils 3nm. Bei allen Messungen wurde ein Filter von 4% verwendet. Vor Beginn der eigentlichen Bestimmung wurde der BaSO₄-Standard vermessen, um die anschließenden Meßwerte auf diesen gleich 100% gesetzten Standard zu relativieren.

Die Messung wurde 2mal pro Areal durchgeführt.

2.2.5.3.2. Auswertung und Berechnung der Kurven

Die Flächen unter den Kurven wurden mit einem entsprechenden Makro berechnet und ausgewertet. Für die Berechnung der Reflexionsspektren wurde die Fläche unter der Kurve in einem Wellenlängenbereich von 300-600nm und einem Glättungsfaktor (Smoothfactor) von 20 ausgewertet. Bei der Auswertung der Tryptophan-Fluoreszenz wurde der Wellenlängenbereich von 320-420nm ohne Glättungsfaktor berechnet. Bei der Bestimmung der Fläche der NADH-Fluoreszenz wählten wir den Wellenlängenbereich von 400-500nm ohne Glättungsfaktor.

Die Daten der Fluoreszenzmessung wurden logarithmiert, um dann statistisch ausgewertet werden zu können.

2.2.6.Ultraschwache Photonenemission (Chemilumineszenzmessung)

In Bezug auf die unter Punkt 2.2.5.2.1. genannte Definition wird also das bei chemischen Reaktionen ausgesandte Licht als Chemilumineszenz bezeichnet. Meist sind es Oxidationsreaktionen. Die Chemilumineszenz wurde erstmalig an biologischen Objekten z.B. Leuchtkäfern, Meeresorganismen etc. beobachtet. Dabei reagieren organische Verbindungen schon bei Raumtemperatur mit dem Sauerstoff der Luft und lumineszieren auf diese Art (86). UV-Bestrahlung kann die Chemilumineszenz in der Haut deutlich erhöhen, da hierdurch Oxidationsprozesse induziert werden, die nach einiger Zeit (1-2 min.) wieder abklingen (86).

2.2.6.1.Die Messung

Die Patienten wurden zur Vermeidung von störenden Einflüssen wie z.B. Außenlicht in einem vollkommen dunklen Raum vermessen. Zunächst erfolgte eine Messung der Chemilumineszenz-Basiswerte der zu untersuchenden Areale, dann wurde dieses Areal mit UVA-Licht (Dosis:50 mJoule/m²) bestrahlt, um danach erneut eine Messung durchzuführen. Der Chemilumineszenz-Photomultiplier registrierte den Betrag der ultraschwachen Photonenemission, indem er die Anzahl der Photonen als „counts“ maß, die dann logarithmiert und statistisch ausgewertet werden konnten.

2.2.7. Bestimmung der Hautoberflächenlipide anhand von Cyanoacrylatabrißproben der Haut

2.2.7.1. Die Methode

Ein mit Aceton gesäuberter und entfetteter Objektträger wurde mit einem kleinen Tropfen Cyanoacrylatkleber versehen und dann so lange auf ein befallenes bzw. unbefallenes Areal gedrückt, bis der Kleber polymerisiert war (Dauer ca. 3-4 min). Der Objektträger wurde schnell von der Haut abgerissen, so daß die oberflächliche Epidermis für die Lipidanalyse gewonnen werden konnte.

2.2.7.2. Extraktion

Anschließend erfolgte die Extraktion der epidermalen Lipide aus den Proben. Der Cyanoacrylatkleber wurde aus den Proben entfernt, indem jede Probe mit dem Objektträger in ein kleines Glasgefäß gegeben wurde. Dieses wurde dann mit 3ml einer Hexan/Ethanol-Lösung im Verhältnis 95/5 aufgefüllt. Die Glasgefäße wurden mit einem kleinen Deckel sofort verschlossen und 10 min. lang vorsichtig unter leichter Bewegung eluiert. Mit Einmalglaspasteurpipetten (Dargatz, Hamburg) wurde das Eluat aufgenommen und in Glasreagenzröhrchen gegeben. Dieser erste Schritt der Extraktion wurde noch einmal wiederholt.

Die Glasreagenzröhrchen wurden in einer Speed-Vac-Plus Sc 110A (Savant), die an ein Universal Vacuum System Plus 400A (Savant) angeschlossen ist, auf der Stufe „high speed“ ca. 20 Minuten lang bis zur Verdampfung der Flüssigkeit zentrifugiert. Danach wurden sie jeweils 3mal mit der Hexan/Ethanol-Lösung (95/5) gespült, um so den Restbestand herauszulösen. Diese nun gewonnene Lösung wurde in zuvor beschriftete 1,5 ml HPLC Glasampullen (Macherey-Nagel, Düren) pipettiert und wieder für ca. 20 Minuten in der Speed-Vac-Plus zentrifugiert, bis die Flüssigkeit erneut verdampft war. Die 1,5 ml HPLC Glasampullen wurden unter Verwendung einer 10ml Hamilton Glasspritze (Hamilton, Bonaduz, Schweiz) mit 200 µl einer Chloroform/Methanol-Lösung im Verhältnis 2/1 aufgefüllt, um die Lipide darin aufzunehmen. Danach wurden sie mit Hilfe einer Bördelzange (Macherey-Nagel, Düren) gasdicht mit einem Gummistopfen verschlossen. Die Proben konnten nun weiter in der Dünnschichtchromatographie ausgewertet bzw. im Tiefkühlfach bei -20°C bis zur weiteren Verarbeitung gelagert werden.

2.2.7.3. Hochleistungsdünnschichtchromatographie (HPTLC)

Zur dünn-schichtchromatographischen Auftrennung der einzelnen Proben, die bei -20°C aufbewahrt wurden, in ihre Lipidfraktionen sind HPTLC Kieselgel Platten (20x10 cm, Merck, Darmstadt) ohne Fluoreszenzindikator verwendet worden. Zunächst wurden die Platten in eine mit Filterpapier bestückte Entwicklungsglaskammer (Desaga, Heidelberg), in der sich ca. 25ml eines Chloroform/Methanol-Gemisches im Verhältnis 2/1 befanden, senkrecht eingesetzt. Auf diese Art wurde die Platte bis zu einer Höhe von ca. 7cm vom unteren Rand (Dauer 15 Minuten) vorentwickelt. Die Platte trocknete und wurde auf dem kleinen Tisch des CAMAG Linomat IV (Camag, Muttenz, Schweiz) positioniert. Dann wurden die Proben, die mittlerweile Raumtemperatur erreicht hatten, mittels des CAMAG Linomaten, der eine standardisierte Probenauftragung gewährleistet, auf die Platte gegeben. Zuerst wurden die Plattengröße (200cm^2), die Startposition (25mm), die Bandenbreite (2mm), der Abstand zwischen den einzelnen Banden (6mm), die Auftragesgeschwindigkeit (12sec/ μl) und die Auftragesvolumina eingegeben. Die Proben wurden nun nacheinander mit Hilfe einer Hamilton Linomatglasspritze in Form kleiner Striche (Bandenbreite) auf die Platte gegeben. Es wurden pro Platte 6 Patientenproben (jeweils 2mal in Abhängigkeit von der Größe des Abrießes 20-32 μl), eine Standardlösung bestehend aus Ceramid 5 (0,0656mg/ml), Ceramid 4 (0,06mg/ml), Ceramid 2 (0,0616mg/ml), Cholesterin (0,1052mg/ml) und freien Fettsäuren (0,0958mg/ml) in 5 verschiedenen Volumina (16,12,8,4,1 μl), einmal nur Ceramid 2 (0,0812mg/ml) und einmal nur Cholesterin (0,1092mg/ml) (je 3 μl) (Standardlösungen bezogen von Sigma, Deisenhofen) aufgetragen. Die Standardlipidlösung, die Ceramid-2-Lösung und die Cholesterin-Lösung wurden ebenfalls bis zu ihrer Verwendung im Tiefkühlschrank bei -20°C aufbewahrt.

Die Proben wurden mit einer 200 μl Camag Linomat Glasspritze aufgezogen. Darauf wurde diese in die dafür vorgesehene Halterung am CAMAG Linomaten gebracht. Nach Eingabe der entsprechenden Parameter wurde der Linomat gestartet. 20 Bahnen mit folgender Beschriftung wurden 8mm vom unteren Rand entfernt aufgetragen:

1 a b c d 2 e f a b 3 c d e f 4 g h i 5

1=Standard (16 μl) 2=Standard (12 μl) 3=Standard (8 μl) 4=Standard (4 μl)

5=Standard (1 μl)

a-e=Patienten-Proben g=Leerbahn h=Ceramid 2 (3 μl) i=Cholesterin (3 μl)

Bevor eine neue Probe aufgezogen und aufgetragen wurde, wurde die Spritze mit Chloroform/Methanol (2/1) mehrfach gespült, um Verunreinigungen zu vermeiden. Nachdem der Auftragevorgang beendet war, wurde die Platte in eine mit Filterpapier bestückte und mit 25ml des Laufmittels I, bestehend aus Chloroform/Methanol/Eisessig (190/9/1) gefüllte Glasentwicklungskammer (Desaga, Heidelberg) gestellt. Dieser Entwicklungsvorgang wurde 15 Minuten lang durchgeführt, so daß das Laufmittel I 65-70mm an der Platte hochlaufen konnte (37). Danach wurde sie für 1 Minute auf eine Heizplatte mit einer Temperatur von 60°C gelegt. Anschließend wurde dieselbe Kieselgelplatte in eine zweite, mit 25ml des Laufmittels II, bestehend aus Diethylether/Hexan/Eisessig (80/20/1,5), gefüllte Glasentwicklungskammer gesetzt. Das Laufmittel II diffundierte ebenfalls über 65-70mm an der Platte nach oben. Daran schloß sich erneut ein Trocknungsvorgang an, der dieses Mal für 5 Minuten auf der 60°C warmen Heizplatte erfolgte.

Im nächsten Schritt fand die Veraschung der Kieselgelplatte statt. Sie wurde für 20 Sekunden in eine mit einem Färbebad gefüllte Entwicklungskammer (Desaga, Heidelberg) getaucht. Das Färbebad bestand aus einer wässrigen 10%igen Kupfersulfatlösung in 8%iger Phosphorsäure. Sofort nach Anfärben der Platte wurde sie 20 Minuten in einem auf 180°C vorgeheizten Trockenschrank (Ehert, Emmendingen) inkubiert. So wurden die einzelnen Banden sichtbar (siehe Abb. 3.7.1.) und konnten in dem Camag TLC Scanner II (Camag, Muttenz, Schweiz) weiter ausgewertet werden.

2.2.7.4. Photodensitometrische Auswertung der Platten

Für die densitometrische Auswertung wurde der Camag Scanner, der mit dem Camag Programm „Cats“-Version 3.16 arbeitet, verwendet. Die Vermessung der Platten im Camag Scanner wird im Folgenden genauer erläutert. Das monochromatische Licht der für diese Messung verwendeten Halogen-Wolfram-Lampe wurde bei einer Wellenlänge von 630nm emittiert und durch einen Meßspalt auf die Platte gestrahlt. Die auf die Platte aufgetragenen Substanzen absorbieren und reflektieren nun das Licht je nach ihrer Zusammensetzung auf unterschiedliche Art. Der reflektierte Teil wurde mit einem Photomultiplier detektiert und über die Veränderung der Spannung in milli-Volt erfaßt. Die Banden wurden in Form von einzelnen Peaks auf dem angeschlossenen Bildschirm sichtbar gemacht. Durch die Eingabe von Plattengröße, Bahnanfang und Bahnende (diese wurden manuell als X und Y Koordinaten eingestellt), Bahnbreite, Meßgeschwindigkeit (in diesem Fall 1mm/sec) und die

Empfindlichkeit (hochauflösend) konnte der gewünschte Meßbereich eingestellt werden. Die Daten für die spätere Berechnung der Integration und der Kalibrierung der zu vermessenen Platte wurden ebenfalls eingegeben. Dann wurde die Messung gestartet, indem zunächst die Bahn mit dem größten Auftragevolumen des Lipidstandard vermessen wurde, um die Meßempfindlichkeit festzulegen. Nachfolgend wurde die gesamte Platte vermessen, die Daten wurden gespeichert und integriert. Die von der Software vorgeschlagenen Integrationsflächen wurden manuell korrigiert und von dem Programm nach abnehmender Polarität nummeriert.

Als nächster Schritt folgte das Kalibrieren, welches die Zuordnung der in den Proben vorhandenen Substanzen zu den Standards erlaubte. Hierfür wurde die manuelle „Spotcheck“ Methode mit „Video Spotcheck“ verwendet. Nun erfolgte die eigentliche Berechnung der einzelnen Stratum corneum Lipidmengen, indem die Konzentration der Ceramide 5,4 und 2, der freien Fettsäuren und des Cholesterins in den Proben ermittelt wurden. Die Berechnung erfolgte mit Hilfe der polynomen Regression. Die Lipidmengen wurden in μg mit Variationskoeffizienten angegeben. Die anderen Ceramidmengen (Ceramid 7, 6, 3 und 1) wurden manuell (Dreisatz) errechnet, indem das Ceramid 5 als Bezugsgröße fungierte.

2.2.7.5. Umrechnung der Parameter für die statistische Auswertung

Da die Abrißproben unterschiedlich groß waren und infolge dessen verschiedene Probenvolumina eingesetzt werden mußten, um gut auswertbare Peaks zu erhalten, wurden die Fläche der Abriße mit Hilfe der Bildanalyse genau vermessen, um dann die Parameter auf eine einheitliche Abrißprobengröße von 1cm^2 und ein eingesetztes Probenvolumen von $20\mu\text{l}$ umrechnen zu können.

Darauf folgte die Ermittlung der Gesamtlipidmenge der einzelnen Probanden, die sich aus Cholesterin, freien Fettsäuren und den Ceramiden 1-7 zusammensetzt. Die prozentualen Anteile der epidermalen Lipide (Gesamtceramid, Cholesterin und freie Fettsäuren) am Gesamtlipidgehalt wurden bestimmt. In einem weiteren Schritt wurden die Anteile der Ceramide 1-7 am Gesamtceramidgehalt des jeweiligen Probanden prozentual errechnet.

Auf diese Weise wurden Daten erhoben, die sich zusammenfassen und mittels statistischer Methoden vergleichen und auswerten ließen.

2.2.8.Statistische Analysen

Von den Daten der Corneometermessung (Hautfeuchtigkeit), der Reflexionsmessungen und den logarithmierten Daten der Tryptophan- und NADH-Fluoreszenzmessung und der Chemilumineszenzmessung wurden mit Hilfe der Varianzanalyse (ANOVA) zunächst die Mittelwerte, die Standardabweichung, der Variationskoeffizient, das Minimum und das Maximum dieser Parameter und der Median ermittelt. Dann wurden mit Hilfe des Scheffe Tests signifikante Unterschiede zwischen den Mittelwerten der zu vergleichenden Daten (Kontrolle, befallenes und unbefallenes Areal) errechnet und ausgewertet (73,75).

Mit einem weiteren Verfahren wurden die Mittelwerte der Patientendaten (befallenes und unbefallenes Areal) auf die Mittelwerte der entsprechenden Kontrollpersonen relativiert und mit Hilfe des Student's t-Test (Vergleich von zwei Grundgesamtheiten) die signifikanten Unterschiede ermittelt (73).

Hochsignifikante Unterschiede bestehen bei einem Wert von $p < 0,01$ und signifikante Unterschiede bei einem Wert von $0,01 < p < 0,05$.

Die Daten der TEWL-, Sebum- und pH-Wert-Messung und die Daten der Lipidanalyse wurden mit Hilfe des Wilcoxon U-Test (Innergruppenvergleich= „matched pairs signed rank test“ und multipler Produktvergleich) ausgewertet (73,74,75). Mit Hilfe einiger Excel-Funktionen wurden zuerst der Mittelwert, die Standardabweichung, der Variationskoeffizient, das Minimum und das Maximum der Parameter und der Median ermittelt, um danach die Mittelwerte zu vergleichen und die Signifikanzen mit Hilfe des Wilcoxon U-Test zu errechnen.

Auch die Mittelwerte dieser Meßparameter (Patientenwerte) wurden in einem weiteren Vergleich auf die Mittelwerte der entsprechenden Kontrollpersonen relativiert und mit dem Wilcoxon U-Test signifikante Unterschiede ermittelt (74).

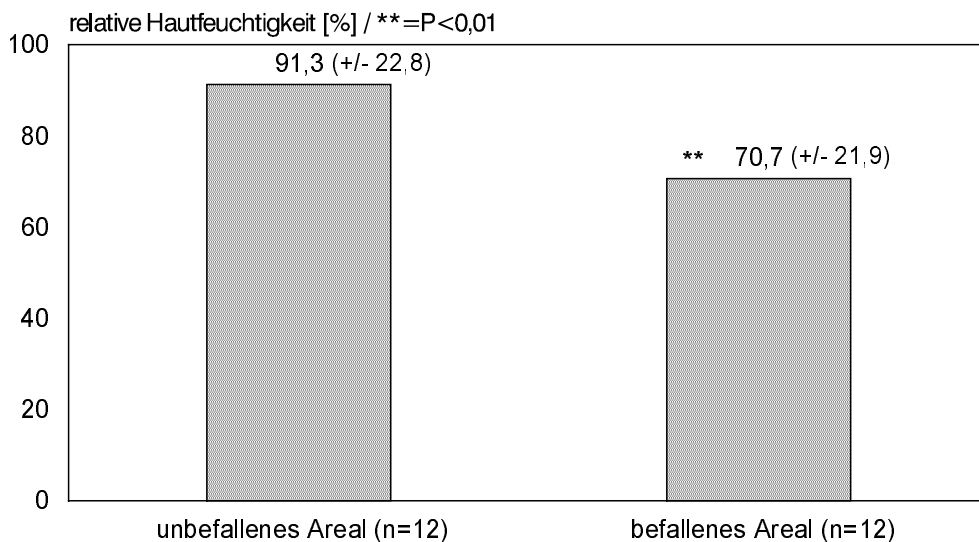
3. ERGEBNISSE

3.1. Ergebnisse der Corneometermessung (Hautfeuchtigkeit)

Die auf die hautgesunde Kontrolle (=100%) relativierten Daten der Corneometermessung (Hautfeuchtigkeit) ergaben einen hochsignifikanten Unterschied an den befallenen Arealen der Patienten mit atopischem Ekzem. Hier konnte eine Verminderung der Corneometerwerte von 29,3% auf 70,7% gemessen werden, hingegen zeigten die unbefallenen Areale dieser Patienten nur eine geringe Verminderung auf 91,3% im Vergleich zum Kontrollareal (siehe Abb.3.1.1.).

Betrachtet man die in der Tabelle 3.1. aufgeführten Daten für die untersuchten Erkrankungen, so stellt man einen hochsignifikanten Unterschied zwischen dem unbefallenen und dem befallenen Areal der Patienten mit atopischem Ekzem fest.

Abb. 3.1.1. Relative Hautfeuchtigkeit bei Patienten mit atopischem Ekzem im Vergleich zu hautgesunden Probanden (=100%)



Tab.3.1. Vergleich der relativen Hautfeuchtigkeit des unbefallenen und des befallenen Areals bei Patienten mit drei unterschiedlichen erythematö-squamösen Dermatosen (Daten relativiert auf Kontrolle (=100%))

rel. Hautfeuchtigkeit in [%] / ** = P < 0,01 / * = 0,01 < P < 0,05

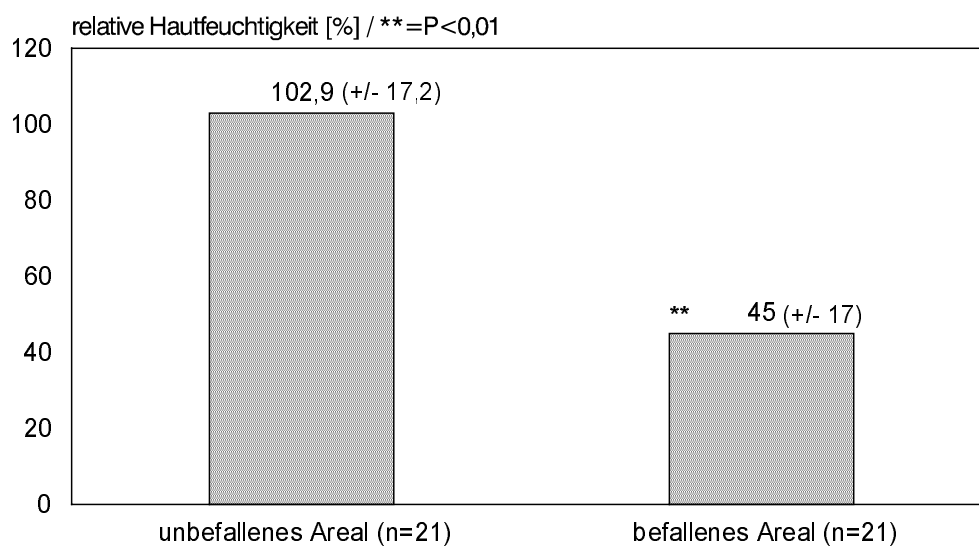
Krankheit	unbefallen	Befallen	Signifikanz
Atopisches Ekzem (n=12)	91,3	70,7	**
Psoriasis vulgaris (n=21)	102,9	45	**
Seborrhoisches Ekzem (n=13)	97,3	67	**

Psoriasis-Patienten wiesen an ihren befallenen Arealen einen hochsignifikanten Verlust der Hautfeuchtigkeit von 55% im Vergleich zu den gesunden Kontrollpersonen (=100%) auf, so daß ein durchschnittlicher Hautfeuchtigkeitsgehalt von 45% nachweisbar war.

Die unbefallenen Areale der Psoriatiker zeigten einen normalen Feuchtigkeitsgehalt der Haut von 102,9% (siehe Abb. 3.1.2.).

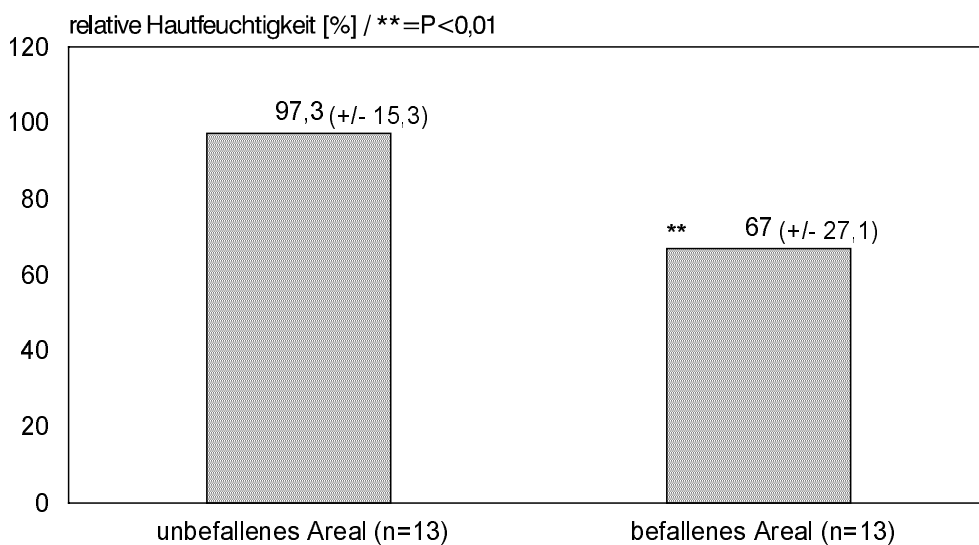
Der Unterschied zwischen dem unbefallenen und dem befallenen Areal (vergleiche Tab. 3.1.) ist somit ebenfalls als hochsignifikant zu werten.

Abb. 3.1.2. Relative Hautfeuchtigkeit bei Patienten mit Psoriasis vulgaris im Vergleich zu hautgesunden Probanden (=100%)



Patienten mit seborrhoischem Ekzem zeigten an ihren befallenen Arealen niedrige Corneometerwerte sowohl im Vergleich zur Kontrolle (Verlust von 33% auf 67% relativen Feuchtigkeitsgehalt) als auch in der Gegenüberstellung zum unbefallenen Areal (Differenz von 30,3% unbefallenes zu befallenem Areal). Diese Unterschiede waren ebenfalls bei Patienten mit atopischem Ekzem zu beobachten. Der Feuchtigkeitsverlust der befallenen seborrhoischen Haut war in beiden Arealen hochsignifikant (siehe Abb. 3.1.3. und Tab. 3.1.). Zusätzlich ergab die Hautfeuchtigkeitsmessung hochsignifikante Unterschiede im Vergleich des Feuchtigkeitsgehaltes gesunder Haut im Gesicht (78,2) und an den Armen (68,6).

