

Aus der Medizinischen Kleintierklinik
Lehrstuhl für Innere Medizin der kleinen Haustiere und Heimtiere
der Tierärztlichen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität München
Vorstand: Univ.-Prof. Dr. Katrin Hartmann
Zentrum für Klinische Tiermedizin

Angefertigt unter der Leitung von: Univ.-Prof. Dr. med. vet. Ralf S. Mueller

Auswirkung von lokal applizierten Fettsäuren auf den epidermalen Wasserverlust, Pruritus und klinischen Hautzustand atopischer und gesunder Hunde

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der tiermedizinischen Doktorwürde
der Tierärztlichen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität
München

von
Sandra Tretter
aus Weiden in der Oberpfalz

München 2010

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

Dekan: Univ.-Prof. Dr. Braun

Berichterstatter: Univ.-Prof. Dr. Müller

Korreferent: Priv.-Doz. Dr. Maierl

Tag der Promotion: 13.02.2010

Meiner Familie

INHALTSVERZEICHNIS

I.	EINLEITUNG	1
II.	LITERATURÜBERSICHT	3
1.	Die canine atopische Dermatitis.....	3
1.1.	Bedeutung der Hautkrankheiten in der Tiermedizin.....	3
1.2.	Entwicklung und Prävalenz.....	3
1.3.	Allergene	4
1.4.	Alter bei Atopie	5
1.5.	Geschlechtsprädisposition.....	5
1.6.	Rasseprädisposition.....	6
1.7.	Genetische Komponenten – Erblichkeit.....	6
1.8.	Symptome der caninen atopischen Dermatitis	7
1.9.	Therapie der caninen atopischen Dermatitis	9
1.9.1.	Allgemeines.....	9
1.9.2.	Allergen-spezifische-Immuntherapie	11
1.9.3.	Antihistaminika	12
1.9.4.	Glukokortikoide	13
1.9.4.1.	Lokale Glukokortikoide	13
1.9.4.2.	Systemische Glukokortikoide	14
1.9.5.	Zyklosporin	15
1.9.6.	Topische Medikamente	16
1.9.7.	Andere	16
2.	Fettsäuren	17
2.1.	Nomenklatur der Fettsäuren	17
2.2.	Vorkommen.....	18
2.3.	Übersicht der Fettsäuren.....	18
2.3.1.	Gesättigte Fettsäuren	18
2.3.2.	Ungesättigte Fettsäuren	19
2.3.2.1.	Omega-3-Fettsäuren	20
2.3.2.1.1.	α -Linolensäure.....	21
2.3.2.1.2.	Eicosapentaensäure	21
2.3.2.1.3.	Docosahexaensäure	21
2.3.2.2.	Omega-6-Fettsäuren	22

2.3.2.2.1.	Linolsäure.....	22
2.3.2.2.2.	γ -Linolensäure.....	22
2.3.2.2.3.	Dihomo- γ -Linolensäure	23
2.3.2.2.4.	Arachidonsäure.....	23
2.4.	Biosynthese und Konversion der Fettsäuren.....	24
2.5.	Eicosanoide	25
2.6.	Funktionen der Fettsäuren.....	27
2.6.1.	Allgemeines.....	27
2.6.2.	Pro- und antiinflammatorische Wirkungen.....	27
2.6.3.	Andere Wirkungen der Fettsäuren	28
2.7.	Einsatz von Fettsäuren in der Tiermedizin.....	28
2.7.1.	Anwendung von Fettsäuren bei caniner atopischer Dermatitis.....	28
2.7.2.	Andere Einsatzbereiche für essentielle Fettsäuren.....	32
2.8.	Desaturase Mangel und gestörter Fettsäuren Stoffwechsel.....	33
2.9.	Plasmalipide und Entzündungsmediatoren	34
2.10.	Dermatologische Auswirkungen eines Fettsäurenmangels.....	35
2.11.	Wirkprinzipien der essentiellen Fettsäuren bei Atopie	35
3.	Fettsäuren in der Haut	36
3.1.	Aufbau der Epidermis	36
3.2.	Die Hautbarriere	37
3.3.	Die atopische Haut	38
3.4.	Einfluss von Fettsäuren auf die epidermale Barriere	41
4.	CADESI	42
5.	Juckreizskala	43
6.	Transepidermaler Wasserverlust.....	45
6.1.	Allgemeines.....	45
6.2.	Verschiedene Messmethoden.....	46
6.2.1.	„Open chamber“ Methode.....	46
6.2.2.	„Close chamber“ Methode	48
6.2.3.	Vergleich unterschiedlicher Messmethoden in der Literatur	51
6.3.	Einflussfaktoren auf die Messung.....	52
6.3.1.	Gerätebedingte Einflussfaktoren.....	53
6.3.2.	Individuelle Einflussfaktoren	53
6.3.3.	Umweltbedingte Einflussfaktoren.....	55

6.4.	Transepidermaler Wasserverlust in der Humanmedizin	57
6.5.	Transepidermaler Wasserverlust in der Tiermedizin	58
III.	MATERIAL UND METHODEN	59
1.	Vorversuch: TEWL Messung mittels VapoMeter zur Evaluierung der Reproduzierbarkeit der Messung	59
1.1.	Ort und Zeit	59
1.2.	Versuchstiere	59
1.3.	Versuchsinstrumente	60
1.4.	Räumliche Bedingungen	60
1.5.	Personen	61
1.6.	Vorbereitung der Messstellen.....	61
1.7.	Experimentelles Vorgehen	61
1.8.	Statistik.....	62
2.	Hauptversuch: Auswirkungen eines topischen Fettsäurenpräparates auf Klinik, Pruritus und den transepidermalen Wasserverlust gesunder und atopischer Hunde.....	63
2.1.	Patienten	63
2.2.	Intervention	64
2.3.	Präparat.....	65
2.4.	Besuche	66
2.4.1.	Allgemeines.....	66
2.4.2.	Juckreiz.....	66
2.4.3.	CADESI	66
2.4.4.	Transepidermaler Wasserverlust	67
2.5.	Statistik.....	68
IV.	ERGEBNISSE	69
1.	Ergebnisse des Vorversuches	69
1.1.	Allgemeines.....	69
1.2.	Ergebnisse der FBI.....	69
1.3.	Ergebnisse der Beagle	70
2.	Ergebnisse der Fettsäuren Studie	71
2.1.	Allgemeines.....	71
2.2.	Transepidermaler Wasserverlust	72

2.3.	CADESI	73
2.3.1.	Allgemeines.....	73
2.3.2.	Atopiker: Spray Gruppe	73
2.3.3.	Atopiker: Spot-on Gruppe.....	74
2.3.4.	Gesunde: Spot-on Gruppe	75
2.4.	Juckreiz.....	76
2.4.1.	Allgemeines.....	76
2.4.2.	Atopiker: Spray Gruppe	76
2.4.3.	Atopiker: Spot-on Gruppe.....	77
2.4.4.	Gesunde: Spot-on Gruppe	78
V.	DISKUSSION	79
1.	Diskussion der Ergebnisse des Vorversuches	79
2.	Diskussion der Ergebnisse der Fettsäuren Studie	83
VI.	ZUSAMMENFASSUNG	95
VII.	SUMMARY.....	97
VIII.	LITERATURVERZEICHNIS	99
IX.	ANHANG	127
1.	Tabellenverzeichnis.....	127
2.	Abbildungsverzeichnis	128
3.	Besitzereinverständniserklärung	129
4.	Besitzerfragebogen.....	130
5.	Juckreizskala	132
6.	CADESI	133
X.	DANKSAGUNG	135

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

AA	Arachidonsäure (engl. Arachidonic acid)	Abb.	Abbildung
ACVD	American College of Veterinary Dermatology	AD	atopische Dermatitis
ALA	Alpha-Linolensäure (engl. Alpha-Linolenic acid)	ASIT	Allergen-spezifische- Immuntherapie
bzw.	beziehungsweise	C-	Kohlenstoff
ca.	circa	CAD	canine atopische Dermatitis
CADESI	canine atopic dermatitis extent and severity index	cm	Centimeter
d. h.	das heißt	DGLA	Dihomo-gamma-Linolensäure (engl. Dihomo-gamma-linolenic acid)
DHA	Docosahexaensäure (engl. Docosahexaenoic acid)	Dr. med. vet.	Doktor der Veterinärmedizin
EFA	essentielle Fettsäuren (engl. Essential fatty acids)	EPA	Eicosapentaensäure (engl. Eicosapentaenoic acid)
FS	Fettsäuren	g	Gramm
GLA	Gamma-Linolensäure (engl. Gamma-Linolenic acid)	h	Stunde (lat. hora)
IFN	Interferon	Ig	Immunglobulin
IKT	Intrakutantest	IL	Interleukin
LA	Linolsäure (engl. Linoleic acid)	LT	Leukotrien
m	Meter	n-3-FS	omega-3-Fettsäuren
n-6-FS	omega-6-Fettsäuren	n-9-FS	omega-9-Fettsäuren
PG	Prostaglandin	PUFAs	mehrfach ungesättigte Fettsäuren (engl. Polyunsaturated fatty acids)
SD	Standardabweichung (engl. Standard deviation)	SLS	Sodium-Lauryl-Sulfat
Tab	Tabelle	TEWL	Transepidermaler Wasserverlust (engl. Transepidermal waterloss)
TX	Thromboxan	u. a.	unter anderem
u. v. a.	und viele andere	USA	United States of America
v. a.	vor allem	z. B.	zum Beispiel

I. EINLEITUNG

Die Bedeutung allergischer Erkrankungen nimmt sowohl in der Humanmedizin als auch in der Tiermedizin stark zu. Besonderes Augenmerk wird beim Hund auf das klinische Bild der häufig auftretenden und immer noch mangelhaft therapierbaren atopischen Dermatitis gerichtet. Dabei handelt es sich um eine auf einer genetischen Prädisposition basierenden Hauterkrankung (SCOTT & PARADIS, 1990; HILLIER & GRIFFIN, 2001; SCOTT et al., 2001), bei welcher die Tiere eine Hypersensibilität gegen bestimmte, für gesunde Tiere harmlose Allergene der Umwelt besitzen (HALLIWELL & DEBOER, 2001). Betroffene Tiere entwickeln nach Kontakt mit diesen Allergenen eine klassische, entzündliche, dermatologische Symptomatik (HALLIWELL, 1971; SARIDOMICHELAKIS et al., 1999).

Derzeit gilt die Allergen-spezifische-Immuntherapie als einzige spezifische Behandlungsmethode und wird seit einigen Jahrzehnten auch in der Tiermedizin erfolgreich eingesetzt (NESBITT, 1978; NUTTALL et al., 1998; GRIFFIN & HILLIER, 2001). Individuell verschieden können eine vollständige Remission, eine unterschiedlich starke Besserung oder überhaupt kein Nutzen durch diese Therapieform erreicht werden. Daneben werden routinemäßig diverse symptomatische Medikationen zur Behandlung bzw. unterstützend eingesetzt (OLIVRY & MUELLER, 2003). Neben nebenwirkungsreicheren Arzneimitteln, wie z. B. Glukokortikoiden oder Zyklosporin, sind vergleichsweise harmlose Mittel, wie Antihistaminika, essentielle Fettsäuren und lokale Therapien von steigendem Interesse (AALTO-KORTE, 1995; PATERSON, 1995; HOARE et al., 2000; DEBOER & GRIFFIN, 2001; OLIVRY et al., 2001a; MUELLER et al., 2004).

Inzwischen weiß man, dass sowohl Menschen als auch Hunde, welche unter atopischer Dermatitis leiden, Veränderungen in der Zusammensetzung und Struktur der Lipide im Stratum corneum aufweisen (HOU et al., 1991; INMAN et al., 2001; PIEKUTOWSKA et al., 2008; SUGARMAN, 2008). Diese interkornealen Lipide sind maßgeblich am Aufbau einer intakten epidermalen Barriere und der Regulierung des Wasserverlustes durch die Haut nach außen beteiligt. Häufig zeigt sich daher in atopischer Haut ein erhöhter transepidermaler

Wasserverlust (WERNER & LINDBERG, 1985; TUPKER et al., 1990; FARTASCH & DIEPGEN, 1992; TAGAMI et al., 2002; TOMITA et al., 2005; HIGHTOWER et al., 2008; SHIMADA et al., 2008b).

