

Aus dem Zentrum für klinische Tiermedizin der Tierärztlichen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität München

Arbeit angefertigt unter der Leitung von Univ.-Prof. Dr. Ralf Müller

**Effektivität eines Juckreiz lindernden Shampoos bei Hunden
mit mildem bis moderatem allergischem Juckreiz**

Inaugural-Dissertation zur Erlangung der tiermedizinischen Doktorwürde der
Tierärztlichen Fakultät

der Ludwig-Maximilians-Universität München

von Juliane Sibylle Schilling

aus Freiburg im Breisgau

München 2012

Gedruckt mit der Genehmigung der Tierärztlichen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität München

Dekan: Univ.-Prof. Dr. Braun

Berichterstatter: Univ.-Prof. Dr. Müller

Korreferent: Univ.-Prof. Dr. Erhard

Tag der Promotion: 11. Februar 2012

Meinen Eltern und Großeltern

INHALTSVERZEICHNIS

I.	EINLEITUNG	1
II.	LITERATURÜBERSICHT	3
1.	Juckreiz	3
1.1.	Vorkommenshäufigkeit und Ursachen	3
1.2.	Pathophysiologische Grundlagen	3
2.	Allergien bei Hunden	5
2.1.	Ätiologie und Pathogenese	5
2.1.1.	Flohspeichelhypersensitivität	7
2.1.2.	Futtermittelüberreaktionen	8
2.1.3.	Umweltallergie	9
2.2.	Behandlungsmöglichkeiten.....	9
2.2.1.	Allergenspezifische Immuntherapie	10
2.2.2.	Glukokortikoide	11
2.2.3.	Cyclosporin.....	12
2.2.4.	Antihistaminika.....	12
2.2.5.	Essentielle Fettsäuren	13
2.2.6.	Shampootherapie	14
3.	Gängige Inhaltsstoffe in antiallergischen Shampoos	15
3.1.	Lactoferrin	15
3.2.	Kolloidales Hafermehl.....	16
3.3.	Pirocton-Olamin	17
3.4.	Chlorhexidin	18
3.5.	Chitosan	18
3.6.	Benzoylperoxid.....	18
3.7.	Ethyllaktat.....	19
3.8.	Miconazol	20
3.9.	Feuchtigkeitsspender	20
3.9.1.	Glycerin	20
3.9.2.	Urea.....	21
3.10.	Essentielle Fettsäuren	21
3.11.	Mikroverkapselung	22

III.	MATERIAL UND METHODEN	23
1.	Inhaltsstoffe des Studienshampoos und Wirkung.....	23
2.	Anwendungsempfehlung seitens des Herstellers.....	24
3.	Studienteilnehmer	24
4.	Studiendesign.....	27
5.	Analyse der Almapharm-Produkte	27
6.	Bewertungssysteme	29
7.	Statistik.....	30
IV.	ERGEBNISSE	31
1.	Studienpopulation und -ausschlüsse.....	31
2.	Evaluierung der Inhaltsstoffe von Shampoo und Placebo	31
3.	Ergebnisse der statistischen Auswertung.....	33
3.1.	Veränderungen im Juckreiz.....	33
3.2.	Veränderungen der Hautläsionen	33
V.	DISKUSSION	36
VI.	ZUSAMMENFASSUNG	42
VII.	SUMMARY.....	44
VIII.	LITERATURVERZEICHNIS.....	46
IX.	ANHANG	58
1.	Abbildungs- und Tabellenverzeichnis	58
2.	Besitzerzustimmung	59
3.	Anamnesebogen - Hautpatienten.....	60
4.	Bewertungsbogen für Hunde in der Shampoostudie	61
5.	Bewertungsbogen Juckreiz.....	62
6.	CADESI.....	63
X.	DANKSAGUNG	64

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

Abb.	Abbildung
AD	Atopische Dermatitis
ASIT	Allergen-spezifische Immuntherapie
bzw.	beziehungsweise
CADESI	Canine Atopic Dermatitis Extent and Severity Index
EFA	essential fatty acid
et al.	et alii
GC	Gaschromatographie
Ig	Immunglobulin
Il	Interleukin
kg	Kilogramm
MS	Massenspektrometrie
mg	Milligramm
NF	nuclear factor
®	eingetragene Warenmarke
s.	siehe
spp.	species
Tab.	Tabelle
TM	unregistrierte Handelsmarke
WHO	World Health Organisation
ZNS	Zentralnervensystem

I. EINLEITUNG

Juckreiz ist ein weit verbreitetes Symptom bei Hauterkrankungen von Hunden und damit ein häufiger Vorstellungsgrund in der Kleintierpraxis (HILL et al., 2006). Die Ursachen von Juckreiz sind vielfältig und beinhalten unter anderem Hautinfektionen wie bakterielle Pyodermien oder Malasseziendermatitis, Ektoparasitenbefall mit *Sarcoptes* spp. oder *Cheyletiella* spp., sowie allergische Reaktionen auf Flohspeichel, Futterinhaltsstoffe oder Umweltantigene.

Allergische Hunde scheinen ebenso wie allergische Menschen eine gestörte Hautbarriere zu haben (MARSELLA & SAMUELSON, 2009), die sich unter anderem in einem erhöhten transepidermalen Wasserverlust manifestiert (SHIMADA et al., 2009).

Zusätzlich können Bakterien besser an den Korneozyten atopischer Tiere haften, als bei hautgesunden Individuen (MCEWAN et al., 2006). Daher sind Hautinfektionen eine häufige Komplikation bei Allergikern, die den Juckreiz zusätzlich verschlimmern und daher möglichst schnell erkannt und therapiert werden sollten (OLIVRY et al., 2010).

Die Pathogenese von Juckreiz ist bisher noch nicht vollständig erforscht worden (STANDER & STEINHOFF, 2002), wengleich bereits einige der beteiligten Faktoren bekannt sind (STANDER et al., 2003; CARR et al., 2009).

Die Therapie von allergischem Juckreiz kann symptomatisch erfolgen oder ursächlich, wenn die zugrundeliegende Allergie identifiziert ist. Bei der Flohspeichelhypersensitivität, sowie der Futtermittelallergie geschieht dies durch eine Vermeidung des auslösenden Allergens, durch eine regelmäßige Flohkontrolle, beziehungsweise der Fütterung eines Futters, das die Allergie auslösende Komponente nicht enthält. Bei der Umweltallergie ist dies nur bedingt möglich, die Therapie der Wahl ist hier eine Allergen-spezifische Immuntherapie, mit dem Ziel, das Tier zu desensibilisieren. Meist ist eine Kombination verschiedener Therapeutika nötig, um einen dauerhaften Erfolg zu gewährleisten (OLIVRY & SOUSA, 2001a).

Für die symptomatische Therapie stehen systemische und topische Medikamente zur Verfügung. Die topische Therapie bietet sich bei der Haut aus verschiedenen

Gründen sehr gut an. Die Haut ist ein von außen sehr gut zugängliches Organ, weswegen topische Therapien nach entsprechender Einweisung von den Besitzern selbstständig durchgeführt werden können. Bei lokaler Therapie ist die Gefahr systemischer Nebenwirkungen wesentlich geringer und es können weniger potente Medikamente eingesetzt werden, da der Wirkstoff direkt an den gewünschten Wirkort gelangt (CURTIS, 1998).

Beispiele für Formulierungen topischer Therapeutika sind unter anderem Salben, Sprays und Shampoos. Salben sind für den Einsatz bei Hunden nur bedingt geeignet, da das Fell die Applikation erschwert. Sie werden daher vor allem bei flächenmäßig begrenzten Läsionen sowie in Körperregionen mit wenig Haarwuchs eingesetzt. Sprays sind ähnlichen Limitationen ausgesetzt, wobei die Behandlung größerer Körperregionen hier wesentlich leichter ist als bei Salben. Shampoos existieren in verschiedensten Zusammensetzungen für die unterschiedlichsten Indikationen. So werden sie unter anderem zur Therapie von Hautinfektionen, Seborrhoe und allergischem Juckreiz eingesetzt. Eine ausreichend lange Einwirkzeit ist wichtig, um das Eindringen der Wirkstoffe in die Haut zu gewährleisten und einen Therapieerfolg zu erzielen. Die Shampootherapie eignet sich daher nicht für jeden Patienten und ist nicht von jedem Besitzer in der erforderlichen Gründlichkeit zu gewährleisten (MUELLER, 2002).

Juckreiz lindernde, antiallergische Shampoos finden bei Hunden, die mit dem Symptom Juckreiz vorgestellt werden, sehr häufig Verwendung. Der behandelnde Tierarzt kann hierbei aus einer Vielzahl unterschiedlicher Zusammensetzungen und Formulierungen wählen.

Es existieren jedoch kaum placebo-kontrollierte Doppelblindstudien, weswegen eine abschließende Beurteilung der Effektivität der Shampootherapie bei allergischem Juckreiz sowie die Empfehlung bestimmter Inhaltsstoffe momentan nicht möglich sind (OLIVRY & MUELLER, 2003).

Das Ziel der vorliegenden Studie war es, die Effektivität eines Juckreiz lindernden Shampoos bei Hunden mit mildem bis moderatem allergischem Juckreiz in einer randomisierten, placebo-kontrollierten Doppelblindstudie zu testen und damit einen Beitrag zur künftigen Bewertung der Shampootherapie bei allergischen Hunden zu leisten.

II. LITERATURÜBERSICHT

1. Juckreiz

1.1. Vorkommenshäufigkeit und Ursachen

Dermatologische Probleme sind mit 20 % ein häufiger Vorstellungsgrund von Hunden in der Kleintierpraxis, wobei Juckreiz bei etwas über einem Drittel der vorgestellten Tiere das vorherrschende klinische Symptom darstellt (HILL et al., 2006).

Juckreiz ist definiert als eine unangenehme sensorische Empfindung, die das Bedürfnis zu kratzen hervorruft (YOSIPOVITCH et al., 2003). Hunde reagieren auf Juckreiz außer durch Kratzen auch mit Lecken, Beißen, Wälzen, Scheuern oder Reiben an Gegenständen.

Man unterscheidet verschiedene Arten von Pruritus (TWYXCROSS et al., 2003), denen unterschiedliche Erkrankungen zugrunde liegen. Juckreiz, dessen Ätiologie in Erkrankungen der Haut zu suchen ist, wird auch pruritozeptiv genannt. Dieser stellt die weitaus häufigste Form dar und wird zum Beispiel durch Allergien, Infektionen oder Ektoparasitenbefall verursacht.

Weitere Formen sind neuropathischer Juckreiz, verursacht durch Veränderungen der afferenten Nervenfasern, wie sie unter anderem bei manchen Gehirntumoren oder der multiplen Sklerose des Menschen zu finden sind, neurogener Juckreiz, der durch Stoffwechselprodukte, zum Beispiel bei Urämie oder Cholestase hervorgerufen wird, sowie psychogener Juckreiz, der vor allem in der Humanmedizin eine Rolle spielt.

1.2. Pathophysiologische Grundlagen

Der genaue Pathomechanismus der Entstehung von Juckreiz ist noch unbekannt. Viele Juckreiz induzierende Faktoren, sowie die Art der Weiterleitung sind jedoch bereits gefunden worden.

Verantwortlich für die Weiterleitung von Juckreiz sind langsam leitende, unmyelinisierte Nervenfasern, eine spezialisierte Subpopulation von C-Neuronen. Ihre freien Nervenendigungen liegen in der Dermis und Epidermis, die

Weiterleitung erfolgt über das Dorsalhorn des Rückenmarks in den sensorischen cerebralen Cortex, von wo aus auch motorische Zentren aktiviert werden, wodurch das Bedürfnis zu kratzen hervorgerufen wird (DARSOW et al., 2000). Im Gegensatz zur Schmerzreaktion wird aber kein Reflex ausgelöst.

Die Aktivierung der Nervenfasern geschieht durch verschiedene Stoffe, deren genaues Zusammenspiel noch nicht verstanden ist.

Zu den Substanzen, die die freien Nervenendigungen direkt aktivieren, zählt unter anderem Histamin, das in dermalen Mastzellen und Keratinozyten gespeichert wird und an H1-Rezeptoren der Prurizeptoren bindet. Bei experimenteller intradermaler Injektion verursacht es Juckreiz, Erythem und Schwellung, weswegen es als Positivkontrolle in vielen Studien und auch bei Allergietests eingesetzt wird. Es scheint allerdings nicht die Hauptkomponente in der Entwicklung von Juckreiz bei atopischer Dermatitis zu sein (STANDER & STEINHOFF, 2002).

Acetylcholin hat ebenfalls eine direkte Wirkung auf die Nervenfasern, führt allerdings nur in läsionaler Haut bei atopischer Dermatitis zu Juckreiz, wogegen es in Gesunden Schmerz induziert (RUKWIED & HEYER, 1998).

Serotonin verursacht Juckreiz über periphere (Induktion von Histamin-Freisetzung aus Mastzellen) und zentrale Mechanismen (wahrscheinlich über das Opioid-Neurotransmitter-System) (TWYXCROSS et al., 2003). Serotonin-3-Rezeptor-Antagonisten zeigten jedoch in der Therapie von Juckreiz keine ausreichende Wirkung (WEISSHAAR et al., 1997).

Bei verschiedenen Interleukinen konnte ebenfalls nachgewiesen werden, dass sie eine entscheidende Rolle in der Entstehung von Pruritus spielen: Il-2 verursacht Rötung, Schwellung und Juckreiz nach intradermaler Injektion in atopische und gesunde Haut, Il-4 wird von einer transgenen Mauslinie vermehrt exprimiert, die spontan Fälle von atopischer Dermatitis entwickelt, Il-6 wird vermehrt in Patienten mit positiven Patch-Test-Reaktionen exprimiert (STANDER et al., 2003).

Bei den meisten dieser Stoffe wurde ihre Beteiligung an der Entwicklung von Juckreiz bei Menschen oder im Mausmodell bewiesen. Bei Hunden hingegen konnte in einer Studie kein signifikanter Anstieg von juckreizkorreliertem

Verhalten wie Beißen, Kratzen, Lecken oder Reiben nach intradermaler Injektion von Histamin, IL-2, Serotonin, Tryptase und Substanz P beobachtet werden, wobei einschränkend festgestellt werden muss, dass ausschließlich gesunde Labortiere untersucht wurden (CARR et al., 2009).

2. Allergien bei Hunden

2.1. Ätiologie und Pathogenese

Allergien sind überschießende Reaktionen des Immunsystems auf Antigene, die unter normalen Umständen keine Reaktion hervorrufen sollten. In der Haut ist das primäre Symptom einer Allergie Juckreiz. Auf respiratorische und gastrointestinale Manifestationen von Allergien soll hier nicht eingegangen werden.

Allergien bei Hunden werden nach den auslösenden Allergenen in Flohspeichelhypersensitivität, Futtermittelallergie und Umweltallergie unterteilt, wobei die beiden letzteren klinisch nicht zu unterscheiden sind und daher heute unter dem Begriff „atopische Dermatitis“ mit der Unterscheidung „futtermittelinduziert“ und „nicht futtermittelinduziert“ zusammengefasst werden (FAVROT et al., 2010).

In der Entstehung von Allergien spielen viele Faktoren, sowohl genetische als auch Umweltfaktoren, eine Rolle. Unter anderem haben Hunde, die in städtischer Umgebung leben, ein höheres Risiko, eine atopische Dermatitis zu entwickeln, als Hunde auf dem Land (MEURY et al., 2011).

Ob die Allergene auf respiratorischem Weg in den Körper gelangen oder direkt über die Haut, wurde in der Vergangenheit kontrovers diskutiert. Die ersten Fallberichte allergischer Reaktionen bei Hunden beschrieben Rhinitis und Konjunktivitis als vorherrschende Symptome (WITTICH, 1941; PATTERSON, 1960). BUTLER (1983) beschrieb die Entwicklung von kutanen Läsionen und Juckreiz in experimentell auf *Ascaris suum*-Antigene sensibilisierten Basenji-Greyhound-Mischlingen nach aerogener Provokation. Heute geht man von einer epidermalen Aufnahme aus, da die Läsionen häufig im ventralen Bereich des Körpers in wenig behaarten und mechanisch beanspruchten Regionen, wie den Axillae oder dem Interdigitalraum auftreten (OLIVRY & HILL, 2001). Bei

experimentell sensibilisierten Beagles konnten allergische Reaktionen auf Hausstaubmilben sowohl über orale als auch respiratorische und epidermale Aufnahme provoziert werden, wobei durch die Penetration der Epidermis die stärksten Reaktionen hervorgerufen wurden, was den Schluss nahelegt, dass dieser Art der Exposition klinisch die größte Bedeutung beizumessen ist (MARSELLA et al., 2006).