Abb. 3.1.3. Relative Hautfeuchtigkeit bei Patienten mit seborrhoischem Ekzem im Vergleich zu hautgesunden Probanden (=100%)

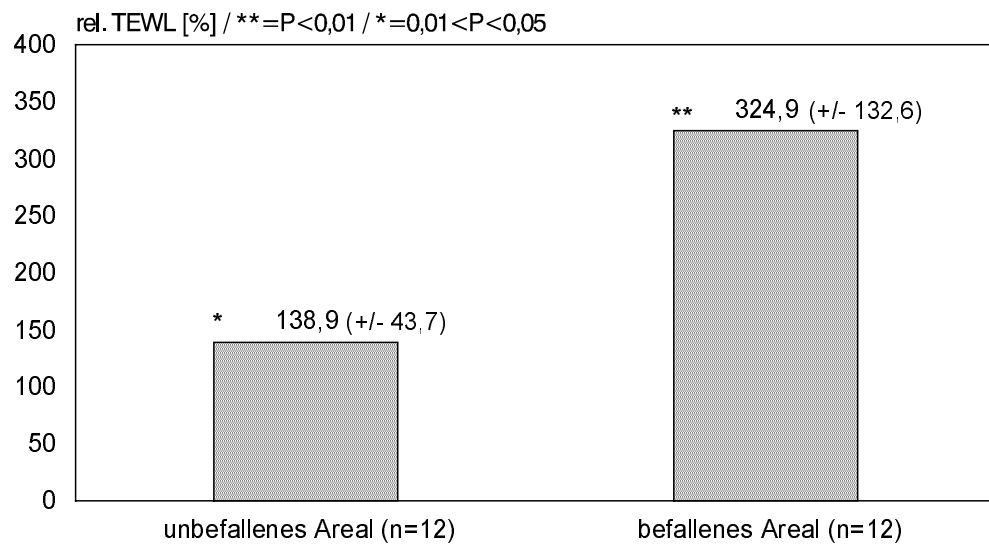


3.2. Ergebnisse der TEWL-Messung

In der Abbildung 3.2.1. ist eine deutliche Steigerung des transepidermalen Wasserverlustes an dem befallenen Areal bei Patienten mit atopischem Ekzem auf 324,9% im Vergleich zur Kontrollgruppe (100%) zu erkennen. Dieser Anstieg war hochsignifikant. Eine geringere, aber dennoch signifikante Steigerung auf 138,9% ließ sich im unbefallenen Areal der Patienten mit atopischem Ekzem beobachten.

Bei der Betrachtung des befallenen und des unbefallenen Areal (in Tabelle 3.2. dargestellt); zeigte sich ebenfalls ein hochsignifikant gesteigerter transepidermaler Wasserverlust im befallenen Areal.

Abb. 3.2.1. Relativierter transepidermaler Wasserverlust bei Patienten mit atopischem Ekzem im Vergleich zu hautgesunden Probanden (=100%)



Tab.3.2. Vergleich des Transepidermalen Wasserverlustes von unbefallenen und befallenen Areal bei Patienten mit drei unterschiedlichen erythemato-squamösen Dermatosen.
(Daten relativiert auf Kontrolle (=100%))

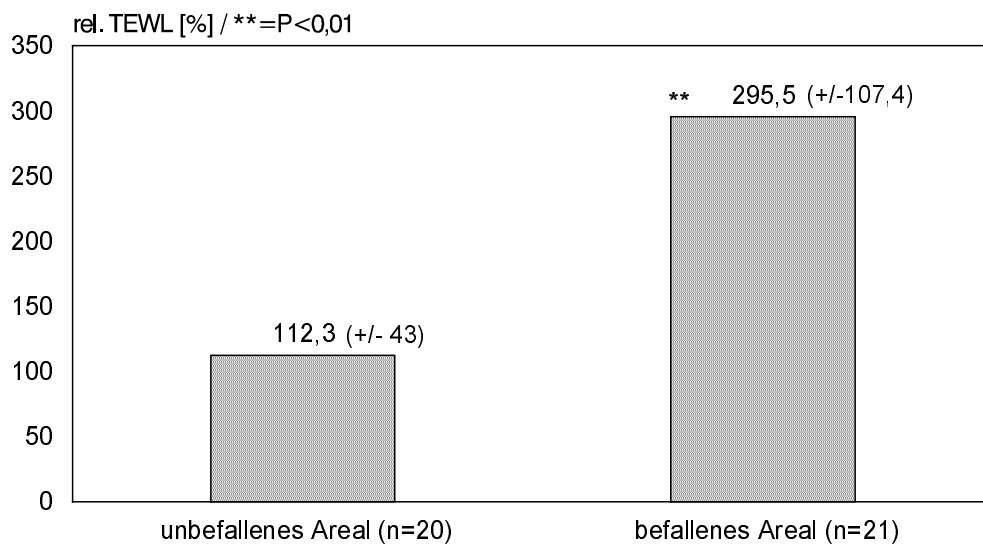
rel. TEWL in [%] / ** =P<0,01 / * =0,01<P<0,05

Krankheit	unbefallen	befallen	Signifikanz
Atopisches Ekzem (n=12)	138,9	324,9	**
Psoriasis vulgaris (n=21)	112,3	295,5	**
Seborrhoisches Ekzem (n=13)	124	172,8	**

Bei den Psoriasis-Patienten beobachteten wir, daß der transepidermale Wasserverlust an dem unbefallenen Areal gleiche bzw. nur leicht erhöhte Werte (112,3%) im Vergleich zu den Kontrollpersonen (100%) aufweist, während die befallenen Areale einen hochsignifikant gesteigerten TEWL (auf 295,5%) zeigten (siehe Abb. 3.2.2.).

Auch der Vergleich der befallenen und der unbefallenen Areale der Psoriatiker ließ hochsignifikante Unterschiede erkennen (siehe Tabelle 3.2.).

Abb. 3.2.2. Relativierter transepidermaler Wasserverlust bei Patienten mit Psoriasis vulgaris im Vergleich zu hautgesunden Probanden (=100%)

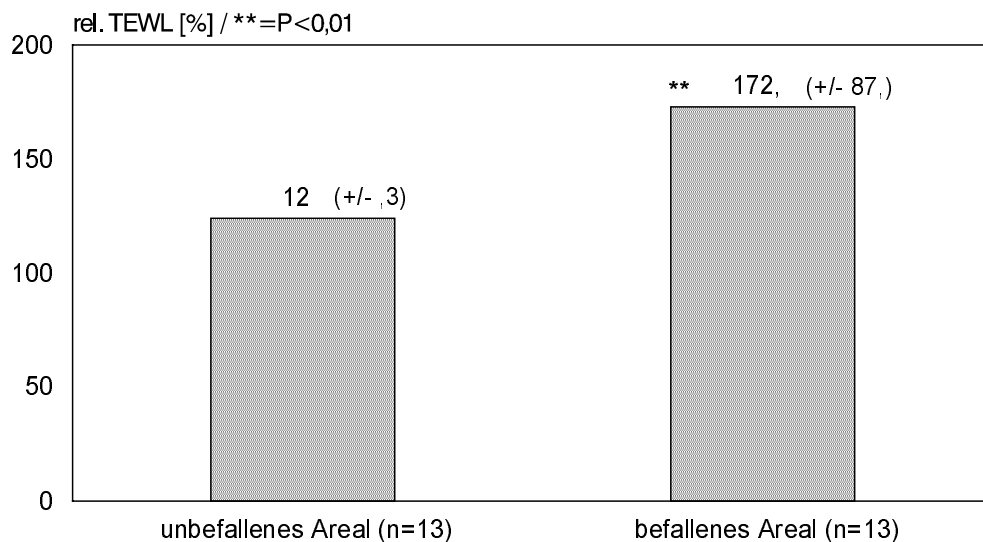


Der TEWL war bei den Patienten mit seborrhoischem Ekzem im befallenen Areal hochsignifikant auf 172,8% gesteigert, während in dem unbefallenen Areal nur eine leichte, nicht signifikante Steigerung von 24% auf 124% zu verzeichnen war (Kontrollgruppe=100%) (siehe Abb. 3.2.3.).

Die Steigerung des TEWL im befallenen Areal verglichen mit dem unbefallenen Areal war hochsignifikant (siehe Tab. 3.2.).

Die TEWL-Werte der beiden Kontrollgruppen (einmal Gesicht und einmal Arm) zeigten einen hochsignifikanten Unterschied mit höheren Werten im Gesicht (26,1 g/m²h im Gesicht und 15,7 g/m²h am Arm).

Abb. 3.2.3. Relativierter transepidermaler Wasserverlust bei Patienten mit seborrhoischem Ekzem im Vergleich zu hautgesunden Probanden (=100%)



3.3. Ergebnisse der pH-Wert Bestimmung

Der pH-Wert bei den Patienten mit atopischem Ekzem zeigte eine leichte Tendenz zu weniger sauren Werten in den befallenen Arealen, wobei der Vergleich zur Kontrollgruppe keinen signifikanten Unterschied aufwies (siehe Abb. 3.3.1.a). Im unbefallenen Areal lag eine leichte Verschiebung in den sauren Bereich vor (93,4% im Vergleich zu den 100% der Kontrollgruppe, siehe Abb. 3.3.1.), die allerdings keine Signifikanzen zeigte.

Bei der Betrachtung der pH-Werte der befallenen und der unbefallenen Areale ließen sich signifikante Unterschiede sowohl in den auf die Kontrolle relativierten Daten (Tab. 3.3.) als auch in den durchschnittlichen Mittelwerten erkennen. Im befallenen Areal lag ein pH-Wert von durchschnittlich 5,69 und im unbefallenen Areal ein pH-Wert von 5,21 vor (siehe Abb. 3.3.1.b).

Abb. 3.3.1.a. Relativierter pH-Wert bei Patienten mit atopischem Ekzem im Vergleich zu hautgesunden Probanden (=100%)

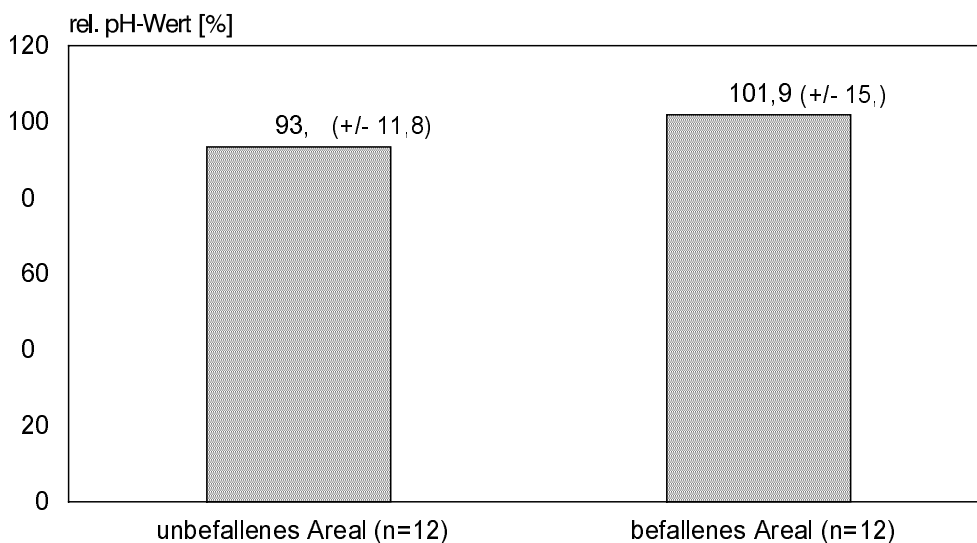
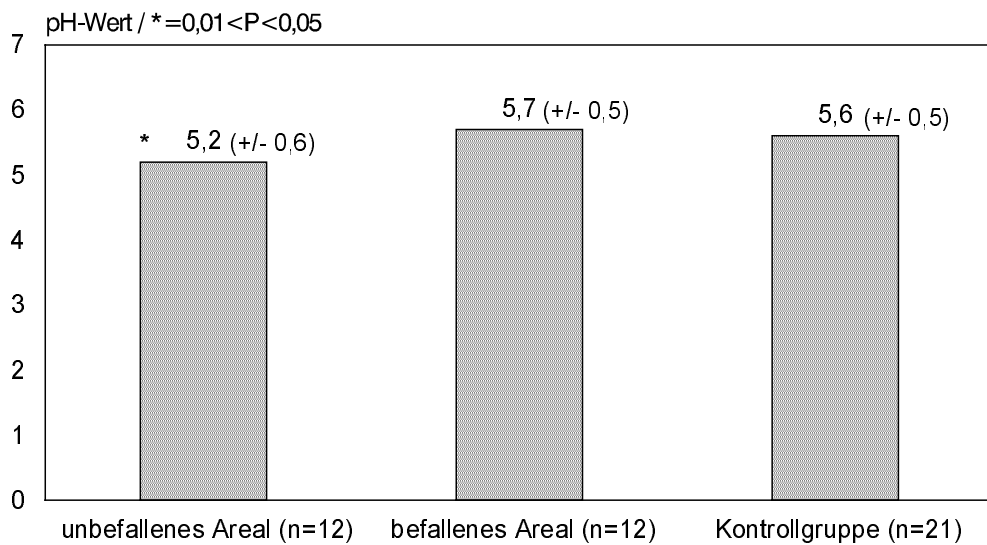


Abb. 3.3.1.b. pH-Wert bei Patienten mit atopischem Ekzem im Vergleich zu hautgesunden Probanden



Tab.3.3. Vergleich des pH-Wertes im unbefallenen und befallenen Areal bei Patienten mit drei unterschiedlichen erythemato-squamösen Dermatosen.
(Daten relativiert auf Kontrolle (=100%))

rel. pH-Wert in [%] / ** = P < 0,01 / * = 0,01 < P < 0,05

Krankheit	unbefallen	befallen	Signifikanz
Atopisches Ekzem (n=12)	93,4	101,9	*
Psoriasis vulgaris (n=21)	97,1	107	**
Seborrhoisches Ekzem (n=13)	99,6	109,5	**

Bei Psoriasis vulgaris Patienten zeigte sich eine signifikante Erhöhung des pH-Wertes auf 107% bezogen auf die Kontrollgruppe (siehe auch Abbildung 3.3.2.a.). Der pH-Wert des unbefallenen Areals verhielt sich weitestgehend unauffällig, er war lediglich auf 97,1% des gesunden Kontrollwertes gesunken (siehe Abb. 3.3.2.a.).

Ein Vergleich zwischen dem mit Psoriasis vulgaris befallenen Areal und einem unbefallenen Areal dieser Patienten ließ sowohl in den relativierten Daten (befallen=107%, unbefallen=97,1%) als auch bei den durchschnittlichen pH-Werten dieser Areale (befallen=6, unbefallen=5,4) hochsignifikante Unterschiede mit Tendenz zu erhöhten pH-Werten erkennen (Tab. 3.3).

Abb. 3.3.2.a. Relativierter pH-Wert bei Patienten mit Psoriasis vulgaris im Vergleich zu hautgesunden Probanden (=100%)

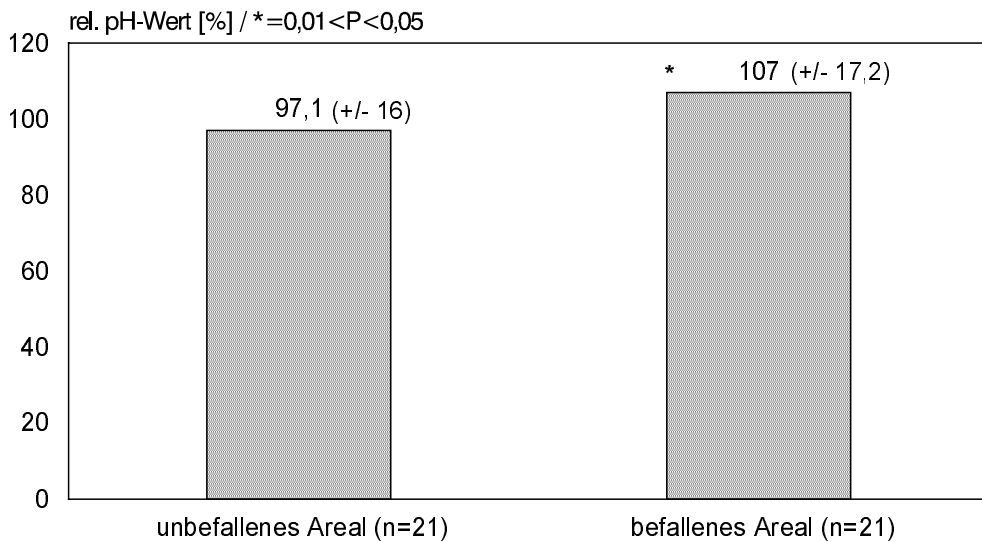
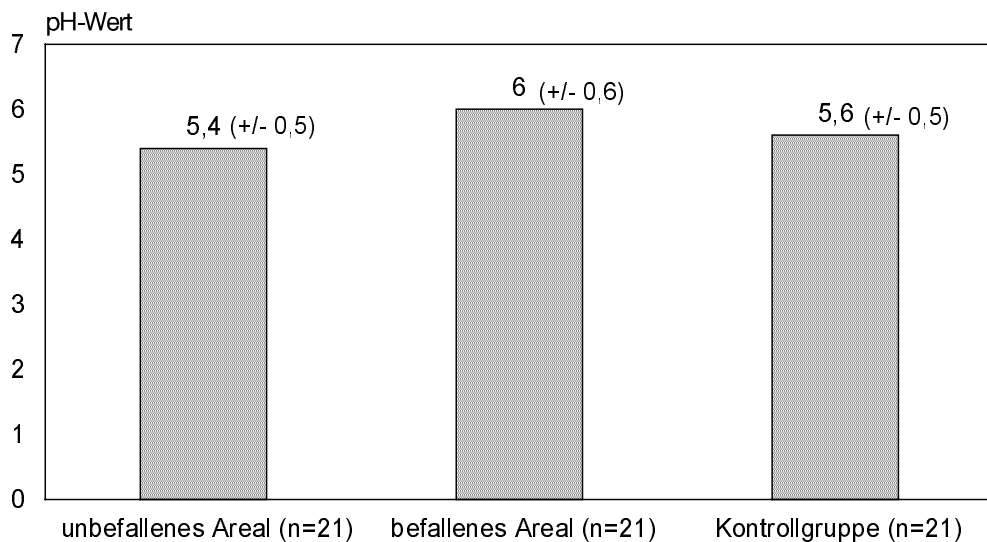


Abb. 3.3.2.b. pH-Wert bei Patienten mit Psoriasis vulgaris im Vergleich zu hautgesunden Probanden



Die Verschiebung des pH-Wertes zu weniger sauren Werten konnte auch bei Patienten mit seborrhoischem Ekzem an deren befallenen Arealen beobachtet werden. Der Wert lag bei 109,5% des Kontrollwertes gesunder Personen. Das unbefallene Areal ähnelte mit einem Wert von 99,6% dem pH-Wert der Kontrollgruppe (100%) (siehe Abb.3.3.3 a).

Die Untersuchung der unbefallenen und der befallenen Areale ergab sowohl bei den relativierten Daten (siehe Tab. 3.3.) als auch bei den Mittelwerten der Originaldaten (befallenes Areal=5,8 pH, unbefallenes Areal=5,2 pH) hochsignifikante Unterschiede (siehe Abb. 3.3.2.b.).

Die Gegenüberstellung der pH-Werte von Gesicht (pH=5,32) und Arm (pH=5,61) ergab keine statistisch relevanten Unterschiede.

Abb. 3.3.3.a. Relativierter pH-Wert bei Patienten mit seborrhoischem Ekzem im Vergleich zu hautgesunden Probanden (=100%)

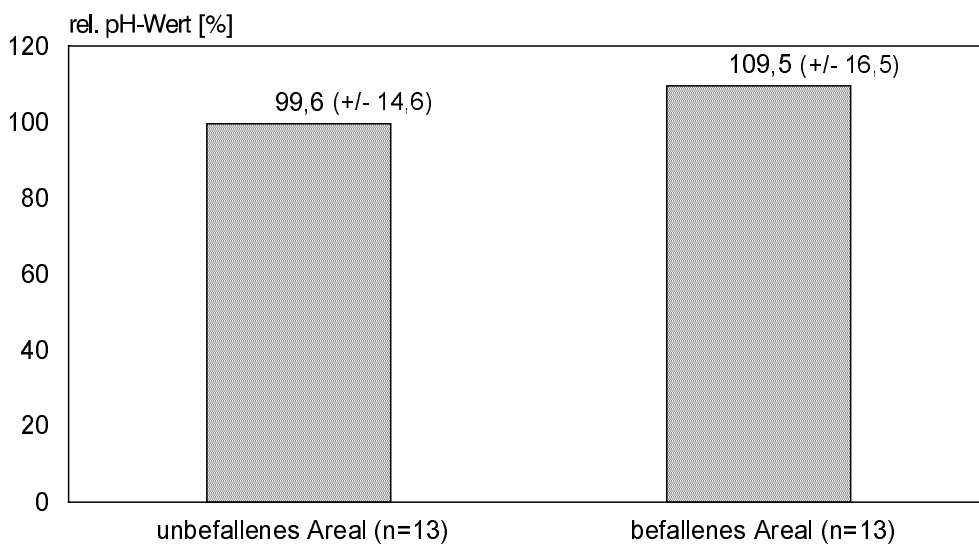
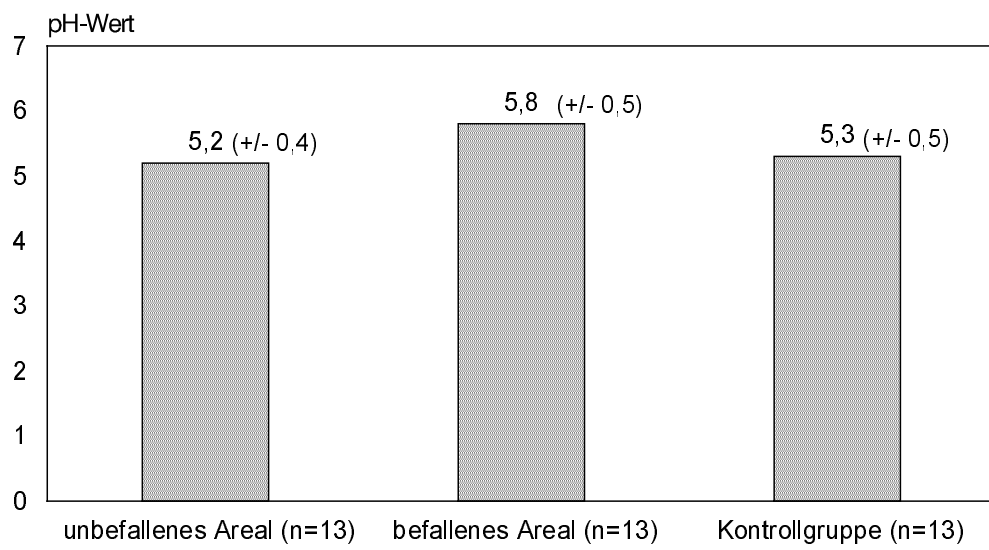


Abb. 3.3.3.b. pH-Wert bei Patienten mit seborrhoischem Ekzem im Vergleich zu hautgesunden Probanden



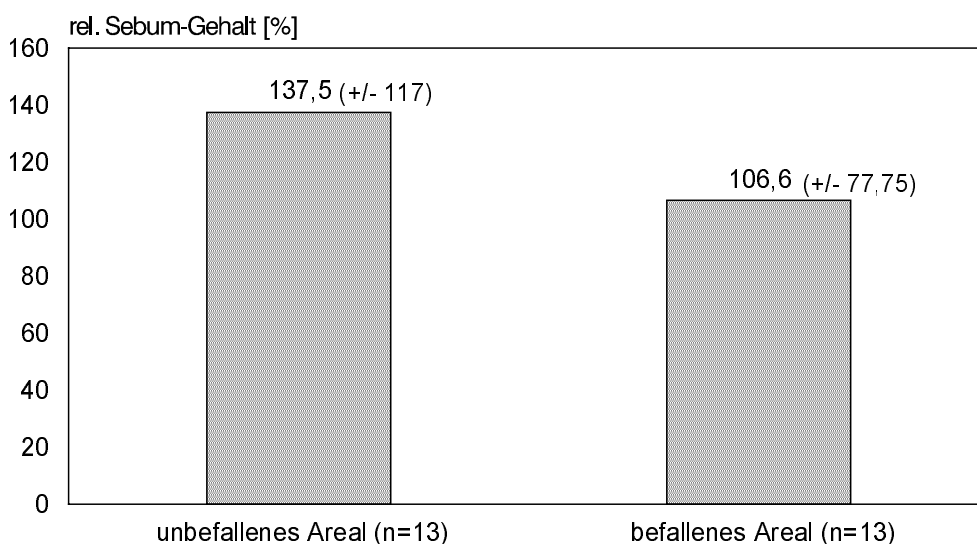
3.4. Ergebnisse der Sebumgehalt-Messung

Die Messung des Sebumgehaltes der Haut konnte nur bei den Patienten mit seborrhoischem Ekzem richtig ausgewertet werden. Bei den beiden anderen Patientengruppen wurden die Sebummeßwerte z.T. durch Restbestände therapeutisch angewandter Salben trotz 24 stündiger Karenz stark beeinflusst und verfälscht und daher nicht in die Auswertung mit einbezogen.

Signifikante Unterschiede wurden bei den Patienten mit seborrhoischem Ekzem weder im unbefallenen noch im befallenen Areal gemessen (siehe Abb. 3.4.). Am unbefallenen Areal war der Sebumgehalt gegenüber der gesunden Kontrollgruppe (100%) leicht auf 137,5% erhöht. Auch im befallenen Areal wurden erhöhte Sebumwerte gemessen, die allerdings nur sehr gering waren (Anstieg auf 106,6%).

Der Vergleich des unbefallenen Areals mit dem befallenen Areal ergab zwar eine Verminderung des Sebumgehaltes im befallenen Areal aber keinen signifikanten Unterschied (siehe Tab. 3.4.).