Durch die orale und lokale Fettsäuren Supplementierung konnten in früheren Untersuchungen eine erfolgreiche Wiederherstellung der Barrierefunktion und eine Verbesserung des klinischen Zustandes erreicht werden (BOND & LLOYD, 1992; MUELLER et al., 2004; BENSIGNOR et al., 2008; PIEKUTOWSKA et al., 2008). Die reparierte Hautbarriere spiegelte sich dabei auch in einer Senkung des transepidermalen Wasserverlustes wider (HARTOP & PROTTEY, 1976; AALTO-KORTE, 1995; LODEN et al., 1999; ROGIERS, 2001). Daneben sind die antiinflammatorischen und immunmodulierenden Auswirkungen der essentiellen Fettsäuren in der Behandlung der atopischen Dermatitis von großem Nutzen und können zu einer Reduktion der entzündlichen Symptome und des Juckreizes beitragen (CALDER, 2001; OLIVRY et al., 2001a; GIL, 2002).

Ziel dieser Arbeit war es, die klinischen Auswirkungen von lokal applizierten Fettsäuren auf den Hautzustand und den Juckreiz allergischer Hunde zu untersuchen. Daneben sollte eine mögliche Senkung des Wasserverlustes nach der Behandlung ermittelt werden. In einem Vorversuch wurde außerdem das im Hauptversuch eingesetzte Gerät evaluiert und die Zuverlässigkeit und Reproduzierbarkeit der Messung des Wasserverlustes durch die Haut beurteilt.

II. LITERATURÜBERSICHT

1. Die canine atopische Dermatitis

1.1. Bedeutung der Hautkrankheiten in der Tiermedizin

Tagtäglich werden Kleintierpraxen wegen dermatologischer Probleme bei Tieren aufgesucht. Laut einer Studie aus Montreal wurden insgesamt 18,8 % aller Hunde und Katzen im Laufe eines Jahres auf Grund von Hautproblemen vorgestellt. Die häufigsten Krankheiten der Hunde waren dabei bakterielle Infektionen (25,3 %), allergische Dermatitis (23,3 %), Endokrinopathien wie Hyperadrenokortizismus und Hypothyreose (8,3 %), Neoplasien (7 %), Ektoparasiten (6,1 %) und immunmedierte Hautkrankheiten (4,8 %) (SCOTT & PARADIS, 1990). Unter den Allergien macht die atopische Dermatitis (AD) den größten Anteil aus (SCOTT & PARADIS, 1990). Dermatologische Probleme treten unabhängig von Alter und Geschlecht auf (SCOTT & PARADIS, 1990). Beim Hund ist die AD das am Häufigsten gesehene klinische Bild einer Allergie. Andere, seltene Erscheinungsbilder sind atopische Rhinitis, atopische Konjunktivitis und atopisches Asthma (OLIVRY et al., 2001b).

1.2. Entwicklung und Prävalenz

Die canine atopische Dermatitis (CAD) ist eine oft gesehene Krankheit (SCOTT & PARADIS, 1990; HILLIER & GRIFFIN, 2001; OLIVRY et al., 2001b). Über ihre Häufigkeit findet man in der Literatur verschiedene Angaben. Erste Quellen berichten von einem Auftreten der CAD bei 3,3 % (HALLIWELL, 1971), 15 % (CHAMBERLAIN, 1974), 30 % (NESBITT, 1978) und 12,7 % (SCOTT & PARADIS, 1990) der Hundepopulation. Spätere Literaturangaben nennen 10 % und weniger (SCOTT et al., 2001). Nach der Flohbissallergie ist CAD die häufigste Ursache für Juckreiz beim Hund (SCOTT & PARADIS, 1990; SCOTT et al., 2001). Andere Autoren gehen sogar davon aus, dass sie noch häufiger als die Flohbissallergie auftritt (SCOTT & PARADIS, 1990; SARIDOMICHELAKIS et al., 1999).

Ebenso wie beim Menschen, beobachtet man auch bei Tieren eine ständige Zunahme von Allergien. Die Ursachen dafür sind vermutlich ähnlich denen des Menschen: weniger Infektionen im Welpenalter (z. B. mit Würmern), verstärkter Einsatz von Impfungen und anderen protektiven Arzneimitteln (z. B. Antibiotika) und eine Veränderung der Ernährung. Zusätzlich führt die Zucht mit immer mehr reinrassigen Hunden in unserer Gesellschaft zum verstärkten Auftreten der CAD, da diese Krankheit auch eine genetische Komponente beinhaltet (SCOTT & PARADIS, 1990; SOUSA & MARSELLA, 2001).

Bei etwa 3 – 15 % der Hunde in der dermatologischen Praxis wird eine AD diagnostiziert (HALLIWELL, 1971; CHAMBERLAIN, 1974). In einer groß angelegten Studie in den USA wurde im Patientenpool der teilnehmenden Privatpraxen bei 3,1 % der Hunde eine allergisch bedingte Dermatitis festgestellt (LUND et al., 1999). Im Allgemeinen kann man sagen, dass sich das Vorkommen der CAD nur schwer in Zahlen erfassen lässt. Je nach Region, untersuchender Praxis (Kleintier-, Großtier- oder Gemischtpraxis, Überweisungspraxis oder Universität) und den jeweiligen Einschluss- und Diagnosekriterien werden andere Zahlen ermittelt (HILLIER & GRIFFIN, 2001).

1.3. Allergene

Vielen verschiedenen Allergenen wird eine mögliche Rolle in der Pathogenese der CAD zugeschrieben. Einige Beispiele sind diverse Milbenantigene, Pollen von Gräsern, Bäumen und Unkräutern, Schimmelpilzsporen, epidermale und Insektenantigene u. v. a. (HALLIWELL, 1971; CHAMBERLAIN, 1978; MUELLER et al., 2000; HILL & DEBOER, 2001). Meist sind mehrere Allergene beteiligt und häufig liegen regionale Unterschiede vor (WILLEMSE & VAN DEN BROM, 1983; STURE et al., 1995). Trotz vieler Untersuchungen ist es auf Grund der unterschiedlichen Testverfahren, nicht standardisierter Allergenlösungen und falsch positiver sowie falsch negativer Ergebnisse schwierig, eine Häufigkeitsquote für die einzelnen Allergene zu erstellen (NESBITT, 1978; WILLEMSE & VAN DEN BROM, 1983; CODNER & TINKER, 1995; SARIDOMICHELAKIS et al., 1999).

Auf zwei möglichen Wegen können Allergene aus der Luft letztendlich zu kutanen Veränderungen führen (OLIVRY & HILL, 2001a):

1. Respiratorische Allergeninhalation und Transport in die Haut über das Blut
2. Direktes Eindringen über die Haut und Kontakt zu den antigenpräsentierenden Zellen der Epidermis.

Über den zweiten Weg können die Allergene besonders in nicht behaarten Arealen in den Organismus gelangen (MARSELLA et al., 2005). Diese sind auch die Prädilektionsstellen der CAD (GRIFFIN & DEBOER, 2001). Durch einige histologische Untersuchungen der vergangenen Zeit wird der epidermale Weg durch das Stratum corneum inzwischen als der Bedeutendere angesehen (OLIVRY & HILL, 2001a). Nach dem Eintritt der Allergene und ihrer Bindung an mastzellegebundene Ig E führen sie zu deren Degranulation (OLIVRY & HILL, 2001a). Durch die Reaktionen mit den kutanen Immunzellen kommt es dann in mehreren Schritten letztendlich zur Entzündung der Haut (HILL et al., 2001; MARSELLA & OLIVRY, 2001a). Allerdings kann auch die Inhalation der Allergene zu Hautsymptomen führen (MARSELLA et al., 2006).

1.4. Alter bei Atopie

Beim Auftreten erster klinischer Symptome sind die betroffenen Hunde meist zwischen sechs Monaten (SARIDOMICHELAKIS et al., 1999) bzw. einem Jahr (HALLIWELL, 1971) und drei Jahren alt. Es wurde jedoch auch über neu aufgetretene Fälle zwischen einem Alter von zwei Monaten und acht Jahren berichtet. Als Durchschnittsalter einer beginnenden AD wurden zweieinhalb Jahre angegeben (SARIDOMICHELAKIS et al., 1999).

1.5. Geschlechtsprädisposition

Bezüglich einer möglichen Geschlechtsprädisposition bei CAD gibt es verschiedene Ansichten. Manche Autoren sehen eine Häufung männlicher Tiere (NESBITT, 1978), andere gehen von mehr weiblichen Tieren aus (HALLIWELL, 1971). Die Mehrzahl klinischer Studien kommt jedoch zu dem Schluss, dass bei

CAD keine Geschlechtsprädisposition erkennbar ist (WILLEMSE & VAN DEN BROM, 1983; SCOTT & PARADIS, 1990; SARIDOMICHELAKIS et al., 1999).

1.6. Rasseprädisposition

Es konnte eine Rasseprädisposition bei den Rassen Golden Retriever und Boxer festgestellt werden (SCOTT & PARADIS, 1990). Andere Untersuchungen fanden eine Häufung beim Yorkshire Terrier, Shar-pei und Cockerspaniel (SARIDOMICHELAKIS et al., 1999) bzw. bei Terriern (HALLIWELL, 1971). 2001 veröffentlichte das ACVD (American College of Veterinary Dermatology) nach Prüfung mehrerer Studien eine Liste der gefährdeten Rassen. Folgende Hunderassen sind nach deren Auswertung allergiegefährdet: Beauceron, Boston Terrier, Boxer, Cairn Terrier, chinesischer Shar-pei, Cocker Spaniel, Dalmatiner, Englische Bulldogge, Englischer Setter, Foxterrier, Irischer Setter, Labrador Retriever, Lhasa Apso, Miniatureschnautzer, Mops, Pyrenäen-Schäferhund, Scottish Terrier, Sealyham Terrier, Setter, West Highland White Terrier und Yorkshire Terrier (GRIFFIN & DEBOER, 2001). Rasseprädispositionen können allerdings auch lokal variieren (JAEGER et al., 2006).

1.7. Genetische Komponenten – Erbllichkeit

Auch nach vielen klinischen und *in vitro* Studien bleibt der Einfluss der Gene auf eine Allergieentstehung bei Mensch und Hund schwer fassbar. Bis heute wurde kein absolutes „Indikatorgen“ gefunden, das es ermöglicht, die Wahrscheinlichkeit vorauszusagen, später an Atopie zu erkranken. Jedoch haben Untersuchungen die vermehrte oder verminderte Expression bestimmter Gene bei Allergikern gezeigt (HARA et al., 2000; NUTTALL et al., 2001). Insbesondere die Tatsache, dass CAD innerhalb bestimmter Rassen gehäuft vorkommt, lässt seit jeher eine erbliche Komponente der Krankheit vermuten (HALLIWELL, 1971; CHAMBERLAIN, 1978; SCOTT & PARADIS, 1990; SARIDOMICHELAKIS et al., 1999). Bei einem Zuchtversuch entwickelten nur 13 von 72 Nachkommen atopischer Hunde ebenfalls eine AD. Es bestand kein Unterschied im Ig E-Spiegel zwischen den gesunden und den kranken Nachkommen (SCHWARTZMAN, 1984). Es wurde daher die Theorie aufgestellt, dass lediglich eine Veranlagung für die Entwicklung hoher Ig E-Gehalte vererbt wird, diese jedoch nicht zwangsläufig

zur Entwicklung einer klinischen AD führt (DE WECK et al., 1997). Da ein hoher Ig E-Spiegel und ein positiver Intrakutantest (IKT) nicht immer mit den klinischen Symptomen korrelieren (SCHWARTZMAN et al., 1983), sind vermutlich weitere Einflüsse für die Manifestation einer Allergie notwendig. Um eine hohe Ig E-Antwort auszulösen bedarf es bestimmter Umweltbedingungen, wie z. B. einem frühen und wiederholten Allergenkontakt. Es sind also nicht allein die Gene, sondern vielmehr ein Zusammenspiel aus genetischer Veranlagung und Umweltfaktoren für das Entstehen der Atopie verantwortlich (DE WECK et al., 1997). Noch immer sind viele Fragen bezüglich der Erbllichkeit der CAD ungeklärt (SOUSA & MARSELLA, 2001).