Begünstigt wird die Aufnahme von Allergenen via die Epidermis durch Störungen in der Hautbarriere. Atopische Hunde haben einen höheren transepidermalen Wasserverlust und weniger Ceramide in der Haut (SHIMADA et al., 2009). Ceramide sind wesentlich an der Aufrechterhaltung der Hautbarriere beteiligt (CODERCH et al., 2003).

Bei humaner atopischer Dermatitis konnten zusätzlich Veränderungen der epidermalen Proteine nachgewiesen werden. Filaggrin, ein Strukturprotein, das für den Zusammenhalt zwischen den Keratinozyten benötigt wird, wird bei Menschen mit Allergien vor allem in läsionaler Haut weniger exprimiert. Die erhöhte Expression von T_H2-Cytokinen in allergisch entzündeter Haut verursacht eine weitere Verringerung der Bildung von Filaggrin (HOWELL et al., 2007).

Zu welchem Anteil die geringere Expression von Filaggrin genetisch bedingt ist oder zusätzlich durch die allergische Reaktion in den betroffenen Arealen verursacht wird, ist derzeit noch umstritten und Gegenstand weiterer Forschung (MARSELLA et al., 2011).

Bei Hunden existieren bisher nur wenige Studien, die das Vorkommen von Filaggrin in der Epidermis atopischer und gesunder Tiere untersucht haben. Es scheint allerdings ähnlich wie bei Menschen bei einem Teil der atopischen Tiere ein Gendefekt vorzuliegen, der zu Veränderungen der Struktur von Filaggrin führt, die seine Funktion beeinträchtigen (CHERVET et al., 2010).

Weitere Studien werden benötigt, um zu verstehen, inwiefern die Veränderungen in der Hautbarriere vorbestehen oder durch akute allergische Schübe bedingt sind. Von besonderem Interesse ist hierbei die Möglichkeit, mit topischen Produkten, die Ceramide oder Fettsäuren enthalten, die Hautbarriere direkt zu beeinflussen und damit in die Pathogenese der allergischen Symptome eingreifen zu können (OLIVRY, 2011).

Da für Allergien kein pathognomisches Symptom existiert, müssen eine genaue Anamnese und gründliche klinische Untersuchung erfolgen, um die Diagnose „Allergie“ stellen zu können. Wichtige Informationen liefern insbesondere das Alter, in dem sich die klinische Symptomatik zum ersten Mal gezeigt hat, eventuell vorhandene Saisonalität, der Verlauf der Symptome, Ansprechen auf Medikation, wie Kortison oder Antihistaminika und eventuell korrelierende gastrointestinale oder respiratorische Symptome. Weiterhin sind der Ausschluss von Ektoparasitenbefall mittels Hautgeschabsel oder Versuchstherapie sowie die Untersuchung auf bakterielle Pyodermien oder Malasseziendermatitis mittels Zytologie essentiell (FAVROT et al., 2010).

Auf die Diagnostik und Therapie der einzelnen Allergieformen soll im Folgenden kurz eingegangen werden.

2.1.1. Flohspeichelhypersensitivität

Die Flohspeichelhypersensitivität zeigt sich in den meisten Fällen durch exzessiven Juckreiz vor allem im kaudalen Körperbereich des Tieres, insbesondere an Schwanzbasis, Kruppe und im Inguinalbereich. Bei der dermatologischen Untersuchung fallen häufig selbstinduzierte Alopezie, Exkorationen und eventuell Sekundärinfektionen mit Papeln, Pusteln oder Krusten auf (WILKERSON et al., 2004).

Flöhe oder Flohkot sind bei den meisten Tieren nicht zu finden, da bereits eine geringe Menge Flohspeichel ausreicht, um eine fulminante allergische Reaktion des betroffenen Hundes zu erreichen. Eine definitive Diagnose kann in diesen Fällen nur durch die typischen Lokalisationen sowie das Ansprechen auf eine regelmäßige lokale oder systemische Therapie mit Ektoparasitika gestellt werden, wobei eine Mitbehandlung der Kontakttiere zwingend erforderlich ist, um einen Therapieerfolg zu gewährleisten. Als Therapie stehen verschiedene geeignete Spot ons zur Verfügung, die alle drei bis vier Wochen bei betroffenen Tieren und Kontakttieren auf die Haut im Nacken aufgetragen werden, sowie Nitenpyram, das einmal täglich oral verabreicht wird und sich als sehr effektiv bei guter Verträglichkeit erwiesen hat (DOBSON et al., 2000).

2.1.2. Futtermittelüberreaktionen

Futtermittelüberreaktionen äußern sich bei Hunden durch asaisonalen Juckreiz und häufig zusätzlich durch gastrointestinale Symptome. Die Ursache ist entweder eine Hypersensitivitätsreaktion auf einen Bestandteil des Futters, meist ein Glykoprotein, oder eine Intoleranzreaktion.

Die Prädilektionsstellen bei Futtermittelüberreaktionen sind Pfoten, Gesicht, Ohren, Inguinal- und Perianalregion (GRIFFIN & DEBOER, 2001). Die klinischen Symptome bestehen je nach Dauer und Schweregrad der Erkrankung aus Erythem, selbstinduzierter Alopezie, Exkorationen, Hyperpigmentation und Lichenifikation, bei bestehenden bakteriellen Sekundärinfektionen auch aus Papeln, Pusteln und Krusten. Häufig wird die Symptomatik auch durch eine sekundäre Pyodermie oder Malasseziendermatitis verschlimmert (DEBOER & MARSELLA, 2001).

Die Diagnose kann zum jetzigen Zeitpunkt ausschließlich über eine Eliminationsdiät gestellt werden, bei der dem Hund über mindestens acht Wochen ein Futter bestehend aus genau einer Protein- und Kohlenhydratquelle gefüttert wird, mit der das Tier niemals zuvor Kontakt hatte (MUELLER & TSOHALIS, 1998). Eine selbstgekochte Diät ist zu empfehlen, da kommerzielle Eliminationsdiäten nicht immer gleich gute Resultate liefern (LEISTRA et al., 2001). Die Patientenbesitzer müssen allerdings dazu bereit sein, diesen Mehraufwand in Kauf zu nehmen. Ihnen muss begrifflich gemacht werden, dass bereits kleinste Mengen der Allergie auslösenden Komponente den Erfolg der Diät in Frage stellen können, sodass auf jegliches andere Futter, wie Leckerlies, Kaustangen oder Füttern von Essensresten verzichtet werden muss. Bereits bei der Anamnese sollte nachgefragt werden, ob der Hund andere Medikamente erhält, die eventuell mit Geschmacksstoffen versehen sein könnten (JACKSON, 2001).

Wenn vorhandene Sekundärinfektionen erfolgreich behandelt wurden und der Hund nach acht Wochen Diät symptomfrei ist, muss zur Bestätigung der Diagnose eine Provokation mit dem alten Futter erfolgen. Diese sollte über zwei Wochen durchgeführt werden, um einen negativen Befund zu bestätigen. Viele Tiere reagieren innerhalb einiger Tage, es kann in manchen Fällen allerdings auch erst nach über einer Woche zu Reaktionen kommen (JACKSON, 2001).

Im Anschluss kann entweder das auslösende Allergen durch schrittweise

Provokation mit einzelnen Protein- und Kohlenhydratquellen identifiziert werden oder man sucht auf der Grundlage der Eliminationsdiät ein geeignetes Futter, das dauerhaft gefüttert werden kann.

2.1.3. Umweltallergie

Die Reaktion auf Umweltallergene, wie zum Beispiel Pflanzenpollen oder Hausstaubmilben, zeigt sich bei Hunden ebenfalls durch Juckreiz und Erythem an Pfoten, Ohren, Axillae, sowie Bauch- und Inguinalregion, gegebenenfalls auch mit respiratorischen Symptomen (GRIFFIN & DEBOER, 2001). Die Symptome können je nach auslösenden Allergenen saisonal oder ganzjährig auftreten.

Zusätzlich leiden die betroffenen Tiere häufig an Sekundärinfektionen mit Bakterien oder Hefen sowie rezidivierenden Otitiden (DEBOER & MARSELLA, 2001; SARIDOMICHELAKIS et al., 2007).

Klinisch ist keine Unterscheidung von einer Reaktion auf Futtermittel möglich, weswegen die Diagnose „Umweltallergie“ erst nach erfolgter Behandlung der Sekundärinfektionen und nach negativer Reaktion auf Eliminationsdiät und Rechallenge gestellt werden darf (FAVROT et al., 2010).

Labordiagnostik wie das Messen der Serum-IgE-Level oder ein Intradermaltest auf Umweltallergene sind zur Diagnosestellung nicht geeignet, da auch klinisch unauffällige Tiere erhöhte Serum-IgE-Level aufweisen können beziehungsweise im Intradermaltest positive Reaktionen zeigen (MUELLER et al., 2005). Beide Testarten sind daher nur zur Bestimmung der beteiligten Allergene nach bereits erfolgter Diagnosestellung sinnvoll, um zum Beispiel eine allergenspezifische Immuntherapie durchführen zu können (DEBOER & HILLIER, 2001; HILLIER & DEBOER, 2001).

2.2. Behandlungsmöglichkeiten

Zur Behandlung von allergischem Juckreiz stehen verschiedene Therapiemöglichkeiten zur Verfügung.

Ist das auslösende Allergen bekannt, kann ein weiterer Kontakt vermieden werden, wie zum Beispiel durch eine dauerhafte Insektenprophylaxe bei einer

Flohspeichelallergie oder durch Vermeidung des auslösenden Proteins/Glykoproteins bei einer Futtermittelallergie.

Dies ist jedoch bei einer Reaktion auf Umweltallergene nicht ohne weiteres möglich. Hier besteht die Möglichkeit, mit Kortikosteroiden, Cyclosporin oder Antihistaminika symptomatisch gegen den Juckreiz vorzugehen oder mittels allergenspezifischer Immuntherapie direkt gegen die auslösenden Allergene zu desensibilisieren. Zusätzlich, oder in leichteren Fällen auch als einzige Therapie, gibt es die Möglichkeit der topischen Behandlung in Form essentieller Fettsäuren und medizinischer Shampoos.

2.2.1. Allergenspezifische Immuntherapie

Laut WHO-Definition ist die allergenspezifische Immuntherapie „das Verfahren, einem allergischen Individuum eine schrittweise erhöhte Menge an Allergenextrakten zu verabreichen, um die Symptome, die mit einer dauerhaften Exposition gegenüber dem verursachenden Allergen verbunden sind, zu verbessern“ (BOUSQUET et al., 1998).

Bei Hunden mit Atopie besteht eine Störung der epidermalen Barriere, die es Antigenen ermöglicht, in die Haut einzudringen. Dort werden sie von antigenpräsentierenden Zellen gebunden und zum Lymphknoten transportiert, wo sie T-Helfer-Zellen (T_H) präsentiert werden, die anschließend als T_H2 -Zellen proliferieren und verschiedene Interleukine (IL-4, IL-5 und IL-13) freisetzen. Dadurch werden eosinophile Granulozyten aktiviert, B-Zellen produzieren verstärkt IgE, das an Mastzellen bindet. Diese schütten Histamin aus und die Juckreizkaskade beginnt.

Die Wirkung der Desensibilisierung beruht auf einer Toleranz der peripheren T-Zellen, die durch einen Anstieg der regulatorischen T-Zellen induziert wird (KEPPEL et al., 2008). Zusätzlich ist bei einer erfolgreichen allergenspezifischen Immuntherapie ein Anstieg von IL-10 zu verzeichnen, das die spezifische Immunantwort verändert, indem es die Bildung von IgE zugunsten einer verstärkten IgG4-Produktion unterdrückt (AKDIS, 2006).

Die Effektivität der allergenspezifischen Immuntherapie wurde bisher nur in wenigen prospektiven, doppelblinden Studien untersucht und unterschiedlich

bewertet. Auch über die Zeit, über die eine Immuntherapie durchgeführt werden muss, bevor der Erfolg bewertet werden kann, gibt es verschiedene Angaben, die von zwei Monaten bis zu einem Jahr reichen (LOEWENSTEIN & MUELLER, 2009). Um die Erfolgsrate zu verbessern, ist eine individuelle Anpassung von Menge und Frequenz der Applikation der Allergenlösung notwendig (ROSSER, 1999). Trotzdem benötigen die meisten Hunde weiterhin eine zusätzliche antipruritische Therapie (SCHNABL et al., 2006).

2.2.2. Glukokortikoide

Glukokortikoide in verschiedenen Formulierungen gehören zu den am häufigsten eingesetzten Medikamenten bei Hunden mit Juckreiz.

Orale Glukokortikoide verfügen über eine gute antiinflammatorische Wirkung (OLIVRY & SOUSA, 2001b). Ihr Einsatz in niedriger Dosierung (0,5 mg/kg) führt zu einer deutlichen Reduktion von Juckreiz und Hautläsionen bei Hunden mit atopischer Dermatitis (OLIVRY et al., 2002). Daher werden sie in vielen Wirksamkeitsstudien als Kontrolle eingesetzt (OLIVRY & MUELLER, 2003). Der gute und schnelle Wirkeintritt sowie ihr günstiger Preis lassen sie zu einem beliebten und häufig verwendeten Medikament werden, ihr Nachteil liegt allerdings in ihren Nebenwirkungen, die auch in niedrigen Dosierungen schon auftreten können und sich als iatrogenes Cushing mit vergleichsweise milden Symptomen (Polyurie/Polydipsie, Polyphagie, Alopezie) bis hin zu schwerwiegenden wie Pankreatitis, Calcinosis cutis oder opportunistischen mikrobiellen Infektionen äußert (OLIVRY & SOUSA, 2001b).

Eine Formulierung, die die Gefahr der systemischen Nebenwirkungen drastisch reduziert, ist Hydrocortisonaceponat, das als lokales Spray aufgetragen wird, in der Haut wirkt und dort auch wieder abgebaut wird. Es hat sich bei Hunden mit atopischer Dermatitis als gut verträglich bei guter juckreizlindernder Wirkung erwiesen (NUTTALL et al., 2009), allerdings liegen bisher keine Studien vor, die über einen langfristigen Einsatz berichten. Der zweite Nachteil einer topischen Anwendung ist die geringe Praktikabilität bei Hunden mit generalisiertem Juckreiz, sodass sich Hydrocortisonaceponat eher als intermittierende Therapie bei einem Aufflammen der Allergie eignet.

2.2.3. Cyclosporin

Cyclosporin ist eines der potentesten Medikamente, die zur Behandlung von Juckreiz bei atopischer Dermatitis zur Verfügung stehen. Seine Wirkung besteht in einer Blockade der Gentranskription von verschiedener Cytokinen in aktivierten T-Zellen (MATSUDA & KOYASU, 2000) und damit einer Veränderung der spezifischen Immunantwort auf unterschiedlichen Ebenen.

Bei Hunden mit atopischer Dermatitis führt es zu einer deutlichen Verminderung des Juckreizes und der Hautläsionen bei einer insgesamt guten Verträglichkeit (OLIVRY et al., 2002). Allerdings ist es relativ kostenintensiv, was seinen Einsatz bei schweren Hunden einschränkt, und verursacht Nebenwirkungen wie Durchfall und Erbrechen, aber auch Leber- und Nierenschädigung, die durchaus schwerwiegend sein können (ROBSON, 2003; RADOWICZ & POWER, 2005). Bei einigen Tieren kann es, vor allem nach längerem Einsatz in hoher immunsuppressiver Dosierung, zu Gingivahyperplasien kommen (NAM et al., 2008), die nach Absetzen von Cyclosporin reversibel sind.

Daher wird Cyclosporin nicht Mittel der ersten Wahl sein, was die Therapie von Atopikern betrifft, sondern für Fälle, in denen eine Reduktion der Symptome mit anderen Medikamenten nicht oder nicht ausreichend gelingt, vorbehalten bleiben.

2.2.4. Antihistaminika

Unter Antihistaminika versteht man im Allgemeinen Histamin-Rezeptorantagonisten, die an H1-Rezeptoren von Mastzellen binden und die Freisetzung von Histamin verhindern. Dadurch haben sie das Potential, allergischen Juckreiz und andere Symptome allergischer Reaktionen, wie Rötung oder Quaddelbildung zu verhindern. Die beobachteten Nebenwirkungen beschränken sich im Wesentlichen auf Sedation und Somnolenz, die durch ein Passieren der Blut-Hirn-Schranke hervorgerufen werden, wobei die H1-Antihistaminika der zweiten Generation eine schlechtere ZNS-Gängigkeit und damit weniger Nebenwirkungspotential besitzen (DEBOER & GRIFFIN, 2001).