Abb. 3.4. Relativierter Sebumgehalt bei Patienten mit seborrhoischem Ekzem im Vergleich zu hautgesunden Probanden (=100%)



Tab.3.4. Vergleich des relativierten Sebumgehaltes im unbefallenen und befallenen Areal bei Patienten mit seborrhoischem Ekzem. (Daten relativiert auf Kontrolle (=100%))

rel. Sebumgehalt in [%] / ** =P<0,01 / * =0,01<P<0,05

Krankheit	unbefallen	befallen	Signifikanz
Seborrhoisches Ekzem (n=13)	137,5	106,6	-

3.5. Ergebnisse der spektrometrischen Messung

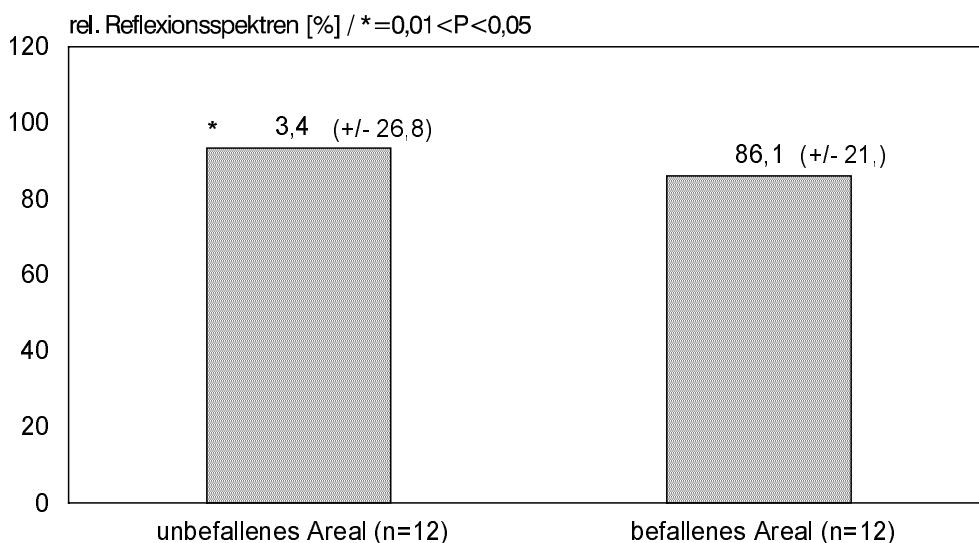
3.5.1. Ergebnisse der Reflexionsmessung

Die diffuse Reflexion von Licht, welche nach Bestrahlung der Haut auftritt, wurde bei dieser Methode in Form von Reflexionsspektren gemessen und aufgezeichnet. Die Reflexion ist vor allem an der Innenseite des Unterarmes (weniger stark dem UV-Licht ausgesetzt) sehr hoch und liegt dort im Bereich von 300-700nm. Betrachtet man dagegen dem Sonnenlicht ausgesetzte Areale, so weisen diese stärker pigmentierten Areale eine vergleichsweise geringere Reflexion vor allem im UVA-Bereich auf (119).

Bei den Patienten mit atopischem Ekzem ergab die Messung der Reflexionsspektren an der Arminnenseite (Unterarm, Ellenbeuge und Oberarm) eine signifikante Abnahme der diffusen Reflexion von Licht im unbefallenen Areal (=93,4%) im Vergleich zur hautgesunden Kontrollgruppe.

Obwohl die Werte der diffusen Reflexion (Reflexionsspektren) auch im befallenen Areal auf 86,1% abfielen, konnte hier aufgrund der stärker schwankenden Einzelwerte keine Signifikanz festgestellt werden (siehe Abb. 3.5.1.1. und Abb. 3.5.1.a.). Im Vergleich des unbefallenen und des befallenen Areals konnte nur ein wahrscheinlich statistisch relevanter Unterschied (Reflexion im befallenen Areal kleiner als im unbefallenen Areal) aufgezeigt werden (siehe Tab. 3.5.1. und Abb. 3.5.1.a.).

Abb. 3.5.1.1. Relativierte Reflexionsspektren bei Patienten mit atopischem Ekzem im Vergleich zu hautgesunden Probanden (=100%)

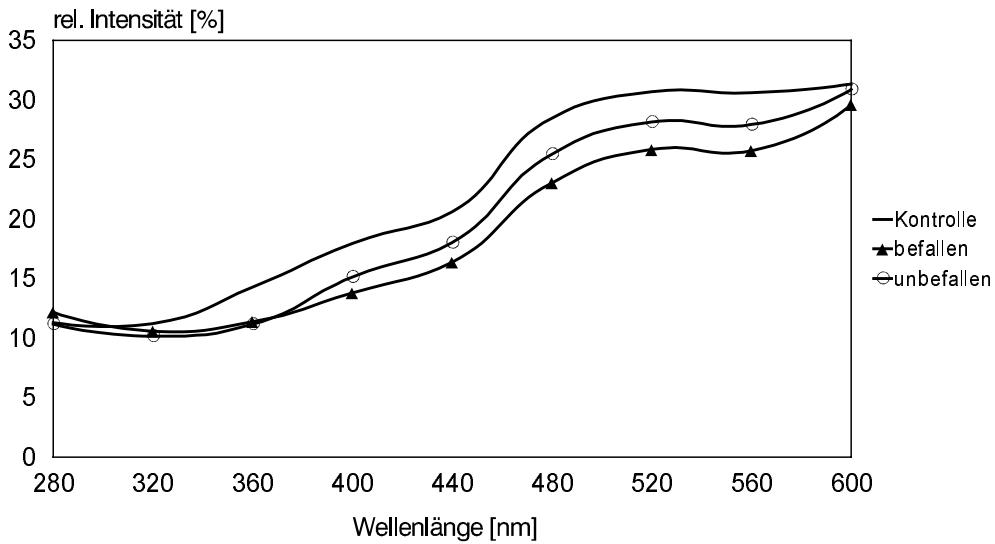


Tab.3.5.1. Vergleich der relativierten Reflexionsspektren im unbefallenen und befallenen Areal bei Patienten mit drei unterschiedlichen erythemato-squamösen Dermatosen.
(Daten relativiert auf Kontrolle (=100%))

rel. Reflexionsspektren in [%] / ** =P<0,01 / * =0,01<P<0,05

Krankheit	unbefallen	befallen	Signifikanz
Atopisches Ekzem (n=12)	93,4	86,1	-
Psoriasis vulgaris (n=21)	100,4	83,9	**
Seborrhoisches Ekzem (n=13)	112,1	108,2	-

Abb. 3.5.1.a. Reflexionsspektren im unbefallenen und befallenen Areal bei Patienten mit atopischem Ekzem (n=12) und hautgesunden Probanden (n=20)



Die Spektren der Psoriatiker waren im unbefallenen Areal unauffällig und zeigten mit 100,4% sehr ähnliche Werte wie die hautgesunden Kontrollpersonen (100%). Im befallenen Areal der Psoriatiker hingegen konnte man hochsignifikant auf 83,9% erniedrigte Werte der diffusen Reflexion (Reflexionsspektren) messen (siehe Abb. 3.5.1.2. und Abb. 3.5.1.b).

Vergleicht man nun das befallene und das unbefallene Areal miteinander, so können auch hier hochsignifikante Unterschiede dargestellt werden (siehe Tab. 3.5.1.).

Abb. 3.5.1.2. Relativierte Reflexionsspektren bei Patienten mit Psoriasis vulgaris im Vergleich zu hautgesunden Probanden (=100%)

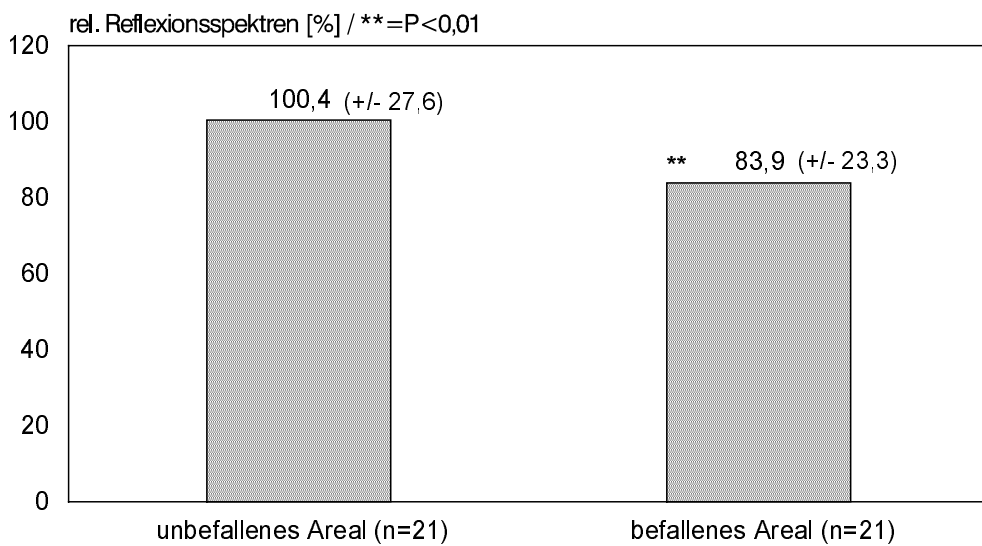
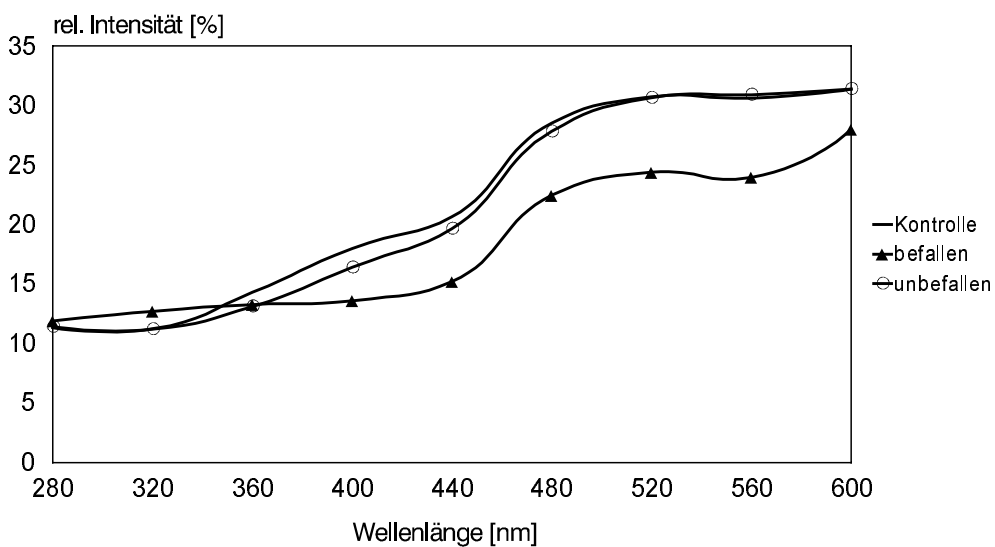


Abb. 3.5.1.b. Reflexionsspektren im unbefallenen und befallenen Areal bei Patienten mit Psoriasis vulgaris (n=21) und hautgesunden Probanden (n=20)



Bei den Patienten mit seborrhoischem Ekzem konnten leicht erhöhte Meßwerte der diffusen Reflexion (Reflexionsspektren) beobachtet werden, die allerdings keine Signifikanz aufwiesen. Weder im Vergleich des befallenen mit dem unbefallenen Areal noch im Vergleich dieser Areale zur gesunden Kontrollgruppe wurden statistisch auffallende Unterschiede gemessen (siehe Abb. 3.5.1.3., Tab. 3.5.1. und Abb. 3.5.1.c.).

Betrachtet man die im Gesicht (5121,29) und an den Armen (6791,92) gemessenen Werte, so ist eine hochsignifikante Verminderung der Reflexionswerte im Gesicht festzustellen.

Abb. 3.5.1.3. Relativierte Reflexionsspektren bei Patienten mit seborrhoischem Ekzem im Vergleich zu hautgesunden Probanden (=100%)

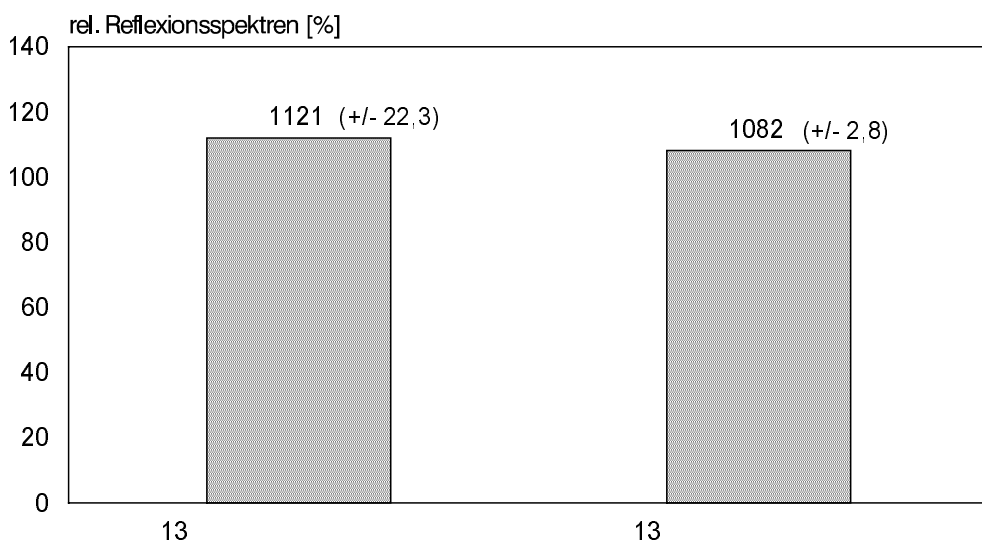
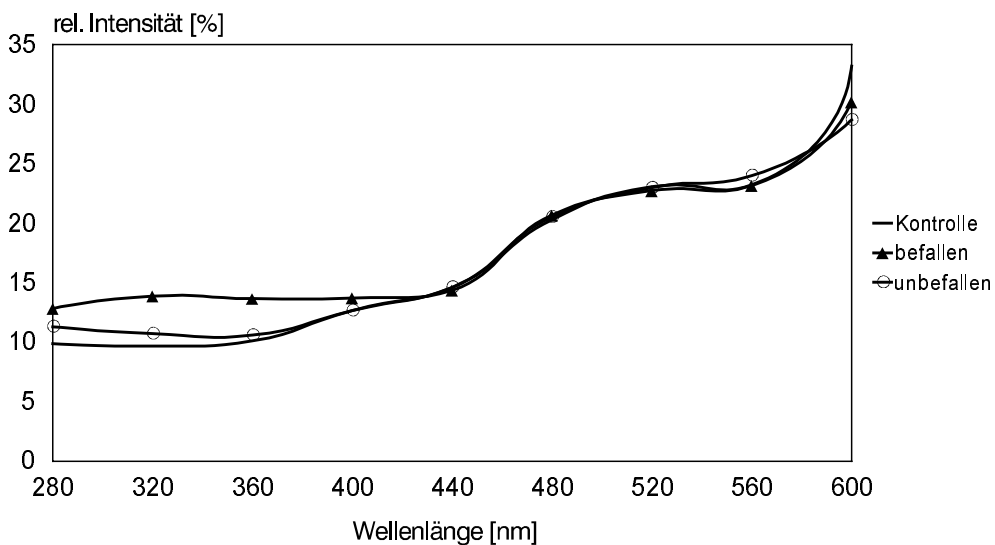


Abb. 3.5.1.c. Reflexionsspektren im unbefallenen und befallenen Areal bei Patienten mit seborrhoischem Ekzem (n=13) und hautgesunden Probanden (n=13)

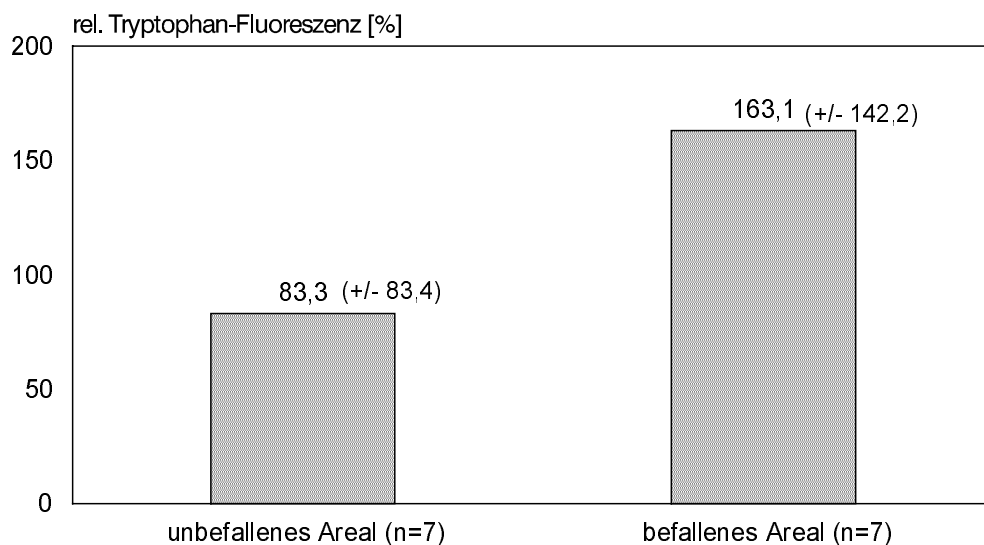


3.5.2. Ergebnisse der Tryptophan-Fluoreszenzmessung

Die Tryptophan-Fluoreszenzspektren waren im unbefallenen Areal der Patienten mit atopischem Ekzem auf 83,3% im Vergleich zur Kontrollgruppe (100%) erniedrigt und im befallenen Areal auf 163,1% erhöht. Diese Veränderungen konnten aufgrund der Datenstreuung noch nicht als signifikant bezeichnet werden (siehe Abb. 3.5.2.1.).

Bei der Betrachtung der befallenen und unbefallenen Areale der Patienten mit atopischem Ekzem ließ sich allerdings ein wahrscheinlich statistisch relevanter Unterschied erkennen (siehe Tab. 3.5.2. und Abb. 3.5.2.a.).

Abb. 3.5.2.1. Relative Tryptophan-Fluoreszenz bei Patienten mit atopischem Ekzem im Vergleich zu hautgesunden Probanden (=100%)

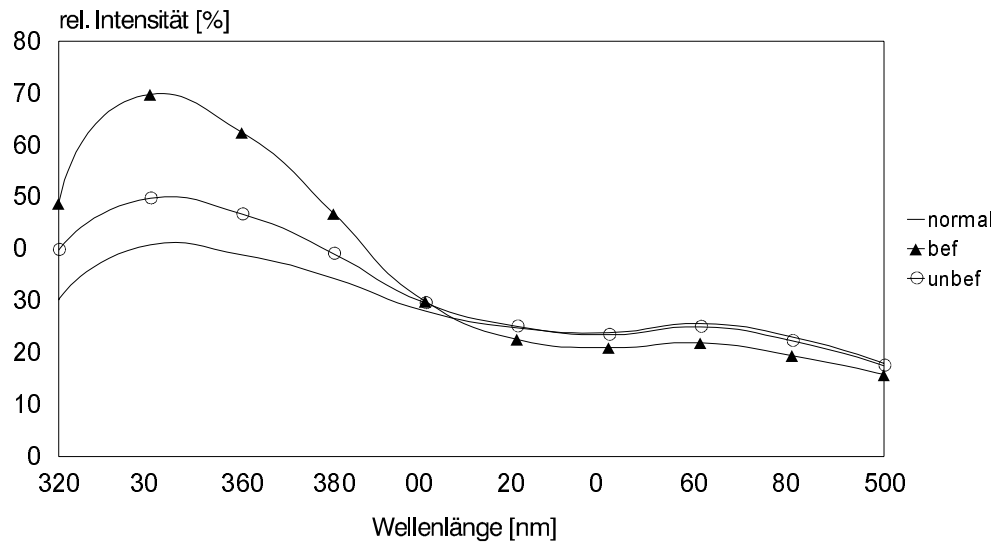


Tab.3.5.2. Vergleich der relativen Tryptophan-Fluoreszenz im unbefallenen und befallenen Areal bei Patienten mit drei unterschiedlichen erythemato-squamösen Dermatosen. (Daten relativiert auf Kontrolle (=100%))

rel. Tryptophan-Fluoreszenz in [%] / ** =P<0,01 / * =0,01<P<0,05

Krankheit	unbefallen	befallen	Signifikanz
Atopisches Ekzem (n=7)	83,3	163,1	-
Psoriasis vulgaris (n=10)	141,1	178,6	-
Seborrhoisches Ekzem (n=13)	111,4	162,8	**

Abb. 3.5.2.a. Tryptophanspektren im unbefallenen und befallenen Areal bei Patienten mit atopischem Ekzem (n=7) und hautgesunden Probanden (n=20)



Bei den Patienten mit Psoriasis vulgaris waren im befallenen und im unbefallenen Areal tendenzielle Erhöhungen der Tryptophan-Fluoreszenz zu sehen. Bei Werten von 178,6% im befallenen Areal und 141,1% im unbefallenen Areal (in Abb. 3.5.2.2. sichtbar) konnte allerdings keine Signifikanz vermerkt werden. Dieses war auch bei der Gegenüberstellung der befallenen und der unbefallenen Areale der Fall (siehe Tab. 3.5.2.).

Anzumerken sei hier, daß es durch den Einfluß von Externarestbeständen (Cignolin) in den läsionalen Arealen zu einer Reduktion des Patientenkollektives mit nur eingeschränkter Beurteilbarkeit der statistischen Signifikanz gekommen ist. Cignolin weist eine starke Eigenfluoreszenz im Wellenlängenbereich der Tryptophanfluoreszenz auf, so daß der Kurvenverlauf bei diesen Patienten verändert war und somit nicht in die Auswertung einbezogen werden konnte (siehe Abb. 3.5.2.b., Abb. 3.5.2.b.1. und Abb. 3.5.2.b.2.).

Abb. 3.5.2.2. Relative Tryptophan-Fluoreszenz bei Patienten mit Psoriasis vulgaris im Vergleich zu hautgesunden Probanden (=100%)

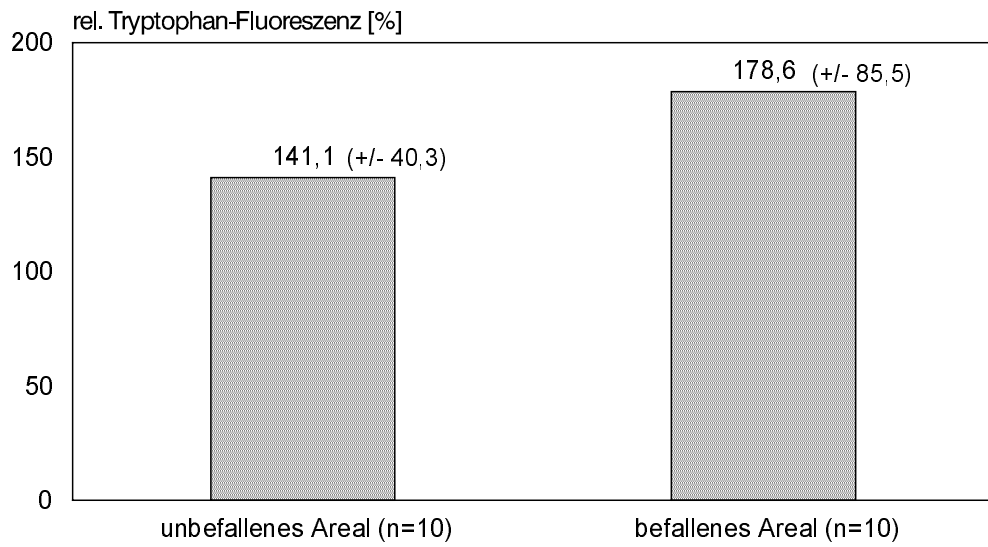


Abb. 3.5.2.b. Tryptophanspektren im unbefallenen und befallenen Areal bei Patienten mit Psoriasis vulgaris (n=10) und hautgesunden Probanden (n=20)

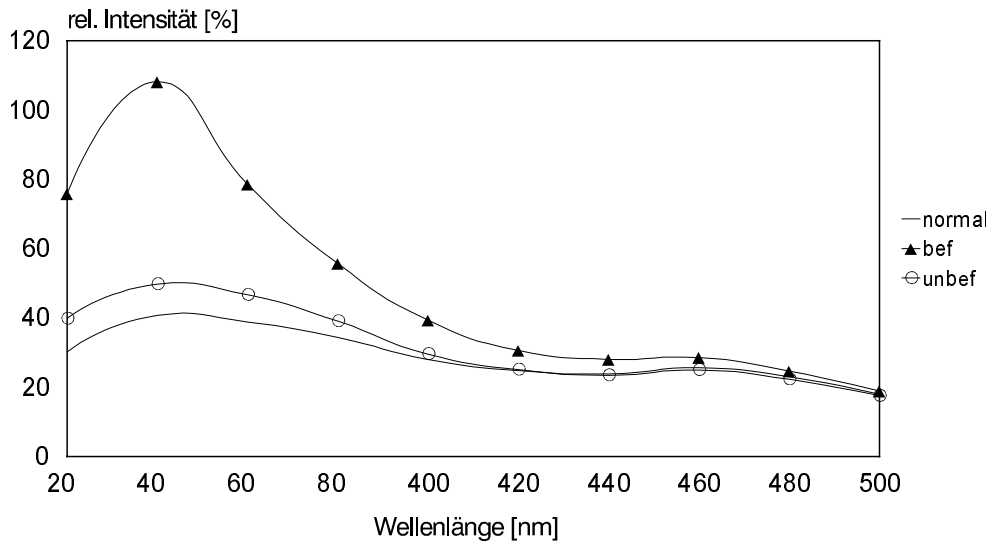


Abb. 3.5.2.b.1. In vivo-Messung der Tryptophan-Fluoreszenz bei Patienten mit Psoriasis vulgaris an mit Cignolin behandelten und unbehandelten Arealen

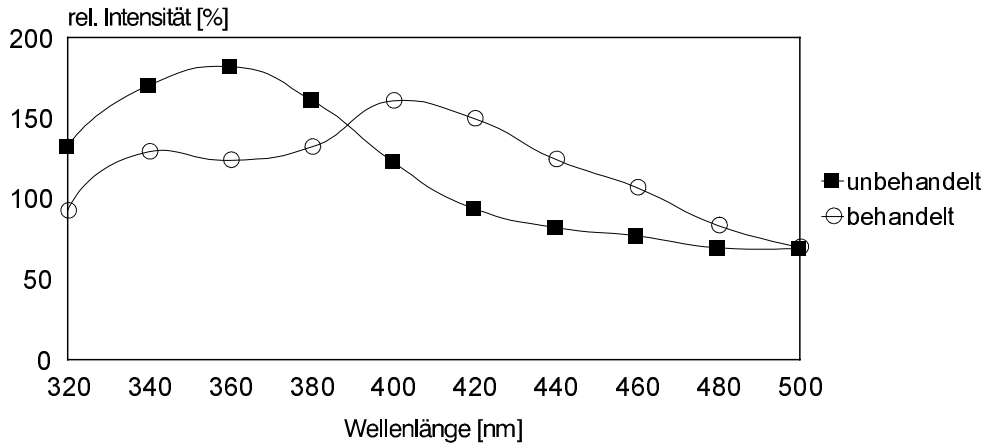
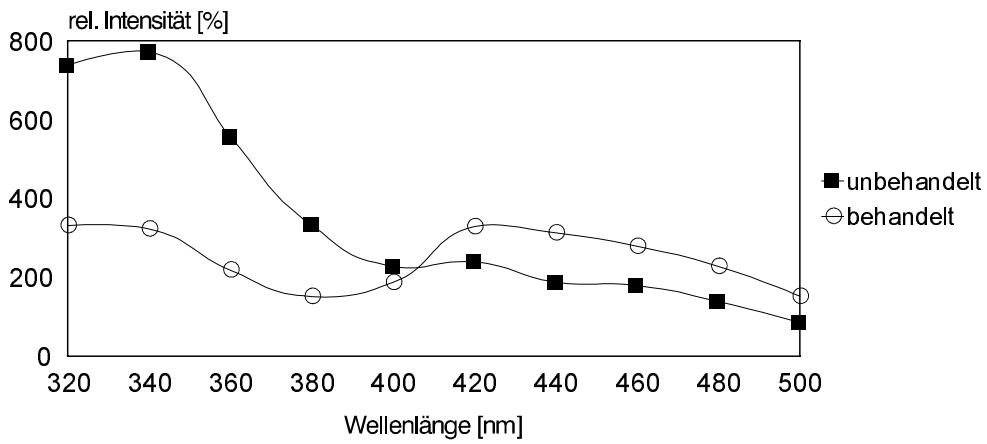


Abb. 3.5.2.b.2. In vitro-Messung der Tryptophan-Fluoreszenz an mit Cignolin behandelten und unbehandelten Arealen



Die bei Patienten mit seborrhoischem Ekzem auf 162,8% erhöhten Werte im befallenen Areal zeigten eine statistische Signifikanz. Im unbefallenen Areal zeigten sich nur geringe Veränderungen bei der Gegenüberstellung zur Kontrollgruppe (100%) (siehe Abb. 3.5.2.3. und Abb. 3.5.2.c.).