1.8. Symptome der caninen atopischen Dermatitis

Individuell verschieden kommen saisonale und asaisonale Formen der CAD vor. In vielen Fällen zeigen die Tiere ganzjährig Symptome, welche sich dann meist zu bestimmten Jahreszeiten verschlechtern (CHAMBERLAIN, 1978). Für die mögliche Saisonalität sind die jeweils auslösenden Allergene verantwortlich. In einigen Untersuchungen wurden gehäuft asaisonale Symptome (NESBITT, 1978; SARIDOMICHELAKIS et al., 1999), in anderen Studien dagegen häufiger saisonale Beschwerden (HALLIWELL, 1971) beobachtet. Oft wird eine zuerst saisonale Symptomatik im Laufe der Jahre asaisonal (HALLIWELL, 1971; CHAMBERLAIN, 1978).

Lange Zeit galt Juckreiz als Hauptsymptom einer CAD. Prädilektionsstellen sind insbesondere Gesicht (v. a. perioral und periokulär), Ohren (v. a. die Innenfläche der Ohrmuscheln), Pfoten, Extremitäten, Achseln und Abdomen (HALLIWELL, 1971; GRIFFIN & DEBOER, 2001). Die Pfoten scheinen überaus häufig betroffen zu sein (SARIDOMICHELAKIS et al., 1999). Es können einzelne oder mehrere Stellen in unterschiedlichen Kombinationen betroffen sein oder auch genereller Juckreiz auftreten (SCOTT et al., 2001). Eine Diagnose – rein über das Symptom Juckreiz – ist allerdings keinesfalls akzeptabel, da auch viele andere Hauterkrankungen wie Parasitenbefall und andere Allergien Juckreiz hervorrufen können (DEBOER & HILLIER, 2001).

Wenn primäre Läsionen vorliegen, dann in der Regel in Form einer Hautrötung oder Schwellung (CHAMBERLAIN, 1974, 1978). Bei Hunden, die im frühen

Stadium der Krankheit vorgestellt werden, kann es sein, dass nur Juckreiz, aber noch keine Läsionen vorliegen (HALLIWELL, 1971). Durch das ständige Kratzen und Lecken der Tiere und die fortschreitende Entzündung werden im Verlauf der Erkrankung mehr und mehr Mikrotraumata an der Haut, sowie Sekundärinfektionen mit Bakterien oder Hefen, verursacht. Dadurch kommen sekundäre Läsionen wie Hyperpigmentierung, Schuppen, Krusten, Kollaretten, Lichenifikation und Alopezie zustande (HALLIWELL, 1971; CHAMBERLAIN, 1978; SARIDOMICHELAKIS et al., 1999; SCOTT et al., 2001). Auch Leckverfärbungen der juckenden Areale durch bestimmte Enzyme im Speichel können vorkommen. Anders als beim Menschen werden nicht hautassoziierte Symptome wie Rhinitis, Niesen, gastrointestinale Beschwerden oder Konjunktivitis eher selten beobachtet (GRIFFIN, 1991).

Da die Abwehr gegen Mikroorganismen bei CAD beeinträchtigt ist, liegen häufig begleitende Otitiden und Infektionen mit Bakterien oder Pilzen vor (SARIDOMICHELAKIS et al., 1999; SCOTT et al., 2001). Über 90 % der atopischen Menschen sind, zu 76 % auch in klinisch unauffälligen Hautarealen, chronisch mit *Staphylokokkus aureus* infiziert. Demgegenüber haben nur 5 % der Menschen mit gesunder Haut eine solche Infektion (LEYDEN et al., 1974; ALY et al., 1977; DEBOER & MARSELLA, 2001). Auch beim Hund wird das klinische Bild sehr oft durch Sekundärinfektionen mit Bakterien oder Hefen verschlimmert (DEBOER & MARSELLA, 2001; SCOTT et al., 2001). Für die Anfälligkeit bakterieller Infektionen wird u. a. ein Mangel an Sphingosin, einem natürlichen Stoff mit antimikrobieller Wirkung, verantwortlich gemacht. Dieser Mangel wiederum ist das Ergebnis einer verringerten Aktivität des produzierenden Enzyms und seiner Ausgangsprodukte bei Atopikern (ARIKAWA et al., 2002). Auch den epidermalen Lipiden, besonders den Glykosphingolipiden und den Phospholipiden, werden antimikrobielle Wirkungen nachgesagt. So wurde z. B. auf der Haut von Mäusen, welche einen Mangel an essentiellen Fettsäuren (EFAs) aufwiesen, ein höherer Gehalt an Bakterien, verglichen mit Kontrolltieren, festgestellt (BIBEL et al., 1989). Auch andere antimikrobielle Stoffe scheinen bei atopischer Haut verringert zu sein und machen diese anfällig für Infektionen (SUGARMAN, 2008).

1.9. Therapie der caninen atopischen Dermatitis

1.9.1. Allgemeines

Vielleicht auch begründet in der Tatsache, dass die Pathogenese von Allergien noch nicht vollständig verstanden wird, gibt es bis heute keine ausreichenden Erfolge bei der Suche nach einer dauerhaft wirksamen und nebenwirkungsarmen Therapiemöglichkeit. Sowohl beim Menschen, als auch beim Tier, kann die erfolgreiche Behandlung einer Atopie meist nur durch eine multidimensionale Herangehensweise erfolgen. Verschlimmernde Komponenten müssen eliminiert, die Hautbarriere verbessert, sowie Entzündungen und begleitende Infektionen behandelt werden (HOARE et al., 2000; SCOTT et al., 2001; SUGARMAN, 2008).

Generell existieren drei mögliche Wege, um gegen eine Allergie vorzugehen (OLIVRY & MUELLER, 2003):

- Meidung des Allergenkontaktes
- Symptomatische, medikamentöse Therapie
- Allergen-spezifische-Immuntherapie

In vielen Fällen führt nur die Kombination aus antibakterieller und antientzündlicher Behandlung, veränderter Lebensweise und Immuntherapie zum Erfolg (OLIVRY & SOUSA, 2001b; OLIVRY & MUELLER, 2003). Nebenbei müssen mögliche andere juckreizverursachende Allergien, wie die Futtermittel- und Flohspeichelallergie, durch spezielle Diäten und strikte Ektoparasitenbehandlung kontrolliert werden.

Durch Umstellung der Lebensgewohnheiten, Kontaktvermeidung mit den auslösenden Allergenen – bestenfalls deren vollständige Eliminierung – kann oftmals schon eine klinische Verbesserung erreicht werden (BEVIER, 1990). Dies ist je nach verursachendem Allergen mehr oder weniger gut umsetzbar. Bei ubiquitären Allergenen, wie z. B. Pollen und Schimmelsporen, ist der Kontakt unvermeidlich. Daher kann in den meisten Fällen lediglich durch verstärkte Hygiene, z. B. Baden der Hunde nach einem Spaziergang, eine Verminderung der klinischen Symptomatik erreicht werden (BEVIER, 1990; OLIVRY & SOUSA,

2001a). Bei einer Allergie gegen Hausstaubmilben ist es ratsam, die Allergendichte durch hygienische Maßnahmen, wie z. B. spezielle Bezüge aus engmaschigen, luftdurchlässigen Materialien, zu verringern (VAUGHAN et al., 1999).

Die meisten derzeitigen Therapieformen heilen nicht die Krankheit „Allergie“, sondern beschränken sich auf eine Linderung ihrer Symptome. Einzige Ausnahme stellt die sogenannte „Allergen-spezifische-Immuntherapie“ dar. Besonders in Fällen, in denen medikamentöse Therapieversuche nicht anschlagen und der Kontakt zu den verursachenden Allergenen unvermeidbar ist, ist sie angezeigt (BEVIER, 1990). Juckreizlindernde Therapeutika, antibakterielle und entzündungshemmende Medikamente können jedoch die Lebensqualität der Patienten deutlich verbessern (MARSELLA & OLIVRY, 2001b). Bei der Suche nach einer geeigneten antiinflammatorischen Medikation muss nach einer Kombination mit größtem therapeutischem Effekt, möglichst harmlosen Nebenwirkungen und geringen Kosten gesucht werden.

Es kommen Arzneimittel, welche die Degranulation der Mastzellen verhindern (z. B. Zyklosporin A), solche, die den vasoaktiven und juckreizauslösenden Effekt von Histamin blockieren (z. B. Antihistaminika) und Stoffe, die in die Aktivierung des Immunsystems eingreifen (z. B. Misoprostol, Pentoxifyllin, Glukokortikoide, Zyklosporin A) zum Einsatz. Neben einer Behandlung von Juckreiz und Entzündung müssen auch die häufig vorliegenden Sekundärinfektionen lokal oder systemisch therapiert werden (DEBOER & MARSELLA, 2001). Durch Mikroorganismen und deren Toxine kann die Aktivierung der Entzündungszellen und die Schädigung der Haut weiter vorangetrieben werden. Infolgedessen ist eine Infektionskontrolle unabdingbar (DEBOER & MARSELLA, 2001; SCOTT et al., 2001).

Da Nebenwirkungen bei der Anwendung von oralen Glukokortikoiden (GK) oder Zyklosporin vergleichsweise häufig gesehen werden, erlangen nebenwirkungsärmere Behandlungsmöglichkeiten, wie Antihistaminika (AH) und Fettsäuren (FS) in letzter Zeit zunehmende Bedeutung (PATERSON, 1995; HOARE et al., 2000; NUTTALL et al., 2001; OLIVRY & SOUSA, 2001a; OLIVRY & MUELLER, 2003; MUELLER et al., 2004; MUELLER et al., 2005a).

Den therapeutischen Erfolg einer Behandlungsmethode zu evaluieren ist oft schwierig. Neben den individuellen Abweichungen kommen bei dieser Krankheit die saisonalen und alltäglichen Schwankungen der einzelnen Patienten erschwerend hinzu (PATERSON, 1995).

1.9.2. Allergen-spezifische-Immuntherapie

Von der „International Task Force for Canine Atopic Dermatitis“ wird für diese Therapieform inzwischen der Begriff „Allergen-spezifische-Immuntherapie“ (ASIT) für am Geeignetesten erachtet. Gängig sind aber auch Namen wie Desensibilisierung oder Hyposensibilisierung (GRIFFIN & HILLIER, 2001). Sie ist die einzige spezifische Behandlung einer Atopie und hat das Potenzial, in vielen Fällen zu einer dauerhaften Heilung zu führen. Wie der Name schon sagt, werden die Patienten bei einer erfolgreichen Desensibilisierung „un-sensibler“ gegen die Allergene. Erste Berichte über diese Form der Therapie beim Menschen stammen aus dem Jahr 1911 von den Autoren NOON und FREEMAN, beim Hund aus dem Jahr 1941 (GRIFFIN & HILLIER, 2001).

Nach Ermittlung der verursachenden Allergene mit Hilfe eines IKT oder Serumtestes, wird eine für das Individuum spezifische Desensibilisierungslösung angefertigt und dann nach einem bestimmten Schema verabreicht. Nach einer ersten Initialphase in ansteigenden Dosen, wird über einen längeren Zeitraum die Erhaltungsdosis verabreicht. Neben der normalen Applikationsform, der subkutanen Injektion, wurden inzwischen auch Versuche mit oraler Applikation unternommen (GRIFFIN & HILLIER, 2001). Über die möglichen Erfolgsraten der ASIT gibt es verschiedene Angaben, und je nach Autor hängt der Erfolg von verschiedenen Parametern, wie z. B. dem Alter des Patienten bei Therapiebeginn (NESBITT, 1978), Dauer der Erkrankung bis zum Therapiebeginn (NUTTALL et al., 1998), Art und Anzahl der Allergene und Stärke der positiven Reaktionen im IKT ab (GRIFFIN & HILLIER, 2001). Viele Studien fanden jedoch keinen Zusammenhang zwischen diesen Parametern und der Wirksamkeit der ASIT (LOEWENSTEIN & MUELLER, 2009).