Ihre Wirkung im Einsatz gegen allergischen Juckreiz ist in der Tiermedizin vielfach beschrieben, jedoch nur in wenigen Studien empirisch nachgewiesen worden, sodass insgesamt die Datenlage nicht ausreicht, um eine generelle Empfehlung für ihre Verwendung auszusprechen (OLIVRY & MUELLER,

2003).

Da nicht jedes Antihistaminikum bei jedem Patienten zum gewünschten Erfolg führt, wird empfohlen, verschiedene Antihistaminika auszuprobieren, wobei die einzelnen Präparate jeweils über zwei Wochen verabreicht werden sollten, um die Wirkung zu beurteilen und dann die weitere Therapie festzulegen. Da sie bereits gebundenes Histamin nicht beeinflussen, sondern nur nach Ausschüttung eine erneute Bindung an den Rezeptor verhindern, ist im Gegensatz zu Glukokortikoiden nicht mit einem sofortigen Wirkungseintritt zu rechnen, sodass sich eine Paralleltherapie über die ersten ein bis drei Tage durchaus empfiehlt (SCOTT & MILLER, 1999).

Insgesamt können Antihistaminika eine gute und sichere Alternative zu Glukokortikoiden darstellen, mit der Einschränkung, dass eine Besserung beim einzelnen Patienten nicht so zuverlässig eintritt wie zum Beispiel mit Glukokortikoiden oder Cyclosporin.

2.2.5. Essentielle Fettsäuren

Essentielle Fettsäuren sind ein- oder mehrfach ungesättigte Fettsäuren, deren erste cis-Doppelbindung sich am dritten oder sechsten C-Atom nach der Methylgruppe befindet. Solche Fettsäuren können von Säugetieren nicht synthetisiert werden und müssen daher über die Nahrung zugeführt werden. Ein Mangel zeigt sich primär in dermatologischen Symptomen.

Ein Modell des Aufbaus des Stratum corneum beschreibt die Epithelzellen als Ziegelsteine, die in Lipide wie in Mörtel eingebettet sind (WRIGHT, 1991). Die größte Gruppe innerhalb dieser Lipide sind die Ceramide, die jeweils aus einer Sphingosinbase und einer amidgebundenen Fettsäure bestehen (CODERCH et al., 2003). Bei Hunden mit atopischer Dermatitis ist der Gehalt an Ceramiden in unversehrter und läsionaler Haut verringert und der transepidermale Wasserverlust erhöht (SHIMADA et al., 2009), was auf eine gestörte Hautbarriere hindeutet. Eine Supplementierung mit Omega-6- und Omega-3-Fettsäuren kann Juckreiz und Hautläsionen bei atopischen Hunden verbessern (MUELLER et al., 2004). In einer 2011 veröffentlichten Studie zeigte die topische Applikation von Fettsäuren als Spray oder Spot on eine Verringerung von Juckreiz und Hautläsionen bei atopischen Hunden. Zusätzlich wurde eine Verringerung des

transepidermalen Wasserverlustes beobachtet (TRETTER & MUELLER).

Der Wirkmechanismus, der hinter diesen klinischen Verbesserungen steht, ist momentan noch nicht bekannt, *in-vitro* konnte allerdings ein antiinflammatorischer Effekt durch eine verringerte Proliferation von Entzündungszellen in Anwesenheit von essentiellen Fettsäuren nachgewiesen werden (STEHLE et al., 2010).

2.2.6. Shampootherapie

Der Einsatz von Shampoos in der Therapie von Hunden mit atopischer Dermatitis ist aus unterschiedlichen Gründen sinnvoll. Eine Verbesserung der Haut- und Fellhygiene kann ein akutes Aufflammen der Allergie verhindern oder abschwächen (OLIVRY et al., 2010). Da die Haut ein gut zugängliches Organ ist, bietet sich bei Hautproblemen die topische Therapie an, zumal die Gefahr systemischer Nebenwirkungen dadurch stark verringert wird.

Obgleich eine Vielzahl an Shampoos für allergische Hunde angeboten wird, existieren kaum Studien, die die Wirksamkeit der Produkte nachweisen. In einigen Fällen konnte allerdings eine Überlegenheit des Shampoos gegenüber dem rein mechanischen Auswaschen des Fells mit Wasser gezeigt werden (LOEFLATH et al., 2007).

Beim Baden sind einige Grundprinzipien zu beachten:

- Die Haut sollte mindestens 15 Minuten Kontakt mit lauwarmem Wasser haben, um eine ausreichende Hydratation zu gewährleisten und so vermehrtem Juckreiz durch Austrocknung entgegenzuwirken.
- Das Shampoo sollte gemäß den Angaben des Herstellers ausreichend lange, aber mindestens über zehn Minuten, einwirken und anschließend restlos ausgewaschen werden.
- Danach sollte der Hund mit Handtüchern trockengerieben, aber auf keinen Fall geföhnt werden, da dies zu einer vermehrten Austrocknung der Haut führen würde (CURTIS, 1998).
- Die Frequenz muss an das Individuum angepasst werden, zu Beginn empfiehlt es sich, zweimal wöchentlich zu shampooen.

Grundsätzlich kann das Shampooieren mit antipruritischen Shampoos eine gute Ergänzung der Therapie des allergischen Hundes darstellen oder ihn als Dauertherapie in Remission halten. Allerdings hängt der Erfolg des Badens nicht unerheblich davon ab, inwiefern der Besitzer bereit ist, mitzuarbeiten. Gerade bei großen, langhaarigen Hunden ist das Einmassieren des Shampoos mühsam und langwierig. Bei sehr ungeduldigen und lebhaften Tieren kann die Einwirkzeit nicht immer eingehalten werden. Es ist also vor Beginn der Therapie zu klären, ob die Lebensumstände des Besitzers und das Wesen des Hundes ein derart häufiges Shampooieren erlauben (MUELLER, 2002).

3. Gängige Inhaltsstoffe in antiallergischen Shampoos

Die meisten Shampoos, die im freien Handel und über Tierarztpraxen für allergische Tiere angeboten werden, enthalten eine Vielzahl an Inhaltsstoffen, die den Juckreiz des Tieres lindern sollen. Antimikrobielle Wirkstoffe, wie zum Beispiel Chlorhexidin, Ethyllaktat oder Pirocton-Olamin bekämpfen Sekundärinfektionen mit Bakterien und Hefen, die den Allergie bedingten Juckreiz zusätzlich verstärken. Rehydrierende Inhaltsstoffe wie Urea oder Glycerin wirken der Austrocknung der Haut nach dem Baden entgegen und antiinflammatorische, hautberuhigende Wirkstoffe wie kolloidales Hafermehl oder auch Lactoferrin greifen direkt in das allergische Geschehen ein.

Trotz der Vielfalt an Shampoos, die mit den unterschiedlichsten Kombinationen der einzelnen Wirkstoffe angeboten werden, fehlen sowohl ausreichende wissenschaftliche Daten zu den einzelnen Wirkstoffen als auch unabhängige Studien über die Wirksamkeit der verschiedenen Shampoos.

Im Folgenden soll auf die gängigsten Inhaltsstoffe antiallergischer Shampoos kurz eingegangen werden.

3.1. Lactoferrin

Lactoferrin ist ein metallbindendes Glykoprotein, das von der *Lamina epithelialis* der Mukosa produziert wird. Es kommt in vielen exokrinen Sekreten von Säugetieren vor, unter anderem in hohen Konzentrationen in Kolostralmilch. Ihm

werden vielfältige Wirkungen nachgesagt, die von unterschiedlichen Disziplinen untersucht werden. Hier soll nur auf seine Rolle im allergischen Geschehen eingegangen werden.

Lactoferrin hat in verschiedenen Studien bei Mäusen und Menschen die Fähigkeit bewiesen, allergische Entzündungssymptome zu lindern. Nach topischer Applikation einer lactoferrinhaltigen wässrigen Salbenformulierung wurde sowohl eine klinische Besserung als auch ein antiinflammatorischer Effekt auf zellulärer Ebene beobachtet (GRIFFITHS et al., 2001; CUMBERBATCH et al., 2003). Es gibt Hinweise, dass die antiinflammatorische Wirkung von Lactoferrin auf eine Beeinflussung verschiedener Zytokine zurückzuführen ist (GARCÍA-MONTOYA et al.; SHIMAZAKI & KUSHIDA, 2010), auch wenn der genaue Wirkmechanismus im allergischen Geschehen noch erforscht werden muss.

Der klinische Wert dieser Befunde und die sich daraus ableitenden Therapiemöglichkeiten für allergische Hautreaktionen müssen noch in weiteren Studien untersucht werden.

3.2. Kolloidales Hafermehl

Kolloidales Hafermehl wird schon lange in der Medizin für seine milde reinigende und hautberuhigende Wirkung geschätzt, obwohl seine Wirkweise im Einzelnen nicht bekannt war.

Hafermehl besteht zum Großteil aus Stärke und Proteinen, zusätzlich enthält es Lipide, β -Glucane und Rohfasern. Die Zusammensetzung schwankt wie bei jedem Naturprodukt. Kolloidales Hafermehl stärkt die Hautbarriere und verringert den transepidermalen Wasserverlust, da die Proteine und β -Glucane eine schützende Schicht auf dem Epithel bilden (CERIO et al., 2010).

Neuere Untersuchungen haben ergeben, dass in Hafermehl Avenanthramide in geringen Konzentrationen enthalten sind. Avenanthramide sind Polyphenolverbindungen, die eine starke antioxidative Wirkung besitzen und von der Pflanze vor allem in Stresszeiten, zum Beispiel bei Pilzbefall, vermehrt gebildet werden. Sie sind in der Lage, das Wachstum der Pilze zu hemmen, was auch auf eine gewisse antimikrobielle Wirksamkeit schließen lässt (MAYAMA et al., 1981).

In vitro zeigten Avenanthramide antiinflammatorische Wirksamkeit über die Hemmung des Nuclear factor κ B (NF- κ B) in Keratinozyten, der die Expression proinflammatorischer Zytokine, wie zum Beispiel Interleukin-8 reguliert (SUR et al., 2008).

Im Tierversuch konnte bei topischer Applikation von Avenanthramiden eine signifikante Reduktion von histamininduziertem Juckreiz im Mausmodell, sowie eine deutliche klinische Verbesserung bei experimentell durch Oxazolol induzierter Kontaktallergie nachgewiesen werden (SUR et al., 2008).

Insgesamt hat sich kolloidales Hafermehl in der Humanmedizin vor allem bei geriatrischen und pediatriischen Patienten, inzwischen aber auch bei einer breiteren Auswahl atopischer Patienten, als eine sichere und wirksame Alternative für topische Therapien in Form von Shampoos oder Lotionen erwiesen. In der Tiermedizin liegen zurzeit keine wissenschaftlichen Daten zum Einsatz von kolloidalem Hafermehl vor.

3.3. Pirocton-Olamin

Pirocton-Olamin gehört zur antimykotisch wirksamen Gruppe der Hydroxypyridone. Sein genauer Wirkmechanismus ist noch nicht bekannt, es gibt aber Hinweise, dass reaktive Sauerstoffmoleküle eine wichtige Rolle spielen (SIGLE et al., 2006). Es ist ein häufiger Bestandteil von humanmedizinischen Antischuppenshampoos, da diese Beschwerden meist mit einer pathologischen Vermehrung der zur normalen Hautflora gehörenden Hefen einhergehen (TRUEB, 2007).

Eine Überwucherung mit *Malassezia* spp., einer der häufigsten Hefen der menschlichen Kopfflora, führt zu Entzündungssymptomen, Juckreiz und verstärkter Schuppenbildung. Pirocton-Olamin hat in zahlreichen Studien in Konzentrationen zwischen 0,5 % und 1 % eine gute Wirksamkeit gegen die Überwucherung mit Hefen und die klinischen Symptome von Kopfschuppen bewiesen (LODEN & WESSMAN, 2000).

Zum Einsatz von Pirocton-Olamin bei der Malasseziendermatitis des Hundes liegen zurzeit keine Daten vor.

3.4. Chlorhexidin

Chlorhexidin ist ein häufig angewendetes Antiseptikum, das unter anderem als Hautdesinfektionsmittel in der Chirurgie, aber auch als lokales antibakterielles Mittel zum Beispiel in der Zahnmedizin Verwendung findet. In der Tiermedizin sind seine Einsatzgebiete vor allem als Shampooinhaltsstoff zur Bekämpfung von superfiziellen caninen Pyodermien zu finden.

Es hat *in-vitro* in verschiedenen Konzentrationen und Formulierungen gute Wirksamkeit gegen grampositive Bakterien, vor allem die auf der Haut von Hunden häufigste Spezies, *Staphylococcus pseudintermedius*, bewiesen (LLOYD & LAMPORT, 1999). In einem aktuellen klinischen Versuch mit einem chlorhexidinhaltigen Shampoo konnte allerdings keine Überlegenheit in der Reduktion bakterieller Zellzahlen auf der Haut gegenüber einem wirkstofflosen Placebo nachgewiesen werden (STROH et al., 2010).

3.5. Chitosan

Chitosan ist ein Polysaccharid, das durch Deacetylierung von Chitin, zum Beispiel aus Krustentieren gewonnen wird. Je nach Deacetylierungsstatus, Molekulargewicht und Bindungspartner in Salzen wird es in unterschiedlichen Disziplinen eingesetzt, unter anderem in der Industrie, in der Landwirtschaft, in verschiedenen Kosmetikprodukten, aber auch in der Medizin. Es besitzt eine antibakterielle Wirkung und ist bereits in niedrigen Konzentrationen gegen Staphylokokken wirksam (LEE et al., 2009). Der genaue Wirkmechanismus ist allerdings noch nicht bekannt (RABEA et al., 2003).

Chitosan beschleunigt die Wundheilung, in dem es die Bildung von Granulationsgewebe und die Reepithelisierung fördert (ALSARRA, 2009). Zusätzlich besitzt es rehydrierende Eigenschaften, in dem es einen Schutzfilm über Haaren und Haut bildet und so eine Austrocknung verhindert, weswegen es in vielen Produkten der Kosmetikindustrie enthalten ist (ILLUM, 1998).

3.6. Benzoylperoxid

Benzoylperoxid ist eine instabile Verbindung, die in zwei Benzoyloxy-Radikale und weiter in Phenyl-Radikale und Kohlenstoffdioxid zerfällt. Die entstehenden

Radikale verursachen Zellschädigungen (HAZLEWOOD & DAVIES, 1996) und wirken damit antibakteriell, ohne Resistenzen zu verursachen.

In der Regel wird Benzoylperoxid in Form von Gels, Lotionen, Cremes oder Shampoos in Konzentrationen zwischen 2,5 % und 10 % eingesetzt. Die Häufigkeit von Nebenwirkungen, wie Hautirritationen und Austrocknung, steigt mit der Höhe der Dosierung, die Wirksamkeit jedoch nicht in entsprechendem Maße, sodass der Gebrauch von niedrigen Konzentrationen empfohlen wird (SAGRANSKY et al., 2009).

Seine Einsatzgebiete sind in der Humanmedizin vor allem in der Therapie von Akne vulgaris zu finden, häufig in Kombination mit Retinoiden oder Antibiotika. In der Tiermedizin werden benzoylperoxidhaltige Shampoos bei caninen Pyodermien als alleinige Therapie oder unterstützend zu systemischer Antibiose mit guter Wirkung eingesetzt (KWOCHKA & KOWALSKI, 1991). Zusätzlich wird Benzoylperoxid ein Haarfollikel reinigender Effekt nachgesagt, weswegen ein weiteres Einsatzgebiet Patienten mit Demodikose, Sebadenitis und anderen komedogenen Hauterkrankungen sind (MUELLER, 2002). Aufgrund der bereits erwähnten austrocknenden Wirkung ist Benzoylperoxid vor allem bei Patienten mit ölgiger Haut Mittel der Wahl.

3.7. Ethyllaktat

Ethyllaktat ist ein antibakterieller Wirkstoff, der sich bei der unterstützenden Shampootherapie von caninen Pyodermien zusätzlich zur systemischen Behandlung als wirkungsvoll erwiesen hat (DE JAHAM, 2003).

Seine bakterizide Wirkung entfaltet Ethyllaktat, nachdem es auf der Haut zu Ethanol und Milchsäure hydrolysiert wird, was zu einer Absenkung des Haut-pH-Wertes und damit zu einer Schädigung der Bakterien führt. Ethyllaktat akkumuliert in den Haarfollikeln und Talgdrüsen der Epidermis (PROTTEY et al., 1984). In der Humanmedizin hat es vor allem eine Bedeutung bei der Behandlung der Akne vulgaris.