Betrachtete man nun die befallenen und unbefallenen Stellen bei den Patienten und stellt die Werte vergleichend gegenüber, so ließe sich eine hochsignifikante Steigerung der Tryptophan-Fluoreszenz an den befallenen Stellen beobachten (siehe Tab. 3.5.2. und Abb. 3.5.2.c.).

Die Untersuchung der Werte gesunder Kontrollpersonen im Gesicht und am Arm ergab keinen signifikanten Unterschied.

Abb. 3.5.2.3. Relative Tryptophan-Fluoreszenz bei Patienten mit seborrhoischem Ekzem im Vergleich zu hautgesunden Probanden (=100%)

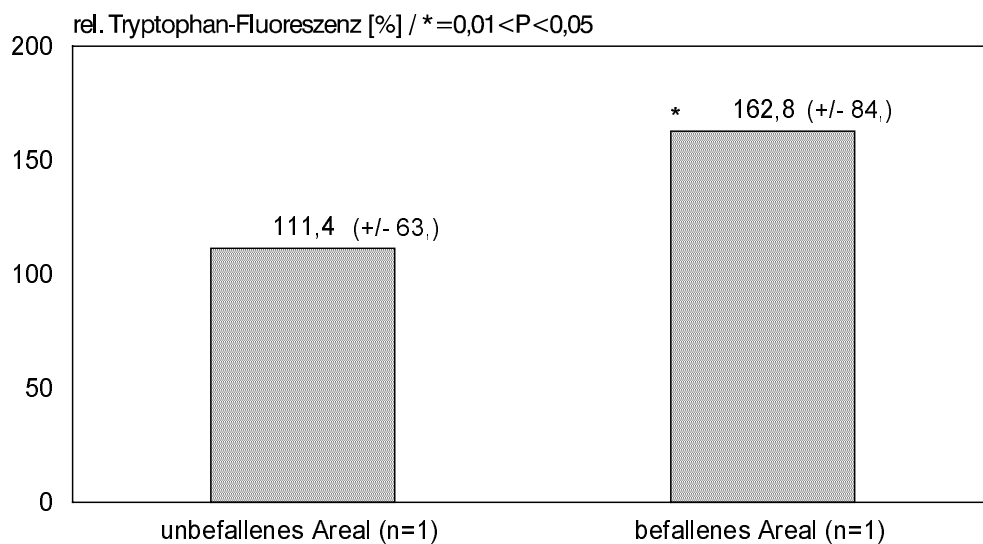
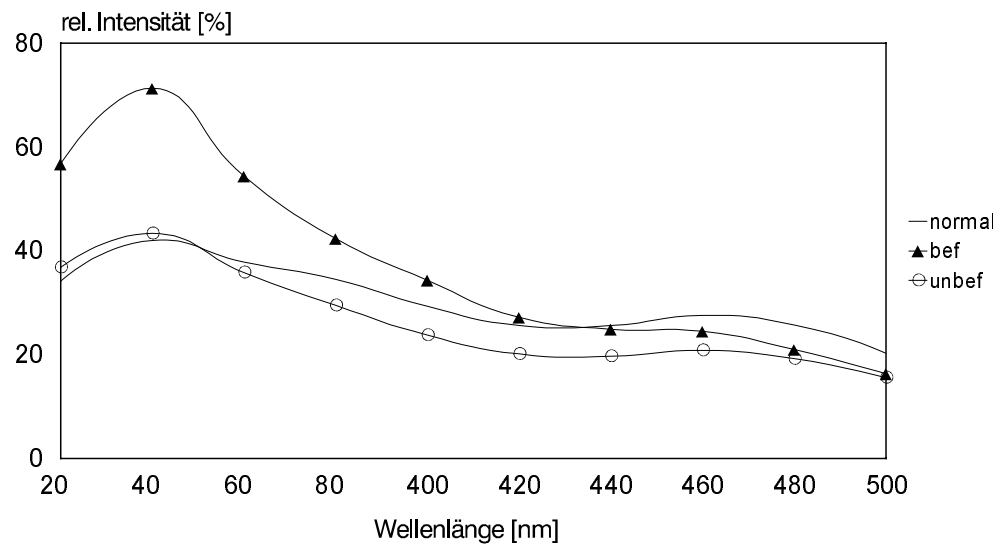


Abb. 3.5.2.c. Tryptophanspektren im unbefallenen und befallenen Areal bei Patienten mit seborrhoischem Ekzem (n=13) und hautgesunden Probanden (n=13)



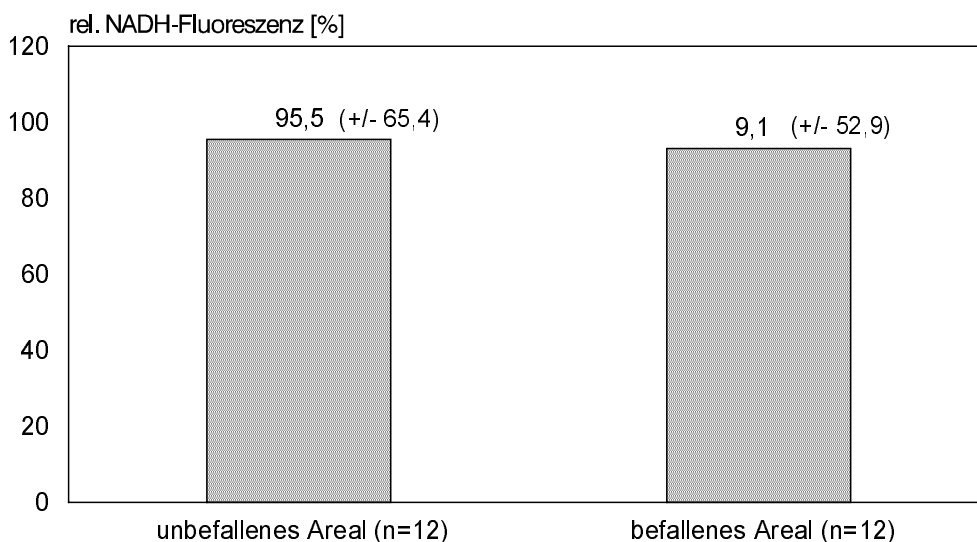
3.5.3. Ergebnisse der NADH-Fluoreszenzmessung

Die NADH-Fluoreszenzspektren konnten bei allen drei Krankheitsbildern keine signifikanten Unterschiede zur Kontrollgruppe erkennen lassen.

Bei den Patienten mit atopischem Ekzem wurden minimal erniedrigte Werte im unbefallenen und im befallenen Areal gemessen, welche in Abbildung 3.5.3.1. und Abbildung 3.5.3.a. dargestellt sind.

Im befallenen und im unbefallenen Areal konnten bei den untersuchten Erkrankungen kaum Unterschiede beobachtet werden (siehe Tabelle 3.5.3.).

Abb. 3.5.3.1. Relative NADH-Fluoreszenz bei Patienten mit atopischem Ekzem im Vergleich zu hautgesunden Probanden (=100%)

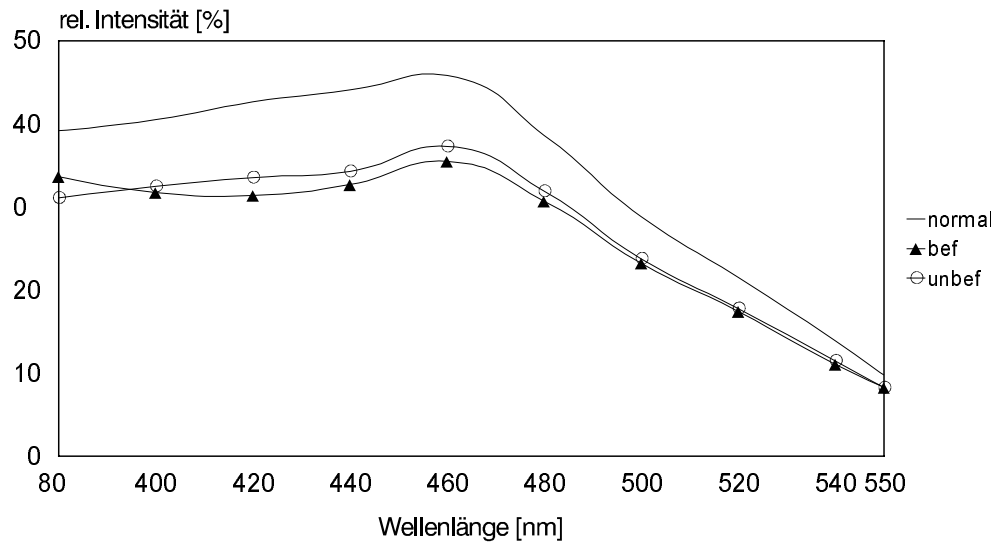


Tab.3.5.3. Vergleich der relativen NADH-Fluoreszenz im unbefallenen und befallenen Areal bei Patienten mit drei unterschiedlichen erythemato-squamösen Dermatosen. (Daten relativiert auf Kontrolle (=100%))

rel. NADH-Fluoreszenz in [%] / ** =P<0,01 / * =0,01<P<0,05

Krankheit	unbefallen	befallen	Signifikanz
Atopisches Ekzem (n=12)	95,5	93,1	-
Psoriasis vulgaris (n=21)	113,3	97,3	-
Seborrhoisches Ekzem (n=13)	106	101,4	-

Abb. 3.5.3.a. NADH-Spektren im unbefallenen und befallenen Areal bei Patienten mit atopischem Ekzem (n=12) und hautgesunden Probanden (n=20)



Die Werte der befallenen und der unbefallenen Stellen bei den Psoriasis-Patienten ließen erkennen, daß zwar eine leichte Erhöhung der NADH-Fluoreszenz an den unbefallenen und eine minimale Erniedrigung an den befallenen Stellen besteht (siehe Abb. 3.5.3.2. und Abb. 3.5.3.b.). Relevante Differenzen fanden sich jedoch im Vergleich zur Kontrollgruppe noch bei der Betrachtung der beiden Areale untereinander (siehe Tab. 3.5.3. und Abb. 3.5.3.b.) nicht.

Abb. 3.5.3.2. Relative NADH-Fluoreszenz bei Patienten mit Psoriasis vulgaris im Vergleich zu hautgesunden Probanden (=100%)

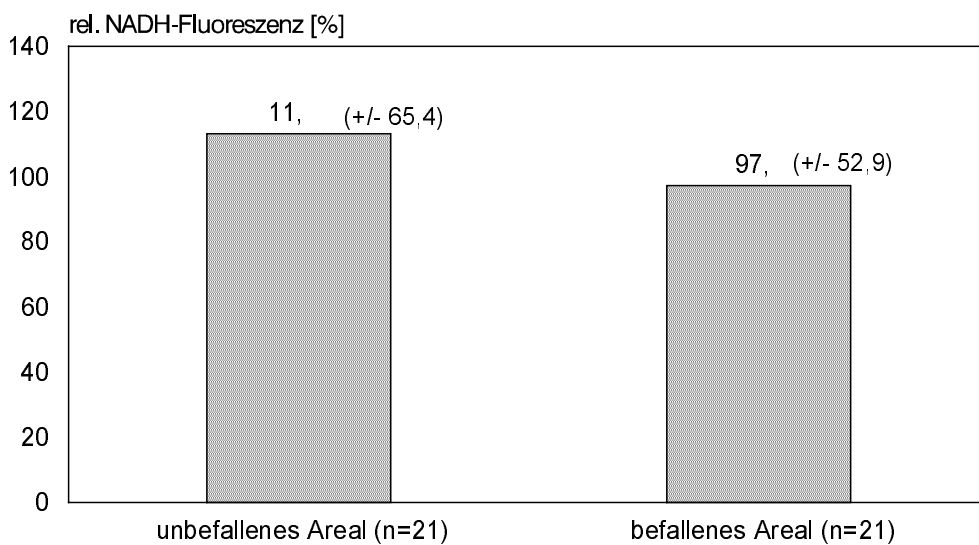
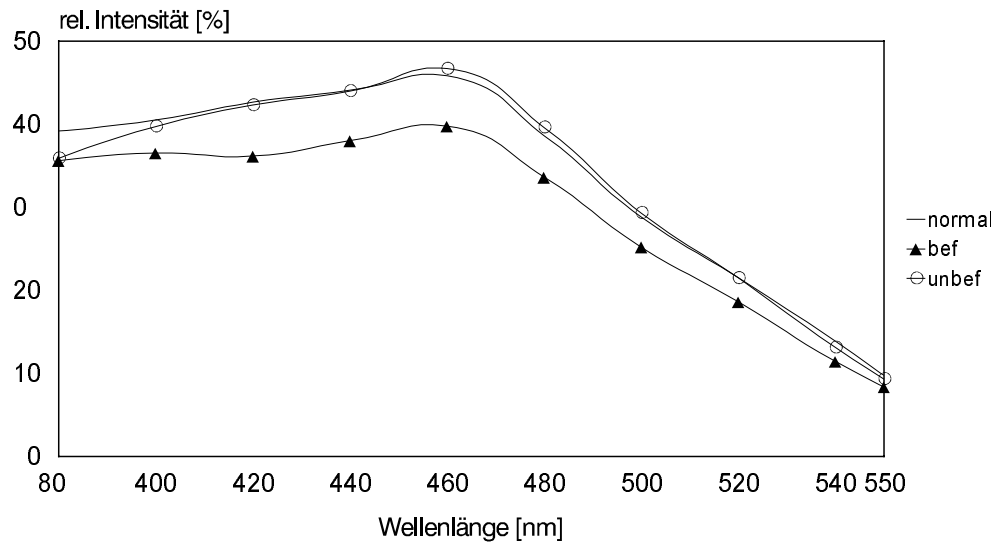


Abb. 3.5.3.b. NADH-Spektren im unbefallenen und befallenen Areal bei Patienten mit Psoriasis vulgaris (n=21) und hautgesunden Probanden (n=20)



Auch die Patienten mit seborrhoischem Ekzem zeigten bei der NADH-Fluoreszenzmessung mit Werten von 106% an den unbefallenen Stellen und 101,4% an den befallenen Stellen keine wesentlichen Abweichungen zur Kontrollgruppe (100%) (Abb. 3.5.3.3. und Abb. 3.5.3.c.). Auch waren bei der Gegenüberstellung der Werte des befallenen und des unbefallenen Areals keine signifikanten Differenzen ersichtlich (Tabelle 3.5.3. und Abb. 3.5.3.c.).

Die NADH-Fluoreszenz im Gesicht (2985,56) war gegenüber der an den Armen (4115,3) hochsignifikant erniedrigt.

Abb. 3.5.3.3. Relative NADH-Fluoreszenz bei Patienten mit seborrhoischem Ekzem im Vergleich zu hautgesunden Probanden (=100%)

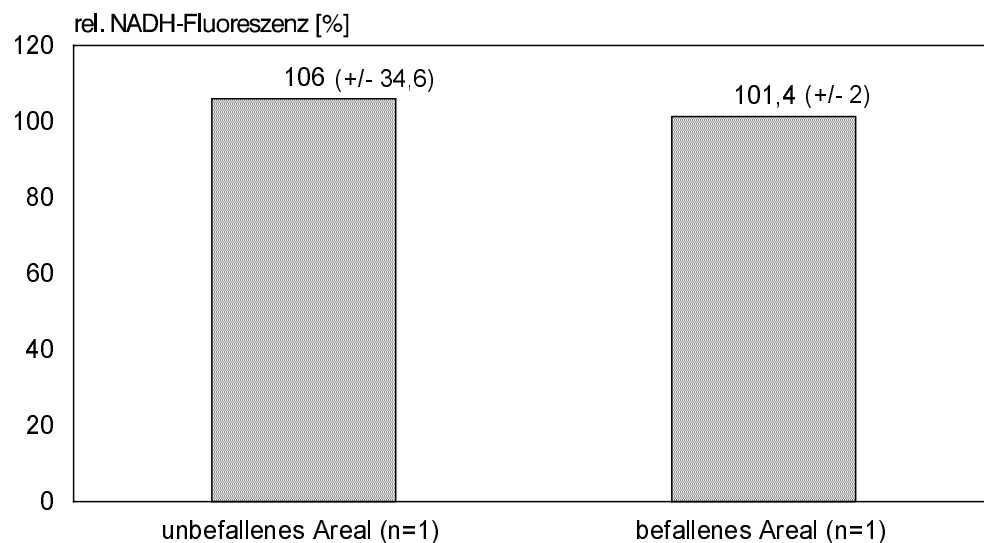
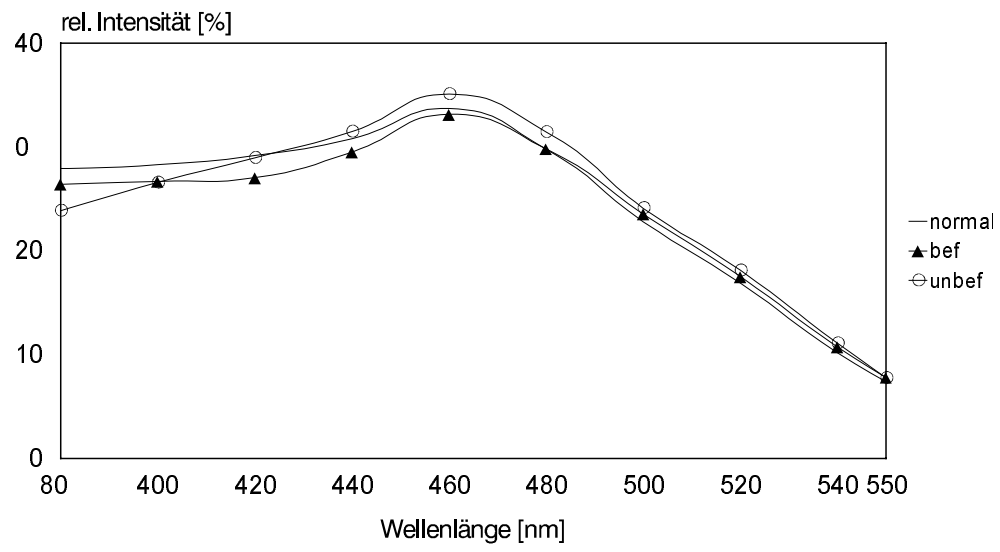


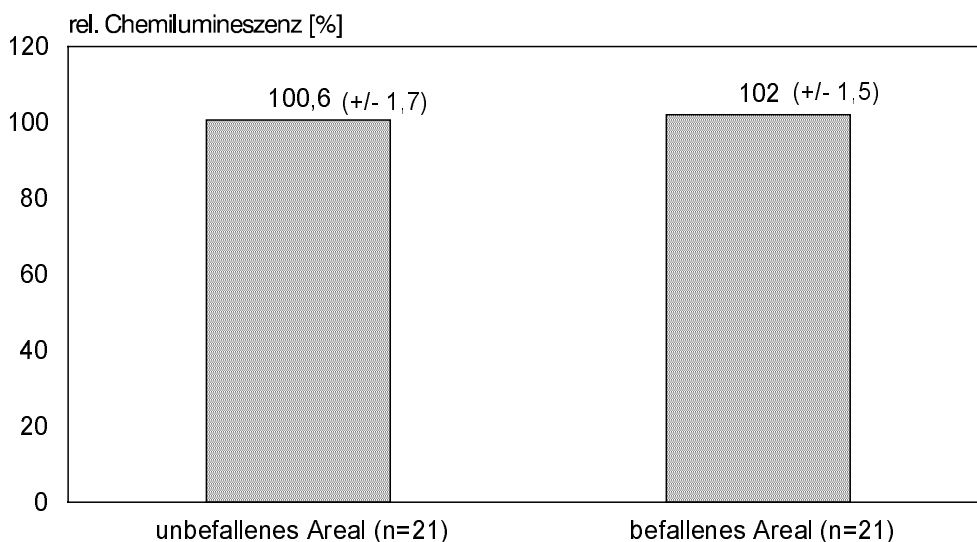
Abb. 3.5.3.c. NADH-Spektren im unbeefallenen und befallenen Areal bei Patienten mit seborrhoischem Ekzem (n=13) und hautgesunden Probanden (n=13)



3.6. Ergebnisse der Chemilumineszenzmessung

Hochsignifikante Unterschiede zur Kontrollgruppe (=100%) wurden bei den Patienten mit atopischem Ekzem bei der Betrachtung des befallenen Areal (=102%) gesehen, während im unbefallenen Areal im Vergleich zur hautgesunden Kontrollgruppe keine Signifikanz zu beobachten war (siehe Abb. 3.6.1.). Das befallene Areal (=102%) zeigte ebenfalls hochsignifikant erhöhte Chemilumineszenzwerte im Vergleich zum unbefallenen Areal (=100,6) (siehe Tab. 3.6.).

Abb. 3.6.1. Relative Chemilumineszenz bei Patienten mit atopischem Ekzem im Vergleich zu hautgesunden Probanden (=100%)



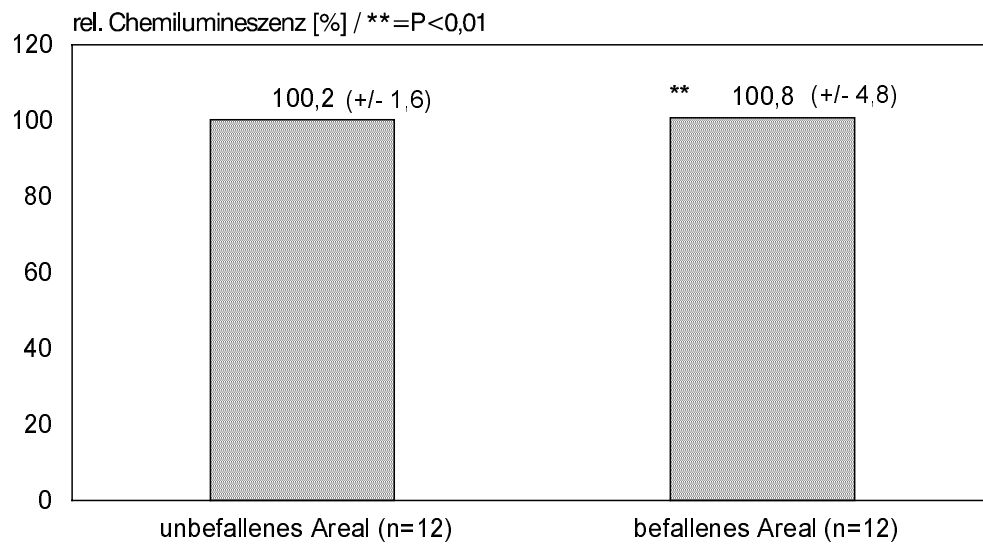
Tab.3.6. Vergleich der relativen Chemilumineszenz im unbefallenen und befallenen Areal bei Patienten mit drei unterschiedlichen erythemato-squamösen Dermatosen. (Daten relativiert auf Kontrolle (=100%))

rel. Chemilumineszenz in [%] / ** =P<0,01 / * =0,01<P<0,05

Krankheit	unbefallen	befallen	Signifikanz
Atopisches Ekzem (n=12)	100,6	102	**
Psoriasis vulgaris (n=21)	100,2	100,8	-
Seborrhoisches Ekzem (n=13)	100,1	98,7	**

Bei den Patienten mit Psoriasis vulgaris ließen sich weder im Vergleich von befallenem Areal und unbefallenem Areal zur gesunden Kontrollgruppe noch im Vergleich dieser beiden Areale untereinander Signifikanzen feststellen. In der Abbildung 3.6.2. und in der Tabellen 3.6. ist dieses deutlich zu erkennen.