Es liegen Berichte über gute Erfolge dieser Therapieform vor (NESBITT, 1978; NUTTALL et al., 1998), jedoch reagieren nicht alle Patienten gleich gut oder gleich schnell auf die Therapie und bei manchen Tieren ist auch nach langer Zeit

keine Besserung feststellbar. Bei 50 – 100 % der Hunde ist eine Verbesserung der klinischen Symptomatik um 50 % und mehr nach etwa vier Monaten zu erwarten (WILLEMSE et al., 1984; NUTTALL et al., 1998; SCHNABL et al., 2006). Eine Studie zeigte bei 15,4 % der teilnehmenden Hunde eine exzellente Besserung, bei 69,2 % eine Verbesserung und bei 15,4 % keine Veränderung durch ASIT (SCHNABL et al., 2006). In einer anderen, doppelgeblindeten Untersuchung wurde bei insgesamt 59 % der Hunde (16/27) eine Verbesserung des klinischen Zustandes von über 50 % verzeichnet (WILLEMSE et al., 1984).

Mögliche, beschriebene Nebenwirkungen sind lokale Reaktionen und Schmerzen an der Applikationsstelle sowie systemische Nebenwirkungen wie Schwäche, Unruhe, Hyperaktivität, gastrointestinale Störungen, generalisierter Juckreiz und Urtikaria (WILLEMSE & VAN DEN BROM, 1983). Als seltene, aber tödliche Nebenwirkungen kann ein anaphylaktischer Schock auftreten.

1.9.3. Antihistaminika

Die verschiedenen Generationen von AH werden Dank ihrer geringen Nebenwirkungen gerne zur Therapie der CAD verwendet (OLIVRY & MUELLER, 2003). Ihrem relativ erfolgreichen Einsatz in der Humanmedizin stehen stark differierende Erfolgsangaben in der Tiermedizin gegenüber (OLIVRY & MUELLER, 2003). Beim Hund existieren Wirksamkeitsangaben zwischen 0 und 75 % (DEBOER & GRIFFIN, 2001).

Da die einzelnen AH je nach Tier unterschiedlich gute Wirksamkeit zeigen, sollten verschiedene Wirkstoffe ausprobiert werden. Eine Besserung ist meist nach sieben bis 14 Tagen erkennbar (BEVIER, 1990). In einer Studie zeigte der Einsatz von Hydroxyzin und Chlorpheniramin eine bessere Effektivität als die Stoffe Clemastin und Cyproheptadin. Insgesamt wurde bei 60 % der Hunde eine Besserung erreicht (PATERSON, 1995). In einer anderen Untersuchung profitierten 21 von 72 Hunden von einer Gabe von Clemastin (MILLER et al., 1993). Neben der Reduzierung des Juckreizes wurde auch eine Verbesserung der Schuppenbildung, der Rötung und des gesamten Hautzustandes ermittelt (MILLER et al., 1993; PATERSON, 1995).

Man stellte eine synergistische Wirkung von AH und FS fest, da es, trotz der weiteren Gabe der AH nach dem Absetzen der FS Supplementierung zu einer

Verschlechterung von Juckreiz, Schuppenbildung und Rötung kam (PATERSON, 1995). Es wird eine Wirkung der AH sowohl an H1-Rezeptoren, als auch an den Nozirezeptoren in der Haut vermutet. EFAs verändern die Sensitivität dieser Rezeptoren, indem sie die Produktion antiinflammatorischer Eicosanoide fördern. Durch eine mögliche Beeinflussung der Reizschwelle dieser Rezeptoren können EFAs die AH Wirkung unterstützen (PATERSON, 1995). Bei Hunden, welche auf eine Substanz alleinig keine Besserung gezeigt hatten, wurde durch die Kombination der AH mit EFAs eine Juckreizlinderung erreicht (SCOTT & MILLER, 1990). Andere Untersuchungen fanden wiederum keine Wirksamkeit bzw. nur eine leichte Verbesserung durch die Gabe von AH (DEBOER et al., 1992; SCOTT et al., 1992a; SCOTT et al., 1994). Bis heute ist der wirkliche therapeutische Effekt der AH schwer einschätzbar (DEBOER & GRIFFIN, 2001).

Nebenwirkungen bei dieser Therapie sind zumeist selten und mild (SCOTT & MILLER, 1990; MILLER et al., 1993; DEBOER & GRIFFIN, 2001). Am Häufigsten wird eine leichte, nach wenigen Tagen verschwindende Sedation gesehen. Selten sind Lethargie (SCOTT et al., 1994), anticholinerge Effekte wie Mundtrockenheit, Obstipation, Polyphagie (SCOTT et al., 1992a; SCOTT et al., 1994), verstärkter Juckreiz (SCOTT et al., 1994), Ataxien oder Zittern beschrieben. Bei den Stoffen Terfenadin und Astemizol kann es in seltenen Fällen zu fatalen und schwerwiegenden Herzrhythmusstörungen kommen (OTTO & GREENTREE, 1994; SUGIYAMA et al., 1997).

1.9.4. Glukokortikoide

GK sind die am häufigsten angewandten Medikamente bei der Behandlung der CAD (BEVIER, 1990; OLIVRY & SOUSA, 2001b; OLIVRY & MUELLER, 2003). Durch ihre antiinflammatorischen und immunsuppressiven Effekte besitzen sie ein erhebliches Wirkpotenzial.

1.9.4.1. Lokale Glukokortikoide

RIVIERRE und Mitarbeiter untersuchten im Jahr 2000 die Wirkung eines hydrokortisonhaltigen, topischen Medikamentes. Durch eine Injektion von caninen anti-Ig E-Antikörpern, welche aus Hasen isoliert wurden, erzeugte man

eine Reaktion der Haut. Unter der Anwendung des lokalen GK wurde ein geringerer Durchmesser der entstehenden Quaddel festgestellt. Die Spätphasenreaktion der Entzündung wurde jedoch durch die Anwendung des Medikamentes nicht verändert (RIVIERRE et al., 2000). Ein vor kurzem durchgeführter Versuch zeigte die Wirksamkeit des topischen, 0,0584 %igen Hydrokortison Aceponat Sprays Cortavance® (Virbac SA, Carros, Frankreich). Trotz der Verbesserung von Hautzustand und Juckreiz wurden durch das Medikament keine Veränderungen von Blutparametern oder andere unerwünschte Wirkungen registriert (NUTTALL et al., 2009). Eine andere lokale GK Formulierung erreichte bei 69 % der Hunde eine Verbesserung von über 50 % (DEBOER et al., 2002).

Vor allem GK mit höherer Potenz können auch bei lokaler Anwendung zu Nebenwirkungen wie dünnerer Haut und Depigmentierung führen (KOLBE et al., 2001). Die Stärke der Nebenwirkungen, die histologischen Veränderungen der Haut und die Dauer dieser Auswirkungen hängen stark von der Potenz des GK ab (KIMURA & DOI, 1999). Längere Anwendung führt zu einer Verschlechterung der epidermalen Barrierefunktion und wird durch die Erhöhung des transepidermalen Wasserverlustes (TEWL) sichtbar (KOLBE et al., 2001). Auf eine Schädigung der Hautbarriere durch GK deutet auch hin, dass selbst nach einer kurzen Anwendung mehr Kerneozyten mit einem Tesastreifen von der Epidermis entfernt werden können und ein erhöhter Wasserverlust durch die Haut messbar war (KAO et al., 2003). Systemische Nebenwirkungen, ähnlich denen, die bei systemischer GK Anwendung auftreten, wurden bei 10 % der Hunde, die mit topischem Triamcinolon behandelt wurden, registriert (DEBOER et al., 2002).

1.9.4.2. Systemische Glukokortikoide

Orale Glukokortikoide finden im Rahmen der Behandlung von Atopien häufig Anwendung (BEVIER, 1990; OLIVRY & SOUSA, 2001b; OLIVRY & MUELLER, 2003). Durch ihre entzündungshemmende Wirkung reduzieren sie Juckreiz und Hautläsionen (FERRER et al., 1999). Insbesondere die schwach wirksamen Glukokortikoide sind hierbei gut einsetzbar (OLIVRY & SOUSA, 2001b). Besonders geeignet sind sie bei den Fällen, die nur während kurzer Perioden im Jahr klinische Symptome zeigen (HALLIWELL, 1971). Bezüglich

einer Reduktion der klinischen Symptome werden Erfolgsraten zwischen 57 und 100 %, für die Reduktion des Juckreizes zwischen 33 und 81 % angegeben (OLIVRY & MUELLER, 2003).

Leider ist die Gabe der GK, vor allem, wenn sie über längere Zeit erfolgt, häufig mit unerwünschten Wirkungen verbunden. Daher sollten Art und Dauer der Medikation sorgfältig abgewogen werden (BEVIER, 1990). Systemische Nebenwirkungen wie Polyurie, Polydipsie, Polyphagie, Gewichtszunahme, gastrointestinale Beschwerden, Anfälligkeit für bakterielle Infektionen, Muskel- und Knochenveränderungen, zentralnervöse Symptome und Veränderungen der Blutwerte können auftreten. Auch nachteilige Auswirkungen auf die Haut wie z. B. Calcinosis cutis, vermehrte Infektionsanfälligkeit und ein Dünnerwerden, bis hin zu pergamentpapierartiger Haut, können beobachtet werden (BEVIER, 1990; BEHREND & KEMPPAINEN, 1997; OLIVRY & MUELLER, 2003). OLIVRY und MUELLER stellten dar, dass bei 30 – 80 % der Behandlungen über mindestens eine unerwünschte Wirkung berichtet wurde (OLIVRY & MUELLER, 2003). Injizierbare Langzeitglukokortikoide bergen im Gegensatz zur oralen Gabe häufig ein noch größeres Risiko von Nebenwirkungen und werden daher für die CAD Therapie nicht empfohlen (OLIVRY & SOUSA, 2001b).

1.9.5. Zyklosporin

In vielen Untersuchungen wurde die Wirksamkeit des Immunsuppressivums Zyklosporin belegt (FONTAINE & OLIVRY, 2001; OLIVRY et al., 2002b; OLIVRY & MUELLER, 2003; ROBSON & BURTON, 2003; STEFFAN et al., 2003; STEFFAN et al., 2006). Auswirkungen auf das Immunsystem sind unter anderem eine veränderte Aktivierung von Entzündungszellen, z. B. der T-Zellen, ein Modulation der Zytokinproduktion, die Beeinflussung von eosinophilen Granulozyten, Mastzellen, Langerhanszellen und der Histaminausschüttung (MARSELLA & OLIVRY, 2001b). Durch Zyklosporintherapie konnte bei therapieresistenten, atopischen Hunden eine Verringerung von Juckreiz und Hautläsionen erreicht werden (FONTAINE & OLIVRY, 2001). Berichte über Verbesserungen des Pruritus um 36 %, sowie der Hautläsionen um 52 % (STEFFAN et al., 2003) bzw. um 67 % (OLIVRY et al., 2002b) können in der Literatur gefunden werden.

Besonders bei therapieresistenten und schweren Fällen von CAD wird Zyklosporin eingesetzt. Mögliche, meistens jedoch seltene und reversible Nebenwirkungen sind gastrointestinale Beschwerden, Gewichtsverlust, Zahnfleischhyperplasie, Nieren- und Lebertoxizität und vermehrtes Wachstum von Krallen und Fell (ROBSON & BURTON, 2003). Nebenwirkungsraten in 14 (FONTAINE & OLIVRY, 2001) bis 81 % (STEFFAN et al., 2003) der Fälle werden angegeben. Dabei machen unerwünschte gastrointestinale Erscheinungen den Großteil aus (STEFFAN et al., 2003). Durch relativ hohe Erfolgsquoten (OLIVRY et al., 2002b; STEFFAN et al., 2006) kann Zyklosporin als Alternative zu Glukokortikoiden angesehen werden.