3.8. Miconazol

Miconazol ist ein antimykotischer Wirkstoff aus der Gruppe der Imidazole. Als einziger Vertreter dieser Gruppe hat es zwei verschiedene Wirkmechanismen. Wie alle Imidazole hemmt es die Ergosterolsynthese der Pilze durch eine Inhibition des Cytochroms P450, gegen Hefen hat es eine zusätzliche toxische Wirkung durch Hemmung der Peroxidasen der Zelle, was zu einer Akkumulation von Peroxiden führt, die im Zelltod resultiert. Letztere Wirkung besteht vor allem bei höheren Konzentrationen, die durch topische Produkte erreicht werden können (VAN DEN BOSSCHE, 1974; FOTHERGILL, 2006).

Für die Therapie der Malasseziendermatitis des Hundes ist momentan ein miconazolhaltiges Shampoo bei zweimaligem Shampooieren über drei bis vier Wochen Mittel der Wahl (NEGRE et al., 2009), aber auch gegen *Microsporum canis* wird es erfolgreich eingesetzt. In Kombination mit Chlorhexidin besteht in der Wachstumshemmung von Pilzen ein synergistischer Effekt (PERRINS & BOND, 2003).

3.9. Feuchtigkeitsspender

Feuchtigkeitsspendende Inhaltsstoffe sind wesentliche Bestandteile von Shampoos, vor allem solchen, die zur Hautberuhigung und Regeneration eingesetzt werden, da durch häufiges Waschen die Haut leicht austrocknet und somit der gegenteilige Effekt erzielt werden würde. Häufig verwendet werden Glycerin, Urea oder auch Milchsäure.

3.9.1. Glycerin

Der chemisch korrekte Name von Glycerin ist Propan-1,2,3-triol. Es hat wasserbindende Eigenschaften und wird daher unter anderem in Shampoos und Cremes als Feuchtigkeitsspender eingesetzt (LODEN, 2003). Glycerin dringt in die Haut ein und erhöht die Wasserbindungsfähigkeit des Stratum corneum. Neuere Erkenntnisse zeigen, dass ein Reservoir-effekt eintritt, die erhöhte Wasserbindungsfähigkeit also auch über die nachweisbare Anwesenheit von Glycerin in der Haut bestehen bleibt. Dies ist nach neuen Erkenntnissen auf eine Wirkung des Glycerins auf Wasserkanäle in den Basalzellen, die sogenannten

Aquaporine, zurückzuführen (DRAELOS, 2010).

Die Wirksamkeit von Formulierungen, die Glycerin als einzigen wirksamen Bestandteil enthalten, ist allerdings bei atopischer Dermatitis und trockener Haut begrenzt (LODEN et al., 2001).

3.9.2. Urea

Harnstoff oder Urea ist ein ungiftiger Feststoff, der von Säugetieren als Endprodukt des Aminosäurenstoffwechsels gebildet und über den Urin ausgeschieden wird. Harnstoff wird heute in großen Mengen industriell hergestellt, da er aufgrund seines hohen Stickstoffanteils ein weitverbreitetes Düngemittel ist.

In der kosmetischen Industrie und in der Medizin ist Harnstoff ein beliebter und häufig eingesetzter Feuchtigkeitsspender, der anstelle von Wasser in die Lipidmembran der Haut eingebaut wird, ohne die physikalischen Eigenschaften zu ändern und damit die Haut vor osmotischem Stress schützt (COSTA-BALOGH et al., 2006).

Bei der Behandlung von trockener Haut bei atopischer Dermatitis hat sich Urea als wesentlich potenter als Glycerin erwiesen (LODEN et al., 2001) und ist bei regelmäßiger Anwendung in der Lage, ein erneutes Aufflammen allergischer Symptome zu verhindern (WIREN et al., 2009). Es ist gut verträglich und wird in Konzentrationen zwischen 2 % und 10 % sowohl in Form von Lotionen und Cremes als auch als Shampoo häufig verwendet.

3.10. Essentielle Fettsäuren

Essentielle Fettsäuren sind häufige Bestandteile von antiallergischen Shampoos, da sie den Wassergehalt der Haut und die Elastizität des Stratum corneum erhöhen können (LODEN, 2003). Dies scheint allerdings nicht unerheblich von den verwendeten Fettsäuren und ihrer Formulierung abzuhängen. Eine Studie konnte eine deutliche Verringerung des transepidermalen Wasserverlustes nach topischer Anwendung von Nachtkerzenöl in einer Wasser-in-Öl-Formulierung nachweisen, was auf eine Verbesserung der Hautbarriere zurückschließen lässt, nicht jedoch

bei der Öl-in-Wasser-Formulierung der gleichen Fettsäure (GEHRING et al., 1999). Zur topischen Anwendung, vor allem in Form von Shampoo, fehlen bei Hunden bisher verlässliche Daten.

3.11. Mikroverkapselung

Um eine effektivere und länger anhaltende Wirkung des Shampoos zu erreichen, wird heute mit dem Verfahren der Mikroverkapselung gearbeitet, das eine kontrollierte Freisetzung der einzelnen aktiven Wirkstoffe und eine tiefere Penetration in die Epidermis bewirkt und damit eine längere und effektivere Wirkung und Rehydrierung der Haut ermöglicht. Es gibt verschiedene Methoden der Mikroverkapselung, die teilweise auch von den einzelnen Firmen patentiert sind. Eine Möglichkeit ist die Verkapselung in Liposomen, die ihre aktiven Inhaltsstoffe über Membranruptur freisetzen. Allerdings sind sie nicht sehr stabil und damit nicht in der Lage, Wirkstoffe über längere Zeit kontrolliert freizusetzen.

Spherulite sind eine andere und wesentliche effektivere Form der Mikroverkapselung. Sie sind konzentrisch geschichtete, multilamelläre amphiphile Strukturen, die damit in der Lage sind, hydrophile Wirkstoffe durch die Lipidmembran der Haut zu schleusen und lipophile Stoffe in wässriger Umgebung zu lösen. Die einzelnen Schichtungen ermöglichen eine langsame und kontinuierliche Freisetzung und verhindern eine vorzeitige Diffusion in die Umgebung (CARLOTTI, 2003).

III. MATERIAL UND METHODEN

Das Ziel dieser Studie war, die Effektivität eines Juckreiz lindernden Shampoos (DermaTopic[®], Almapharm GmbH und Co. KG, Kempten) im Vergleich zu einem Placebo, das nur aus einer Shampoogrundlage ohne aktive Inhaltsstoffe bestand, zu testen.

1. Inhaltsstoffe des Studienschampoos und Wirkung

Bei dem Testshampoo handelte es sich um das Produkt DermaTopic[®] der Firma Almapharm GmbH und Co. KG, Kempten. Es enthält verschiedene hautberuhigende, rehydrierende, sowie antimikrobiell wirksame Stoffe.

- Chlorhexidin wirkt antiseptisch, zeigt *in vitro* eine gute Wirksamkeit gegen den häufigsten Verursacher bakterieller Pyodermien bei Hunden, *Staphylococcus pseudintermedius* (LLOYD & LAMPORT, 1999) und ist häufiger Bestandteil veterinärmedizinischer Shampoos.
- Pirocton-Olamin wirkt antimykotisch, mit einer guten Wirkung vor allem gegen *Malassezia* spp. (LODEN & WESSMAN, 2000) und ist daher ein häufiger Bestandteil humanmedizinischer Antischuppenshampoos.
- Chitosan hat antibakterielle Wirkung gegen Staphylokokken (LEE et al., 2009) und wirkt rehydrierend (ILLUM, 1998).
- Lactoferrin ist ein metallbindendes Glykoprotein, das unter anderem in hohen Konzentrationen in Kolostralmilch zu finden ist. Es besitzt antiinflammatorische Eigenschaften, die klinisch und auf zellulärer Ebene nachgewiesen werden konnten (GRIFFITHS et al., 2001; CUMBERBATCH et al., 2003).
- Essentielle Fettsäuren haben eine antiinflammatorische Wirkung (STEHLE et al., 2010), zusätzlich werden sie in Shampoos als Feuchtigkeitsspender eingesetzt (LODEN, 2003). Die topische Anwendung kann eine Verringerung des transepidermalen Wasserverlustes und damit vermutlich eine Verbesserung der Hautbarriere bewirken (LODEN, 2003; TRETTER & MUELLER, 2011).

- Glycerin wirkt rehydrierend, indem es die Wasserbindungsfähigkeit des Stratum corneum erhöht. Es ist gut verträglich und daher einer der am häufigsten eingesetzten Feuchtigkeitsspender in der Kosmetikindustrie. Seine Wirkung bei atopischer Dermatitis ist allerdings limitiert (LODEN et al., 2001).

Laut Angaben des Herstellers sind die Inhaltsstoffe mittels Long Action Carrier Systems-Technologie so präpariert, dass sie nicht untereinander reagieren und in der Haut kontrolliert freigegeben werden, womit eine längere Wirkzeit gegeben ist.

2. Anwendungsempfehlung seitens des Herstellers

Der Hersteller des Testshampoos (Almapharm GmbH und Co. KG, Kempten, Deutschland) empfiehlt, den Hund mit lauwarmem Wasser komplett anzufeuchten und zur Vorreinigung des Fells einmal komplett einzushampooen.

Nach dem gründlichen Auswaschen sollte nun in einem zweiten Schritt das vollständige Einmassieren des Shampoos in das Fell erfolgen, bis es überall bis zur Haut vorgedrungen ist. Nach fünf bis zehn Minuten Einwirkzeit soll es wieder vollständig ausgewaschen werden, sodass keine Shampooreste im Fell verbleiben.

Im Anschluss wird das Tier mit einem Handtuch trockengerieben und in einen warmen, zugfreien Raum gebracht, bis es komplett trocken ist.

3. Studienteilnehmer

An der Studie nahmen 27 Hunde mit mildem bis moderatem allergischem Juckreiz, der seit mindestens vier Wochen bestand, teil. Eine genaue Diagnose der zugrundeliegenden Allergie war nicht Voraussetzung. Ein Parasitenbefall wurde, falls verdächtig, mittels Hautgeschabseln und Versuchstherapie vor Beginn der Teilnahme ausgeschlossen. Das Vorliegen einer Pyodermie oder Malasseziendermatitis waren ebenfalls Ausschlusskriterien. Dies wurde definiert durch einen klinischen Befund von Papeln, Pusteln oder Krusten, oder durch den zytologischen Nachweis von Entzündungszellen, Bakterien oder Hefen auf der Haut.

Weiterhin musste eine eventuelle antibiotische Behandlung seit mindestens drei Wochen abgeschlossen sein; Tiere, die unter Immuntherapie standen, mussten diese seit mindestens einem halben Jahr erhalten haben. Weitere zusätzliche Medikation, zum Beispiel mit Antihistaminika, Kortison oder essentiellen Fettsäuren, sowie das Futter mussten seit sechs Wochen unverändert gegeben werden und durften auch während der Studiendauer nicht geändert werden.

Die Patientenbesitzer versicherten schriftlich ihr Einverständnis zur Teilnahme an der Studie (Anhang 2) und füllten einen Anamnesebogen (Anhang 3) aus. Alle verabreichten Medikamente wurden vor Studienbeginn und beim Endbesuch protokolliert (Anhang 4).

Alter, Geschlecht und Rassezugehörigkeit blieben unberücksichtigt.

Sechs Hunde erhielten zusätzliche Therapien. Ein Hund erhielt Prednisolon als Langzeittherapie in einer Dosis von 0,17 mg/kg täglich. Drei Hunde wurden mit allergenspezifischer Immuntherapie behandelt, einer davon zusätzlich mit einem Antihistaminikum, einer mit essentiellen Fettsäuren und der dritte mit einer Kombination aus beiden Wirkstoffen. Ein fünfter Hund erhielt Antihistaminika und essentielle Fettsäuren oral, der sechste wurde mit topischen essentiellen Fettsäuren behandelt.

Tabelle 1 gibt einen Überblick über die Studienteilnehmer, die Ätiologie des Juckreizes, soweit eine Diagnose bekannt war und eventuelle zusätzliche Medikation.

Tabelle 1: Studienteilnehmer

Nr.	Rasse	Gruppe	Diagnose	Medikation
1	Jack Russel Terrier	1	Umweltallergie	
2	Parson Jack Russel Terrier	1	Umweltallergie	
3	Mischling	2		
4	Deutscher Schäferhund	1		
5	Mischling	1	Umweltallergie	
6	Golden Retriever	2	Umweltallergie	Antihistaminikum, EFA, ASIT
7	Kleinpudel	1	Umweltallergie	
8	Labrador	1	Umweltallergie	
9	Podenco-Mischling	2	Flohspichelallergie	
10	Mischling	1		
11	Labrador	2		
12	Golden Retriever	2	Umweltallergie	Prednisolon
13	Golden Retriever	1	Futtermittelallergie	
14	Mischling	1	Futtermittelallergie	
15	Mischling	3	Futtermittelallergie	
16	Mischling	3		
17	Altdeutscher Hütehund	3		
18	Deutscher Schäferhund	1		
19	DSH-Mischling	3		
20	Jack Russel Terrier	1		
21	Französische Bulldogge	3	Umweltallergie	Antihistaminikum, ASIT
22	Foxterrier	2	Umweltallergie	Antihistaminikum, EFA
23	Fanzösische Bulldogge	2	Umweltallergie	EFA, ASIT
24	Mischling	1		
25	Mischling	1		
26	Shar-Pei	2		
27	Berner-Sennen-Mischling	2	Futtermittelallergie	EFA

Gruppe 1: DermaTopic[®], Gruppe 2: Placebo Almapharm, Gruppe 3: Placebo Dermazyme[®]

4. Studiendesign

Die vorliegende Arbeit ist eine randomisierte, placebokontrollierte, doppelblinde Wirksamkeitsstudie.

Alle Hunde wurden zweimal wöchentlich über vier Wochen шампоониert, entweder mit dem wirkstoffhaltigen Shampoo oder mit Placebo. Die Hunde wurden mit lauwarmem Wasser über fünf bis zehn Minuten vollständig durchnässt, anschließend wurde das Shampoo bis auf die Haut einmassiert. Nach zehn Minuten Einwirkzeit wurde es wieder mit lauwarmem Wasser vollständig ausgespült und die Hunde im Anschluss mit Handtüchern trockengerieben.

Die erste Behandlung wurde jeweils von einem Tierarzt in der Medizinischen Kleintierklinik der Ludwig-Maximilians-Universität, München, durchgeführt. 17 der 27 teilnehmenden Hunde wurden im weiteren Verlauf nach einer gründlichen theoretischen und praktischen Einweisung der Besitzer zu Hause шампоониert.

Placebo und Verum befanden sich in nummerierten, identisch aussehenden Flaschen, die den einzelnen Tieren zugeteilt wurden. Die Randomisierung erfolgte mit Hilfe einer Randomisierungstafel. Die Auflösung erfolgte jeweils beim Endbesuch nach Erhebung aller Daten. Placebo und Verum der Firma Almapharm waren in Farbe und Geruch nicht zu unterscheiden.

Nachdem in der Placebo-Gruppe zu Beginn einige Hunde eine deutliche Verschlechterung zeigten, wurde die Placebo-Gruppe geteilt und die Hunde erhielten entweder ein von der Firma Almapharm zur Verfügung gestelltes Placebo oder eine kommerzielle Shampoogrundlage (Dermazyme[®], Losham[™], Ecuphar NV/SA, Oostkamp, Belgien). Weiterhin wurden sowohl das Shampoo, als auch das Placebo, das von Almapharm geliefert wurde, per Gaschromatographie und Massenspektrometrie auf ihre Inhaltsstoffe untersucht, um eine negativen Eigenwirkung des Placebos von Almapharm auszuschließen.

5. Analyse der Almapharm-Produkte

Die Gaschromatographie mit Massenspektrometrie-Kopplung (GC/MS) ist ein zur Analyse komplexer Stoffe weit verbreitetes Verfahren. Hierbei wird die zu analysierende Probe mittels Gaschromatographie in ihre einzelnen Komponenten

aufgetrennt, die dann durch Massenspektrometrie bestimmt werden.

In der Gaschromatographie wird die flüssige Probe zunächst verdampft und dann in einer Kapillarsäule aufgetrennt, wobei sowohl die Siedepunkte der einzelnen Substanzen, als auch eventuell auftretende Wechselwirkungen mit der stationären Phase eine Rolle spielen. Die einzelnen Stoffe werden in das Massenspektrometer überführt, wo sie ionisiert und damit in mehr oder weniger typische Fragmente zertrümmert werden, deren Masse bestimmt und in Histogrammen dargestellt wird. Eine schematische Darstellung des Apparateaufbaus findet sich in Abbildung 1.

Die Größe und Zusammensetzung der analysierten Fragmente kann mit Hilfe von Datenbanken der Ursprungssubstanz zugeordnet werden, wobei die Trefferqualität in Prozent die Sicherheit der Zuordnung beschreibt.