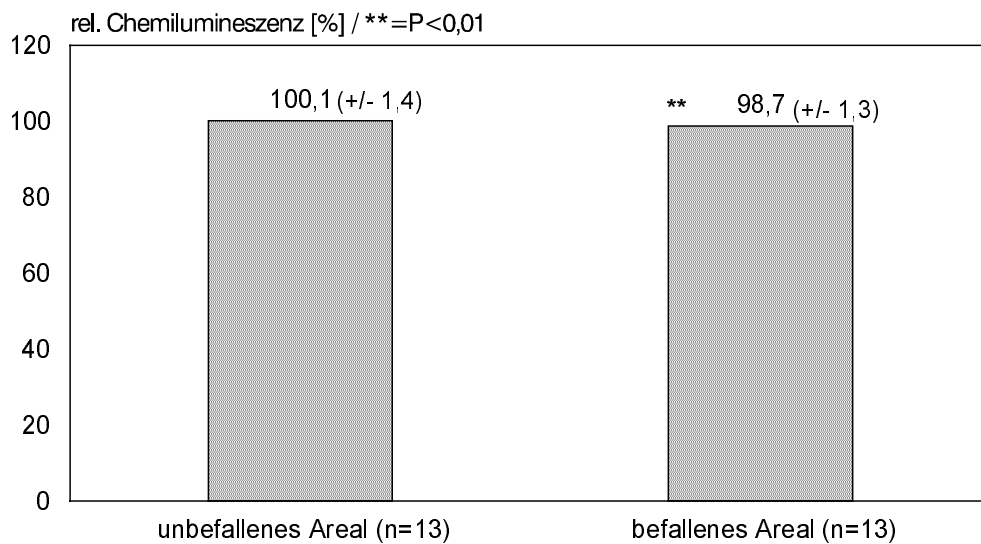
Abb. 3.6.2. Relative Chemilumineszenz bei Patienten mit Psoriasis vulgaris im Vergleich zu hautgesunden Probanden (=100%)



Die Chemilumineszenz fiel bei den Patienten mit seborrhoischem Ekzem im befallenen Areal auf 98,7% (Kontrolle =100%). Dieser Unterschied war hochsignifikant. Das unbefallene Areal (100,1%) hier in Relation zu den gesunden Arealen der Kontrollpersonen zeigte nahezu identische Werte (in Abb. 3.6.3. dargestellt) auf, so daß bei der Gegenüberstellung des befallenen und des unbefallenen Areals eine hochsignifikante Erniedrigung der Chemilumineszenz im befallenen Areal zu beobachten war (siehe Tab. 3.6.).

Die Werte im Gesicht und an den Armen der Kontrollgruppen zeigten keine wesentlichen Unterschiede an den verschiedenen Körperregionen.

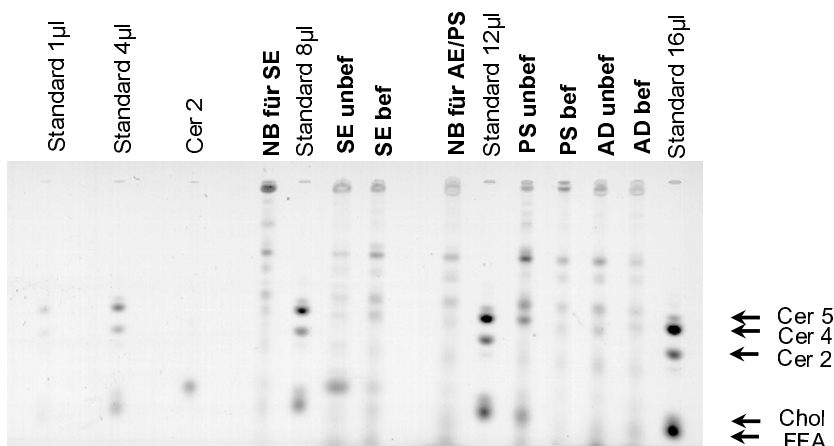
Abb. 3.6.3. Relative Chemilumineszenz bei Patienten mit seborrhoischem Ekzem im Vergleich zu hautgesunden Probanden (=100%)



3.7. Ergebnisse der Lipidanalyse

Die vergleichende dünnschichtchromatographische Auftrennung der epidermalen Lipide bei den unterschiedlichen Patientengruppen sowie der hautgesunden Kontrollgruppe zeigt Abbildung 3.7.1.

Abb. 3.7.1. Dünnschichtchromatographische Auftrennung der epidermalen Lipide von Patienten mit atopischem Ekzem (AE), Psoriasis vulgaris (PS) und seborrhoischem Ekzem (SE) sowie der aus hautgesunden Probanden (NB) bestehenden Kontrollgruppe.



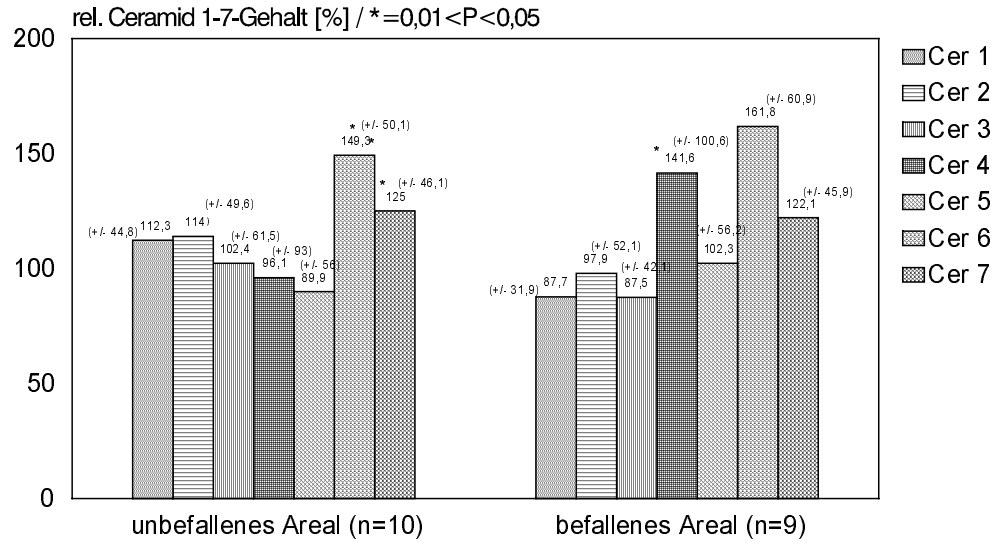
3.7.1. Ergebnisse der Ceramidbestimmung (Ceramid 1-7)

Die prozentualen Anteile der einzelnen Ceramide am Gesamtceramidgehalt bei den Patienten mit atopischem Ekzem zeigten an ihren unbefallenen Stellen im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe (100%) eine Erhöhung des Ceramid 1 (112,3%), des Ceramid 2 (114%) und des Ceramid 3 (102,4%), die allerdings nicht als signifikant bezeichnet werden konnte. Die Erhöhung des Ceramid 6 auf 149,3% und des Ceramid 7 auf 125% hingegen war signifikant (siehe Abb. 3.7.1.1.). Das Ceramid 4 (96%) und das Ceramid 5 (89,9%) waren erniedrigt, allerdings nicht signifikant (siehe Abb. 3.7.1.1.).

Die befallenen Stellen wiesen erniedrigte Ceramidwerte beim Ceramid 1 (87,7%), Ceramid 2 (97,9%) und Ceramid 3 (87,5%) auf. Hier war aber im Vergleich zur Kontrollgruppe (100%) keine Signifikanz ersichtlich. Die anderen Ceramide, also Ceramid 4 (141,6%), Ceramid 5 (102,3%), Ceramid 6 (161,8%) und Ceramid 7 (122,1%) waren im Vergleich zur Kontrollgruppe und auch im Vergleich zum unbefallenen Areal erhöht, wobei nur die Steigerung des Ceramid 4-Gehaltes im Vergleich zur Kontrolle signifikante, und im Vergleich zum unbefallenen Areal sogar hochsignifikante Unterschiede aufzeigen konnte (siehe Abb. 3.7.1.1.).

Die Ceramide 1, 2 und 3 waren zwar in Relation zum unbefallenen Areal tendenziell erniedrigt, zeigten aber keine Signifikanz (siehe Tab. 3.7.1.).

Abb. 3.7.1.1. Relativer Ceramid 1-7-Gehalt bei Patienten mit atopischem Ekzem im Vergleich zu hautgesunden Probanden (=100%)



Tab. 3.7.1. Vergleich des relativen Ceramid 1-7 Lipidgehaltes im unbefallenen und befallenen Areal bei Patienten mit drei unterschiedlichen erythemato-squamösen Dermatosen. (Daten relativiert auf Kontrolle (=100%))

Epidermale Lipide in [%] / ** = P < 0,01 / * = 0,01 < P < 0,05

Krankheit	Ceramid 1		Ceramid 2		Ceramid 3		Ceramid 4		Ceramid 5		Ceramid 6		Ceramid 7	
	unbe	Bef	unbe	bef	unbe	bef	unbe	bef	unbe	bef	unbe	bef	unbe	bef
Atop. Ekzem (n=10)	112,3	87,7	114	97,9	102,4	87,5	96,1	141,6**	89,9	102,3	149,3	161,8	125	122,1
Psoriasis vulgaris (n=16)	99,9*	83,9*	138,2**	155,1**	84,2	73,8	153,1	155,1	98,7	100,4	103	87,8	113,7	119,2
Seborrhoisches Ekzem (n=11)	117,7	96,2	102,2	112,5	105,8	92,1	101,6	123,0	108,6	110,7	123,8	115,1	88,7	100,7

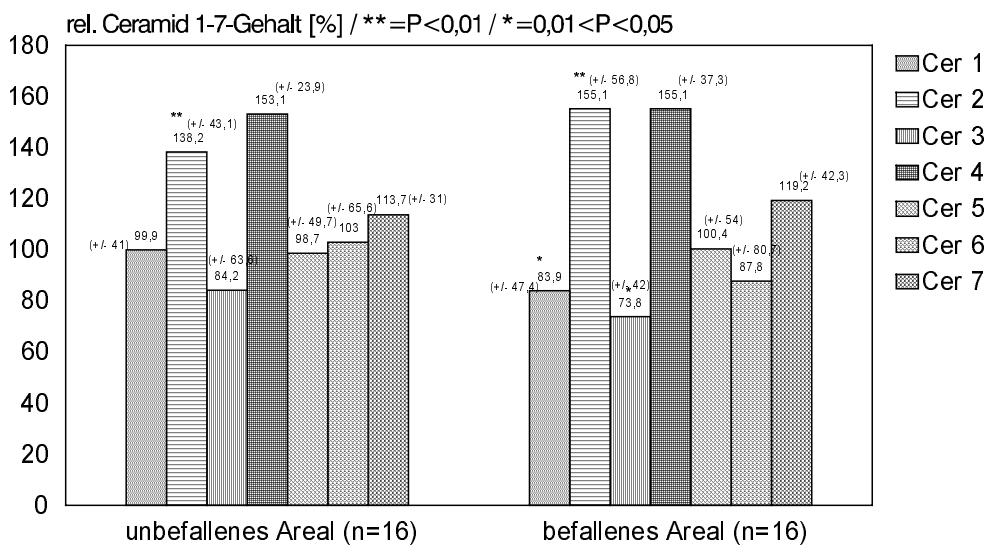
Bei Psoriasis-Patienten war im Bereich nicht-läsionaler Haut eine Erhöhung von Ceramid 2 (138,2%), Ceramid 4 (153,1%), Ceramid 6 (103%) und Ceramid 7 (113,7%) im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe (100%) nachzuweisen, wobei der Anstieg von Ceramid 2 hochsignifikant war.

In Läsionen der Haut von Patienten mit Psoriasis vulgaris waren ebenfalls die Ceramide 2 (155,1%), 4 (155,1%) und 7 (119,2%) erhöht, wobei die Erhöhung des Ceramid 2 an diesem Areal ebenfalls hochsignifikant war. Bei den Ceramiden 4 und 7 waren dagegen nur wahrscheinliche Unterschiede zu beobachten. Das Ceramid 5 zeigte keine Veränderungen seines prozentualen Anteiles (100,37%).

Alle anderen Ceramide (Ceramid 1,3,5 und 6) waren erniedrigt.

Signifikant niedrigere Werte wurden beim Ceramid 1 (83,9%) und Ceramid 3 (73,8%) gemessen. Das Ceramid 6 war mit 87,8% zwar auch erniedrigt, jedoch nicht signifikant verglichen mit der Kontrollgruppe. Aus Tabelle 3.7.1. geht hervor, daß keine signifikanten, sondern nur eventuell vorkommende Unterschiede (z.B. beim Ceramid 1 oder Ceramid 2) im Vergleich des unbeefallenen Areals mit dem befallenen Areal vorlagen.

Abb. 3.7.1.2. Relativer Ceramid 1-7-Gehalt bei Patienten mit Psoriasis vulgaris im Vergleich zu hautgesunden Probanden (=100%)

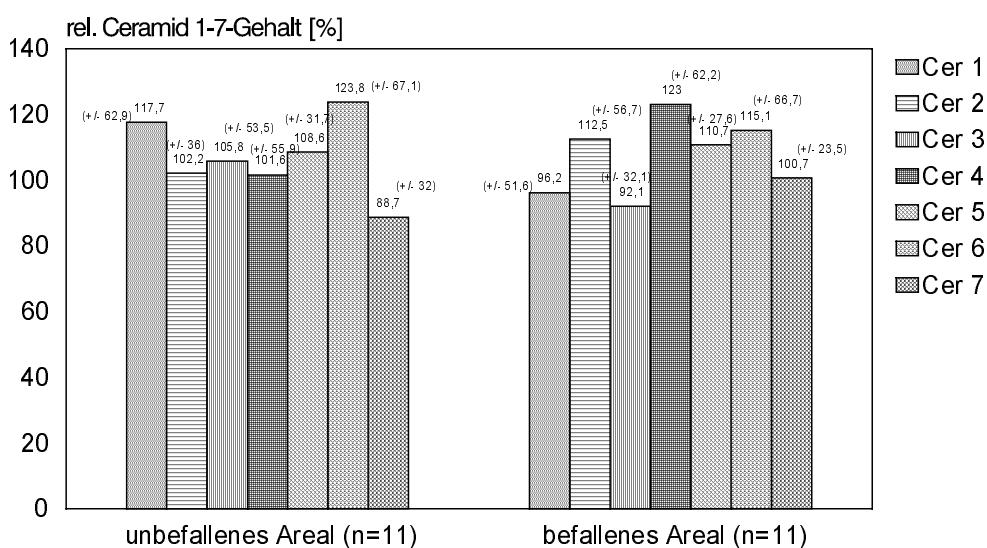


Bei den Patienten mit seborrhoischem Ekzem konnte in läsionaler Haut nur beim Ceramid 7 im Gegensatz zur Kontrollgruppe (100%) erniedrigte Werte (88,7%) gemessen werden. Alle anderen Ceramide zeigten erhöhte Werte (Ceramid 1: 117,7%, Ceramid 2: 102,2%, Ceramid 3: 105,8%, Ceramid 4: 101,6%, Ceramid 5: 108,6% und Ceramid 6: 123,8%), die aber nicht signifikant verändert waren (dargestellt in Abbildung 3.7.1.3.).

An den befallenen Stellen waren die Ceramide auch nicht wesentlich in der Gegenüberstellung zur Kontrollgruppe (100%) verändert. Es wurde eine leichte Erniedrigung des Ceramid 1 (96,2%) und des Ceramid 3 (92,1%) und eine Steigerung der anderen Ceramide festgestellt. So erhöhte sich der Ceramid 2-Gehalt auf 112,5%, der Ceramid 4-Gehalt auf 123%, der Ceramid 5-Gehalt auf 110,7%, der Gehalt des Ceramid 6 auf 115,1% und der Gehalt des Ceramid 7 auf durchschnittlich 100,7% (siehe Abb. 3.7.1.3.). Signifikanzen konnten auch beim Vergleich des unbefallenen mit dem befallenen Areal nicht festgestellt werden (siehe Tab. 3.7.1.).

Vergleicht man die Ceramidwerte im Gesicht und an den Armen miteinander, so wurde beobachtet, daß das Ceramid 2 im Gesicht mit 27,8% einen hochsignifikant größeren Anteil am Gesamtceramidgehalt hatte als am Arm, wo sein Anteil bei nur 17,7%. Das Ceramid 3 und Ceramid 5 waren dagegen im Gesicht in signifikant geringeren Anteilen zu finden (Arm/Gesicht Ceramid 3: 17,8%/12,5% und Ceramid 5: 19,3%/15%).

Abb. 3.7.1.3. Relativer Ceramid 1-7-Gehalt bei Patienten mit seborrhoischem Ekzem im Vergleich zu hautgesunden Probanden (=100%)

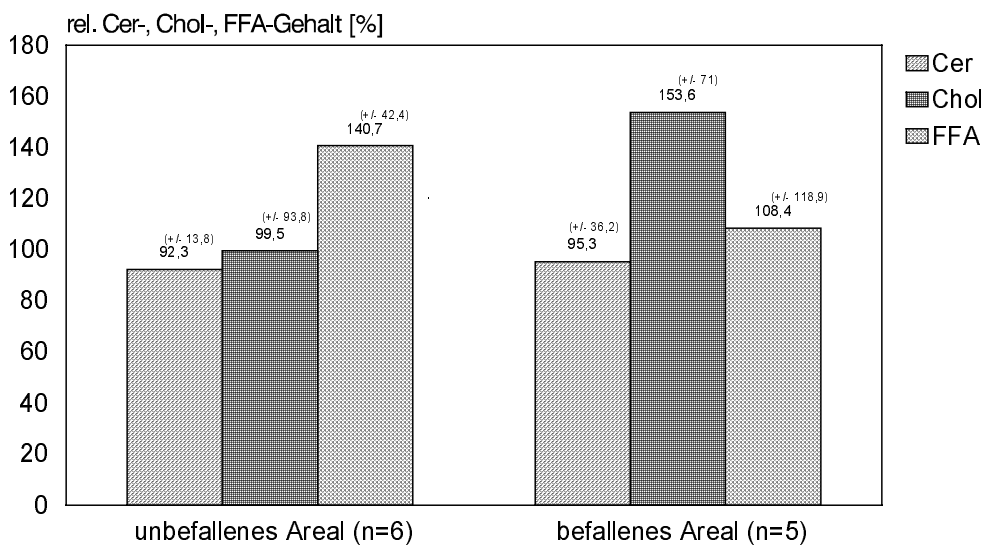


3.7.2. Ergebnisse der Gesamtlipidbestimmung

Beim Vergleich der drei Hauptlipidfraktionen des Stratum corneums (Ceramide gesamt, Cholesterin und freie Fettsäuren) mit der hautgesunden Kontrollgruppe (100%), war bei den Patienten mit atopischem Ekzem am unbefallenen Areal die Gesamtceramidfraktion leicht auf 92,3% erniedrigt. Während der Cholesterinanteil mit 99,5% fast unverändert blieb, war der Anteil der freien Fettsäuren erhöht (140,7%). Da hier die Einzelwerte stark schwankten, waren keine Signifikanzen zu vermerken (siehe Abb. 3.7.2.1.). Am befallenen Areal ließ sich auch eine Erniedrigung der Gesamtceramidfraktion feststellen (95,3%). Der Cholesteringehalt war dagegen mit 153,6% tendenziell erhöht. Die freien Fettsäuren waren ebenfalls erhöht, jedoch war diese Erhöhung geringer als am unbefallenen Areal (108,4%) (siehe Abb. 3.7.2.1.).

Beim Vergleich der prozentualen Anteile der unbefallenen Areale mit den Anteilen der befallenen Areale waren nur tendenziell mögliche Differenzen zu erkennen.

Abb. 3.7.2.1. Relativer Gesamtceramid-, Cholesterin- und freie Fettsäure-Gehalt bei Patienten mit atopischem Ekzem im Vergleich zu hautgesunden Probanden (=100%)



Tab. 3.7.2. Vergleich der relativen Anteile der epidermalen Lipide im unbefallenen und befallenen Areal bei Patienten mit drei unterschiedlichen erythemato-squamösen Dermatosen. (Daten relativiert auf Kontrolle (=100%))

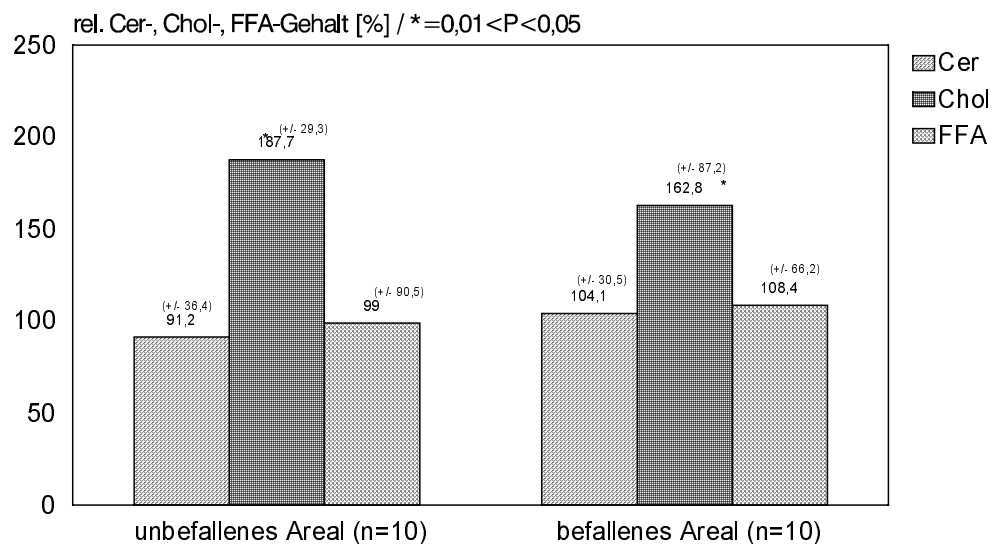
Epidermale Lipide in [%] / ** =P<0,01 / * =0,01<P<0,05

Krankheit	Ceramid gesamt		Cholesterin		FFA	
	unbe	Bef	unbe	bef	unbe	bef
Atop. Ekzem (n=6)	92,3	95,3	99,5	153,6	140,7	108,4
Psoriasis vulgaris (n=10)	91,2	104,1	187,7	162,8	99	108,4
Seborrhoisches Ekzem (n=10)	88,1	106,1	88,8	150,8 **	158,2	112,6 *

Die Patienten mit Psoriasis vulgaris zeigten einen signifikant höheren prozentualen Anteil ihrer Cholesterinfraktion sowohl im unbefallenen Areal als auch im befallenen Areal im Vergleich zur Kontrollgruppe. Abbildung 3.7.2.2. zeigt, daß im unbefallenen Areal die Cholesterinfraktion einen Anteil von 187,7% einnahm und in ihrem befallenen Areal einen Anteil von 162,8% aufwies. Der Gesamtceramidanteil war dagegen im unbefallenen Areal leicht auf 91,2% erniedrigt und im befallenen Areal auf 104,1% leicht erhöht. Die freien Fettsäuren ließen kaum Veränderungen erkennen und bildeten an den unbefallenen Stellen einen Anteil von 99% und an den befallenen Stellen einen Anteil von 108,4%.

Die Betrachtung des unbefallenen Areals und des befallenen Areal ließ auch bei den Psoriasis-Patienten keine signifikanten Differenzen erkennen (siehe Tab. 3.7.2.).

Abb. 3.7.2.2. Relativer Gesamtceramid-, Cholesterin- und freie Fettsäure-Gehaltl bei Patienten mit Psoriasis vulgaris im Vergleich zu hautgesunden Probanden (=100%)

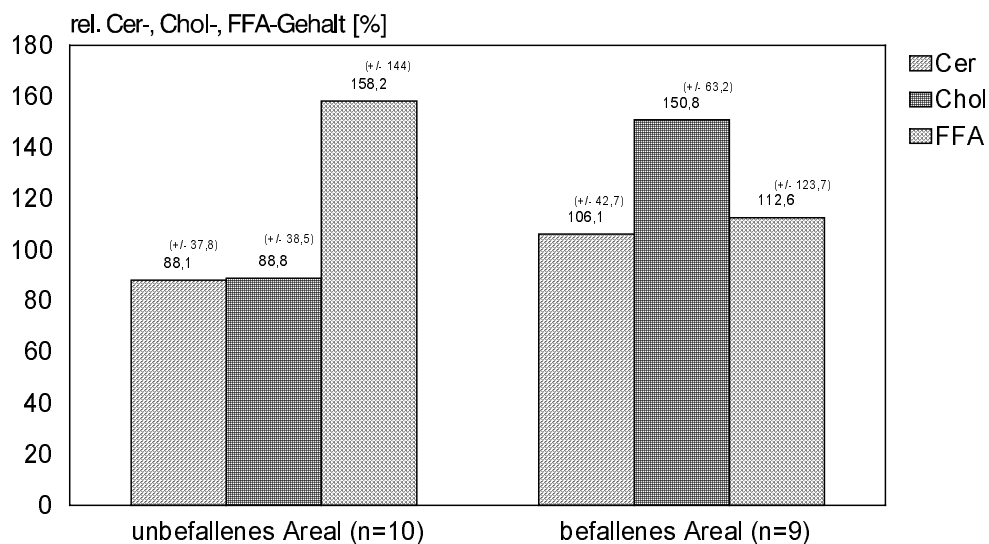


Bei der Untersuchung unbefallener Stellen bei Patienten mit seborrhoischem Ekzem zeigte sich zur Kontrollgruppe eine Erniedrigung der Gesamtceramidfraktion auf 88,1%, ein ebenfalls erniedrigter Cholesteringehalt (88,8%) und eine Steigerung des Anteils an freien Fettsäuren auf 158,2%. Wobei sämtliche Veränderungen nicht signifikant ausfielen.