1.9.6. Topische Medikamente

Obwohl ihre alleinige Anwendung häufig nicht ausreicht, liefert neben der systemischen Behandlung auch eine lokale Shampootherapie einen wichtigen Bestandteil im gesamten Therapieplan bei CAD. Nachteilig an dieser Therapieform sind ihre meist nur kurz anhaltenden Effekte (BEVIER, 1990). Zur Beruhigung, Kühlung, und um den Wiederaufbau der gestörten Hautbarriere zu unterstützen, werden Sprays und Lotionen mit FS und feuchtigkeitsspenden Inhaltsstoffen angewandt (PIEKUTOWSKA et al., 2008). Gegen Infektionen, um Allergene und Krusten aus dem Fell zu entfernen und um die Bakteriendichte, deren Toxine und ihre Abbauprodukte zu reduzieren, sind Badebehandlungen mit antibakteriellen Wirkstoffen sinnvoll. Richtig angewandt, d. h. mit ausreichender Einwirkzeit, helfen Shampoos, das Stratum corneum zu rehydrieren und wirken daher nicht austrocknend (BEVIER, 1990). Je nachdem, ob eine leichte oder schwere Infektion, Bakterien oder Pilze, schuppige, trockene oder fettige Haut vorliegen, sollte eine passende Formulierung gewählt werden.

1.9.7. Andere

Auch andere Wirkstoffe wie Calcineurininhibitoren wie z. B. Tacrolimus (Protopic®), Phosphodiesterasehemmer wie z. B. Pentoxifyllin, Interferon, Misoprostol und Serotonin-Wiederaufnahmehemmer kommen bei CAD zum Einsatz (MARSELLA & OLIVRY, 2001b; OLIVRY & MUELLER, 2003).

2. Fettsäuren

2.1. Nomenklatur der Fettsäuren

FS sind chemische Verbindungen, die alle ein gemeinsames Muster in ihrem Aufbau zeigen. Neben einer unterschiedlich langen, geradzahligen Kohlenwasserstoffkette besitzen sie eine endständige Carboxylgruppe (-COOH). Der Begriff „Fettsäuren“ lässt sich damit erklären, dass sie durch ihre Carboxylgruppe chemisch sauer reagieren und ursprünglich als Bestandteil natürlicher Fette entdeckt wurden. Untereinander unterscheiden sich diese auch als aliphatische Karbonsäuren bezeichneten Stoffe zum einen durch die Anzahl ihrer C-Atome, also der Kettenlänge, zum anderen durch die Anzahl und die Position von Doppelbindungen zwischen den C-Atomen. Die kürzesten FS bestehen aus Ketten mit vier C-Atomen, wie z. B. die Buttersäure (BERG et al., 2003).

Es wird zwischen

- kurzkettigen oder niederen FS mit 1 – 7 C-Atomen
- mittelkettigen oder mittleren FS mit 8 – 12 C-Atomen
- langkettigen oder höheren FS mit >12 C-Atomen

unterschieden.

Neben dieser Einteilung werden sie außerdem in

- gesättigte FS (keine Doppelbindung)
- einfach ungesättigte FS (eine Doppelbindung)
- mehrfach ungesättigte FS (zwei oder mehr Doppelbindungen)

eingeteilt.

Da der Organismus die meisten mehrfach ungesättigten FS („polyunsaturated fatty acids“; PUFAs) nicht aus anderen Nährstoffen synthetisieren kann, müssen diese durch die Nahrung in ausreichender Menge aufgenommen werden. Häufig werden die „mehrfach ungesättigten FS“ mit „essentiellen FS“ gleichgesetzt.

Für den Menschen wurde von der deutschen Gesellschaft für Ernährung die Empfehlung ausgesprochen, maximal 30 % des täglichen Energiebedarfs mit Fett zu decken. Die Fettaufnahme Bilanz sollte sich zu maximal 10 % aus gesättigten, zu 10 – 13 % aus einfach ungesättigten und der Rest aus mehrfach ungesättigten FS zusammensetzen (ERNÄHRUNG, 2009).

Im Körper erfüllen FS wichtige Funktionen als Energiespeicher, Signalmoleküle und Membrankomponenten (BERG et al., 2003).

2.2. Vorkommen

FS sind natürlichen Ursprungs, in der Regel unverzweigt und besitzen eine gerade Anzahl von C-Atomen. Eine große Vielzahl an verschiedenen FS findet man in der Pflanzenwelt. Im Organismus kommen FS zum Teil in freier Form vor, größtenteils sind sie jedoch als Phospholipide, Glykolipide und Cholesterin in Membranen eingebaut (BERG et al., 2003). Ein Großteil der einfach ungesättigten FS im Körper befindet sich im Unterhautfettgewebe (TAUGBOL et al., 1998).

Verglichen mit der FS Bilanz unserer Vorfahren oder Kulturen, in denen mehr Fisch und pflanzliche Produkte verzehrt werden, wird eine Verschiebung unserer FS Bilanz, beobachtet (SIMOPOULOS, 2002). Dies wird dadurch erklärt, dass in der westlichen Welt immer größere Mengen an tierischen Fetten, die reich an omega-6-FS sind, konsumiert werden.

Viele ungesättigte FS befinden sich in den Ölen von Meeresfischen. Sie reichern sich in diesen durch die Aufnahme von Plankton an (SARGENT, 1997; KAINZ et al., 2006). Besonders die Produkte aus Robben und Walen weisen hohe Gehalte an omega-3-FS auf. Linolsäure und γ -Linolensäure kommen insbesondere in Sonnenblumen-, Mais-, Soja-, Borretsch- und Nachtkerzenöl vor (ZIBOH & MILLER, 1990). Hier macht die Linolsäure etwa 50 – 70 %, bezogen auf den Gesamtfettsäureanteil, aus.

2.3. Übersicht der Fettsäuren

2.3.1. Gesättigte Fettsäuren

Gesättigte FS besitzen keine Doppelbindungen zwischen ihren C-Atomen und

haben die gemeinsame Summenformel: $C_nH_{2n+1}COOH$.

Beispiele für gesättigte FS sind z. B. Stearinsäure oder Buttersäure.

2.3.2. Ungesättigte Fettsäuren

Ungesättigte FS besitzen entlang ihrer Kohlenstoffatomkette mindestens eine Doppelbindung, mehrfach ungesättigte zwei oder mehr. Von den ungesättigten FS sind manche für den Organismus essentiell. Grundsätzlich gelten Stoffe als essentiell, wenn sie vom Organismus benötigt, jedoch nicht, oder in nicht ausreichender Form selbst produziert werden können. Sie müssen folglich durch die Nahrung aufgenommen werden (ZIBOH & CHAPKIN, 1988). Nicht alle PUFAs sind allerdings gleichzeitig EFAs (RIVERS & FRANKEL, 1981).

Ungesättigte FS werden auch omega-n-FS genannt. Sie werden häufig durch eine spezielle Schreibweise abgekürzt. So kann z. B. stellvertretend für den Begriff „Linolsäure“ die Formel 18:2n:6 verwendet werden. Die Zahl vor dem Doppelpunkt beschreibt dabei die Anzahl der C-Atome im Molekül, die Zahl hinter dem Doppelpunkt die Anzahl der vorhandenen Doppelbindungen. Gezählt werden die C-Atome ansteigend vom n-terminalen Ende (Methylgruppe, $-CH_3$) aus. Durch die Zahl hinter dem „n“ wird beschrieben, an welchem C-Atom sich die erste Doppelbindung im Molekül befindet (WRIGHT, 1991). Da verschiedene FS vom Körper ineinander umgewandelt werden, wird diskutiert, ob eventuell nur deren Ausgangsformen α -Linolensäure und Linolsäure essentiell sind.

Bei den mehrfach ungesättigten FS werden die 3 Hauptfamilien

- omega-3-FS (n-3)
- omega-6-FS (n-6)
- omega-9-FS (n-9)

unterschieden, zwischen denen es aber Interaktionen gibt (ZIBOH & MILLER, 1990). So unterdrücken die omega-3-FS den Metabolismus der omega-6-FS und diese beiden wiederum den der omega-9-FS (ZIBOH & MILLER, 1990).

Omega-3- und omega-6-FS sind die wichtigsten omega-FS im Körper wobei die omega-6-FS eine höhere Aktivität zeigen. Es wurde diskutiert, ob omega-3-FS

überhaupt als essentiell für den Organismus gelten (RIVERS & FRANKEL, 1981). Mehrere Tatsachen weisen darauf hin, dass omega-6-FS für den Organismus eine größere Bedeutung haben als omega-3-FS:

- Es sind keine durch einen Mangel an omega-3-FS begründeten Krankheiten bekannt
- Ein bestehender FS Mangel kann nicht durch alleinige omega-3-FS Supplementierung ausgeglichen werden, durch reine omega-6-FS Gabe hingegen schon (RIVERS & FRANKEL, 1981)
- Außer in Retina und Gehirn ist in allen Geweben ein höherer omega-6-FS Gehalt messbar

2.3.2.1. Omega-3-Fettsäuren

Bei diesen FS liegt die erste Doppelbindung am dritten C-Atom vom n-terminalen Ende aus gezählt. Sie kommen in großen Mengen in Lein-, Raps- und Walnussöl, Soja und Fisch vor (ZIBOH & MILLER, 1990). In Tabelle 1 sind einige Beispiele bedeutender omega-3-FS dargestellt.

Tab. 1: Übersicht bedeutender omega-3-Fettsäuren

Name	Abkürzung	Strukturformel	Doppelbindungen	C-Atome
α -Linolensäure	ALA	18:3n-3	3	18
Eicosapentaensäure	EPA	20:5n-3	5	20
Docosahexaensäure	DHA	22:6n-3	6	22

α -Linolensäure kann vom Körper nur in sehr geringen Mengen in die FS Eicosapentaensäure und Docosahexaensäure umgewandelt werden. Erstere kommt besonders in Pflanzen, die beiden anderen vor allem in Meeresfischen vor. Für manche omega-3-FS konnte bereits eine gesundheitsfördernde Wirkung, wie z. B. die Reduzierung des Herzinfarkttrisikos oder eine blutdrucksenkende Wirkung bei Menschen und Tieren nachgewiesen werden (BILLMAN et al., 1999; HARRIS & VON SCHACKY, 2004; SAKABE et al., 2007; LAVIE et al., 2009).

2.3.2.1.1. α -Linolensäure

Die α -Linolensäure oder auch Linolensäure (ALA) ist eine dreifach ungesättigte, FS, die vom Körper nicht synthetisiert werden kann. Große Mengen an ALA sind in bestimmten Pflanzen wie z. B. Lein, Hanf, Walnuss, Soja und Raps enthalten (ZIBOH & MILLER, 1990).

Durch folgenden Zusammenhang wirkt ALA im Körper entzündungshemmend: ALA wird durch ein bestimmtes Enzym, die δ -6-Desaturase, zu Eicosapentaensäure (EPA) umgewandelt. Dieses Enzym vollzieht gleichzeitig auch die Umwandlung der omega-6-FS Linolsäure (LA) zu Dihomo- γ -Linolensäure (DGLA) und Arachidonsäure (AA). Aus DGLA und EPA werden im weiteren Verlauf entzündungshemmende Eicosanoide der Serie-1 und 3, aus der gleichzeitig gebildeten AA hingegen proinflammatorische Serie-2-Eicosanoide (ZIBOH & CHAPKIN, 1988).

ALA wirkt also über zwei Wege entzündungshemmend:

1. Sie zieht Enzymaktivität auf sich, die sonst für die Produktion der entzündungsfördernden AA zur Verfügung stehen würde
2. Aus ihr werden die antiinflammatorischen Serie-3-Eicosanoide gebildet

Diese enzymatischen Umbauvorgänge und die Entstehung der Eicosanoide sind in Abbildung 1 schematisch dargestellt.

2.3.2.1.2. Eicosapentaensäure

Diese omega-3-FS kommt vor allem in fetten Meeresfischen (z. B. Lachs) vor (ZIBOH & MILLER, 1990). Sie ist ein wichtiger Ausgangsstoff für die Bildung von Eicosanoiden, welche wiederum für Immunsystem, Blutgerinnung, Blutdruck und Herzfrequenz essentiell sind. EPA wird eine positive Wirkung bei gewissen Herzerkrankungen zugeschrieben (BILLMAN et al., 1999; HARRIS & VON SCHACKY, 2004). Im Körper wird sie aus ALA hergestellt und weiter zur DHA verstoffwechselt.