Mit diesem Verfahren können nur organisch-chemische Moleküle mit einem Molekulargewicht bis ca. 700 Dalton gefunden werden, die Nachweisgrenze liegt je nach verwendetem Ionisationsverfahren und Massenspektrometer zwischen 10^{-11} g und 10^{-14} g (GEY, 2008b, 2008a).

Die Analyse der Almapharm-Produkte wurde im Institut für Pharmakologie, Toxikologie und Pharmazie der Veterinärmedizinischen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität, München, durchgeführt. Verwendet wurden der Gaschromatograph HP 6890, das Massenspektrometer HP 5973 mit Elektronenstoßionisation, bei Injektor und Autosampler handelte es sich um das Gerät HP 7683. Alle verwendeten Geräte sowie die Software stammen von Hewlett-Packard Company, Palo Alto, California, USA.

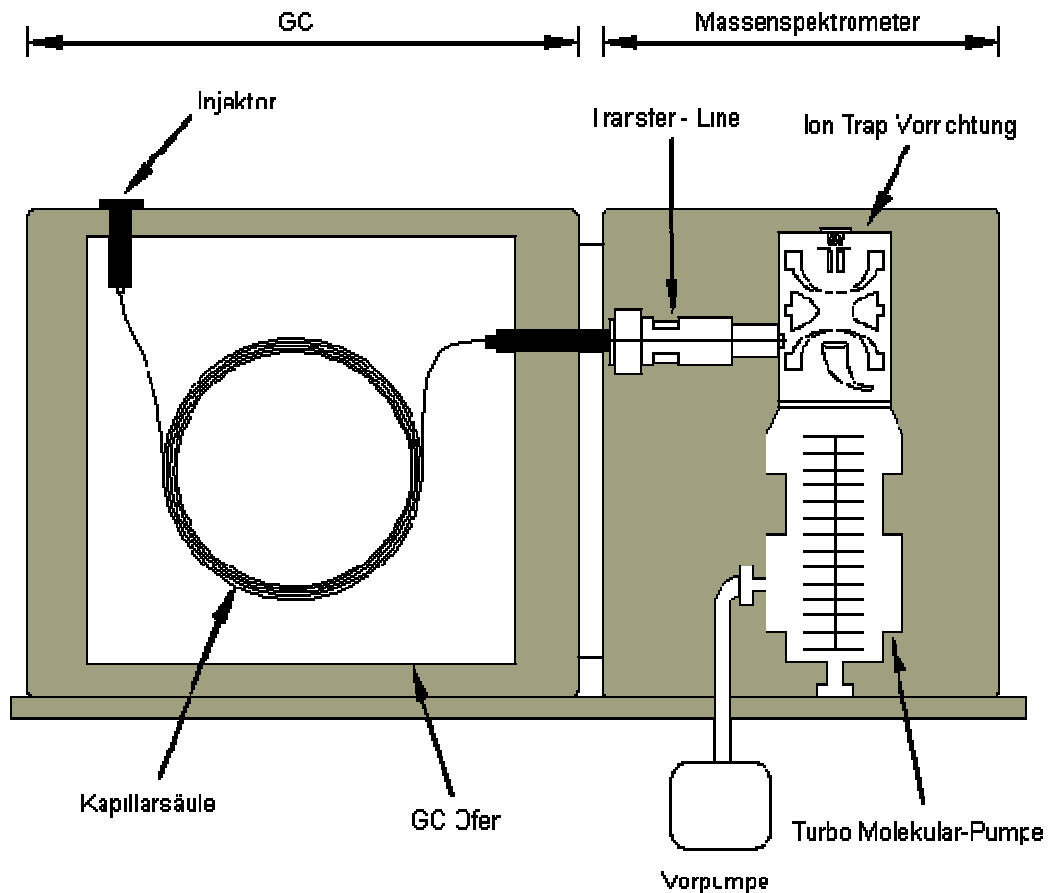


Abbildung 1: Schematische Darstellung einer GC/MS-Analyse mit Ionenfallen-Massenspektrometrie (GRUBER, 2011)

6. Bewertungssysteme

Zur Bewertung des Therapieerfolges wurden die Hautläsionen und der Juckreiz herangezogen. Die Evaluation der Hautveränderungen der Patienten erfolgte vor Beginn der Studie sowie zwei bis drei Tage nach der letzten Shampooapplikation mithilfe eines klinischen Bewertungssystems, dem Canine Atopic Dermatitis Extent and Severity Index oder kurz CADESI (OLIVRY et al., 2007).

Beim CADESI werden an 62 Körperstellen primäre und sekundäre Läsionen wie Alopezie, Exkoriationen, Erythem und Lichenifikationen jeweils auf einer Skala von 0 bis 5 bewertet, sodass insgesamt ein maximaler Wert von 1240 Punkten erreicht werden kann (s. Anhang 6). Der Canine Atopic Dermatitis Extent and Severity Index hat sich sowohl bei Hunden mit der Diagnose Atopie, als auch in Studien bewährt, in denen die Ursache des Juckreizes nicht näher spezifiziert

wurde und liefert auch dann verlässliche Ergebnisse, wenn die Bewertung durch verschiedene Tierärzte erfolgt.

Die Evaluation des Juckreizes erfolgte durch die Besitzer einmal täglich auf einer optischen, analogen Skala von 0 bis 10 (RYBNICEK et al., 2009). Um den Besitzern die Einordnung zu erleichtern, zeigt diese Skala kurze Charakterisierungen, wie sich Juckreiz einer bestimmten Stärke klinisch zeigen kann (s. Anhang 5).

7. Statistik

Zusätzlich zu einer Per-Protokoll-Analyse, bei der nur Patienten, die die Studie abgeschlossen hatten, ausgewertet wurden, wurde eine Intention-to-treat-Analyse durchgeführt, bei der bei allen Patienten, die ausgeschlossen wurden, die letzten gelieferten CADESI- und Juckreizwerte bis zum Ende der Studie weitergeschrieben wurden.

Die Auswertung der CADESI-Werte aller drei Gruppen vor und nach vier Wochen Behandlung im Vergleich erfolgte mittels Kruskal-Wallis-Test und Dunn-Post-Test. Die Juckreiz-Werte vor und nach Behandlung wurden ebenfalls von allen drei Gruppen mittels Kruskal-Wallis-Test und Dunn-Post-Test ausgewertet. Da die beiden Placebo-Gruppen keine Unterschiede in ihren Werten zeigten, wurden sie für die weiteren Vergleiche zusammengefasst.

Für den individuellen Vergleich der CADESI-Werte der Wirkstoff-, bzw. Placebo-Gruppe vor und nach vier Wochen Behandlung wurde der Wilcoxon matched pairs signed rank-Test verwendet. Die Juckreiz-Werte vor und nach Behandlung wurden mittels gepaartem T-Test ausgewertet. Ein p-Wert von kleiner als 0,05 wurde für alle Auswertungen als signifikant angesehen.

IV. ERGEBNISSE

1. Studienpopulation und -ausschlüsse

An der Studie nahmen 27 Hunde mit mildem bis moderatem allergischem Juckreiz, der seit mindestens vier Wochen bestand, teil.

13 Hunde (Gruppe 1) erhielten das wirkstoffhaltige Shampoo, neun waren in Gruppe 2 und erhielten das von Almapharm bereitgestellte Placebo, die fünf Hunde der Gruppe 3 erhielten als Placebo die Shampoogrundlage Dermazyme[®] Losham[™] (Ecuphar NV/SA, Oostkamp, Belgien).

Fünf Hunde brachen die Behandlung vorzeitig ab, davon einer aus Gruppe 1 (Behandlung, DermaTopic[®], Almapharm), drei aus Gruppe 2 (Placebo Almapharm) und einer aus Gruppe 3 (Placebo Dermazyme[®] Losham[™]).

Die Gründe für den Studienabbruch der Tiere aus Gruppe 2 waren einmal eine allergische Kontaktreaktion auf das Placebo (Patient Nr. 3), eine starke Verschlechterung aufgrund eines Allergieschubes mit sekundärer Pyodermie (Patient Nr. 6) und einmal starker Juckreiz jeweils am Tag des Shampooierens (Patient Nr. 11), jedoch ohne klinische Anzeichen einer Unverträglichkeit wie Erythem. Der Studienabbrecher aus der Wirkstoffgruppe wurde von seinem Besitzer zurückgezogen, da er keine ausreichende Verbesserung auf die Behandlung zeigte (Patient Nr. 18). Ein Hund aus Gruppe 3 (Dermazyme[®]) litt unter starkem Fellverlust nach jedem Baden und wurde daher aus der Studie ausgeschlossen (Patient Nr. 17).

Von den Hunden, die zusätzliche Therapien erhielten, waren fünf in Gruppe 2, einer in Gruppe 3.

2. Evaluierung der Inhaltsstoffe von Shampoo und Placebo

Eine gaschromatographische und massenspektrometrische (GC/MS) Untersuchung des Shampoos und Placebos, die von Almapharm zur Verfügung gestellt wurden, zeigte, dass beide eine ähnliche, wenn auch nicht identische Zusammensetzung in ihrer Shampoogrundlage hatten. Die gefundenen Moleküle

sind unter anderem Fettsäuren, Alkane und Alkene, die den organisch-chemischen Teil der verwendeten Tenside repräsentieren, verschiedene Konservierungsstoffe, Weichmacher und Lösungsmittel. Eine genaue Auflistung der gefundenen Moleküle ist in Tabelle 2 zu sehen.

Tabelle 2: Ergebnisse der GC/MS-Analyse der Almapharm-Produkte

Nr.	Molekül	Hit quality Shampoo	Hit quality Placebo	Kommentar
1	5-Dodecen	80		Alken
2	4-Dodecen	80		Alken
3	Butylhydroxytoluen	95	84	Konservierungsstoff
4	Heptadecan	94	88	Alkan
5	Hexadecan	94		Alkan
6	Dodecasäure	62	78	anionisches Tensid (Natriumlaurylsulfat)
7	N',N-Dimethyl-2-isopropoxyethylamin	72		
8	N-methyl-2-propanamin	72		
9	Nondekan	68		Alkan
10	Palmitinsäure	89	93	Fettsäure
11	Phtalsäureester	97		Weichmacher
12	Triacontan	90	90	Verzweigtes Alkan
13	Heneicosan	90	90	Verzweigtes Alkan
14	Stigmasterol	78	90	Phytosterol
15	Butanal		87	Aldehyd
16	Glycerol		87	Polyalkohol
17	Caprylsäure		89	Fettsäure
18	Myristinsäure		70	Fettsäure
19	Eseroline-7-bromo-methylcarbamate		99	Physostigmin
20	Cyclohexan		90	Lösungsmittel
21	Octadecansäure		95	Fettsäure
22	Tetracosan		90	Alkan
23	Octacosan		83	Alkan
24	Nonacosan		81	Alkan
25	Ölsäure		95	Ungesättigte Fettsäure

3. Ergebnisse der statistischen Auswertung

3.1. Veränderungen im Juckreiz

Die Juckreizwerte aller Gruppen verbesserten sich nach der Behandlung signifikant. Da die Per-Protokoll-Auswertung fast identische Ergebnisse wie die Intention-to-treat-Analyse erbrachte, wird hier nur die Intention-to-treat-Analyse besprochen.

Der Vergleich der Anfangs- und Endwerte der drei Gruppen mittels Kruskal-Wallis-Test und Dunn-Post-Test zeigte keinen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen.

Im gepaarten T-Test war die Verbesserung bei der Wirkstoffgruppe hoch signifikant mit einem p-Wert von $p = 0,0014$, die zusammengefassten Werte der Placebogruppen zeigte jedoch ebenfalls eine hoch signifikante Verbesserung ($p = 0,0083$) (Abb.2).

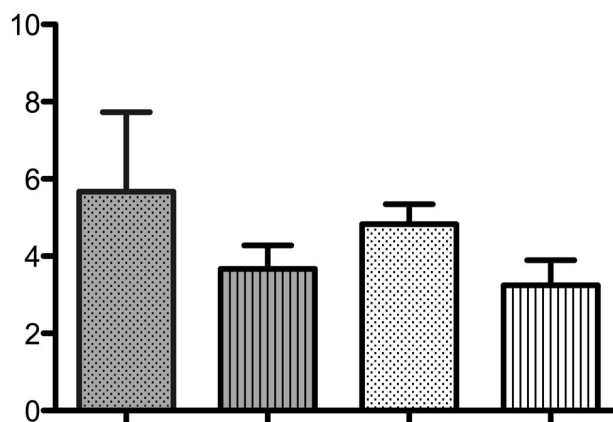


Abbildung 2: Juckreiz-Werte vor (gepunktet) und nach (gestreift) vier Wochen Therapie mit Shampoo (grau) oder Placebo (weiß)

3.2. Veränderungen der Hautläsionen

Bei den Hautläsionen, die mittels CADESI (Canine Atopic Dermatitis Extent and Severity Index (OLIVRY et al., 2007)) beurteilt wurden, zeigte der Vergleich der Werte vor Beginn der Behandlung und nach achtmaligem Shampooieren in vier Wochen in allen Vergleichen keinen signifikanten Unterschied. Hier wurden, wie auch bei der Auswertung der Juckreizwerte, sowohl eine Per-Protokoll-, als auch

eine Intention-to-treat-Analyse durchgeführt, wobei keine relevanten Unterschiede festzustellen waren und hier somit nur auf die Ergebnisse der Intention-to-treat-Analyse eingegangen werden soll.

Die Anfangs- und Endwerte der Wirkstoff- und Placebogruppen wurden mittels Kruskal-Wallis-Test und Dunn Post-Test miteinander verglichen, zeigten aber keine signifikanten Änderungen (Abb.3).

Auch beim individuellen Vergleich der Werte der Wirkstoffgruppe, bzw. der zusammengefassten Werte der Placebogruppen ergab sich keine Verbesserung der CADESI-Werte ($p = 0,2892$ für die Wirkstoffgruppe, bzw. $p = 0,142$ für die Placebogruppen).

Insgesamt waren die CADESI-Werte sehr niedrig mit einem Mittelwert von 23 Punkten vor der Therapie und 29 nach vier Wochen Therapie. Ein schwerer Fall von atopischer Dermatitis hat einen CADESI von über 120 Punkten, leichte Fälle liegen zwischen typischerweise zwischen 16 und 60 Punkten (OLIVRY et al., 2007). Eine Übersicht über die Entwicklung der Juckreiz- und CADESI-Werte der Teilnehmer gibt Tabelle 3.

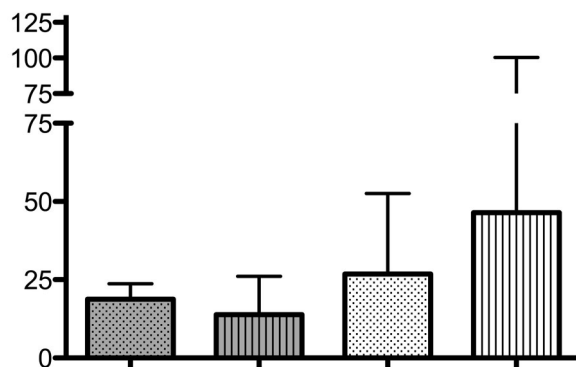


Abbildung 3: CADESI-Werte vor (gepunktet) und nach (gestreift) vier Wochen Therapie mit Shampoo (grau) oder Placebo (weiß)

Tabelle 3: Übersicht über die Entwicklung der Juckreiz- und CADESI-Werte der Teilnehmer

Nr.	Gruppe	Juckreiz Tag 0	Juckreiz nach 4 Wo	CADESI Tag 0	CADESI nach 4 Wochen
1	1	6	1	5	5
2	1	4	2	4	2
3	2	3,2	2,8	0	39
4	1	7	6	10	21
5	1	4,2	3,8	3	21
6	2	6,3	5,5	24	136
7	1	8	2,5	3	7
8	1	6,5	5,5	35	13
9	2	5	1	13	8
10	1	6	4	31	2
11	2	4	6	46	48
12	2	5	2	33	40
13	1	7,5	6	21	7
14	1	7	1,2	32	29
15	3	7,2	8	9	22
16	3	8	8	20	14
17	3	3	3,2	8	8
18	1	1,5	4	13	9
19	3	2	0,5	9	5
20	1	2,5	1	0	5
21	3	2,5	1	14	10
22	2	3	3	30	7
23	2	7	1	102	183
24	1	8	7	61	44
25	1	5,5	4	26	15
26	2	6,4	4	47	60
27	2	5	2	20	32

V. DISKUSSION

Diese Studie wurde mit dem Ziel durchgeführt, die Effektivität eines Juckreiz lindernden Shampoos bei Hunden mit mildem bis moderatem allergischem Juckreiz zu prüfen.