An den befallenen Stellen waren alle drei Hauptlipidfraktionen vermehrt vorhanden. Der Gesamtceramidanteil stieg geringfügig an auf 106,1%, der Cholesteringehalt auf 150,8% und der Gehalt der freien Fettsäuren auf 112,6% (siehe Abb. 3.7.2.3.).

Bei der Betrachtung der Werte an den unbefallenen und den befallenen Stellen der Patienten mit seborrhoischem Ekzem ließ sich eine hochsignifikante Steigerung der Cholesterinfraktion im befallenen Areal und eine signifikante Verminderung der freien Fettsäuren in diesem Areal feststellen (siehe Tab. 3.7.2.).

Abb. 3.7.2.3. Relativer Gesamtceramid-, Cholesterin- und freie Fettsäure-Gehalt bei Patienten mit seborrhoischem Ekzem im Vergleich zu hautgesunden Probanden (=100%)



4.DISKUSSION

4.1.Vergleichende Erörterung der Meßergebnisse

4.1.1.Einführende Diskussion

In dieser Studie wurden mehrere Hautparameter untersucht, von denen nähere Informationen über die Pathomechanismen bei der Entstehung und Aufrechterhaltung chronisch entzündlicher Hauterkrankungen zu erwarten waren. Mit der Betrachtung von drei entzündlichen Dermatosen (atopisches Ekzem, Psoriasis vulgaris und seborrhoisches Ekzem) und deren Vergleich mit einer jeweils entsprechenden hautgesunden Kontrollgruppe bzw. untereinander, sollten Parallelen bzw. Unterschiede in der Pathogenese und der Funktion der Permeabilitätsbarriere aufgezeigt werden.

Im Folgenden werden zunächst die befallenen und die unbefallenen Areale der Erkrankungen miteinander und bezüglich einer gesunden Kontrollgruppe verglichen und besprochen. Abschließend werden dann die drei Krankheitsbilder untereinander verglichen und diskutiert.

4.2.Atopisches Ekzem: befallenes/unbefallenes Areal und gesunde Vergleichsgruppe

Die Untersuchungen ließen an den befallenen Hautarealen Veränderungen wichtiger physiologischer Hautparameter erkennen. Es zeigte sich eine verminderte Hautfeuchtigkeit und ein stark erhöhter transepidermaler Wasserverlust, der pH-Wert wies in diesen Arealen weniger saure Werte auf, die Tryptophanfluoreszenz zeigte eine Tendenz zu erhöhten Werten und auch die Chemilumineszenz als Parameter für oxidativen Streß war in den geschädigten Arealen erhöht. Bei der Analyse der epidermalen Lipide fiel ein tendenziell erhöhter Cholesteringehalt auf. Die Bestimmung der einzelnen Ceramidfraktionen ließ eine Erhöhung des Ceramid 4, eine tendenzielle Erhöhung des Ceramid 6,7 und 2 und eine tendenzielle Erniedrigung der Ceramide 3 und 1 erkennen. Bei der Bestimmung der epidermalen Lipide wurde eine Analyse der prozentualen Anteile der einzelnen Fraktionen am Gesamtlipidgehalt bzw. Gesamtceramidgehalt durchgeführt (qualitative Analyse). Zur exakten quantitativen Beurteilung wäre zusätzlich eine Proteinanalyse notwendig. Dieses gilt für die Lipidanalytik aller Krankheitsbilder und ihrer entsprechenden Kontrollgruppe.

4.2.1. Beeinflußung der Permeabilitätsbarriere des Stratum corneum: die Hautfeuchtigkeit, der TEWL und die Lipidzusammensetzung

Durch die Messung des Wassergehaltes der Epidermis und des transepidermalen Wasserverlustes (TEWL) kann die Intaktheit der Permeabilitätsbarriere gut überprüft werden (47). So kommt es bei Irritation gesunder Haut durch z.B. äußere Noxen wie Aceton, zunächst zu einer Abnahme der Wasserbindungskapazität. Bei intakter Haut folgt daraufhin schnell eine Synthesesteigerung wasserbindender Substanzen wie z.B. epidermaler Lipide, so daß die Schädigung der Haut mit verringerter Wasserbindungskapazität wieder behoben wird und die Haut ihre Elastizität und Geschmeidigkeit zurückerlangt. Bei erkrankter Haut läßt sich in diesem Fall allerdings ein Anstieg des TEWL als Zeichen der Permeabilitätsbarrierestörung und verminderter Regenerationsfähigkeit der Haut messen (47,62,67,87).

Bei den in dieser Studie untersuchten Patienten konnte bestätigt werden, daß die Haut der befallenen Areale nicht in der Lage war, die Permeabilitätsbarriere wieder vollständig herzustellen, da hier eine Verringerung der Wasserbindungskapazität des Stratum corneum mit hochsignifikant vermindertem Wassergehalt und einem hochsignifikant erhöhtem TEWL zu messen war. Schon das gerötete, schuppige und lichenifizierte äußere Erscheinungsbild der befallenen Areale ließ einen derartigen Befund sehr wahrscheinlich erscheinen (7,25,34,35,63). Im unbefallenen Areal wurde allerdings trotz normaler Hautfeuchtwerte ebenfalls ein signifikant erhöhter TEWL festgestellt, was ein Hinweis darauf sein könnte, daß auch diese Areale und somit eventuell die ganze Haut des Patienten mit atopischem Ekzem zu einer Regulationsstörung der epidermalen Permeabilitätsbarriere neigt. Eine positive Bestätigung dieser Befunde zeigen die Untersuchungsergebnisse aus der Doktorarbeit von Keyhani A. (1994) und anderen vorherigen Studien z.B. von Barardesca E. und Mitarbeitern (1990), Loden (1995) und Gfesser und Mitarbeitern (1996) (11,47,78).

Die Ursache dieser Permeabilitätsbarrierestörung kann möglicherweise eine veränderte Lipidzusammensetzung des Stratum corneums sein (11).

Deshalb wurde das epidermale Lipidmuster dünnschichtchromatographisch auf seine Zusammensetzung untersucht und festgestellt, daß in den befallenen Arealen eine tendentielle Erhöhung des Cholesteringehaltes des Stratum corneums verglichen mit den unbefallenen Arealen und der gesunden Kontrollgruppe vorlag. Allerdings konnten die prozentualen Lipidanteile dieser Fraktionen aufgrund von technischen Problemen bei der Auswertung der HPTLC-Platten nur bei 6 Patienten mit atopischem Ekzem für eine Aussage verwendet

werden, so daß keine statistisch signifikanten Daten ermittelt werden konnten. Die Werte der Ceramidfraktion blieben in dieser Studie weitgehend unbeeinflusst. In früheren Studien anderer Untersucher konnten geringfügig bis sogar signifikant verminderte Werte in der Ceramidfraktion, sowohl im befallenen, als auch im unbefallenen Areal, nachgewiesen werden (63,67,97,132). Eine Erklärung für den hier unveränderten Ceramidanteil könnte darin liegen, daß methodisch bedingt (kürzeres Zeitintervall der Nichtbehandlung) Externa in der Epidermis vorhanden waren, die eine Erhöhung der Ceramidfraktion nach sich zogen und somit das Ergebnis veränderten.

Eine Störung der Ceramidsynthese und vor allem der Ceramidzusammensetzung ist dennoch allem offensichtlich bei der Entstehung der trockenen und schuppigen Läsionen der Patienten mit atopischem Ekzem von Bedeutung (siehe Doktorarbeit von Bleck O., 1996).

Auch die xerotische Altershaut und die im Winter häufig trockenere normalgesunde Haut zeigte in der Studie von Rogers und Mitarbeitern (1996) eine Verminderung der Lipide, die sich vor allem in einer reduzierten Enzymaktivität der Ceramidbildung äußerte (116).

Diese verminderte Ceramidsynthese verursacht möglicherweise eine gesteigerte Cholesterinsynthese, die der Grund für die in dieser Studie und z.B. auch in der Studie von Hollmann und Mitarbeitern (1991) gemessenen erhöhten Cholesterinwerte im befallenen Areal im Vergleich zum unbefallenen Areal und der gesunden Kontrollgruppe sein könnten (63) und somit dieses hier gewonnene Ergebnis stützen.

Eine Betrachtung der prozentualen Anteile der einzelnen Ceramide am Gesamtceramidgehalt zeigte in der vorliegenden Untersuchung eine signifikante Steigerung des polaren Ceramid 4 im befallenen Areal verglichen mit den gesunden Kontrollpersonen. Ceramid 4 war sogar im Vergleich zum unbefallenen Areal hochsignifikant angestiegen. Die polaren Ceramide 6 und 7 zeigten ebenfalls tendenziell erhöhte Werte im befallenen Areal, während im unbefallenen Areal sogar signifikant erhöhte Werte dieser Ceramide zu finden waren (siehe auch Doktorarbeit von Bleck O., 1996). Eine Tendenz zu verminderten Konzentrationen ließen sich beim Ceramid 1 und 3 im Vergleich mit der gesunden Kontrollgruppe und dem unbefallenen Areal erkennen. Das linolsäurehaltige Ceramid 1, welches eine essentielle Rolle bei der Aufrechterhaltung der Permeabilitätsbarriere und der Flexibilität der Haut einnimmt, war in mehreren Studien jeweils am stärksten vermindert, wobei sich sein prozentualer Anteil am Gesamtlipidgehalt nur geringfügig verringerte (36,67,132). Durch den Mangel an Ceramid 1 wird die Struktur des Stratum corneum gestört und es besteht möglicherweise deshalb eine erhöhte Anfälligkeit der Haut gegenüber endogenen und exogenen Einflüssen

(116,132,134). In dieser Studie konnte nur eine tendenzielle Verringerung des Ceramid 1 beobachtet werden, wobei nicht auszuschließen ist, daß durch Restbestände von therapeutisch aufgetragenem Ceramid 1-haltigen-Externa die Meßergebnisse z.T. beeinflußt wurden (siehe oben). Es ist anzunehmen, daß die Untersuchung eines größeren Patientenkollektives und die Einhaltung längerer Karenzzeiten noch exaktere Aufschlüsse erlauben wird. Ceramid 2 und 5 zeigten keine auffälligen Unterschiede, wobei sich beim Ceramid 2 eine Tendenz zu höheren Konzentrationen im unbeefallenen Areal abzeichnete.

Eine durch immunologische Vorgänge gesteigerte Epidermopoese mit Beeinträchtigung der Ceramidsynthese und einer daraus resultierenden Störung der Lamellenstruktur mit verminderter Hydratation und Resistenz gegenüber toxischen Substanzen und Allergenen (63), könnte ein weiterer Auslöser der pathogenetischen Vorgänge sein, die schließlich zu einer Permeabilitätsbarrierestörung führen. Darauf deuten auch Ergebnisse von Schäfer und Mitarbeitern (1991) hin, die eine starke Erhöhung der Phospholipide im Stratum corneum nachwiesen (120).

Die erhöhte Anzahl immunologischer Zellen in den atopischen Läsionen führt eventuell über deren Mediatoren zu einer Störung von Um- und Abbauprozessen in den „lamellar bodies“ und somit zu einer Beeinträchtigung der Permeabilitätsbarriere (120). Auf welche Art und Weise die Lipidzusammensetzung des Stratum corneums beeinflußt wird und welche Mechanismen zu ihrer, auch in dieser Studie aufgezeigten veränderten quantitativen Zusammensetzung führt, bleibt noch weiter zu untersuchen.

Die gestörte Permeabilitätsbarriere kann zusätzlich die Hypersensibilisierung der Patienten mit atopischem Ekzem und die Verschlechterung des Ekzems unterstützen, da Antigene aufgrund dieses Defekts leichter die Haut penetrieren und eine allergische oder irritative Entzündung hervorrufen können. Ein wiederholter Kontakt mit diesen Allergenen vermag dann eine Sensibilisierung (erhöhter IgE-Spiegel) zu provozieren und die Entzündung zu steigern. Umgekehrt kann nun diese Entzündungsreaktion auch einen starken Einfluß auf die Barrierefunktion der Haut nehmen. Welches der erste Auslöser dieses Circulus vitiosus ist, konnte noch nicht festgestellt werden, und bleibt weiterhin zu erforschen (47,98).

4.2.2. Der pH-Wert

Der natürliche pH-Wert der Haut liegt mit Werten von pH 5,4-5,9 im aziden Bereich (20). Die Azidität des „Hautmantels“, der vom Schweiß und dem Talgdrüsensekret gebildet und durch natürliche Zersetzungsprozesse der Mikroflora beeinflußt wird, erscheint wichtig für

seine antimikrobielle und antibakterielle Wirkung (28,45). Chikakave und Mitarbeiter konnten in ihrer Untersuchung (1995) weniger saure Werte in den befallenen Arealen atopischer Haut feststellen (28). Diese Tatsache wurde in dieser Studie ebenfalls bestätigt, wobei vor allem im Vergleich der unbefallenen Areale der Patienten mit atopischem Ekzem (pH-Wert 5,21) mit den befallenen Arealen (pH-Wert 5,69) signifikant weniger saure Werte gemessen werden konnten.

Auffallend war, daß der durchschnittliche pH-Wert der gesunden Kontrollgruppe (pH-Wert 5,61) sich kaum von dem pH-Wert der atopischen Areale unterschied, der pH-Wert der unbefallenen Areale aber deutlich azidere Werte aufwies. In der Doktorarbeit von Keyhani A. (1994) hingegen wies die gesunde Kontrollgruppe deutlich azidere Werte auf (durchschnittlicher pH-Wert von 4,9). Da bereits die pH-Werte bei gesunden Menschen eine breite Streuung aufweisen, scheint die ermittelte Differenz zu den pH-Werten der Patienten mit atopischem Ekzem von geringer Bedeutung zu sein. Vielmehr ist die intraindividuell gemessene Differenz zwischen befallenen und unbefallenem Hautareal von pathogenetischer Bedeutung.

Durch ihr weniger saures Millieu werden die befallenen Stellen leichter von Mikroorganismen wie *Staphylococcus aureus*, der beim atopischen Ekzem zusätzlich von pathogenetischer Bedeutung ist, besiedelt (siehe auch Punkt 1.1.1.1.) (22,25,28,59,76). Außerdem kommt es durch derartige pH-Wertveränderungen zu einer Aktivitätsänderung der hydrolytischen Enzyme, die für eine adäquate Zusammensetzung der Lipidmatrix und somit für eine intakte Permeabilitätsbarriere sorgen (39,43).

4.2.3. Veränderungen der Reflexion, Fluoreszenz und der Chemilumineszenzwerte

Die Messung der Tryptophan-Fluoreszenzspektren konnte aus technischen Gründen nur bei sieben Patienten mit atopischem Ekzem ausgewertet werden, so daß hier keine statistisch signifikanten Ergebnisse zu vermerken waren. Allerdings sei darauf hingewiesen, daß das befallene Areal auffallend erhöhte Tryptophanfluoreszenzwerte zeigte, die im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe einen wahrscheinlich statistisch relevanten Unterschied anzeigen (siehe Punkt 3.5.2., Abb. 3.5.2.1., Abb. 3.5.2.a. und Tab. 3.5.2.). Die scheinbar erhöhte Tryptophanfluoreszenz ist durch die Schädigung der Hornschicht, die normalerweise als Puffer dient, zu erklären. Durch das Fehlen einer intakten Hornschicht wird das eingestrahlte und durchstrahlende Licht weniger absorbiert. Die NADH-Spektren waren im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe leicht erniedrigt (siehe Punkt 3.5.3., Abb. 3.5.3.1, Abb. 3.5.3.a. und

Tab. 3.5.3.). Möglicherweise besteht in der Haut des Patienten mit atopischem Ekzem aufgrund des erhöhten Stoffwechsels ein Ungleichgewicht zwischen NADH/NAD zugunsten des NAD, welches nicht fluoresziert.

Die Reflexionsspektren der Haut geben Auskunft über die Intensität des nach UV-Bestrahlung von der Haut absorbierten bzw. diffus reflektierten Lichtes, und lassen somit indirekt eine Aussage über die Intaktheit des epidermalen Aufbaus zu (115,119). Bei dieser Untersuchung der Spektren konnte eine signifikant verminderte Intensität der diffusen Reflexion im unbefallenen Areal und eine durch eine breite Streuung der Werte nur wahrscheinliche Tendenz zu erniedrigten Intensitäten im befallenen Areal gemessen werden, was auf eine Schädigung der Permeabilitätsbarriere und somit ein tieferes Eindringen der UV-Strahlen in die Dermis deutet (siehe Punkt 3.5.1., Abb. 3.5.1.1., Abb. 3.5.1.b. und Tab. 3.5.1.)

Einen deutlichen Hinweis auf die Störung epidermaler Strukturen d.h. in diesem Fall eine hohe oxidative Streßempfindlichkeit erhielten wir ebenfalls aus unserer Chemilumineszenzmessung. Hier wurde eine signifikant erhöhte Chemilumineszenz in den befallenen Stellen gemessen, die im Vergleich zum unbefallenen Areal derselben Person sogar hochsignifikant verstärkt war. Da die Chemilumineszenz eine bei chemischen Reaktionen ausgesandte Strahlung ist (86), muß also bei erhöhten Werten davon ausgegangen werden, daß das UV-Licht in die durch das atopische Ekzem offensichtlich geschädigte Haut tiefer eindringt und zu einer Steigerung der chemischen bzw. oxidativen Reaktionen führt. Die antioxidativen Schutzmechanismen der Epidermis erscheinen zusätzlich vermindert (25,47,92,132).

4.3.Psoriasis: befallenes/unbefallenes Areal und gesunde Vergleichsgruppe

In den befallenen Hautstellen war die Hautfeuchtigkeit um über 50% vermindert, der TEWL war sehr stark erhöht, der pH-Wert zeigte deutlich weniger saure Werte, die Ergebnisse der spektrometrischen Messungen wiesen auf ein deutlich vermindertes Reflexionsspektrum im Wellenlängenbereich von 360-600nm (siehe Abb. 4.3.c) und eine tendenziell erhöhte Tryptophanfluoreszenz hin. Dabei zeigten die Chemilumineszenzwerte allerdings keine Veränderung. Die zusätzliche Analyse der epidermalen Lipide ergab eine Erhöhung des Cholesterinanteiles am Gesamtlipidgehalt im befallenen Areal und bei Betrachtung der Ceramidanteile am Gesamtceramidgehalt ließ sich ein gesteigerter Anteil des Ceramid 2, Ceramid 4 und des Ceramid 7 messen. Außerdem waren die Ceramide 1, 3 und 6 zu geringeren Anteilen vorhanden.

4.3.1. Beeinflußung der Permeabilitätsbarriere des Stratum corneum: die Hautfeuchtigkeit, der TEWL und die Lipidzusammensetzung

Die läsionalen Areale waren stark gerötet und zeigten teilweise extreme Schuppenbildung, was bereits aufgrund des klinischen Bildes eine Störung der Permeabilitätsbarriere nahelegte. Durch die Messung der Hautfeuchtigkeit, die in den befallenen Arealen im Vergleich zu den unbefallenen Stellen und zur Kontrollgruppe extrem niedrige Werte aufwies (rel. Hautfeuchtigkeit von nur 45%), und durch die Messung des TEWL, der dementsprechend hochsignifikant erhöht war (rel. TEWL von 295,5%), ließ sich diese Barrierestörung bestätigen (48,66). Barardesca und Mitarbeiter (1990) sowie Ghadially und Mitarbeiter (1996) kamen bei ihren Messungen zu ähnlichen Ergebnissen (11,48). Weder diese Autoren noch im Rahmen dieser Untersuchung konnten beim Vergleich der unbefallenen Areale mit der gesunden Kontrollgruppe signifikante Unterschiede der Hautfeuchtigkeit und des TEWL aufgezeigt werden. Desweiteren wurde hier versucht, die Barrierestörung anhand einer dünnschichtchromatographischen Analyse der epidermalen Lipide näher zu betrachten, wobei der Cholesterinanteil sowohl im befallenen als auch im unbefallenen Areal der Psoriasispatienten signifikant im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe erhöht war und den größten Anteil am Gesamtlipidgehalt stellte.

Die Cholesterin- und die Ceramidsynthese, die entscheidend durch die Aktivität der HMG-CoA-Reduktase beeinflusst werden, kann durch geringe Einflüsse auf die Barrierefunktion der Haut und einer dadurch bedingten Aktivitätssteigerung dieses Enzyms angeregt werden, und zu einem Anstieg des Cholesterins in der Lamellarstruktur vor allem in den unteren Schichten

der Epidermis führen. Es kommt zu einer Störung des Gleichgewichtes. Durch das Einsetzen von Enzyminhibitoren konnte in den Studien von Elias (1992), Holleran und Mitarbeitern (1995) der Einfluß weiterer Enzyme des Lipidstoffwechsels auf die Barrierefunktion aufgezeigt werden (38,62). Zu diesen Enzymen gehört z.B. auch die Serine-Palmitoyl-Transferase (SPT), die bei der Sphingolipidsynthese eine wichtige Rolle spielt, und deren Aktivität durch Permeabilitätsbarrierestörungen, allerdings etwas verzögert (5-7 Stunden später), beeinflusst werden kann. Das Ausmaß der Lipidsynthesesteigerung verhält sich hierbei proportional zum Grad der Barrierestörung (38,62).

Die nun folgende Betrachtung der sieben Ceramide und deren Anteil an der Gesamtceramidfraktion soll nähere Auskünfte über die Zusammensetzung der gestörten Permeabilitätsbarriere geben. Das Ceramid 2 (Sphingosin gebundenes Ceramid) war in den psoriatischen Läsionen und in den unbefallenen Stellen hochsignifikant verglichen mit gesunder Haut erhöht, allerdings in den befallenen Arealen noch stärker als in den unbefallenen. Ein weiteres Sphingosin gebundenes Ceramid ist das Ceramid 4, welches bei den Psoriatikern ebenfalls in beiden Arealen (befallen/unbefallen) eine wahrscheinliche Erhöhung ($p < 10\%$) zeigte. Bei der Betrachtung des Ceramid 3, welches an ein Phytosphingosin gebunden ist, stellten wir eine signifikante Verminderung im befallenen Areal fest, ebenso verhielt es sich mit dem Ceramid 1, welches die im Aufbau der Lamellarstruktur funktionell wichtige Linolsäure bindet (33,63,129). Die Konzentration des Ceramid 6 (ebenfalls ein Phytosphingosin gebundenes Ceramid) zeigte eine nur wahrscheinlich statistisch relevante ($p < 10\%$) Verminderung im befallenen Areal verglichen mit der gesunden Kontrollgruppe und auch den unbefallenen Arealen. Das Ceramid 5 (ein Sphingosin gebundenes Ceramid) blieb in befallenen und unbefallenen Arealen des Psoriasis-Patienten nahezu unverändert.

Zusammenfassend zeigte sich hier also eine veränderte Ceramidzusammensetzung mit einer Steigerung der Sphingosin-gebundenen Ceramide und einer Verminderung der Phytosphingosin-gebundenen Ceramide bei nahezu unverändertem Ceramidanteil am Gesamtlipidgehalt. Da Phytosphingosine aus einer Bindung von Wasser an Sphingosine entstehen, könnte der hohe Wasserverlust bei psoriatischer Haut eine Ursache für den Phytosphingosinmangel sein, welcher dann wiederum eine Permeabilitätsbarrierestörung aufrechterhält und so einen Circulus vitiosus bedingt (91). Zu einem ähnlichen Ergebnis kamen Motta und Mitarbeiter (1993). Sie stellten ebenfalls eine Beeinträchtigung der Phytosphingosin-gebundenen Ceramide (Ceramid 3,6 und 7) mit einer Verminderung um ca.

20% zugunsten der Sphingosin-gebundenen Ceramide (Ceramid 2,4 und 5) bei unverändertem Gesamtceramidgehalt fest (91). Außerdem wurde in ihrer Studie eine Verminderung des Linolsäure bindenden Ceramid 1 mit gleichzeitiger Steigerung der freien Linolsäure in den befallenen Arealen beobachtet, die auch schon in atopischer Haut beobachtet werden konnte (36,67,91,132). Die mangelnde Vernetzung der epidermalen Lipide durch die Verminderung des Linolsäure-haltigen Ceramid 1, der hohe Wasserverlust und der damit verbundene bzw. dadurch bedingte Mangel an Phytosphingosin-gebundenen Ceramiden tragen entscheidend zur Barrierestörung in den psoriatischen Läsionen bei. Als Reaktion auf die vermehrte Reizung der geschädigten Haut könnte dazu noch die gesteigerte Cholesterinsynthese gewertet werden, die dann wiederum zusätzlich das epidermale Ungleichgewicht unterstützt.

4.3.2. Der pH-Wert

Die pH-Werte in den psoriatischen Läsionen zeigten deutlich weniger saure Werte als das vergleichsweise zu betrachtende unbefallene Areal und das Hautareal der gesunden Kontrollgruppe. Der Säureschutzmantel der Haut war in diesen Bereichen also signifikant bis hochsignifikant gestört und führt auf diese Weise zu einer Beeinträchtigung der Aktivität wichtiger Enzyme, die an dem Aufbau der Lipidmatrix und der Intaktheit der Permeabilitätsbarriere beteiligt sind (39,43). Außerdem birgt ein weniger saurer pH-Wert der Haut ein größeres Risiko für Infektionen und Irritationen, die zur Aufrechterhaltung der chronischen Entzündungsreaktion beitragen (siehe auch Punkt 4.2.2.).