2.3.2.1.3. Docosahexaensäure

Wie die EPA kommt auch diese FS in großen Mengen in Meeresfischen vor

(ZIBOH & MILLER, 1990). Das Fett aus den Augenhöhlen von Thunfischen gilt als die Quelle mit dem höchsten DHA Gehalt (30 – 40 %). Im Körper ist sie ein wichtiger Bestandteil von Membranen und Nervenzellen und erfüllt entscheidende Funktionen für Hirn und Netzhaut. Gebildet wird sie aus ALA über die Zwischenstufe EPS.

2.3.2.2. Omega-6-Fettsäuren

Bei diesen FS liegt die erste Doppelbindung am sechsten C-Atom vom n-terminalen-Ende aus. Tabelle 2 zeigt einige Beispiele für omega-6-FS.

Tab. 2: Übersicht bedeutender omega-6-Fettsäuren

Name	Abkürzung	Strukturformel	Doppelbindungen	C-Atome
Linolsäure	LA	18:2n-6	2	18
γ -Linolensäure	GLA	18:3n-6	3	18
Dihomo- γ -linolensäure	DGLA	20:3n-6	3	20
Arachidonsäure	AA	20:4n-6	4	20

2.3.2.2.1. Linolsäure

Bei der LA handelt es sich um eine zweifach ungesättigte, essentielle FS. Den größten Gehalt an LA in Pflanzenölen findet man im Distelöl. Auch Sonnenblumen- und Hanföl weisen hohe Mengen an LA auf. Als Bestandteil der Haut erfüllt sie wichtige Funktionen bei der Bildung der epidermalen Barriere, kontrolliert somit den Wasserverlust durch die Epidermis (HANSEN & JENSEN, 1985) und ist der Hauptbestandteil des mengenmäßig bedeutendsten Ceramides im Stratum corneum. Im Körper wird LA zuerst in eine Zwischenstufe, die γ -Linolensäure (GLA) umgewandelt und aus dieser dann zu DGLA und AA umgebaut (HORROBIN, 1989).

2.3.2.2.2. γ -Linolensäure

Die dreifach ungesättigte omega-6-FS GLA wird entweder mit der Nahrung aufgenommen oder endogen aus LA gebildet. Aus ihr werden DGLA und AA synthetisiert, also im weiteren Verlauf sowohl die Serie-1-

(entzündungshemmend) als auch Serie-2-Eicosanoide (entzündungsfördernd). Sie kommt unter anderem in Nachtkerzen-, Borretsch- oder Hanföl vor.

2.3.2.2.3. Dihomo- γ -Linolensäure

DGLA ist eine dreifach ungesättigte FS und wird vom Körper aus GLA synthetisiert (ZIBOH & MILLER, 1990). Bei weiteren Umbauprozessen können aus ihr durch das Enzym δ -5-Desaturase die proinflammatorische AA bzw. Serie-1-Eicosanoide gebildet werden. Die Konversion von DGLA zu AA wird durch die n-3-FS ALA gehemmt.

2.3.2.2.4. Arachidonsäure

Die vierfach ungesättigte AA kommt nur in tierischen Produkten wie z. B. Leber, Gehirn und Muskulatur vor (ZIBOH & MILLER, 1990). Sie wird dem Körper entweder durch ihren Verzehr zugeführt oder endogen aus LA produziert. AA ist ein wichtiger Bestandteil von Phospholipiden und in großen Mengen in Zellmembranen enthalten, aus denen sie bei Entzündungsprozessen durch das Enzym Phospholipase A₂ freigesetzt werden kann (ZIBOH & MILLER, 1990). An diesem physiologischen Vorgang greift z. B. die antiinflammatorische Wirkung von Glukokortikoiden ein – sie hemmen die Aktivität der Phospholipase A₂ (HONG & LEVINE, 1976; RUZICKA et al., 1986; BURGIS, 2008).

Auch in der Haut erfüllen AA und ihre Metaboliten wichtige Funktionen für proliferative Prozesse und Zelldifferenzierung (ZIBOH & MILLER, 1990; CALDER, 2001). In der Haut von Mensch und Schwein macht AA etwa 6 – 10 % der FS in den epidermalen Lipiden aus (VROMAN et al., 1969; CHAPKIN et al., 1987; ZIBOH & CHAPKIN, 1988).

Im Körper kann AA zu:

- Prostaglandinen (über Cyclooxygenasen)
- Leukotrienen (über Lipoxygenasen)
- Epoxyeicosatriensäuren (über Cytochrom P450 abhängige Epoxygenasen)

umgewandelt werden (CALDER, 2001).

2.4. Biosynthese und Konversion der Fettsäuren

Tierische Organismen sind im Gegensatz zu Pflanzen nicht in der Lage mehrfach ungesättigte FS *de novo* herzustellen (ZIBOH & MILLER, 1990), da ihnen die für den Einbau von Doppelbindungen notwendigen Enzyme fehlen (QI et al., 2004). Die im Fischfett vorhandenen PUFAs werden folglich nicht durch die Fische selbst produziert, sondern reichern sich im Verlauf der Nahrungskette durch die Aufnahme von Plankton an (SARGENT, 1997; KAINZ et al., 2006).

Im menschlichen oder tierischen Organismus ist die Produktion von gesättigten (z. B. als Energiespeicher in der Leber oder in der Milchdrüse) oder von einfach ungesättigten FS möglich (BERG et al., 2003). Der Einbau von Doppelbindungen geschieht mit Hilfe von Desaturasen, welche im endoplasmatischen Retikulum der Zellen lokalisiert sind (BERG et al., 2003). Durch sie können in tierischen Zellen Doppelbindungen lediglich zwischen dem neunten C-Atom (C-9) und der Carboxylgruppe, nicht jedoch dahinter eingebaut werden (ZIBOH & CHAPKIN, 1988; ZIBOH et al., 2000). Eine Umwandlung zwischen den Gruppen, also von omega-3- (z. B. ALA) in omega-6-FS (z. B. LA) und umgekehrt ist nicht möglich (ZIBOH & MILLER, 1990; WRIGHT, 1991). Dieser Schritt kann nur in pflanzlichen Zellen vollzogen werden, da Säugetieren dazu das konvertierende Enzym, die omega-3-Desaturase fehlt (SIMOPOULOS, 2002).

Der Körper kann FS jedoch zu einem bestimmten Anteil metabolisieren und teilweise ineinander umwandeln. Der Einbau weiterer Doppelbindungen (Desaturierung), eine Verlängerung (Elongation) und eine Verkürzung der Kohlenstoffkette sind möglich (BERG et al., 2003). So können ALA zu EPA und DHA bzw. LA zu DGLA und AA begrenzt umgebaut werden (siehe auch Abbildung 1) (ZIBOH & CHAPKIN, 1988). Daher ist die Zufuhr dieser FS nur bedingt essentiell (TAUGBOL et al., 1998). Der entscheidende Schritt der beiden Umwandlungswege wird von dem gleichen Enzym, der δ -6-Desaturase, katalysiert. Beide Reaktionsschritte konkurrieren um dieses Enzymsystem und hemmen sich dadurch gegenseitig (SIMOPOULOS, 2002). ALA besitzt die größte Enzymaffinität und unterdrückt kompetitiv die Umwandlung von LA zur AA. Bei hohem ALA Gehalt verschiebt sich die Reaktion also zu Gunsten ihres

Produktes, der EPA. Im Gegensatz dazu wird bei erhöhter LA Aufnahme deren Umbau zu AA und DGLA forciert. Je nach Konzentrationsverhältnis der FS kommt es also zu unterschiedlichen Endprodukten. Die Tatsache, dass sich folglich durch eine Konzentrationserhöhung der ALA eine verringerte Produktion der entzündungsfördernden AA erzeugen lässt, ist von hohem therapeutischem Nutzen und ein wichtiger Ansatz, die Einsatzmöglichkeiten der FS zu verstehen.

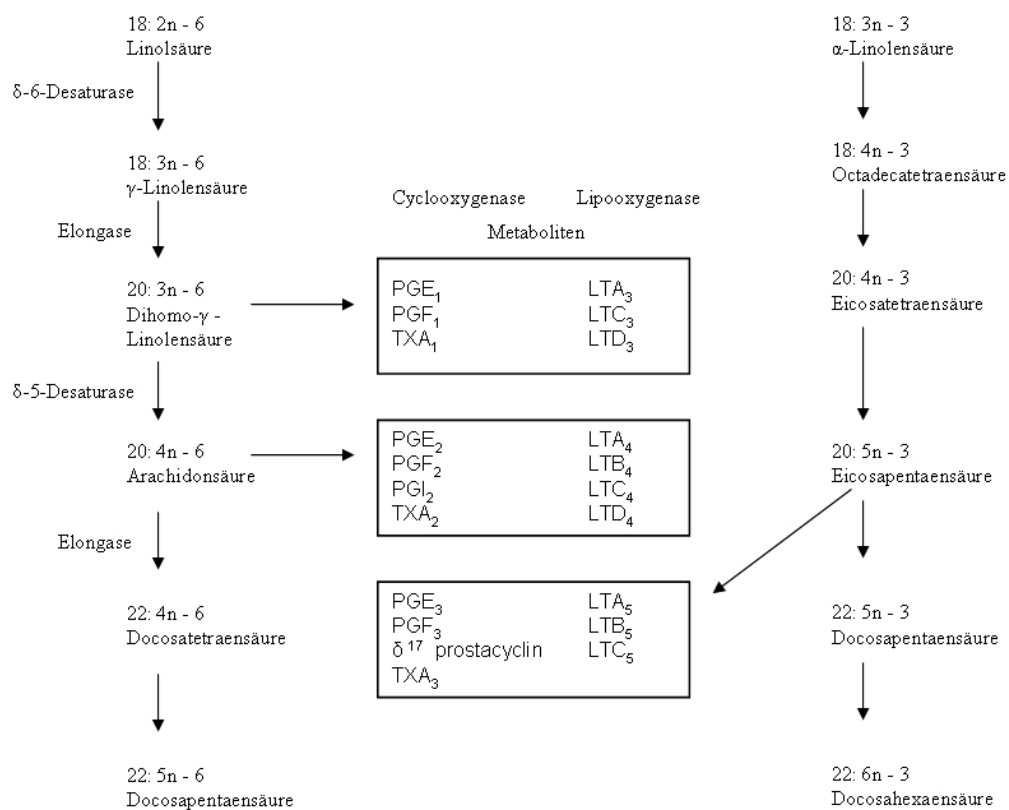


Abb. 1: Konversion der omega-3- und omega-6-Fettsäuren und ihre Umwandlung in Eicosanoide.

2.5. Eicosanoide

Eicosanoide sind wasserlösliche, hormonähnliche Substanzen, die von jeder Zelle produziert werden können. Sie sind sehr kurzlebig, agieren an ihren Bildungsorten und werden daher den Gewebshormonen zugerechnet. Auf Grund unterschiedlicher Rezeptoren in den Zielzellen erzeugen sie vielfältige Effekte. So wirken sie im Körper u. a. als Immunmodulatoren, Neurotransmitter und

Entzündungsmediatoren (BERG et al., 2003).

Vorläufer der Eicosanoide sind langkettige, mehrfach ungesättigte FS, die durch Phospholipasen aus den Phospholipiden der Zellmembranen freigesetzt werden. Im Fall der AA erfüllt diese Aufgabe die Phospholipase A₂ (CALDER, 2001). Je nach freigesetzter FS werden dann über mehrere Zwischenstufen durch unterschiedliche Enzyme verschiedene Eicosanoide gebildet (ZIBOH & MILLER, 1990). Die Aktivität der Phospholipase A₂ bestimmt folglich die Menge an proinflammatorischen Stoffen. Bei Atopie ist ihre Aktivität häufig erhöht (FORSTER et al., 1985).