Das Studienshampoo DermaTopic® (Almapharm, GmbH und Co. KG, Kempten, Deutschland) enthält mit Chlorhexidin, Pirocton-Olamin, Chitosan, Lactoferrin, essentiellen Fettsäuren und Glycerin antimikrobielle, antiinflammatorische und feuchtigkeitsspendende Inhaltsstoffe.

Ein Ausschlusskriterium für die Studienpopulation war das Vorhandensein einer Pyodermie oder Malasseziendermatitis. Insofern scheint der Einsatz eines Shampoos mit antimikrobiellen Inhaltsstoffen auf den ersten Blick keinen zusätzlichen Nutzen zu bringen.

Der Einsatz von Chlorhexidin und Pirocton-Olamin bei allergischen Hunden, die aktuell keine klinisch oder zytologisch nachweisbare bakterielle oder Malasseziendermatitis zeigen, ist jedoch insofern sinnvoll, als die Korneozyten allergischer Hunde eine größere Adhäsivität für Staphylokokken (SIMOU et al., 2005; MCEWAN et al., 2006) und eine stärkere Besiedelung mit *Malassezia* spp. (NARDONI et al., 2007) aufweisen, als hautgesunde Tiere. Das Shampoo wirkt also der Entwicklung einer Überwucherung mit Bakterien oder Malassezien bereits beim zytologisch negativen Tier entgegen und kann somit einen Beitrag dazu leisten, die Tiere länger in Remission zu halten.

Eine zweite Shampoogrundlage (Dermazyme®, Losham™, Ecuphar NV/SA, Oostkamp, Belgien), wurde verwendet, nachdem direkt zu Beginn der Studie zwei Tiere, die Placebo erhielten, eine Verschlechterung zeigten und aus der Studie genommen werden mussten. Daraufhin erfolgten eine Aufteilung der Placebogruppen und eine unabhängige Analyse des Shampoos und Placebos, die von der Firma Almapharm zur Verfügung gestellt worden waren.

Die Analyse zeigte, dass sich Shampoo und Placebo in der Zusammensetzung ihrer Grundlage deutlich unterschieden. Da mittels Gaschromatographie und Massenspektrometrie nur Moleküle bis zu einem Molekulargewicht von 700 Dalton gefunden werden können, ist nicht sicher feststellbar, ob die Substanzen in

dieser Form in Shampoo und Placebo enthalten sind, oder ob es sich dabei um Bruchstücke größerer Moleküle handelt, was vor allem im Falle der Moleküle N-methyl-2-propanamin und N',N-Dimethyl-2-isopropoxyethylamin sehr wahrscheinlich ist.

Tabelle 2 zeigt, dass im Placebo Glycerin nachgewiesen wurde, im wirkstoffhaltigen Shampoo hingegen nicht, obwohl es ein deklariertes Inhaltsstoff von DermaTopic® ist. Da Glycerin in der GC/MS-Analyse zerfällt und nur seine Fragmente gefunden werden können, ist dies wahrscheinlich auf eine niedrigere Trefferqualität im wirkstoffhaltigen Shampoo zurückzuführen, möglicherweise bedingt durch ein erhöhtes Hintergrundrauschen (ACKERMANS et al., 1998). Eine Aussage über die Konzentration von Glycerin im Placebo kann mit der gewählten Analysemethode nicht gemacht werden. Es ist aber nicht davon auszugehen, dass das gefundene Glycerin die Resultate beeinflusst hat, da seine Wirkung bei atopischen Patienten begrenzt ist (LODEN et al., 2001).

Es gibt keinen Hinweis auf eine besonders reizende Wirkung des Placebos gegenüber der wirkstoffhaltigen Shampoogrundlage. Jedoch ist in beiden Produkten Natriumlaurylsulfat enthalten, das ein häufig eingesetztes Tensid in vielen Kosmetika und Pflegeprodukten ist, jedoch aufgrund seiner hautreizenden Eigenschaft auch experimentell eingesetzt wird, um die Veränderungen der Hautbarriere zu untersuchen (TORMA et al., 2008).

Im weiteren Verlauf der Studie zeigten sich keine Unterschiede zwischen den beiden Placebogruppen, sodass sie für die Analysen zusammengefasst werden konnten.

Die weitere Beobachtung der beiden Patienten, die aufgrund ihrer starken Verschlechterung diese Maßnahmen nötig gemacht hatten, zeigte, dass die Verschlechterung bei dem ersten Tier auf eine allergische Reaktion auf die Shampoogrundlage, wie sie bei jeder topischen Therapie hin und wieder gesehen werden kann, zurückzuführen war. Der zweite Hund litt unter einem allergischen Schub mit Entwicklung einer Pyodermie, die durch das zweimal wöchentliche Shampooieren mit dem Placebo allein nicht ausreichend unter Kontrolle gehalten werden konnte.

In dieser Studie konnte eine signifikante Reduktion des Juckreizes bei allen Gruppen, also sowohl in der Wirkstoff-, als auch in den Placebogruppen

nachgewiesen werden. Dabei zeigte das wirkstoffhaltige Präparat allerdings keine statistisch signifikante Überlegenheit gegenüber dem Placebo. Dass das Shampooieren allergischer Hunde mit reinigenden Substanzen allein bereits zu einer Linderung des Juckreizes führen kann, ist eine These, die schon lange unter Dermatologen diskutiert wird.

Die wesentlichen Faktoren für den Nutzen des Shampooierens scheinen in der verbesserten Fellhygiene und dem mechanischen Entfernen von Allergenen und oberflächlichen Bakterien zu liegen (CURTIS, 1998; STROH et al., 2010). Dies ist erklärbar durch die Theorie, dass jedes Individuum eine individuelle Juckreizschwelle besitzt, beziehungsweise bei allergischen Tieren eine Schwelle existiert, ab der die Anwesenheit von Allergenen zu klinischen Symptomen führt. Zwischen den einzelnen, Juckreiz induzierenden Faktoren, wie Sekundärinfektionen und der Menge an Allergenen, die in der Umwelt und auf dem Tier vorhanden sind, bestehen Summationseffekte (MARSELLA & SOUSA, 2001). Regelmäßiges Shampooieren kann damit durch das Entfernen einer kritischen Menge an Allergenen und oberflächlichen Bakterien oder Hefen den Patienten unterhalb seiner individuellen Juckreizschwelle halten.

Für spezifische Inhaltsstoffe von Shampoos kann bisher keine Empfehlung ausgesprochen werden, da nur sehr wenige doppelblinde Effektivitätsstudien zu Shampoos vorliegen und damit die Datenlage nicht ausreichend ist. 2007 wurde allerdings für ein antiallergisches Shampoo, das unter anderem Vitamin E und Monosaccharide enthält, eine deutliche Verbesserung in den Juckreizwerten gegenüber der Kontrollgruppe nachgewiesen (LOEFLATH et al., 2007). Die Kontrollgruppe in dieser Studie wurde allerdings nur mit Wasser gewaschen, was den Unterschied in der Effektivität gegen allergischen Juckreiz erklären könnte.

Die Hautläsionen, die mittels CADESI evaluiert wurden, zeigten in keiner Gruppe signifikante Verbesserungen und auch keinen wesentlichen Unterschied zwischen den Gruppen. Allerdings hatten alle teilnehmenden Hunde sehr niedrige CADESI-Werte mit einem Mittelwert von 22 aus möglichen 1240 Punkten. In anderen Studien, die ebenfalls bei leichten Allergikern mit niedrigen CADESI-Werten durchgeführt wurden, konnten ähnliche Beobachtungen gemacht werden (FERGUSON et al., 2006; LOEFLATH et al., 2007). Eine mögliche Erklärung wäre, dass die Studiendauer mit vier Wochen zu kurz angesetzt war, um bereits eine sichtbare Besserung chronischer Läsionen, wie Alopezie oder

Lichenifikation, erreichen zu können.

Die akuten Läsionen, die beurteilt werden, Exkoration und Erythem, sind nur teilweise direkt mit Juckreiz korreliert. Ein Erythem kann auch als Primärläsion einer Allergie auftreten (GRIFFIN & DEBOER, 2001) und wird eventuell durch die Shampootherapie, die eine rein symptomatische Therapie darstellt, nicht ausreichend beeinflusst.

Diese Studie hatte mit 18,5 % eine hohe Abbrecherquote für eine generell gut verträgliche und nebenwirkungsarme Therapie, wobei vier von fünf der Abbrecher in der Placebogruppe waren. Die Erklärung hierfür könnte in der Zusammensetzung der Studienteilnehmer liegen. Alle waren milde allergische Hunde, die meisten bekamen keine sonstige Therapie.

Die Besitzer waren somit häufig nicht gewillt, eine zeitaufwändige Therapie wie Shampooieren durchzuführen, wenn die Hunde nicht ausreichend davon profitierten, oder gar zeitweilig eine Verschlechterung zeigten.

Wie bereits bei den Gründen für eine Teilung der Placebogruppe erwähnt, entwickelte ein Hund (Patient Nr. 3) eine allergische Kontaktreaktion auf die Shampoogrundlage. Unverträglichkeiten auf Shampoos sind selten, werden aber in der täglichen Praxis immer wieder berichtet. Ein anderer Hund (Patient Nr. 6), ein diagnostizierter Allergiker, der zusätzlich Antihistaminika, essentielle Fettsäuren, sowie eine allergenspezifische Immuntherapie erhielt, bekam einen akuten Allergieschub und entwickelte eine Pyodermie, weswegen die Therapie neu angepasst werden und er die Studie abbrechen musste. Die übrigen Tiere (Patienten Nr. 13, 19, 20) wurden von den Besitzern aufgrund vermehrten Juckreizes direkt nach dem Baden ohne Symptome einer Kontaktreaktion, starken Haarverlustes nach dem Shampooieren, bzw. unzureichender Verbesserung zurückgezogen.

LOEFLATH hat die Frage aufgeworfen, ob es möglich sei, eine placebokontrollierte, doppelblinde Studie eines Shampoos durchzuführen und dabei die Therapie den Besitzern zu überlassen (LOEFLATH et al., 2007). Die Schwierigkeiten liegen hier vor allem in der Aufrechterhaltung der Verblindung und in der Sicherstellung einer adäquaten Durchführung der Therapie durch den Besitzer.

In der vorliegenden Studie wurde die Verblindung durch identische Shampooflaschen gewährleistet, die den Besitzern mitgegeben wurden, wenn sie ihren Hund selbst shampooonieren wollten. Die Compliance der Besitzer wurde durch eine ausführliche theoretische und praktische Einweisung erhöht, wobei die erste Behandlung jeweils in der Klinik gemeinsam mit den Besitzern erfolgte. Auf Wunsch erfolgte das Shampooonieren in der Medizinischen Kleintierklinik durch einen ebenfalls verblindeten Tierarzt.

Es hat sich gezeigt, dass es sinnvoll ist, den Besitzern die Entscheidung zu überlassen, da es für einige nicht möglich ist, ihren Hund zu Hause zu shampooonieren beziehungsweise die zehnminütige Einwirkzeit zu gewährleisten, sei es aufgrund der mangelnden Kooperation des Hundes oder persönlicher Gründe, andere wiederum nicht die Zeit aufbringen, zweimal wöchentlich in die Klinik zu fahren, zumal gerade in einer Überweisungsklinik wie der Medizinischen Kleintierklinik viele Besitzer eine weite Anfahrt haben.

In der niedergelassenen Praxis wird es in den seltensten Fällen möglich sein, Patienten zu shampooonieren. Eine gründliche Schulung der Besitzer und möglichst ein gemeinsames Shampooonieren des Hundes beim ersten Besuch schaffen hier die nötige Compliance und Akzeptanz und erhöhen die Erfolgsrate der Therapie.

Die Daten der vorliegenden Studie unterstützen keine Empfehlung bestimmter Inhaltsstoffe oder Zusammensetzungen, im Gegenteil scheint der wesentliche Punkt bei der Shampootherapie die Anwesenheit von reinigenden Substanzen zu sein, wie der Vergleich mit einer anderen Studie zeigt, in der die Kontrollgruppe nur mit Wasser gewaschen wurde (LOEFLATH et al., 2007).

Es hat sich jedoch gezeigt, dass die Hunde der Placebogruppen nach vier Wochen Behandlung eine schlechtere Fellqualität und mehr Schuppen hatten, als die Hunde der Wirkstoffgruppe. Dies ist eine subjektive Beobachtung, da Veränderungen in der Fellqualität nicht zu den bewerteten Parametern gehörten, könnte jedoch den Schluss zulassen, dass für die Langzeittherapie, die allergische Hunde benötigen, das Shampooonieren nur mit Reinigungssubstanzen auf die Dauer nicht ausreichend ist. Gleichzeitig war eine Verschlechterung der CADESI-Werte in der Placebogruppe und leichte Verbesserung in der Therapiegruppe zu sehen, allerdings waren diese Veränderungen nicht signifikant.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Shampootherapie eine gute Wirkung bei Hunden mit allergischem Juckreiz zeigt und sowohl unterstützend zusätzlich zur systemischen Therapie mit Antihistaminika, Glukokortikoiden, essentiellen Fettsäuren oder Immuntherapie eingesetzt werden, als auch als alleinige Therapie in leichteren Fällen ausreichend sein kann.

VI. ZUSAMMENFASSUNG

Die Effektivität eines Juckreiz lindernden Shampoos bei Hunden mit mildem bis moderatem allergischem Juckreiz – eine randomisierte, placebokontrollierte Doppelblindstudie

Juckreiz ist ein häufiger Vorstellungsgrund von Hunden in der Kleintierpraxis (HILL et al., 2006). Zur symptomatischen Behandlung von allergischem Juckreiz stehen neben der systemischen Therapie mit Antihistaminika, Glukokortikoiden oder Cyclosporin auch eine Vielzahl an topischen Formulierungen wie antiallergische Shampoos zur Verfügung. Es existieren aber leider nur wenige placebokontrollierte Doppelblindstudien über die Wirksamkeit von Shampoos.

Die vorliegende Arbeit wurde mit dem Ziel durchgeführt, die Wirksamkeit eines Juckreiz lindernden Shampoos bei Hunden mit mildem bis moderatem allergischem Juckreiz in einer placebokontrollierten, randomisierten Doppelblindstudie zu testen.

Bei dem Testshampoo handelt es sich um das Produkt DermaTopic® der Firma Almapharm, Kempten. Es enthält Lactoferrin, Chlorhexidin, Pirocton-Olamin, Chitosan, essentielle Fettsäuren und Glycerin.

27 Hunde mit Juckreiz, der seit mindestens vier Wochen bestand, nahmen an der Studie teil. Eine genaue Diagnose der Juckreizursache war nicht Voraussetzung. Das Vorliegen einer Pyodermie oder Malasseziendermatitis waren jedoch Ausschlusskriterien. Weiterhin musste während der Dauer der Studie das gleiche Futter wie in den letzten sechs Wochen davor gefüttert werden und etwaige weitere Medikation ebenfalls wie in den letzten sechs Wochen unverändert weitergeführt werden.

Alle Hunde wurden zweimal wöchentlich über vier Wochen shampooiert. Sie erhielten entweder das wirkstoffhaltige Produkt DermaTopic® oder eines von zwei Placebos. Nachdem einige Tiere eine Verschlechterung auf die Placebo-Behandlung gezeigt hatten, wurde die Gruppe geteilt und die Tiere erhielten

entweder ein von der Firma Almapharm gestelltes Placebo, oder eine handelsübliche Shampoogrundlage (Dermazyme[®] Losham[™], Ecuphar NV/SA, Oostkamp, Belgien). Zusätzlich erfolgte eine Analyse der Almapharm-Produkte, die keinen Hinweis auf Haut reizende Inhaltsstoffe im Placebo ergab. Im weiteren Verlauf zeigte sich kein Unterschied zwischen den beiden Placebogruppen.

Vor Beginn und nach Beendigung der Therapie wurden bei allen Hunden die Hautläsionen mittels des Canine Atopic Dermatitis Extent and Severity Index (CADESI, (OLIVRY et al., 2007)) evaluiert, der Juckreiz wurde täglich von den Besitzern auf einer visuellen Skala von 0 bis 10 beurteilt (RYBNICEK et al., 2009).

Nach vier Wochen Behandlung zeigte sich eine signifikante Reduktion des Juckreizes sowohl bei den Tieren, die das wirkstoffhaltige Produkt erhielten, als auch in den Placebogruppen. Es konnte jedoch kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen beobachtet werden. Bei den Hautläsionen hingegen konnte bei keiner Gruppe ein signifikanter Unterschied vor und nach vier Wochen Therapie festgestellt werden, auch zwischen den Gruppen war kein statistisch signifikanter Unterschied messbar.