4.3.3. Veränderungen der Reflexion, Fluoreszenz und der Chemilumineszenzwerte

Die stark entzündlich geröteten und schuppenden psoriatischen Läsionen ließen in der Fluoreszenzmessung eine tendenzielle Erhöhung des Tryptophangehaltes bei relativ unverändertem NADH-Gehalt erkennen. Allerdings mußten die Meßwerte einiger unserer Patienten aus der Auswertung der Tryptophanmessung herausgenommen werden (11 Patienten), da viele Spektren einen stark veränderten Kurvenverlauf zeigten, der sich durch den Quenscheffekt des Cignolins, ein bei der Therapie der Psoriasis eingesetzter Wirkstoff, erklären läßt (siehe Abb. 3.5.2.b., Abb. 3.5.2.b.1. und Abb. 3.5.2.b.2.). Cignolin weist eine starke Eigenfluoreszenz im ähnlichen Wellenlängenbereich wie Tryptophan (320-420nm) auf, was in den oben erwähnten Abbildungen sichtbar wird. Die Patienten, die noch Restbestände der cignolinhaltigen Externa in ihrer Haut aufwiesen, wurden daher aus der Auswertung dieser Untersuchungsergebnisse herausgenommen. Durch die starke Reduktion

des Patientenkollektives bei dieser Messung war ein statistisch signifikantes Ergebnis, welches bei einer größeren Patientenzahl zu erwarten wäre, leider nicht zu erhalten.

Die NADH-Fluoreszenz blieb von der Cignolin-Eigenfluoreszenz unbeeinflusst und zeigte keine Auffälligkeiten in den befallenen Arealen (siehe Punkt 3.5.3., Abb. 3.5.3.2., Abb. 3.5.3.b. und Tab. 3.5.3.).

Betrachtet man die in Abbildung 3.5.1.b. dargestellten Reflexionspektren und die relativierten Daten (siehe Punkt 3.5.1., Abb. 3.5.1.2., Abb. 3.5.1.b und Tab. 3.5.1.), so zeigte sich eine hochsignifikant erniedrigte diffuse Reflexion des UV-Lichtes in den psoriatischen Läsionen, in denen das Licht durch die Schädigung der schützenden Barriere tiefer eindringen kann und vor allem durch Hämoglobine verstärkt absorbiert wird. Bei den Psoriatikern ließ sich die geringere Intensität vor allem im Wellenlängenbereich von 400-560nm feststellen, so daß in diesem Bereich unter anderem eine vermehrte Absorption durch Hämoglobin zu vermuten ist.

Trotz dieser Hinweise auf die Störung des UV-Schutzes der epidermalen Barriere aufgrund erhöhter Tryptophanfluoreszenz-Werte in der Epidermis konnte bei der Chemilumineszenzmessung kein Unterschied zu den Vergleichsarealen festgestellt werden. Weder in den unbefallenen Arealen noch in den Vergleichsarealen der Kontrollgruppe konnte eine erhöhte Photonenemission nach UVA-Bestrahlung festgestellt werden. Ob dieser Befund darauf zurückzuführen ist, daß die Werte bei diesen Messungen doch relativ weit gestreut waren oder ob vielleicht andere Substanzen oder Reaktionen in der Dermis einen relativen Schutz vor oxidativen Prozessen bieten, konnte im Rahmen dieser Arbeit nicht geklärt werden.

4.4. Seborrhoisches Ekzem: befallenes/unbefallenes Areal und gesunde Vergleichsgruppe

An der vorliegenden Studie nahmen 13 Patienten mit seborrhoischem Ekzem teil, die eine für das Krankheitsbild typische Morphologie und ein charakteristisches Verteilungsmuster aufwiesen (14,27,45,83). Die Läsionen waren stark entzündlich gerötet, meist rundlich und bis zu 10 Pfennigstück groß und zeigten eine leicht fettige, gelblich-weiße Schuppung. Sie wurden überwiegend an der Stirn, am Haaransatz, in den Nasolabialfalten und auch an der behaarten Brust vorgefunden. Bei den Patienten mit seborrhoischem Ekzem wurden dieselben Messungen durchgeführt, um weitere Aufschlüsse über den Pathomechanismus dieser chronisch entzündlichen Dermatitis zu erlangen. Folgende Veränderungen der hautphysiologischen Meßparameter konnten im Vergleich von befallenen und unbefallenen Arealen und der entsprechenden gesunden Kontrollgruppe beobachtet werden.

Die befallenen Stellen zeigten einen deutlich erniedrigten Feuchtigkeitsgehalt der Haut und einen dementsprechend stark erhöhten TEWL, der pH-Wert war eindeutig weniger saurer und es zeigte sich in der Fluoreszenzmessung eine erhöhte Tryptophanfluoreszenz. Außerdem waren die Chemilumineszenzwerte hochsignifikant erhöht. Die Lipidanalytik ergab eine starke Erhöhung des Cholesterins mit Verminderung des Gehaltes an freien Fettsäuren vor allem im Vergleich zum unbefallenen Areal. Die Ceramidsynthese und die Zusammensetzung des gesamten Ceramidanteiles ergab in der Auswertung ihrer prozentualen Anteile keine wesentlichen Veränderungen.

4.4.1. Beeinflußung der Permeabilitätsbarriere des Stratum corneum: die Hautfeuchtigkeit, der TEWL und die Lipidzusammensetzung

Die befallenen Stellen der Patienten mit seborrhoischem Ekzem waren sehr trocken und wiesen einen im Vergleich zu den unbefallenen Stellen und der gesunden Kontrollhaut hochsignifikant erniedrigten Feuchtigkeitsgehalt der Haut mit gleichzeitig hochsignifikant erhöhtem TEWL auf. Dieses wurde sowohl hier als auch schon beim atopischen Ekzem und bei der Psoriasis vulgaris als erster Hinweis auf eine epidermale Permeabilitätsbarrierestörung gedeutet. Eine nähere Untersuchung der Barriereparameter wurde mittels dünnschichtchromatographischer Analyse der epidermalen Lipide durchgeführt, da diese einerseits den übermäßigen Wasserverlust der Haut verhindern und andererseits einzelne Komponenten der Hautflora kontrollieren (eine Erhöhung des Sebumgehaltes (besteht unter anderem aus Lipiden, insbesondere Fettsäuren) während der

Pubertät z.B. führt zu einer vermehrten Besiedlung der Haut mit dem lipophilen *Propionibacterium acnes*, wodurch eine Entzündungsreaktion in Form einer Acne vulgaris auslösen und unterhalten werden kann) (41).

In dieser Studie konnte eine starke Erhöhung des Cholesteringehaltes als Hinweis auf eine Stoffwechselstörung in der Epidermis (50) gemessen werden, die im Vergleich zum unbeefallenen Areal hochsignifikant war. Der Anteil der freien Fettsäuren war dagegen im Vergleich zum unbeefallenen Areal nur signifikant erniedrigt, im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen ließen sich hier keine Unterschiede feststellen. In einigen früheren dünn-schichtchromatographischen Untersuchungen der Hautoberflächenlipide von Marchionini (1936) und von Gloor und Mitarbeiter (1972) wurde ebenfalls ein größerer Anteil des Cholesterins (45), der Triglyceride und des Paraffins und eine signifikante Reduktion der Fettsäuren gemessen, wobei die Lipidmenge insgesamt unverändert blieb (50,95). Da freie Fettsäuren überwiegend durch bakterielle Lipolyse im Bereich der Talgdrüsenausführungsgänge bzw. an der Hautoberfläche entstehen, ist zu vermuten, daß die normale Bakterienflora der Haut so verändert sein könnte, daß verbesserte Lebensbedingungen für Mikroorganismen entstehen, die normalerweise nicht oder nicht in so großer Anzahl auf der Haut zu finden sind (50) und eine Veränderung des epidermalen Lipidmusters bedingen. Beim seborrhoischen Ekzem wird diese Hypothese anhand zahlreicher Studien, in denen die wichtige Rolle der lipophilen Hefe *Pityrosporum ovale* in der Pathogenese des seborrhoischen Ekzems deutlich wurde, unterstützt (14,22,95).

Eine Veränderung der prozentualen Ceramidanteile am Gesamtceramidgehalt spielt bei der Pathogenese des seborrhoischen Ekzems anscheinend keine Rolle, da die vorliegende Studie keinen Anhalt für tendenzielle Veränderungen aufzeigte.

4.4.2. Der pH-Wert und der Sebumgehalt

Der pH-Wert der Haut wird im wesentlichen durch die Sekretion der Talg- und Schweißdrüsen beeinflusst. In unmittelbarer Nähe der Drüsen kommt es daher relativ häufig zu pH-Wert-Schwankungen mit tendenziell weniger sauren Werten (45). Wir konnten in den Arealen, an denen das seborrhoische Ekzem bevorzugt auftritt, im Vergleich zu den unbeefallenen Arealen hochsignifikant weniger saure Werte messen. So entsteht hier möglicherweise ein günstiges Milieu für das Wachstum von Bakterien und Pilzen wie z.B. der lipophilen Hefe *Pityrosporum ovale* (28,45), deren pathogenetische Rolle beim seborrhoischen Ekzem in der Einführung unter Punkt 1.4. besprochen wurde. Auch könnte

eine geringfügig veränderte Lipidzusammensetzung durch eine pH-Wert abhängige Aktivitätsbeeinträchtigung lipidsplattender Enzyme zu einer Störung der Permeabilitätsbarriere mit Sensibilisierung der Haut gegenüber *Pityrosporum ovale* verursachen (39,43).

Der pathogenetische Effekt von *Pityrosporum ovale*, einem zur residenten Flora der Haut eines Erwachsenen gehörenden Keim, könnte bei Seborrhoikern auch durch eine veränderte Talgdrüsensekretion bzw. -produktion zu einem besseren Wachstum des Hefepilzes führen, welches eine nachfolgende Sensibilisierung und überschießende Immunreaktion der Epidermis auf die Toxine des Erregers und seiner Abbauprodukte provoziert (6,13,14,45,95). Andererseits kann auch eine gestörte Immunantwort, wie z.B. bei AIDS-Patienten (siehe Punkt 1.3.2.), ein weiterer Grund für die erhöhte Pathogenität von *Pityrosporum ovale* sein (15,83,95).

Um abschließend noch einmal auf den Aspekt der Sebumsekretion bzw. -produktion zurückzukommen, sei kurz das Ergebnis dieser Studie diskutiert. Dabei konnte bei den meisten Patienten (9 von 13 Patienten) ein etwas niedrigerer Sebumgehalt im befallenen Areal im Vergleich zum unbefallenen Areal festgestellt werden, der allerdings statistisch nicht signifikant war. Der Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe erbrachte keine Unterschiede. Eine allgemeine Tendenz zur Sebestase im befallenen Areal verglichen mit dem unbefallenen Areal sollte in Anbetracht der sehr stark variiierenden Meßergebnisse nicht verallgemeinert werden, denn vier der Patienten mit seborrhoischem Ekzem zeigten in diesem Vergleich z.B. eher eine Seborrhoe (Pat. 4: unbef. $120\mu\text{g}/\text{cm}^2$ / bef. $137,5\mu\text{g}/\text{cm}^2$, Pat. 6: unbef. $105\mu\text{g}/\text{cm}^2$ / bef. $160\mu\text{g}/\text{cm}^2$, Pat. 8: unbef. $134\mu\text{g}/\text{cm}^2$ / bef. $213\mu\text{g}/\text{cm}^2$, Pat. 12: unbef. $82\mu\text{g}/\text{cm}^2$ / bef. $103\mu\text{g}/\text{cm}^2$). Es ist daher anzunehmen, daß eine Störung bzw. Steigerung der Sebumproduktion und eine Immobilität der Talgdrüsensekretion mit erhöhtem Residualgehalt an Sebum (z.B. verminderte Bewegung der Gesichtsmuskulatur bei Paralyse eines Gesichtsnerven) und nicht der Sebumgehalt an der Hautoberfläche ein pathogenetisch wichtiger Faktor des seborrhoischen Ekzems ist, welcher folglich das Wachstum des pathogenetisch wirksamen *Pityrosporum ovale* begünstigt (31,45,95). Eine von Cowley und Mitarbeitern (1990) durchgeführte Studie an Patienten, die systemisch mit Isotretionin behandelt wurden, zeigte in dieser Hinsicht eine starke Reduktion der Sebumproduktion und des Residualgehaltes an Sebum durch Isotretionin und führte zu einer leichten Besserung der Rötung und Schuppung an den befallenen Hautstellen (31).

4.4.3. Veränderungen der Reflexion, Fluoreszenz und der Chemilumineszenzwerte

Varga und Mitarbeiter prüften in einer in vitro Studie (1994) den Einfluß von L-Tryptophan auf die Metalloproteinase (eine Kollagenase), die bei der Wiederherstellung physiologisch oder pathologisch veränderter Haut interstitielles Kollagen und extrazelluläre Matrix abbaut. Ihre Aktivität wird von einem Metalloproteinase-Inhibitor kontrolliert, der das Gewebe vor zu starker Proteolyse schützt. Das Ausmaß der Proteolyse ist also von dem Gleichgewicht der Enzymaktivität und der Inhibitor abhängig, die nun wiederum durch Zytokine, Interleukine, Wachstumsfaktoren etc. in ihrer Aktivität beeinflussbar sind (127). Extrem hohe Konzentrationen von L-Tryptophan in dieser Studie führten zu einem deutlichen Anstieg der mRNA Konzentrationen der Kollagenase mit erhöhter Proteolyse und zu einem Anstieg der Prokollagenasesynthese und -sekretion. Diese enorme Steigerung konnte durch Dexamethason-Gabe verhindert werden (127). Die Wirkung von L-Tryptophan in der genannten Studie (127) läßt sich mit einer erhöhten Prooxidation erklären, was zur Aktivitätserhöhung der Kollagenasen führen kann und durch das Antioxidans Dexamethason wieder inhibiert wird.

Ob der Tryptophanspiegel beim seborrhoischen Ekzem in ähnlicher Weise eine wichtige Rolle spielen könnte und so einen starken Einfluß auf die Permeabilitätsbarrierestörung hat, ist noch zu klären (siehe Punkt 3.5.2., Abb. 3.5.2.3., Abb. 3.5.2.c. und Tab. 3.5.2.)

Sowohl die spektrometrische Bedeutung der NADH-Emission als auch die Reflexionsspektren gaben keinen Hinweis auf eine Störung in der epidermalen Barrierefunktion (siehe Punkt 3.5.1. und Punkt 3.5.3. sowie die entsprechenden Abbildungen und Tabellen).

Die Chemilumineszenzergebnisse zeigten aber hochsignifikant erniedrigte Werte sowohl im Vergleich zu den unbefallenen Stellen als auch zu der gesunden Kontrollhaut. Eine mögliche Erklärung hierfür ist die starke Rötung der Areale, die zu einer vermehrten Absorption des existierten und emittierten Lichtes führt und somit ein tieferes Eindringen in die Haut verhindert. Vielleicht bieten aber auch andere Substanzen oder Reaktionen in der Dermis einen relativen Schutz vor oxidativen Prozessen.

5.ZUSAMMENFASSUNG

Der unmittelbare Vergleich aller Meßparameter bei den drei durch eine chronische Entzündung der Haut gekennzeichneten Dermatosen (atopisches Ekzem, Psoriasis vulgaris und seborrhoisches Ekzem) war aufgrund der unterschiedlichen Meßareale nicht möglich, da bereits die normale Haut wesentliche regionale Unterschiede aufwies. So ließen sich beispielsweise an der Stirn, postaurikulär, am Rücken und am Oberarm ein höherer Feuchtigkeitsgehalt und TEWL als am Unterarm messen, wobei hingegen die Arme z.B. höhere Reflexionsspektren bzw. einen stärkeren UV-Schutz aufwiesen als das Gesicht. Somit besteht lediglich die Möglichkeit einer vergleichenden Betrachtung der bei den Krankheitsbildern untersuchten physiologischen Meßparameter (Hautfeuchtigkeit, TEWL, pH-Wert, Sebumgehalt, Fluoreszenz-, Chemilumineszenz- und Reflexionsspektrenmessung und dünnschichtchromatographische Analyse der epidermalen Lipide).

Die untersuchten Parameter zeigten, daß sich die Permeabilitätsbarrierestörung bei allen drei Krankheitsbildern zunächst mit einer hochsignifikant erniedrigten Hautfeuchtigkeit und einem dementsprechend hochsignifikant gesteigertem TEWL im befallenen Areal sowohl im Vergleich zur unbefallenen Haut beim Patienten als auch zu den gesunden Kontrollpersonen bemerkbar machte. Außerdem ließ sich bei allen Erkrankungen eine Erhöhung der Tryptophanfluoreszenz im befallenen Areal messen, die beim seborrhoischen Ekzem sogar hochsignifikant war, während beim atopischen Ekzem und bei der Psoriasis vulgaris nur wahrscheinliche bzw. tendenzielle Unterschiede zu verzeichnen waren. Welche pathogenetische Rolle diese erhöhte Tryptophanfluoreszenz bei diesen Erkrankungen spielt, konnte nicht eindeutig geklärt werden.

Desweiteren ließ sich bei allen drei Erkrankungen ein signifikant bis hochsignifikant veränderter pH-Wert messen, der in den befallenen Arealen weniger saure Werte im Vergleich zu den unbefallenen Arealen aufwies, wodurch unter anderem die mikrobizide Wirkung der Haut vermindert und somit die erhöhte Besiedlung mit Bakterien und Pilzen (beim atopischen Ekzem insbesondere *Staphylococcus aureus*, beim seborrhoischen Ekzem insbesondere *Pityrosporum ovale*) begünstigt sein könnte. Die vermehrte Besiedlung kann zu einer Sensibilisierung der Haut mit nachfolgender pathologischer Immunreaktion führen, die den chronisch entzündlichen Prozeß mit Permeabilitätsbarrierestörung aufrecht erhält.

Die Chemilumineszenzmessung zeigte vor allem beim atopischen Ekzem eine verminderte Schutzfunktion der Haut vor oxidativen Reaktionen.

Bei Betrachtung der Permeabilitätsbarrierestörung hinsichtlich der Lipidzusammensetzung fiel bei den drei Erkrankungen vor allem eine Erhöhung des Cholesteringehaltes auf. Beim atopischen Ekzem und bei der Psoriasis vulgaris wurde dazu eine tendenzielle Erniedrigung der Ceramidfraktion deutlich. Auch die Zusammensetzung der Ceramide 1 bis 7 war bei diesen beiden Krankheitsbildern verändert, was beim seborrhoischen Ekzem nicht zu beobachten war.

Es kam beim atopischen Ekzem und der Psoriasis vulgaris zu einer Zunahme des prozentualen Anteils des Ceramid 4, des Ceramid 7 und bei der Psoriasis vulgaris zusätzlich auch des Ceramid 2 an den befallenen Arealen. Bei den Patienten mit Psoriasis vulgaris waren das Ceramid 2 und 4 sogar auch an den unbefallenen Arealen im Vergleich zu gesunder Haut erhöht. Eine Erniedrigung des linolsäurehaltigen Ceramid 1 und des Ceramid 3 wurde sowohl beim atopischen Ekzem als auch bei der Psoriasis vulgaris jeweils im befallenen Areal beobachtet. Diese Veränderungen in der Lipid- bzw. Ceramidzusammensetzung wurden eventuell auch durch Schwankungen des Haut-pH-Wertes beeinflusst, da die Aktivität der Enzyme, die für die Spaltung der von den „Lamellar bodies“ abgegebenen Lipidvorstufen und den Aufbau der Lipidlamellenstruktur zuständig sind, unter anderem auch von dem pH-Wert der Haut abhängig ist (43).

Führt nun zunächst eine veränderte Lipidzusammensetzung zu pH-Wertveränderungen und einem daraus entstehenden Circulus vitiosus oder treten die pH-Wertveränderung zuerst auf, führen dann zu einer Lipidveränderung und bedingen auf diese Weise den Circulus vitiosus?

Nach Untersuchungsergebnissen dieser Studie scheinen beim seborrhoischen Ekzem derartige Lipidveränderungen allerdings nicht aufzutreten. Hier scheinen vielmehr pH-Wertveränderungen und der Hefepilz *P.ovale* sowie die Tryptophanfluoreszenz beeinflussende Faktoren eine Rolle zu spielen.

6.Literaturverzeichnis

- 1.) Abeck D., Bleck O., Ring J. (1997) Skin barrier and eczema. In: Ring J., Behrendt H., Vieluf D. (Hrsg.). New Trends in allergy IV. Springer, Berlin-Heidelberg, pp 213-220
- 2.) Abeck D., Cremer HJ., Pflugshaupt Chr., Ring J. (1997) Stadienorientierte Auswahl dermatologischer Grundlagen („Vehikel“) bei der örtlichen Therapie des atopischen Ekzems. pädiat. prax. 52: 113-121
- 3.) Abeck D., Mempel M. (1998) *Staphylococcus aureus* colonization in atopic dermatitis and its therapeutic implications. Br. J. Dermatol. 139:13-16.
- 4.) Abeck D., Mempel M. (1998) Kutane *Staphylococcus aureus* Besiedlung des atopischen Ekzems. Hautarzt 49: 902-906
- 5.) Abeck D., (1998) Physiologie und Pathophysiologie der Barrierefunktion der Haut. In: Ring J., Neurodermitis; Expertise zur gesundheitlichen Versorgung und Vorsorge bei Kindern mit atopischem Ekzem. Studienreihe Allergie und Umwelt, ecomed, X: 7-12
- 6.) Ashbee H.R., Fruin A. (1994) Humoral immunity to *Malessezia furfur* serovars A, B and C in patients with pityriasis versicolor, seborrhoeic dermatitis and controls. Exp. Dermatol. 3: 227-233
- 7.) Bahmer F.A., Bojanovsky A., Boonen H., Froeswitte U., Girbig P., Grimm M., Herz E., Hofmann H., Miller X., Moll I., Rauterberg A., Voigtländer V., Weiß J. (1991) Atopische Dermatitis. In: Jung E.G., Dermatologie, Duale Reihe, Hippokrates Verlag, 2. Auflage, pp. 360-365
- 8.) Bahmer F.A., Bojanovsky A., Boonen H., Froeswitte U., Girbig P., Grimm M., Herz E., Hofmann H., Miller X., Moll I., Rauterberg A., Voigtländer V., Weiß J. (1991) Psoriasis. In: Jung E.G., Dermatologie, Duale Reihe, Hippokrates Verlag, 2. Auflage, pp. 373-381
- 9.) Bahmer F.A., Bojanovsky A., Boonen H., Froeswitte U., Girbig P., Grimm M., Herz E., Hofmann H., Miller X., Moll I., Rauterberg A., Voigtländer V., Weiß J. (1991) Seborrhoisches Ekzem. In: Jung E.G., Dermatologie, Duale Reihe, Hippokrates Verlag, 2. Auflage, pp. 69
- 10.) Bahner U., Heidland A. (1994) Hartnup-Erkrankung In: Classen M., Diehl V., Kochsiek K., Innere Medizin. Urban & Schwarzenberg, München, Wien, Baltimore, 3. Auflage: p. 1398
- 11.) Barardesa E., Borroni D., Rabbiosi G. (1990) In vivo hydration and water-retention capacity of stratum corneum in clinically uninvolved skin of atopic and psoriatic patients. Acta Derm. Venerol. (Stockh.) 70: 400-404

- 12.) Batchelor J.R., Morris P.J. (1978) HLA and disease-joint report. In: Bodmer W.F., Batchelor J.R., Bodmer J.G. et al (eds.), *Histocompatibility Testing 1977*, Copenhagen: Munsgaard, p. 205
- 13.) Bergbrant I.M., Faergemann J. (1987) Seborrhoeic dermatitis and *Pityrosporum ovale*: a cultural and immunological study. *Acta Derm. Venerol. (Stockh.)* 69: 332-335
- 14.) Bergbrant I.M. (1991) Seborrhoeic dermatitis and *Pityrosporum ovale*: cultural, immunological and clinical studies. *Acta Derm. Venerol. (Stockh.) Suppl* 167:1-36
- 15.) Bergbrant I.M., Johansson S. (1991) An immunological study in patients with seborrhoeic dermatitis. *Clin. Exp. Dermatol.* 16: 331-338
- 16.) Bergbrant I.M., Faergemann J. (1994) Adherence of *Malessezia furfur* to human stratum corneum cells in vitro: a study of healthy individuals and patients with seborrhoeic dermatitis. *Mycoses* 37: 217-219
- 17.) Blank I.H., Shappirie E.B. (1955) The water-content of the stratum corneum: effect of previous contact with aqueous solution of soaps and detergents. *J. Invest. Dermatol.* 25: 391-401
- 18.) Bos J.D. (1988) The pathomechanisms of psoriasis; the skin immune system and cyclosporin. *Br. J. Dermatol.* 118: 141-155
- 19.) Brandrup F., Holm N. (1982) Psoriasis in monozygotic twins. *Acta Derm. Venerol. (Stockh.)* 62: 229-236
- 20.) Braun-Falco O., Korting H.C. (1986) Der normale pH-Wert der menschlichen Haut. *Hautarzt* 37: 126-129
- 21.) Broberg A., Faergemann J., Johansson S., Johansson S.G.O., Strannegard I.-L., Svejgaard E. (1992) *Pityrosporum ovale* and atopic dermatitis in children and young adults. *Acta Derm. Venerol. (Stockh.)* 72: 187-192
- 22.) Broberg A. (1994) *Pityrosporum ovale* in healthy children, infantile seborrhoeic dermatitis and atopic dermatitis. Thesis at the department of dermatology, University Göteborg, Sweden pp 47
- 23.) Bruynzeel-Koomen C., van Wichem D.F., Toonstra J., Berrens L., Bruynzeel P.L.B. (1986) The presence of IgE-molecules on epidermal Langerhans cells in patients with atopic dermatitis. *Arch. Dermatol. Res.* 278: 199-20
- 24.) Bunse T., Mahrle G. (1992) Effekt von Anthralin auf die Hautbesiedlung von Psoriatikern mit *Pityrosporum*. *Zeitschrift für Hautkrankheiten und Geschlechtskrankheiten* 67: 327-329
- 25.) Champion R.H., Parish W.E. (1992) Atopic Dermatitis. In: Rook A.J., Wilkinson D.S., Ebling F.J.G., *Textbook of Dermatology Vol. 1*, 5th edition, pp. 589-607