Bei den Eicosanoiden unterscheidet man Prostaglandine (PG), Leukotriene (LT) und Thromboxane (TX) (CALDER, 2001). Ihre Bildung erfolgt über verschiedene Enzyme. Durch die Prostaglandinsynthese (bestehend aus den zwei Untereinheiten, Cyclooxygenase und Peroxidase) und Thromboxansynthese werden PG und TX gebildet. Das Enzym Lipoxygenase katalysiert den Umbau zu LT (LÖFFLER, 2002; BERG et al., 2003).

Wichtige Ausgangsstoffe in der Produktion der Eicosanoide sind AA, DGLA und EPA (CALDER, 2001; SIMOPOULOS, 2002), aus denen z. B. die PG I, E und F, LT B oder TX A gebildet werden (SIMOPOULOS, 2002). Dabei konkurrieren EPA und DGLA mit der AA als Substrat für die Cyclooxygenase und 5-Lipoxygenase (WRIGHT, 1991).

Aus AA entstehen im weiteren Verlauf Eicosanoide der zweier und vierer Reihe (z. B. PG E₂, PG F_{2 α} , TX A₂ und LT B₄). Diese Stoffe wirken entzündungsfördernd, immunsuppressiv, verengen die Blutgefäße und fördern die Aggregation von Thrombozyten (MILLER et al., 1991; SIMOPOULOS, 2002). Genau entgegengesetzt, also gefäßerweiternd, nicht immunsuppressiv und entzündungshemmend, bzw. nur sehr wenig proinflammatorisch wirken hingegen die Umbauprodukte aus EPA und DGLA (MILLER et al., 1991). Daher kann durch eine Veränderung der Menge an AA bzw. EPA in den Phospholipidmembranen die Bilanz der produzierten Eicosanoide beeinflusst werden. Wird mehr EPA eingebaut, führt dies zu einer erhöhten Produktion antiinflammatorischer Stoffe (WRIGHT, 1991).

Eicosanoide spielen eine wichtige Rolle bei Entzündungsvorgängen im Organismus. Für die klinischen Symptome der CAD werden dabei insbesondere

die proinflammatorischen Vertreter der PG und LT verantwortlich gemacht. Da bei atopischen Menschen hohe LT B₄ Konzentrationen gemessen wurden, hat man die Vermutung aufgestellt, dass dieser Stoff eine entscheidende Rolle in der Pathologie der Allergien spielt (RUZICKA et al., 1986). In wieweit LT aber für das klinische Ausmaß einer CAD verantwortlich sind, ist nicht geklärt, da sich beim Hund Leukotrieninhibitoren in diesem Zusammenhang als wenig bzw. unwirksam herausgestellt haben (SENER et al., 2002; OLIVRY & MUELLER, 2003).

2.6. Funktionen der Fettsäuren

2.6.1. Allgemeines

Da PUFAs essentielle Nahrungsbestandteile sind, werden sie manchmal auch als Vitamin F bezeichnet. Obwohl der Organismus auf ihre Zufuhr angewiesen ist, sind keine bedeutenden Erkrankungen durch einen FS Mangel bekannt. Dennoch sind Nahrungsmittel mit hohem Anteil mehrfach ungesättigter FS physiologisch besonders wertvoll und daher werden EFAs immer häufiger als Lebens- und Futtermittelzusätze eingesetzt.

Viele der Wirkungen von FS sind noch immer nicht vollständig beschrieben (RIVERS & FRANKEL, 1981). Neben ihrer Funktion als Ausgangsstoff körpereigener Gewebshormone erfüllen sie wichtige Funktionen beim Aufbau pflanzlicher und tierischer Zellen, da sowohl die äußere Zellmembran als auch die Membranen der Organelle im Inneren einer Zelle aus einer Phospholipiddoppelschicht aufgebaut sind (YARDLEY & SUMMERLY, 1981; ZIBOH et al., 2000; SIMOPOULOS, 2002). Im Pflanzenreich dienen FS als Kälteschutz, indem sie nach ihrem Einbau die Fluidität von Zellmembranen erhöhen (ISHIZAKI-NISHIZAWA et al., 1996). Neben den Funktionen auf Zellebene nehmen sie eine wichtige Rolle im Energiestoffwechsel ein und versorgen besonders Muskel und Herz mit Energie.

2.6.2. Pro- und antiinflammatorische Wirkungen

Wie bereits angesprochen, sind die omega-3- und omega-6-FS und ihre Umbauprodukte am Ablauf von Entzündungen im Körper maßgeblich beteiligt

(CALDER, 2001). Die Metaboliten der AA besitzen ausgeprägte proinflammatorische Wirkung, diejenigen der FS DHA und EPA demgegenüber entzündungshemmende (GIL, 2002). Der Körper kann so z. B. durch eine veränderte FS Aufnahme zu Gunsten der omega-6-FS in einen prothrombotischen, prokonstriktiven und proinflammatorischen Zustand versetzt werden (SIMOPOULOS, 2002).

2.6.3. Andere Wirkungen der Fettsäuren

Auch andere immunmodulatorischen Wirkungen der EFAs sind bekannt (OLIVRY & HILL, 2001b). Es wurde über eine Unterdrückung der Proteinkinase-C-Aktivität, eine Änderung der Genexpression und über geringere Zellaktivierung berichtet. Die Supplementierung mit n-3-FS führte zu einer signifikanten Reduktion von Interleukin-1 (IL-1) und Tumornekrosefaktor- α (TNF- α) (ENDRES et al., 1989; GALLAI et al., 1995). In einer humanmedizinischen Studie wurde sowohl eine signifikante Erhöhung des IFN- γ -Gehaltes als auch eine Reduktion des Ig E-Pegels durch Gabe von FS erreicht (YOON et al., 2002). Die aus EPA entstehenden Stoffe der PG-3- und der TX-3-Gruppe besitzen antithrombotische Wirkung. Daneben wird ihnen auch eine kardioprotektive, antiarrhythmische, blutdruck- und cholesterinsenkende Wirkung und schützende Wirkung vor Schlaganfall nachgesagt (SIMON et al., 1995; SIRTORI & GALLI, 2002; HARRIS & VON SCHACKY, 2004; WIJENDRAN & HAYES, 2004; DAS, 2008).

2.7. Einsatz von Fettsäuren in der Tiermedizin

2.7.1. Anwendung von Fettsäuren bei caniner atopischer Dermatitis

Zahlreiche Studien berichten über unterschiedliche Erfolge bei therapeutischen Gaben von EFAs. Daten über eine Verbesserung der klinischen Hautsymptome von über 50 % (MUELLER et al., 2004), Juckreizreduzierung von über 50 % (BENSIGNOR et al., 2008) bis hin zu keinerlei Besserung der Symptome (SCOTT & MILLER, 1990) liegen vor. OLIVRY und Mitarbeiter beurteilen in ihrem Übersichtsartikel viele der existierenden Studien kritisch. Eine sehr häufig zu kurze Anwendungsdauer, verschiedene Juckreizursachen, nicht standardisierte

Diäten und nicht placebokontrollierte Protokolle führten teilweise zu wenig aussagekräftigen und stark abweichenden Ergebnissen (OLIVRY et al., 2001a). Viele neuere Studien verzeichneten jedoch gute Erfolge bei der oralen FS Therapie bezüglich einer Reduktion von Juckreiz und Entzündung (BOND & LLOYD, 1992; MUELLER et al., 2004; MUELLER et al., 2005a). EFA Supplementierung wird inzwischen als leicht verfügbare und nebenwirkungsarme Therapieform bei CAD von vielen Autoren angeraten (SCARFF & LLOYD, 1992). Mangels zuverlässiger Beweise für ihre Wirksamkeit wurde eine allgemeingültige Empfehlung jedoch bis jetzt nicht ausgesprochen (OLIVRY et al., 2001a). In einer von der „International Task Force for Canine Atopic Dermatitis“ durchgeführten und für 2010 zur Veröffentlichung akzeptierten Meta-Analyse der Therapien für CAD, wird den FS jedoch eine therapeutische Wirkung zuerkannt und ihr Einsatz empfohlen (OLIVRY et al., Personal Communication).

Je nachdem, welche FS für die Bildung von Eicosanoiden zur Verfügung stehen, werden entweder mehr pro- oder mehr antiinflammatorische Mediatoren gebildet (ZIBOH & MILLER, 1990). Dies begründet den Einsatz der EFAs in der Therapie der CAD. SCOTT und Mitarbeiter vermuten, dass manche allergische Hunde starke Störungen in ihrem FS Metabolismus aufweisen und daher nicht, oder nur sehr gering, auf eine FS Supplementierung ansprechen (SCOTT et al., 1997). Die Wiederherstellung einer gestörten epidermalen Barriere durch die lokale Applikation von Lipiden wurde beobachtet (FEINGOLD, 2007).

In einer Studie über den Einfluss oraler FS Supplementierung über zwei Monate unter standardisierter Diät konnte eine unterschiedlich gute Wirksamkeit der FS in verschiedenen Stadien der AD festgestellt werden. Bei 15 nicht vorbehandelten Hunden im frühen Atopiestadium wurde bei insgesamt 53 % eine Juckreizverbesserung festgestellt. Von sieben chronischen Atopikern verbesserten sich hingegen nur 14 %. Die Verbesserung von Alopezie und Läsionen war in beiden Gruppen ähnlich (ABBA et al., 2005). Dieses Ergebnis lässt einen unterschiedlichen Einfluss der EFAs in verschiedenen Stadien der AD vermuten. MUELLER und Mitarbeiter erreichten in einer randomisierten Doppelblindstudie sowohl durch Gabe von reinem Leinöl, als auch durch ein kommerzielles Präparat (EPA und DHA) eine Verbesserung der klinischen Symptomatik, verglichen mit der Gabe eines Placebos (MUELLER et al., 2004).

EFAs können auch in Kombination mit anderen, traditionellen Medikamenten der

CAD Therapie eingesetzt werden (SCOTT & MILLER, 1990; BOND & LLOYD, 1994; PATERSON, 1995; SAEVIK et al., 2004). Durch 12-wöchige Gabe von Nachtkerzen- und Fischöl konnte so beispielsweise die benötigte Dosis an Prednisolon bei acht von insgesamt elf atopischen Hunden verringert werden (BOND & LLOYD, 1994). Auch andere Autoren berichteten über eine mögliche Reduktion der benötigten Kortisondosis um 24 – 100 % (SCOTT & MILLER, 1993; SAEVIK et al., 2004). Synergistische Effekte von FS in Kombination mit einem AH wurden nachgewiesen. Es zeigte sich eine weitere Verbesserung von Juckreiz und Hautzustand sowie eine Reduzierung von Hautschuppen und Rötung im Vergleich zu alleiniger AH Therapie (SCOTT & MILLER, 1990; PATERSON, 1995).

Über einen Zeitraum von acht Wochen wurde in einer doppelt geblindeten Studie die Wirkung von EFAs bei CAD untersucht. Bei acht von zehn Hunden wurde eine klinische Verschlechterung nach Umstellung der Supplementierung von Nachtkerzen- und Fischöl auf Olivenöl beobachtet. Diese Studie zeigt, dass Olivenöl kein effektives Therapeutikum in der Therapie von AD ist (BOND & LLOYD, 1992). Da Olivenöl keine LA sondern nur Ölsäure enthält, wird es inzwischen häufig als Placebo in klinischen Studien eingesetzt (SCARFF & LLOYD, 1992; HARVEY, 1999).

Dass nicht nur Hunde, welche vorher unter einem FS Mangel litten, auf eine Supplementierung mit FS positiv ansprechen, zeigten MUELLER und Mitarbeiter (MUELLER et al., 2005a). Auch bei identischem FS Plasmagehalt vor Beginn der Supplementierung konnten unterschiedlich gute Erfolge durch EFAs erreicht werden (MUELLER et al., 2005a). Die FS Muster in der Haut lassen dabei keine Prognosen über einen möglichen Erfolg der Supplementierung zu, da Hunde mit ähnlichem FS Muster in der Haut unterschiedlich gut ansprechen können (SCOTT et al., 1997).