Diese Studie zeigt, dass Hunde mit allergischem Juckreiz von der Shampootherapie profitieren, wobei der positive Effekt in erster Linie in der verbesserten Fellhygiene, der Hydrierung der Epidermis und dem mechanischen Auswaschen von Allergenen aus dem Fell zu liegen scheint.

VII. SUMMARY

The efficacy of an antipruritic shampoo for dogs with mild to moderate allergic pruritus – a randomized, double-blinded, placebo-controlled study

Pruritus is one of the most common clinical signs in small animal practice (HILL et al., 2006). Allergic pruritus can be treated symptomatically either with antihistamines, glucocorticoids or cyclosporine given systemically or with topical therapy like antipruritic shampoos. Although many antipruritic shampoos are available, double-blinded, placebo-controlled studies determining their efficacy are rare.

The aim of this randomized, double-blinded, placebo-controlled study was to evaluate the efficacy of an antipruritic shampoo for dogs with mild to moderate allergic pruritus.

The tested shampoo was DermaTopic® (Almapharm, Kempten, Germany), containing lactoferrin, chlorhexidine, piroctone olamine, chitosan, essential fatty acids and glycerine.

Twenty-seven dogs with a history of allergic pruritus for at least four weeks were enrolled in the study. A definite diagnosis of the offending allergen was not required. Exclusion criteria were secondary infections like *Malassezia dermatitis* or pyoderma. Possible further medication and diet were not changed in the six weeks before and during the study.

All dogs were shampooed twice weekly for four weeks. They received either DermaTopic® or one of two placebos. After some patients suffered from deterioration under placebo treatment, the group was divided and the animals received either a placebo provided by Almapharm, or a commercial shampoo vehicle (Dermazyme® Losham™ Ecuphar NV/SA, Oostkamp, Belgium). However, the analysis of the Almapharm products gave no evidence of irritating substance in the placebo. Seen over the complete study, there was no difference

between the two placebo groups.

Skin lesions were evaluated in all dogs before and after four weeks of therapy using the Canine Atopic Dermatitis Extent and Severity Index (CADESI (OLIVRY et al., 2007)). The owners evaluated the pruritus on a visual analogue scale from zero to ten (RYBNICEK et al., 2009).

There was a significant reduction of pruritus in the treatment group as well as in the placebo groups. However, there was no statistical significant difference between the groups. In contrast, the CADESI scores showed no significant difference in all groups before and after four weeks of treatment. Furthermore, there was no statistical significant difference between the treatment and placebo group.

This study provides further evidence that shampooing can be beneficial in dogs with allergic pruritus. The positive effect is probably mostly due to an improved coat hygiene, increased hydration of the epidermis and the mechanical removal of allergens from the coat.

VIII. LITERATURVERZEICHNIS

Ackermans MT, Ruiter AFC, Endert E. Determination of Glycerol Concentrations and Glycerol Isotopic Enrichments in Human Plasma by Gas Chromatography/Mass Spectrometry. *Analytical Biochemistry* 1998; 258: 80-6.

Akdis M. Healthy immune response to allergens: T regulatory cells and more. *Curr Opin Immunol* 2006; 18: 738-44.

Alsarra IA. Chitosan topical gel formulation in the management of burn wounds. *Int J Biol Macromol* 2009; 45: 16-21.

Bousquet J, Lockey R, Malling HJ. Allergen immunotherapy: therapeutic vaccines for allergic diseases. A WHO position paper. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 102: 558-62.

Butler JM, Peters JE, Hirshman CA, White Jr CR, Margolin LB, Hanifin JM. Pruritic dermatitis in asthmatic basenji-greyhound dogs: A model for human atopic dermatitis. *Journal of the American Academy of Dermatology* 1983; 8: 33-8.

Carlotti DN (2003) The Art of Shampoos in Veterinary Dermatology: Treatment and Prevention Strategies. In: *The Symposium on Skin Biology and Innovations in Dermatology*, Juan Les Pins

Carr MN, Torres SM, Koch SN, Reiter LV. Investigation of the pruritogenic effects of histamine, serotonin, tryptase, substance P and interleukin-2 in healthy dogs. *Vet Dermatol* 2009; 20: 105-10.

Cerio R, Dohil M, Jeanine D, Magina S, Mahe E, Stratigos AJ. Mechanism of action and clinical benefits of colloidal oatmeal for dermatologic practice. *J Drugs Dermatol* 2010; 9: 1116-20.

Chervet L, Galichet A, McLean WH, Chen H, Suter MM, Roosje PJ, Muller EJ. Missing C-terminal filaggrin expression, NFkappaB activation and

hyperproliferation identify the dog as a putative model to study epidermal dysfunction in atopic dermatitis. *Exp Dermatol* 2010; 19: e343-6.

Coderch L, Lopez O, de la Maza A, Parra JL. Ceramides and skin function. *Am J Clin Dermatol* 2003; 4: 107-29.

Costa-Balogh FO, Wennerstrom H, Wadso L, Sparr E. How small polar molecules protect membrane systems against osmotic stress: the urea-water-phospholipid system. *J Phys Chem B* 2006; 110: 23845-52.

Cumberbatch M, Bhushan M, Dearman RJ, Kimber I, Griffiths CE. IL-1beta-induced Langerhans' cell migration and TNF-alpha production in human skin: regulation by lactoferrin. *Clin Exp Immunol* 2003; 132: 352-9.

Curtis C. Use and abuse of topical dermatological therapy - part one: shampoo therapy. *In Practice* 1998;

Darsow U, Drzezga A, Frisch M, Munz F, Weilke F, Bartenstein P, Schwaiger M, Ring J. Processing of histamine-induced itch in the human cerebral cortex: a correlation analysis with dermal reactions. *J Invest Dermatol* 2000; 115: 1029-33.

de Jaham C. Effects of an ethyl lactate shampoo in conjunction with a systemic antibiotic in the treatment of canine superficial bacterial pyoderma in an open-label, nonplacebo-controlled study. *Vet Ther* 2003; 4: 94-100.

DeBoer DJ, Marsella R. The ACVD task force on canine atopic dermatitis (XII): the relationship of cutaneous infections to the pathogenesis and clinical course of canine atopic dermatitis. *Vet Immunol Immunopathol* 2001; 81: 239-49.

DeBoer DJ, Hillier A. The ACVD task force on canine atopic dermatitis (XV): fundamental concepts in clinical diagnosis. *Veterinary Immunology and Immunopathology* 2001; 81: 271-6.

DeBoer DJ, Griffin CE. The ACVD task force on canine atopic dermatitis (XXI): antihistamine pharmacotherapy. *Vet Immunol Immunopathol* 2001; 81: 323-9.

Dobson P, Tinembart O, Fisch RD, Junquera P. Efficacy of nitenpyram as a systemic flea adulticide in dogs and cats. *Vet Rec* 2000; 147: 709-13.

Draelos ZD. Active agents in common skin care products. *Plast Reconstr Surg* 2010; 125: 719-24.

Favrot C, Steffan J, Seewald W, Picco F. A prospective study on the clinical features of chronic canine atopic dermatitis and its diagnosis. *Vet Dermatol* 2010; 21: 23-31.

Ferguson EA, Littlewood JD, Carlotti DN, Grover R, Nuttall T. Management of canine atopic dermatitis using the plant extract PYM00217: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical study. *Vet Dermatol* 2006; 17: 236-43.

Fothergill AW. Miconazole: a historical perspective. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2006; 4: 171-5.

García-Montoya IA, Cendón TS, Arévalo-Gallegos S, Rascón-Cruz Q. Lactoferrin a multiple bioactive protein: An overview. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - General Subjects* In Press, Corrected Proof

Gehring W, Bopp R, Rippke F, Gloor M. Effect of topically applied evening primrose oil on epidermal barrier function in atopic dermatitis as a function of vehicle. *Arzneimittelforschung* 1999; 49: 635-42.

Gey MH. Gaschromatographie - Massenspektrometrie. In: *Instrumentelle Analytik und Bioanalytik*, 2nd edn: Springer Verlag 2008a: 321-2.

Gey MH. Gaschromatographie. In: *Instrumentelle Analytik und Bioanalytik*, 2nd edn: Springer Verlag 2008b: 151-65.

Griffin CE, DeBoer DJ. The ACVD task force on canine atopic dermatitis (XIV): clinical manifestations of canine atopic dermatitis. *Vet Immunol Immunopathol* 2001; 81: 255-69.

Griffiths CE, Cumberbatch M, Tucker SC, Dearman RJ, Andrew S, Headon DR, Kimber I. Exogenous topical lactoferrin inhibits allergen-induced Langerhans cell migration and cutaneous inflammation in humans. *Br J Dermatol* 2001; 144: 715-25.

Gruber L. GC-MS-Kopplung mit Ionenfallen-MS. Freising: Fraunhofer-Institut für Verpackung und Verfahrenstechnik 2011: www.ivv.fraunhofer.de/load.html?/mainframes/germany/ms-pages/ms_einfuehrung.html. 27.08.2011.

Hazlewood C, Davies MJ. Benzoyl peroxide-induced damage to DNA and its components: direct evidence for the generation of base adducts, sugar radicals, and strand breaks. *Arch Biochem Biophys* 1996; 332: 79-91.

Hill PB, Lo A, Eden CA, Huntley S, Morey V, Ramsey S, Richardson C, Smith DJ, Sutton C, Taylor MD, Thorpe E, Tidmarsh R, Williams V. Survey of the prevalence, diagnosis and treatment of dermatological conditions in small animals in general practice. *Vet Rec* 2006; 158: 533-9.

Hillier A, DeBoer DJ. The ACVD task force on canine atopic dermatitis (XVII): intradermal testing. *Vet Immunol Immunopathol* 2001; 81: 289-304.

Howell MD, Kim BE, Gao P, Grant AV, Boguniewicz M, Debenedetto A, Schneider L, Beck LA, Barnes KC, Leung DY. Cytokine modulation of atopic dermatitis filaggrin skin expression. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 120: 150-5.

Illum L. Chitosan and its use as a pharmaceutical excipient. *Pharm Res* 1998; 15: 1326-31.

Jackson HA. Diagnostic techniques in dermatology: the investigation and diagnosis

of adverse food reactions in dogs and cats. *Clin Tech Small Anim Pract* 2001; 16: 233-5.

Keppel KE, Campbell KL, Zuckermann FA, Greeley EA, Schaeffer DJ, Husmann RJ. Quantitation of canine regulatory T cell populations, serum interleukin-10 and allergen-specific IgE concentrations in healthy control dogs and canine atopic dermatitis patients receiving allergen-specific immunotherapy. *Vet Immunol Immunopathol* 2008; 123: 337-44.

Kwochka KW, Kowalski JJ. Prophylactic efficacy of four antibacterial shampoos against *Staphylococcus intermedius* in dogs. *Am J Vet Res* 1991; 52: 115-8.

Lee DS, Jeong SY, Kim YM, Lee MS, Ahn CB, Je JY. Antibacterial activity of aminoderivatized chitosans against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA). *Bioorg Med Chem* 2009; 17: 7108-12.

Leistra MH, Markwell PJ, Willemsse T. Evaluation of selected-protein-source diets for management of dogs with adverse reactions to foods. *J Am Vet Med Assoc* 2001; 219: 1411-4.

Lloyd DH, Lamport AI. Activity of chlorhexidine shampoos in vitro against *Staphylococcus intermedius*, *Pseudomonas aeruginosa* and *Malassezia pachydermatis*. *Vet Rec* 1999; 144: 536-7.

Loden M, Wessman C. The antidandruff efficacy of a shampoo containing piroctone olamine and salicylic acid in comparison to that of a zinc pyrithione shampoo. *Int J Cosmet Sci* 2000; 22: 285-9.

Loden M, Andersson AC, Andersson C, Frodin T, Oman H, Lindberg M. Instrumental and dermatologist evaluation of the effect of glycerine and urea on dry skin in atopic dermatitis. *Skin Res Technol* 2001; 7: 209-13.

Loden M. Role of topical emollients and moisturizers in the treatment of dry skin barrier disorders. *Am J Clin Dermatol* 2003; 4: 771-88.

Loeflath A, von Voigts-Rhetz A, Jaeger K, Schmid M, Kuechenhoff H, Mueller RS. The efficacy of a commercial shampoo and whirlpooling in the treatment of canine pruritus - a double-blinded, randomized, placebo-controlled study. *Vet Dermatol* 2007; 18: 427-31.

Loewenstein C, Mueller RS. A review of allergen-specific immunotherapy in human and veterinary medicine. *Vet Dermatol* 2009; 20: 84-98.

Marsella R, Sousa CA. The ACVD task force on canine atopic dermatitis (XIII): threshold phenomenon and summation of effects. *Vet Immunol Immunopathol* 2001; 81: 251-4.

Marsella R, Nicklin C, Lopez J. Studies on the role of routes of allergen exposure in high IgE-producing beagle dogs sensitized to house dust mites. *Vet Dermatol* 2006; 17: 306-12.

Marsella R, Samuelson D. Unravelling the skin barrier: a new paradigm for atopic dermatitis and house dust mites. *Vet Dermatol* 2009; 20: 533-40.

Marsella R, Olivry T, Carlotti DN. Current evidence of skin barrier dysfunction in human and canine atopic dermatitis. *Vet Dermatol* 2011; 22: 239-48.

Matsuda S, Koyasu S. Mechanisms of action of cyclosporine. *Immunopharmacology* 2000; 47: 119-25.

Mayama S, Tani T, Matsuura Y, Ueno T, Fukami H. The production of phytoalexins by oat in response to crown rust, *Puccinia coronata* f. sp. *avenae*. *Physiological Plant Pathology* 1981; 19: 217-26, IN7.

McEwan NA, Mellor D, Kalna G. Adherence by *Staphylococcus intermedius* to canine corneocytes: a preliminary study comparing noninflamed and inflamed atopic canine skin. *Vet Dermatol* 2006; 17: 151-4.

Meury S, Molitor V, Doherr MG, Roosje P, Leeb T, Hobi S, Wilhelm S, Favrot C. Role of the environment in the development of canine atopic dermatitis in Labrador and golden retrievers. *Vet Dermatol* 2011; 22: 327-34.

Mueller RS, Tsohalis J. Evaluation of serum allergen-specific IgE for the diagnosis of food adverse reactions in the dog. *Veterinary Dermatology* 1998; 9: 167-71.

Mueller RS. Topical dermatological therapy. In: *Small animal clinical pharmacotherapy*. Jill E. Maddison SWP, David Church, ed. London: WB Saunders 2002: 535-45.

Mueller RS, Fieseler KV, Fettman MJ, Zabel S, Rosychuk RA, Ogilvie GK, Greenwalt TL. Effect of omega-3 fatty acids on canine atopic dermatitis. *J Small Anim Pract* 2004; 45: 293-7.

Mueller RS, Fieseler KV, Rosychuk RAW, Greenwalt T. Intradermal testing with the storage mite *Tyrophagus putrescentiae* in normal dogs and dogs with atopic dermatitis in Colorado. *Veterinary Dermatology* 2005; 16: 27-31.

Nardoni S, Dini M, Taccini F, Mancianti F. Occurrence, distribution and population size of *Malassezia pachydermatis* on skin and mucosae of atopic dogs. *Veterinary Microbiology* 2007; 122: 172-7.

Negre A, Bensignor E, Guillot J. Evidence-based veterinary dermatology: a systematic review of interventions for *Malassezia* dermatitis in dogs. *Veterinary Dermatology* 2009; 20: 1-12.

Nuttall T, Mueller R, Bensignor E, Verde M, Noli C, Schmidt V, Reme C. Efficacy of a 0.0584% hydrocortisone aceponate spray in the management of canine atopic dermatitis: a randomised, double blind, placebo-controlled trial. *Vet Dermatol* 2009; 20: 191-8.

Olivry T, Hill PB. The ACVD task force on canine atopic dermatitis (IX): the controversy surrounding the route of allergen challenge in canine atopic dermatitis.

Vet Immunol Immunopathol 2001; 81: 219-25.

Olivry T, Sousa CA. The ACVD task force on canine atopic dermatitis (XIX): general principles of therapy. Vet Immunol Immunopathol 2001a; 81: 311-6.

Olivry T, Sousa CA. The ACVD task force on canine atopic dermatitis (XX): glucocorticoid pharmacotherapy. Vet Immunol Immunopathol 2001b; 81: 317-22.

Olivry T, Rivierre C, Jackson HA, Murphy KM, Davidson G, Sousa CA. Cyclosporine decreases skin lesions and pruritus in dogs with atopic dermatitis: a blinded randomized prednisolone-controlled trial. Vet Dermatol 2002; 13: 77-87.

Olivry T, Mueller RS. Evidence-based veterinary dermatology: a systematic review of the pharmacotherapy of canine atopic dermatitis. Vet Dermatol 2003; 14: 121-46.