- 26.) Champion R.H., Burton J.L., Ebling F.J.G. (1992) Psoriasis. In: Rook A.J., Wilkinson D.S., Ebling F.J.G., Textbook of Dermatology, Vol. 2, 5th Edition, pp. 1391-1420
- 27.) Champion R.H., Burton J.L., Ebling F.J.G. (1992) Seborrhoeic dermatitis. In: Rook A.J., Wilkinson D.S., Ebling F.J.G. (eds) Textbook of Dermatology 5th Edition, Vol. I
- 28.) Chikakave K., Takahashi H. (1995) Measurement of skin pH and its significance in cutaneous diseases. Clinics in Dermatol. 13: 299-307
- 29.) Cooper K.D. (1994) Atopic dermatitis: recent trends in pathogenesis and therapy. J. Invest. Dermatol. 102: 128-135
- 30.) Courage & Khazaka electronic GmbH, Sebumeter SM 810 PC und Sebumeter SM 810. Information und Bedienungsanleitung.
- 31.) Cowley N.C., Far P.M. (1990) The permissive effect of sebum in seborrhoeic dermatitis: an explanation of the rash in neurological disorders. Br. J. Dermatol. 122: 71-76
- 32.) Cua A.B., Wilhelm K.P. (1990) Frictional properties of human skin: relation to age, sex, anatomical region, stratum corneum hydration and transepidermal water loss. Br. J. Dermatol. 123: 473-479
- 33.) Downing D.T., Stewart M.E., Wertz P.D., Colton S.W., Abraham W., Strauss J.S. (1987) Skin lipids: an update. J. Invest. Dermatol. 88: 2s-6s
- 34.) Elias P.M. (1981) Epidermal lipids, membranes and keratinization. Intern. J. Dermatol. 20: 1-19
- 35.) Elias P.M. (1981a) Lipids and the epidermal permeability barrier. Arch. Dermatol. Res. 270: 95-117
- 36.) Elias P.M. (1983) Epidermal lipids, barrier function and desquamation. J. Invest. Dermatol. 80: 44s-49s
- 37.) Elias P.M., Menon G.K., Grayson S., Brown B.E. (1988) Membrane structural alterations in murine stratum corneum: relationship to the localization of polar lipids and phospholipases. J. Invest. Dermatol. 91: 3-10
- 38.) Elias P.M., Feingold K.R. (1992) Lipids and the epidermal water barrier: metabolism, regulation and pathophysiology. Semin. Dermatol. 11: 176-182
- 39.) Elias P.M., Holleran W.M., Menon G.K., Ghadially R., Williams M.L., Feingold K.R., (1993) Normal mechanisms and pathophysiology of epidermal permeability barrier homeostasis. Curr. Opinion Dermatol. pp.231-237
- 40.) Farber E.M., Nall L. (1984) An appraisal of measures to prevent and control psoriasis. J. Am. Acad. Dermatol. 10: 511-517

- 41.) Farber E.M., Raychaudhuri S. P. (1997) Concept of total care: a third dimension in the treatment of psoriasis. *Cutis* 59: 35-38
- 42.) Faergemann J. (1986) Seborrhoeic dermatitis and *Pityrosporum orbiculare*: treatment of seborrhoeic dermatitis of the scalp with miconazol-hydrocortisone (Daktacort), miconazol and hydrocortisone. *Br. J. Dermatol.* 114: 695-700
- 43.) Fartasch M., Bassukas I.D., Diepgen T.L. (1993) Structural relationship between epidermal lipid lamellae, lamellar bodies and desmosomes in human epidermis: ultrastructural study. *Br. J. Dermatol.* 128: 1-9
- 44.) Fava G.A., Perini G.I., Santonastaso P., Fornasa C.V. (1980) Life events and psychological distress in dermatologic disorders: psoriasis, chronic urticaria and fungal infections. *Br. J. Med. Psychol.* 53: 277-282
- 45.) Gans O. (1952) Zur Pathogenese des Ekzems: „Morbus Unna“. *Proc. 10, Int. Congr. Derm., London*
- 46.) Gervasini S. (1997) Nur nicht aus der Haut fahren. *Natur und Gesundheit*, N+G-Verlag, Bad Aibling, pp. 18-20
- 47.) Gfesser M., Rakoski J., Ring J. (1996) The disturbance of epidermal barrier function in atopy patch test reactions in atopic eczema. *Br. J. Dermatol.* 135: 560-565
- 48.) Ghadially R., Reed J.T., Elias P.M. (1996) Stratum corneum structure and function correlates with phenotype in psoriasis. *J. Invest. Dermatol.* 107: 558-564
- 49.) Glaster H. (1990) Physikalische Grundlagen des pH-Begriffs und Meßmethoden speziell an Oberflächen. In: Braun-Falco O., Korting H.C. (Hrsg.) *Hautreinigung mit Syndets*. Springer, Berlin, Heidelberg, New York, pp 47-56
- 50.) Gloor M., Wiegand I. (1972) Über Menge und Zusammensetzung der Hautoberflächenlipide beim Seborrhoischen Ekzem. *Derm. Mschr.* 158: 759-764
- 51.) Gloor M. (1982) Wassergehalt des Stratum corneum: Bedeutung, Abhängigkeiten, Meßmethoden, therapeutische Beeinflußbarkeit. *Zentralblatt Haut- und Geschlechtskrankheiten* 147: 103-106
- 52.) Gloor M. (1991) Sebaceous gland activity in atopic eczema., In: Ruzicka T., Ring J., Preybilla B. (eds.), *Handbook of atopic eczema*, Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, pp. 287-295
- 53.) Green C.A., Farr P.M., Shuster S. (1987) Treatment of seborrhoeic dermatitis with ketoconazol. II. Response of seborrhoeic dermatitis of the face, scalp and trunk to topical ketoconazol. *Br. J. Dermatol.* 116: 217-221
- 54.) Grise K.A. (1980) Transepidermal water loss. In: Jarrett A. (ed.): *The physiology and pathophysiology of the skin*. New York, Academic Press Inc.6: 2116

- 55.) Guckian M., Jones C.D., Vestey J.P., Cooper E.J., Dawe R., Gibbs N.K., Norval M. (1995) Immunomodulation at the initiation of phototherapy and photochemotherapy. *Photodermatol. Photoimmunol. Photomed.* 11: 163-169
- 56.) Haines E. (1996) Human phenotypes: the atopic and seborrheic. *Cutis* 58: 27-31
- 57.) Haines E. (1997) Human phenotypes: the atopic and seborrheic: Part II. *Cutis* 59: 13-18
- 58.) Hanifin J.M., Rajka G. (1980) Diagnostic features of atopic dermatitis. *Acta Derm. Venerol. (Stockh.) Suppl.* 92: 44-47
- 59.) Hanifin J.M., Homberger H.A. (1986) Staphylococcal colonization, infection and atopic dermatitis - association not etiology. *J. Allergy Clin. Immunol.* 78, Part I, editorials
- 60.) Hatta N., Takata M., Kawara S., Hirone T., Takehara K. (1997) Tape stripping induces marked epidermal proliferation and altered TGF-alpha expression in non-lesional psoriatic skin. *J. Dermatol. Science* 14: 154-161
- 61.) Heng M.C.Y., Henderson C.L. (1990) Correlation of *Pityrosporum ovale* density with clinical severity of seborrheic dermatitis as assessed by a simplified technique. *J. Am. Acad. Dermatol.* 23: 82-86
- 62.) Holleran W.M., Gao W.N., Feingold K.R., Elias P.M. (1995) Localization of epidermal sphingolipid synthesis and serine palmitoyl transferase activity: alterations imposed by permeability barrier requirements. *Arch. Dermatol. Res.* 287: 254-258
- 63.) Hollmann J., Melnik B.C., Lee M.-S., Hofmann U., Plewig G. (1991) Stratum corneum- und Nagellipide bei Patienten mit Atopischer Dermatitis. *Hautarzt* 42:302-306
- 64.) Iida I., Noro K. (1995) An analysis of the reduction of elasticity on the ageing of human skin and the recovery effect of a facial massage. *Ergonomics* 38: 1921-31
- 65.) Iizuka H., Ishida-Yamamoto A., Honda H. (1996) Epidermal remodelling in psoriasis. *Br. J. Dermatol.* 135: 433-438
- 66.) Imokawa G., Akasaki S., Minematsu Y., Kawai M. (1989) Importance of intercellular lipids in water-retention properties of the stratum corneum: induction and recovery study of surfactant dry skin. *Arch. Dermatol. Res.* 281: 45-51
- 67.) Imokawa G., Abe A., Jin K., Higaki Y., Kawashima M., Hidano A. (1991) Decreased levels of ceramides in stratum corneum of atopic dermatitis: an etiologic factor in atopic dry skin? *J. Invest. Dermatol.* 96: 523-526
- 68.) Ingold W. (1951) Elektroden für Potentiometrie und ihre Anwendungen in Laboratorium und Technik. *Chimia* 5: 196-203

- 69.) Kavli G., Foerde O.H., Arnesen E., Stenvold S.E. (1985) Psoriasis: familial predisposition and environmental factors. *Br. Med. J.* 291: 999-1000
- 70.) Kerkhof van de P.C., Van Erp P.E. (1996) The role of epidermal proliferation in the pathogenesis of psoriasis. *Skin Pharmacol.* 9: 343-354
- 71.) Kieffer M., Bergbrant I.M. (1990) Immune reactions to *Pityrosporum ovale* in adult patients with atopic and seborrhoeic dermatitis. *J. Am. Acad. Dermatol.* 22: 739-742
- 72.) Kindl G., Raab W. (1988) Licht und Haut; Bräunung, Lichtschutz, Pflege; ein Leitfaden für Beratung in der Praxis. Govi, Frankfurt S. 47-78
- 73.) Köhler W., Schachtel G., Voleske P. (1992) Auswahl wichtiger Tests. In: Köhler W., Schachtel G., Voleske P., *Biostatistik- Einführung in die Biometrie für Biologen und Agrarwissenschaftler.* Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, 95-101
- 74.) Köhler W., Schachtel G., Voleske P. (1992) Der Wilcoxon-Wilcox-Test für multiple Vergleiche In: Köhler W., Schachtel G., Voleske P., *Biostatistik- Einführung in die Biometrie für Biologen und Agrarwissenschaftler.* Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, Seite 186-188
- 75.) Köhler W., Schachtel G., Voleske P. (1992) Zweifaktorielle Varianzanalyse., In: Köhler W., Schachtel G., Voleske P., *Biostatistik- Einführung in die Biometrie für Biologen und Agrarwissenschaftler.* Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, Seite 135-145
- 76.) Leung D.Y.M., Harbeck R., Bina P., Reiser R.F., Yang E., Norris D.A., Hanifin J.M., Sampson H.A. (1993) Presence of IgE-antibodies to staphylococcal exotoxins on the skin of patients with atopic dermatitis. *J. Clin. Invest.* 92: 1374-80
- 77.) Lindgren L., Wahlgren C.F., Johansson S.G.O., Wiklund I., Nordvall S.L. (1995) Occurrence and clinical features of sensitization to *Pityrosporum orbiculare* and other allergens in children with atopic dermatitis. *Acta Derm. Venerol. (Stockh.)* 75: 300-304
- 78.) Loden M. (1995) Biophysical properties of dry atopic and normal skin with special reference to effects of skin care products. Doctoral Thesis at Uppsala University
- 79.) Löffler G. (1993) In: *Funktionelle Biochemie,* Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, London, Paris, Tokyo, Hong Kong, Barcelona, Budapest, pp199-201, 309
- 80.) Long S.A., Wertz P.W., Strauss J.S., Downing D.T. (1985) Human stratum corneum polar lipids and desquamation. *Arch. Dermatol. Res.* 277: 284-287
- 81.) Mao-Quiang M., Feingold K.R., Thornfeldt C.R. (1996) Optimization of physiological lipid mixtures for barrier repair. *J. Invest. Dermatol.* 106: 1096-1101
- 82.) Marietta G., Fornaro P., Rongioletti F., Rebora A. (1990) Patients with mood depression have a high prevalence of seborrhoeic dermatitis. *Acta Derm. Venerol. (Stockh.)* 70 : 432-434

- 83.) Marthes B.M., Douglas M.C. (1985) Seborrhoeic dermatitis in patients with acquired immunodeficiency syndrom. *J. Am. Acad. Dermatol.* 13: 947-951
- 84.) Mayser P., Scheurer C., Papavassilis C., Gründer K. (1996) Hydrolase activity of 150 *Malassezia furfur* isolates of different clinical origin. *Mycoses* 39: 225-231
- 85.) Melnik B.C., Hollmann J., Erler E., Verhoeven B., Plewig G. (1989) Microanalytical screening of all major stratum corneum lipids by sequential high-performance thin-layer-chromatography. *J. Invest. Dermatol.* 92: 231-234
- 86.) Mendenhall G.D. (1977) Analytische Anwendungen der Chemilumineszenz. *Angew. Chem.* 89: 220-228
- 87.) Menni S., Piccinno R. (1989) Infantile seborrhoeic dermatitis: Seven-year follow-up and some prognostic criteria. *Pediatric Dermatol.* 6: 13-15
- 88.) Menon G.K., Feingold K.B., Elias P.M. (1992) Lamellar body secretory response to barrier disruption. *J. Invest. Dermatol.* 98: 279-289
- 89.) Moll K.J. (1992) Haut und Hautanhangsgebilde. In: Moll K.J., *Anatomie Jungjohann Verlagsgesellschaft*, 12. Auflage, pp. 113-118
- 90.) Morsches B. (1980) Anorganische Chemie der Haut. In: Korting G.W. (Hrsg.) *Dermatologie in Praxis und Klinik*. Thieme, Stuttgart, New York, Bd.I: 3.1.-3.10.
- 91.) Motta S., Monti M., Sesana S. (1993) Ceramid composition of the psoriatic scale. *Biochem. Biophys. Acta* 1182: 147-151
- 92.) Murata Y., Ogata J., Higaki Y., Kawashima M., Yada Y., Higuchi K., Tsuchiya T., Kawaminami S., Imokawa G. (1996) Abnormal expression of sphingomyelin acylase in atopic dermatitis: an etiologic factor for ceramid deficiency? *J. Invest. Dermatol.* 106: 1242-1249
- 93.) Naldi L. (1995) Psoriasis. *Dermatologic clinics* 13: 635-646
- 94.) Nenoff P., Haustein U.F. (1994) Effekt antiseborrhoischer Substanzen gegenüber *Pityrosporum ovale* in vitro. *Hautarzt* 45: 464-467
- 95.) Neuber K., Kroger S., Gruseck E., Abeck D., Ring J. (1996) Effects of *Pityrosporum ovale* on proliferation, immunoglobulin (IgA, G, M) synthesis and cytokine (Il-2, Il-10, IFN gamma) production of peripheral blood mononuclear cells from patients with seborrhoeic dermatitis. *Arch. Dermatol. Res.* 288: 532-536
- 96.) Nickoloff B.J., Naidu Y. (1994) Perturbation of epidermal barrier-function correlates with initiation of cytokine cascade in human skin. *J. Am. Acad. Dermatol.* 30: 535-546

- 97.) Okada S., Maeda K., Tanaka Y., Anan S., Yoshida H. (1996) Immunoglobulins and their receptors on epidermal Langerhans cells in atopic dermatitis. *J. Dermatol.* 23: 247-253
- 98.) Ogawa H., Yoshiike T. (1993) A speculative view of atopic dermatitis: barrier dysfunction and pathogenesis. *J. Dermatol. Science* 5: 197-204
- 99.) Patel S.D., Noble W.C. (1993) Analysis of skin surface lipid in patients with microbially associated skin disease. *Clin. Exp. Dermatol.* 18: 405-409
- 100.) Peters J. (1991) Tryptophan nutrition and metabolism: An overview. In: Schwarcz R., Young S., Brown R. *Kynurenine and serotonin pathways.*, Plenum press, New York, 244: 345-358
- 101.) Pierard G.E., Pierard-Franchimont C. (1991) Ketoconazole 2% emulsion in the treatment of seborrhoeic dermatitis. *Pharmacol. Therapeutics* 30, 806-809
- 102.) Proksch E., Holleran W.M., Menon G.E., Elias P.M., Feingold K.R. (1993) Barrier function regulates epidermal lipid and DNA-synthesis. *Br. J. Dermatol.* 128: 473-482
- 103.) Proksch E., Hagemann I. (1996) Topical treatment by urea reduces epidermal hyperproliferation and induces differentiation in psoriasis. *Acta Derm. Venerol. (Stockh.)* 76: 353-356
- 104.) Przybilla B., Ruzicka T., Ring J. (1988) Die Bedeutung von Nahrungsmittel-Allergien bei atopischem Ekzem. *Allergologie* 2: 63-67
- 105.) Pschyrembel W., Zink C., Dornblüth O. (1990) Lumineszenz. In: Pschyrembel W. (Begr.), Zink C. (Bearb.), Dornblüth O. (Begr.) *Pschyrembel, Klinisches Wörterbuch*, de Gruyter, 256. Auflage, Berlin, New York pp. 980
- 106.) Ramsay G.A., O'Reagan M. (1988) A survey of the social and psychological effects of psoriasis. *Br. J. Dermatol.* 118: 195-201
- 107.) Ring J. (1983) Was ist Atopie ? Fortschritte der praktischen Dermatologie und Venerologie. Braun-Falco O., Burg G.(Hrsg.), Bd. X, Springer, Berlin, pp: 103-111
- 108.) Ring J. (1985) Erstbeschreibung einer „ atopischen Familienanamnese“ im Julisch-Claudischen Kaiserhaus: Augustus, Claudius, Britannicus. *Hautarzt* 36:470-476
- 109.) Ring J. (1988) *Angewandte Allergologie*. 2.Auflage. MMV Medizin München
- 110.) Ring J., Behrendt H., Vieluf D. (Hrsg.) (1997) *New trends in allergy IV*, Springer, Berlin
- 111.) Ring J, Brockow K., Abeck D. (1996) The therapeutic concept of „patient management“ in atopic eczema. *Allergy* 51: 206-215

- 112.) Ring J. (1998) Einleitung und Fragestellung. In: Ring J., Neurodermitis; Expertise zur gesundheitlichen Versorgung und Vorsorge bei Kindern mit atopischem Ekzem, Studienreihe Allergie und Umwelt, ecomed, X: 1-5
- 113.) Ring J., Vieluf D., Höger P. (1998) Ätiopathophysiologische Konzepte beim atopischen Ekzem. In: Ring J., Neurodermitis; Expertise zur gesundheitlichen Versorgung und Vorsorge bei Kindern mit atopischem Ekzem, Studienreihe Allergie und Umwelt, ecomed, X: 10-18
- 114.) Robson K.J., Steward M.E., Michelsen S., Lazo N.D., Downing D.T. (1994) 6-hydroxy-4 sphingenine in human epidermal ceramides. *J. Lipid Res.* 35: 2060-69
- 115.) Römpp H. (1962) In: *Chemielexikon*, Thieme, Stuttgart, New York, 5. Aufl.
- 116.) Rogers J., Harding C., Mayo A. (1996) Stratum corneum lipids: the effect of ageing and the seasons. *Arch. Dermatol. Res.* 288: 765-770
- 117.) Ruzicka T., Ring J., Przybilla B. (eds.) (1991) *Handbook of atopic eczema*. Springer, Berlin
- 118.) Sauer mann G., Hoppe U. (1992) Intrinsische Fluoreszenz von Haut-Integrale und bildmäßige Erfassung. *Empfindliche Haut*, Diesbach Verlag, Berlin pp. 95-105
- 119.) Sauer mann G., Herpens A., Drewes D. (1993) Fluorescence-free UV/VIS reflection spectra of human skin. *J. Soc. Cosmet. Chem.* 44: 35-52
- 120.) Schäfer L., Kraballe K. (1991) Abnormalities in epidermal lipid metabolism in patients with atopic dermatitis. *J. Invest. Dermatol.* 96: 10-15
- 121.) Schmidt A. (1997) *Malassezia furfur*: a fungus belonging to the physiological skin flora and its relevance in skin disorders. *Cutis* 59: 21-24
- 122.) Smith K.C., Grossweiner L. (1989) *The Science of Photobiology*. Photophysics, Plenum Press, New York
- 123.) Stüttgen G., Schaefer H. (1993) In: *Pathophysiologie des Menschen*. Sonderausgabe, d. J.F. Lehmanns Fachbuchhandlungen VCH pp. 13.2. und 25.10
- 124.) Tagami H., Yoshikumi K. (1985) Interrelationship between water-barrier and reservoir-function of pathologic stratum corneum. *Arch. Dermatol.* 121: 642-646
- 125.) Triebskorn A. (1988) Meßmethoden zum Symptom „trockene Haut“. *Z. Hautkr.* 63: 16-19
- 126.) Tronnier H. (1980) Differenzierte Feuchtigkeitsmessungen an der menschlichen Haut. *Ärztl. Kosmetol.* 10: 291-308
- 127.) Varga J., Li L., Mauviel A. (1994) L-Tryptophan in supraphysiologic concentrations stimulates collagenase gene expression in human skin fibroblasts. *Lab. Invest.* 70: 183-191

- 128.) Vleuten van der C.J.M., de Jong E.M.G.J., van de Kerkhof P.C.M. (1996) Epidermal differentiation characteristics of the psoriatic plaque during treatment with calcipotriol. *Arch. Dermatol. Res.* 288: 366-372
- 129.) Wertz P.W., Swartzendruber D.C., Abraham W., Madison K.C., Downing D.T. (1987) Essential fatty acids and epidermal integrity. *Arch. Dermatol.* 123: 1381-1384
- 130.) Wertz P.W., Miethke M.C., Long S.A., Strauss J.S., Downing D.T. (1985) The composition of the ceramides from human stratum corneum and from comedones. *J. Invest. Dermatol.* 84: 410-412
- 131.) Williams H.C. (1995) On the definition and epidemiology of atopic dermatitis. *Dermatol. Clinics* 13: 649-657
- 132.) Yamamoto A., Serizawa S., Ito M., Sato Y. (1991) Stratum corneum lipid abnormalities in atopic dermatitis. *Arch. Dermatol. Res.* 283: 219-223
- 133.) Yamamoto A., Ito M. (1996) Topical spironolactone reduces sebum secretion-rates in young adults. *J. Dermatol.* 23: 243-246
- 134.) Yoshikawa N., Imokawa G., Akimoto K. (1994) Regional analysis of ceramides within the stratum corneum in relation to seasonal changes. *Clin. Lab. Invest.* 188: 207-214

7. Lebenslauf

Angaben zur Person

Name: Karen Brinkmann
Wohnort: Lagerstr. 27
20357 Hamburg
Tel: 040/5605615

Geburtstag und -ort: 17.08.1971 in Hamburg
Familienstand: ledig
Nationalität: deutsch

Schulbildung

09.1977-07.1981 Grundschule Ohkamp, Hamburg
09.1981-07.1991 Gymnasium Hummelbüttel, Hamburg
08.1987-06.1988 Austauschschüler an der Wentzville High School in
Missouri, USA
13.06.1991 Abitur am Gymnasium Hummelbüttel

Berufsausbildung

10.1991 Medizinstudentin an der Universität Hamburg
08.1993 Physikum
03.1994 5 Wochen Famulatur in der internistischen Praxis
Bormann/Petersen/Stein in Hamburg-Poppenbüttel
08.1994 1. Staatsexamen
02.1995 5 Wochen Famulatur in der chirurgischen Abteilung des
Kreiskrankenhauses Güssing, Österreich
08.-09.1995 6 Wochen Famulatur in der chirurgischen und pädiatrischen
Abteilung der Universitätsklinik Kebangsaan, Kuala Lumpur,
Malaysia
03.1996 2 Wochen Famulatur in der Poliklinik der Dermatologie im
Universitätskrankenhaus Eppendorf, Hamburg
07.1996 3 Wochen Famulatur in der Anästhesieabteilung des
Elim Krankenhauses, Hamburg
03.1997 2. Staatsexamen
10.1997-02.1998 Beginn des Praktischen Jahres in der neurologischen Abteilung
der Universitätsklinik Eppendorf
03.-05.1998 2. Drittel des Praktischen Jahres in der chirurgischen Abteilung
der University of Illinois at Chicago College of Medicine, USA
seit 06.1998 3. Drittel des Praktischen Jahres in der internistischen Abteilung
des Marienkrankenhauses
11.1999 3. Staatsexamen, Teilapprobation
02.1999-08.2000 Ärztin im Praktikum in der 2. Medizinischen Abteilung
(Chefarzt Dr. Habel) des Marienkrankenhauses, Hamburg
seit 08.2000 Assistenzärztin in der 2. Medizinischen Abteilung des
Marienkrankenhauses, Hamburg

8.Danksagung

Ich bedanke mich bei meinem Doktorvater Prof. Dr. D. Abeck für die Bereitstellung des Promotionsthemas sowie seine Unterstützung bei dem Aufbau, der schriftlichen Ausführung und Formulierung der Arbeit.

Ein spezieller Dank gilt auch Herrn R. Keyhani, Dr. Stüb und den Mitarbeitern des Forschungslabors sowie der statistischen Abteilung der Beiersdorf AG-Hamburg, die mir alle Materialien, Geräte und Utensilien sowie gesunde Probanden für die Untersuchungen zur Verfügung stellten. Sie waren mir eine große geduldige Hilfe und Unterstützung bei der Erarbeitung der wissenschaftlichen Arbeits- und Meßmethoden, der Lösung von Problemen bei den Untersuchungen und gaben mir dankenswerte Hilfestellung bei der statistischen Auswertung und Darstellung der Ergebnisse..

Außerdem bedanke ich mich bei meinen Eltern, meiner Schwester und meinen Freunden für die Motivation und positive Energie, die mir die Fertigstellung der Arbeit sehr erleichterten.