Olivry T, Marsella R, Iwasaki T, Mueller R. Validation of CADESI-03, a severity scale for clinical trials enrolling dogs with atopic dermatitis. Vet Dermatol 2007; 18: 78-86.

Olivry T, Deboer DJ, Favrot C, Jackson HA, Mueller RS, Nuttall T, Prelaud P. Treatment of canine atopic dermatitis: 2010 clinical practice guidelines from the International Task Force on Canine Atopic Dermatitis. Vet Dermatol 2010;

Olivry T. Is the skin barrier abnormal in dogs with atopic dermatitis? Vet Immunol Immunopathol 2011;

Patterson R. Investigations of spontaneous hypersensitivity of the dog. Journal of Allergy 1960; 31: 351-63.

Perrins N, Bond R. Synergistic inhibition of the growth in vitro of *Microsporum canis* by miconazole and chlorhexidine. Vet Dermatol 2003; 14: 99-102.

Prottey C, George D, Leech RW, Black JG, Howes D, Vickers CF. The mode of action of ethyl lactate as a treatment for acne. *Br J Dermatol* 1984; 110: 475-85.

Rabea EI, Badawy ME, Stevens CV, Smagghe G, Steurbaut W. Chitosan as antimicrobial agent: applications and mode of action. *Biomacromolecules* 2003; 4: 1457-65.

Radowicz SN, Power HT. Long-term use of cyclosporine in the treatment of canine atopic dermatitis. *Veterinary Dermatology* 2005; 16: 81-6.

Robson D. Review of the pharmacokinetics, interactions and adverse reactions of cyclosporine in people, dogs and cats. *Vet Rec* 2003; 152: 739-48.

Rosser EJ, Jr. Advances in the diagnosis and treatment of atopy. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 1999; 29: 1437-47.

Rukwied R, Heyer G. Cutaneous reactions and sensations after intracutaneous injection of vasoactive intestinal polypeptide and acetylcholine in atopic eczema patients and healthy controls. *Arch Dermatol Res* 1998; 290: 198-204.

Rybnicek J, Lau-Gillard PJ, Harvey R, Hill PB. Further validation of a pruritus severity scale for use in dogs. *Vet Dermatol* 2009; 20: 115-22.

Sagransky M, Yentzer BA, Feldman SR. Benzoyl peroxide: a review of its current use in the treatment of acne vulgaris. *Expert Opin Pharmacother* 2009; 10: 2555-62.

Saridomichelakis MN, Farmaki R, Leontides LS, Koutinas AF. Aetiology of canine otitis externa: a retrospective study of 100 cases. *Veterinary Dermatology* 2007; 18: 341-7.

Schnabl B, Bettenay SV, Dow K, Mueller RS. Results of allergen-specific immunotherapy in 117 dogs with atopic dermatitis. *Vet Rec* 2006; 158: 81-5.

Scott DW, Miller WH, Jr. Antihistamines in the management of allergic pruritus in dogs and cats. *J Small Anim Pract* 1999; 40: 359-64.

Shimada K, Yoon JS, Yoshihara T, Iwasaki T, Nishifuji K. Increased transepidermal water loss and decreased ceramide content in lesional and non-lesional skin of dogs with atopic dermatitis. *Vet Dermatol* 2009; 20: 541-6.

Shimazaki K, Kushida T. A preliminary approach to creating an overview of lactoferrin multi-functionality utilizing a text mining method. *Biometals* 2010; 23: 453-63.

Sigle HC, Schafer-Korting M, Korting HC, Hube B, Niewerth M. In vitro investigations on the mode of action of the hydroxypyridone antimycotics rilopirox and piroctone on *Candida albicans*. *Mycoses* 2006; 49: 159-68.

Simou C, Thoday KL, Forsythe PJ, Hill PB. Adherence of *Staphylococcus intermedius* to corneocytes of healthy and atopic dogs: effect of pyoderma, pruritus score, treatment and gender. *Vet Dermatol* 2005; 16: 385-91.

Stander S, Steinhoff M. Pathophysiology of pruritus in atopic dermatitis: an overview. *Exp Dermatol* 2002; 11: 12-24.

Stander S, Steinhoff M, Schmelz M, Weisshaar E, Metze D, Luger T. Neurophysiology of pruritus: cutaneous elicitation of itch. *Arch Dermatol* 2003; 139: 1463-70.

Stehle ME, Hanczaruk M, Schwarz SC, Gobel TW, Mueller RS. Effects of polyunsaturated fatty acids on isolated canine peripheral blood mononuclear cells and cytokine expression (IL-4, IFN-gamma, TGF-beta) in healthy and atopic dogs. *Vet Dermatol* 2010; 21: 112-7.

Stroh A, Werckenthin C, Luis CS, Mueller RS. Influence of a phytosphingosine-containing chlorhexidine shampoo on superficial bacterial counts and bacterial adherence to canine keratinocytes. *Vet Microbiol* 2010; 141: 190-3.

Sur R, Nigam A, Grote D, Liebel F, Southall MD. Avenanthramides, polyphenols from oats, exhibit anti-inflammatory and anti-itch activity. *Arch Dermatol Res* 2008; 300: 569-74.

Torma H, Lindberg M, Berne B. Skin barrier disruption by sodium lauryl sulfate-exposure alters the expressions of involucrin, transglutaminase 1, profilaggrin, and kallikreins during the repair phase in human skin in vivo. *J Invest Dermatol* 2008; 128: 1212-9.

Tretter S, Mueller RS. The influence of topical unsaturated fatty acids and essential oils on normal and atopic dogs. *J Am Anim Hosp Assoc* 2011; 47: 236-40.

Trueb RM. Shampoos: ingredients, efficacy and adverse effects. *J Dtsch Dermatol Ges* 2007; 5: 356-65.

Twycross R, Greaves MW, Handwerker H, Jones EA, Libretto SE, Szepietowski JC, Zyllicz Z. Itch: scratching more than the surface. *QJM* 2003; 96: 7-26.

Van den Bossche H. Biochemical effects of miconazole on fungi. I. Effects on the uptake and or utilization of purines, pyrimidines, nucleosides, amino acids and glucose by *Candida albicans*. *Biochem Pharmacol* 1974; 23: 887-99.

Weisshaar E, Ziethen B, Gollnick H. Can a serotonin type 3 (5-HT₃) receptor antagonist reduce experimentally-induced itch? *Inflamm Res* 1997; 46: 412-6.

Wilkerson MJ, Bagladi-Swanson M, Wheeler DW, Floyd-Hawkins K, Craig C, Lee KW, Dryden M. The immunopathogenesis of flea allergy dermatitis in dogs, an experimental study. *Veterinary Immunology and Immunopathology* 2004; 99: 179-92.

Wiren K, Nohlgard C, Nyberg F, Holm L, Svensson M, Johannesson A, Wallberg P, Berne B, Edlund F, Loden M. Treatment with a barrier-strengthening moisturizing cream delays relapse of atopic dermatitis: a prospective and randomized controlled clinical trial. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2009; 23:

1267-72.

Wittich FW. Spontaneous allergy (atopy) in the lower animal: Seasonal hay fever (fall type) in a dog. *Journal of Allergy* 1941; 12: 247-51.

Wright S. Essential fatty acids and the skin. *Br J Dermatol* 1991; 125: 503-15.

Yosipovitch G, Greaves MW, Schmelz M. Itch. *Lancet* 2003; 361: 690-4.

IX. ANHANG

1. Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

Abbildung 1: Schematische Darstellung einer GC/MS-Analyse mit Ionenfallen-Massenspektrometer S. 29

Abbildung 2: Juckreiz-Werte vor und nach vier Wochen Therapie mit Shampoo oder Placebo S.33

Abbildung 3: CADESI-Werte vor und nach vier Wochen Therapie mit Shampoo oder Placebo S.34

Tabelle 1: Studienteilnehmer S.26

Tabelle 2: Ergebnisse der gaschromatographischen und massenspektrometrischen Untersuchung der Almapharm-Produkte S.32

Tabelle 3: Übersicht über die Entwicklung der Juckreiz- und CADESI-Werte der Teilnehmer S.35

3. Anamnesebogen - Hautpatienten

Name: _____ Besitzer: _____

Rasse: _____ Alter: _____ Geschlecht: _____

Hauptproblem: _____

Falls Juckreiz vorhanden ist, wo tritt dieser auf?

Gesicht Pfoten Achselhöhlen Schwanz Rücken Überall sonstige

Andauernd Sporadisch _____

Welche der nachfolgenden Symptome treten auf?

Wunde Stellen Krusten Schuppen Haarausfall Quaddeln Geruch

Ohrentzündungen Gewichtsabnahme Gewichtszunahme Riesenhunger Erbrechen Durchfall
 Trinkt mehr als üblich keine dieser Symptome

Andere Anzeichen?

Niesen Husten Keuchen Augenausfluss Schwitzen

In welchem Alter begann das Problem? _____ In welcher Jahreszeit? _____

Wann tritt das Problem vermehrt auf? Frühling Sommer Herbst Winter Ganzjährig

Verschlimmert sich das Problem? Ja Nein

Was verschlimmert die Symptome? _____ Was verbessert sie? _____

Andere Erkrankungen und Probleme? _____

Was füttern Sie Ihrem Tier?

Dosenfutter Trockenfutter Frischfleisch Leckerli Tischabfälle Anderes

Haben Sie jemals eine spezielle Diät gefüttert? Ja Nein Wenn ja, welche: _____

Ist Ihr Tier allergisch gegen Futterinhaltsstoffe oder Medikamente? Ja Nein

Wenn ja, welche: _____

Haben Sie noch andere Haustiere?

..... Katzen Hunde Vögel Andere Welche: _____

Hat eines der anderen Tiere ein Hautproblem? Ja Nein Details: _____

Hat eine Person in Ihrem Haushalt Hautprobleme? Ja Nein

Wissen Sie, ob ein anderes Tier dieses Wurfs Hautprobleme hat? Ja Nein

Wo schläft Ihr Tier? _____

Was verwenden Sie zur Flohkontrolle? _____

Wie oft wird Ihr Tier gebadet? Wöchentlich Alle 2 Wochen Monatlich Selten

Baden und Shampooieren hilft verschlimmert hat keinen Einfluss auf das Problem?

In den letzten 8 Wochen benützte Medikamente: Shampoos Spülungen Puder Sprays Cremes Salben Tabletten Injektionen Ohrentropfen Augentropfen

Letzte Tablette gegeben am: ___/___/___ welche? _____ Effekt: _____

Letzte Injektion gegeben am: ___/___/___ welche? _____ Effekt: _____

Weitere Kommentare: _____

4. Bewertungsbogen für Hunde in der Shampoostudie

Tierärztliche Bewertung vor der Therapie oder nach
 1 Woche 2 Wochen 3 Wochen 4 Wochen

Name des Besitzers: Name des Hundes:

Patientennummer: Datum: Tierarzt:

Juckreiztagebuch abgegeben

Verwendete Medikamente:

Prednisolon 5 mg Prednisolon 20 mg 1 Tablette
 ½ Tablette

jeden 2. Tag täglich zweimal täglich

Antihistaminika Typ: Dosis:

Fettsäuren Typ: Dosis:

Antibiotika Typ: Dosis:

Andere Medikamente:

Canine Atopic Dermatitis Extent and Severity Index:

Kommentar:

5. Bewertungsbogen Juckreiz

Name des Besitzers: Name des Hundes:

Patientennummer: Datum: Tierarzt:.....

Besitzerbewertung:

vor der ersten Therapie (bitte bewerten Sie in einer der unten aufgeführten Skalen)

nach: 1. Behandlung 2. Behandlung 3. Behandlung 4. Behandlung
5. Behandlung 6. Behandlung 7. Behandlung 8. Behandlung

Bestimmen Sie den Juckreiz Ihres Hundes auf der folgenden Skala

Abend nach dem Baden 2. Abend danach 3. Abend danach 4. Abend danach

10		10		10		10		<p>Extrem heftiges Kratzen/ fast ununterbrochen, auch im Behandlungszimmer (der Hund muss z.B. durch Halskragen am Kratzen gehindert werden)</p> <p>Heftiges Kratzen/langanhaltende Episoden, Kratzen bei Nacht (wenn beobachtet) und beim Fressen, Spielen, Spazieren gehen oder bei Ablenkung</p> <p>Moderates Kratzen/episodenweise Kratzt bei Nacht (wenn beobachtet), aber nicht beim Fressen, Spielen, Spazieren gehen oder bei Ablenkung</p> <p>Mildes Kratzen/etwas vermehrt Kratzt nicht nachts, beim Fressen, Spielen, Spazieren gehen oder bei Ablenkung</p> <p>Sehr mildes Kratzen/nur gelegentliche Episoden, nur etwas mehr als zu der Zeit bevor die Hautproblematik begonnen hat</p> <p>Normaler Hund- ich glaube nicht, dass das Kratzen ein Problem ist</p>
9		9		9		9		
8		8		8		8		
7		7		7		7		
6		6		6		6		
5		5		5		5		
4		4		4		4		
3		3		3		3		
2		2		2		2		
1		1		1		1		
0		0		0		0		

6. CADESI

SITE \ CLINICAL SIGNS		Erythema	Lichenification	Excoriations	Alopecia	TOTAL
Face	Preauricular					
	Periocular					
	Perilabial					
	Muzzle					
Chin						
Head	Dorsal					
Ear Pinna	Left	Convex				
		Concave				
	Right	Convex				
		Concave				
Neck	Dorsal					
	Ventral					
	Lateral	Left				
		Right				
Axilla	Left					
	Right					
Sternum						
Thorax	Dorsal					
	Lateral	Left				
		Right				
Inguinal	Left					
	Right					
Abdomen						
Lumbar	Dorsal					
Flank	Left					
	Right					
Front Limb	Left	Medial				
		Lateral				
		Antebrachial				
		Carpal Flexure				
	Right	Medial				
		Lateral				
		Antebrachial				
		Carpal Flexure				
Front Foot	Left	Metacarpal Flexure				
		Dorsal Metacarpal				
		Palmar				
		Dorsal Interdigital				
	Right	Metacarpal Flexure				
		Dorsal Metacarpal				
		Palmar				
		Dorsal Interdigital				
Hind Limb	Left	Medial				
		Lateral				
		Stifle Flexure				
		Tarsal Flexure				
	Right	Medial				
		Lateral				
		Stifle Flexure				
		Tarsal Flexure				
Hind Foot	Left	Metatarsal Flexure				
		Dorsal Metatarsal				
		Plantar				
		Dorsal Interdigital				
	Right	Metatarsal Flexure				
		Dorsal Metatarsal				
		Plantar				
		Dorsal Interdigital				
Perianal						
Perigenital						
Tail	Ventral					
	Dorsal					
				TOTAL	Score	(1240)

grade each sign at each location as follows: 0 (none), 1 (mild), 2, 3 (moderate), 4, 5

X. DANKSAGUNG

Meinem Doktorvater, Prof. Dr. Ralf Müller möchte ich sehr herzlich danken für die Überlassung des Themas und die engagierte Betreuung dieser Arbeit. Ich habe von der Zeit in der dermatologischen Abteilung sowohl fachlich als auch persönlich sehr profitiert und möchte mich insbesondere für die stets geduldige Beantwortung all meiner Fragen bedanken.

Danke auch an Frau Prof. Dr. Kathrin Hartmann für die Möglichkeit, diese Arbeit an der Medizinischen Kleintierklinik durchführen zu können.

Der Firma Almapharm und besonders Herrn Dr. Botzenhardt möchte ich für die Bereitstellung der Shampoos sowie die finanzielle Unterstützung dieser Studie danken.

Herrn Prof. Dr. Ammer aus dem Institut für Pharmakologie, Toxikologie und Pharmazie danke ich für die Analyse der Shampoos, sowie der geduldigen Beantwortung all meiner Fragen.

Besonders herzlich möchte ich mich bei meinen Kollegen aus dem Team der Dermatologie für die schöne und lehrreiche Zeit bedanken, vor allem bei Frau Dr. Ana Rostaher und Frau Dr. Cornelia Johansen, die mir viel Wissen auf dem Gebiet der Dermatologie vermittelt haben. Danke auch an meine Mitdoktoranden Michaela Blaskovic und Petra Litzlbauer, sowie Amelie von Voigts-Rhetz, mit denen die klinische Arbeit immer sehr viel Spaß gemacht hat.

Meinen Eltern möchte ich für die liebevolle Begleitung auf meinem Weg bis hierhin danken! Sie haben mich während der Zeit meines Studiums und der Dissertation stets unterstützt und bei auftretenden Problemen immer wieder aufgemuntert.

Bei meinen Großeltern möchte ich mich für ihr Interesse an meiner Arbeit und die großzügige Unterstützung durch Studium und Promotion hindurch bedanken.