Häufig diskutiert ist die Menge und Art der FS Quelle und das optimale Verhältnis zwischen n-3- und n-6-FS bei ihrem therapeutischen Einsatz. Es wurden schon viele Studienerfolge in der Human- und Tiermedizin mit den unterschiedlichsten Zusammensetzungen und ganz verschiedenen FS Quellen erreicht (WRIGHT, 1991; SCOTT et al., 1997), beispielsweise durch reines Leinöl (MUELLER et al., 2004), Nachtkerzenöl (BIAGI et al., 1988; SCARFF & LLOYD, 1992), Boretsch- und Fischöl (LOGAS et al., 1991), FS angereicherte

kommerzielle Diäten (NESBITT et al., 2004; BENSIGNOR et al., 2008; GLOS et al., 2008) bzw. ein n6:n3 Verhältnis von 5,5:1 (SCOTT et al., 1997; ABBA et al., 2005) oder reine n-3-FS Gabe (MUELLER et al., 2005a). FS Gaben von über 100 mg/kg/Tag sind keine Seltenheit (BOND & LLOYD, 1992; SCARFF & LLOYD, 1992; STURE & LLOYD, 1995; HARVEY, 1999).

Ein Vergleich zwischen Leinöl (ALA und LA) und Sonnenblumenöl (v. a. LA) lieferte vergleichbare Ergebnisse (REES et al., 2001). Bei alleiniger FS Therapie konnten in 42,8 % (YOON et al., 2002), 44,4 % (SCOTT et al., 1997) bzw. 10 % (MUELLER et al., 2004) der Fälle mit CAD sogar eine vollständige Remission erreicht werden. Von insgesamt 20 Hunden, welche eine FS Supplementierung erhielten, wurde bei neun Tieren eine klinische Verbesserung von über 50 % verzeichnet (MUELLER et al., 2004). Es wird vermutet, dass die Erfolge bei gleichzeitiger Flohbissallergie geringer sind (SCOTT et al., 1997). Ältere Hunde scheinen schlechter anzusprechen (SCOTT et al., 1997). Neben der Haut kann auch eine Optimierung der Fellqualität durch EFA Gabe erreicht werden (REES et al., 2001).

Neuere Erkenntnisse lassen vermuten, dass kein direkter Zusammenhang zwischen der n-3-FS Aufnahme, der n-6-FS Aufnahme oder dem n3:n6 Verhältnis und der klinischen Verbesserung der Hunde besteht (MUELLER et al., 2004; MUELLER et al., 2005a). In jüngster Zeit gehen die Empfehlungen eher in die Richtung, das Verhältnis zu Gunsten der n-3-FS zu erhöhen. Bezüglich der Einnahmedauer der FS wird eine Supplementierung von mindestens drei Monaten empfohlen (OLIVRY et al., 2001a). Wahrscheinlich spielen noch andere Faktoren eine Rolle (SCOTT et al., 1997; MUELLER et al., 2005c). So variiert die Absorption der FS über den Magen-Darm-Trakt von Hund zu Hund und ist von verschiedenen Umständen, wie z. B. genetischen Faktoren, abhängig (MUELLER et al., 2005a).

Bezüglich der therapeutischen Anwendung muss erwähnt werden, dass bei ausbleibendem Erfolg ein anderes FS Produkt evtl. wirksam sein könnte. Daher sind in vielen Fällen mehrere Therapieversuche sinnvoll (SCOTT et al., 1992b; SCOTT et al., 1997). Meist wird eine Gabe der EFAs über mindestens 12 Wochen empfohlen. In manchen Versuchen zeigen sich Erfolge jedoch schon nach 1 – 4 Wochen (SCOTT & MILLER, 1990; SCOTT et al., 1992b; SCOTT et al., 1997; REES et al., 2001), in anderen wiederum erst sehr viel später (SAEVIK et al.,

2004).

Verglichen mit anderen Therapiemöglichkeiten bei CAD, treten bei der Behandlung mit FS nur sehr selten Nebenwirkungen auf (SCOTT et al., 1997). Am häufigsten werden Durchfälle beobachtet, die jedoch nach Absetzen oder Reduktion der FS wieder verschwinden (YOON et al., 2002).

Neben allen positiven Erfahrungen muss bedacht werden, dass nicht immer eine Verbesserung erreicht werden kann und die FS Supplementierung bei unterschiedlichen Patienten unterschiedlich gut wirkt (SCOTT et al., 1997; ABBA et al., 2005). Weder über das optimale n3:n6 Verhältnis, eine geeignete Dosierung, die individuell sehr verschieden sein kann (SCOTT et al., 1997), noch über die nötige Applikationsdauer sind bisher ausreichende und eindeutige Kenntnisse vorhanden (OLIVRY et al., 2001a).

2.7.2. Andere Einsatzbereiche für essentielle Fettsäuren

Auch im Zusammenhang mit anderen Krankheiten werden EFAs zur Therapie bzw. therapiebegleitend eingesetzt (BAUER, 1994). Viele chronische Erkrankungen wie Diabetes, Neoplasien, autoimmune oder kardiovaskuläre Krankheiten, Rheuma und Asthma sind mit einer erhöhten Produktion von TX A₂, LT B₄, IL-1, IL-6 und TNF verbunden. Der mögliche therapeutische Nutzen der FS liegt darin, dass all diese Mediatoren bei gesteigerter omega-3-FS Aufnahme sinken, hingegen durch vermehrte omega-6-FS Aufnahme weiter steigen (SIMOPOULOS, 2002).

Beim Menschen werden bestimmte Verhältnisse von n3:n6-FS unter anderem bei Brustkrebs, bestimmten Herzerkrankungen, Asthma, Autoimmunkrankheiten, multipler Sklerose und Rheuma empfohlen (SIMOPOULOS, 2002; HARRIS & VON SCHACKY, 2004). Auch eine Verringerung der Thrombosebildung und eine blutdrucksenkende Wirkung wurde beobachtet (BAUER, 1994). In der Tiermedizin weiß man, dass omega-6-FS den Untergang von Nierengewebe fördern, wohingegen omega-3-FS als nierenprotektiv gelten (BROWN et al., 2000). In der Onkologie werden EFAs genutzt, um eine Reduktion der Metastasierungsrate und ein langsames Tumorwachstum zu erreichen (OGILVIE et al., 2000). Daneben sind sie bei tumorbedingter Kachexie von therapeutischem Nutzen. Dadurch, dass sie die Bildung von

proinflammatorischen Mediatoren modulieren, ist ihre Wirkung bei entzündlichen Krankheiten wie Nephritis (PRICKETT et al., 1981), Arthritis (LESLIE et al., 1985) und Hüftdysplasie erklärbar. Durch eine verringerte Produktion von TX, insbesondere TX A₂, welches starke vasokonstriktorische und koagulatorische Wirkungen besitzt (LOGAS et al., 1991), kann die Supplementierung mit FS eine Veränderung verschiedener Gerinnungsparameter und eine leichte Blutungsneigung hervorrufen (KRISTENSEN et al., 1989). Beim Hund hingegen, wurden durch FS keine Veränderungen der Gerinnung festgestellt (BOUDREAUX et al., 1997). Es konnten jedoch durch die Gabe von omega-3-FS kardioprotektive Wirkungen erreicht werden (BILLMAN et al., 1999).

2.8. Desaturase Mangel und gestörter Fettsäuren Stoffwechsel

Die FS LA gilt als wichtige Vorstufe für die *in vivo* Biosynthese von langkettigen PUFAs. Dafür werden enzymatisch Wasserstoffatome entfernt, somit eine neue Doppelbindung eingebaut und C-Atome zur Kettenverlängerung angefügt (ZIBOH & MILLER, 1990). Die Konversion von LA zu GLA wird durch das Enzym δ -6-Desaturase bewerkstelligt ($18:2n-6 \rightarrow 18:3n-6$), die Umwandlung von DGLA zu AA durch die δ -5-Desaturase katalysiert ($20:3n-6 \rightarrow 20:4n-6$) (ZIBOH & MILLER, 1990).

Beim Menschen wird ein Zusammenhang zwischen Atopie und einer verminderten Aktivität der δ -6-Desaturase vermutet (MANKU et al., 1982). Es wurden stark erhöhte LA Gehalte und gleichzeitig sehr niedrige Mengen an GLA, DGLA und AA im Plasma von Atopikern (MANKU et al., 1984) und in deren epidermalen Phospholipiden gefunden (CALDER & MILES, 2000). Auch bei atopischen Hunden vermuten manche Autoren eine veränderte Aktivität der δ -6-Desaturase. Nach FS Gabe hatten die Hunde, welche auf die Supplementierung ansprachen, höhere LA Plasmagehalte, dem Ausgangsprodukte der δ -6-Desaturase, als diejenigen Hunde, welche nicht auf die Supplementierung ansprachen (SCOTT et al., 1997). Es wurde vermutet, dass in der unterschiedlichen Aktivität der Enzyme auch das unterschiedlich gute Ansprechen auf eine EFA Therapie begründet liegt (SCOTT et al., 1997).

Mehrere Studien konnten die Vermutung eines generellen δ -6-Desaturase Defizits bei CAD jedoch nicht bestätigen (SAEVIK et al., 2002). Eventuell liegt nur ein

Defizit von geringem Ausmaß vor (SCOTT et al., 1997; TAUGBOL et al., 1998). Die festgestellten Veränderungen im DGLA Metabolismus (wie z. B. keine Korrelation zwischen DGLA und AA Gehalt) lassen außerdem eine verringerte δ -5-Desaturase Aktivität vermuten (SCOTT et al., 1997; TAUGBOL et al., 1998).

2.9. Plasmalipide und Entzündungsmediatoren

Zuerst werden die oral aufgenommenen FS in der Leber metabolisiert, dann werden sie über das Plasma zu ihren Zielzellen transportiert. Daher verändert sich durch eine Zufütterung von EFAs auch das FS Muster im Serum (MILLER et al., 1991; SCOTT et al., 1997). Einige Beispiele dafür sind Steigerung der Gehalte von LA und AA unter Nachtkerzenöl (SCARFF & LLOYD, 1992), Erhöhung von DHA und EPA (OGILVIE et al., 2000), Steigerung der ALA durch Leinöl, nicht aber durch Sonnenblumenöl (REES et al., 2001), erhöhte Werte an LA und geringere Gehalte an AA, Cholesterol und Ölsäure nach Sojaöl Supplementierung verglichen mit Geflügelfett (CAMPBELL et al., 1995).

Blutuntersuchungen bei atopischen Hunden ergaben unterschiedliche Änderungen des FS Musters im Serum bei chronischen Atopikern gegenüber solchen, die erst vor Kurzem erkrankten. Im frühen Atopiestadium erhöhte sich unter FS Gabe der Serum Gehalt an GLA, nicht aber bei den chronischen Fällen. Es wurde außerdem eine signifikante Senkung des Gehaltes an AA beobachtet. Die Autoren erklären dies mit einem unterschiedlichen FS Metabolismus in den verschiedenen Stadien der Allergie (ABBA et al., 2005). Obwohl die Hunde, welche auf FS Supplementierung nicht ansprachen, eine größere Veränderung ihrer gesamten FS Bilanz, verglichen mit dem vorherigen Futter hatten, zeigten sie dennoch einen geringeren Anstieg der Plasma FS nach der Supplementierung. Dies lässt auf einen stärker gestörten FS Metabolismus dieser Hunde schließen (SCOTT et al., 1997). Auch eine signifikante Reduktion des Gehalts an PG E₂ im Serum nach n-3-FS Gabe wurde nachgewiesen (NESBITT et al., 2003). Bei einem Vergleich zwischen omega-3- und omega-6-FS über sechs Wochen wurde nur durch die omega-3-FS eine verminderte Produktion des proinflammatorischen LT B₄ erreicht (BYRNE et al., 2000). Ob diese Veränderungen allerdings klinisch relevant sind und wie sehr Eicosanoide bei der Entstehung von Juckreiz überhaupt eine Rolle spielen, ist umstritten. Generell kann man sagen, dass die Änderung der

Plasma FS unabhängig von einer klinischen Auswirkung beobachtet wird (SCOTT et al., 1997; MUELLER et al., 2005a).

2.10. Dermatologische Auswirkungen eines Fettsäurenmangels

Der Funktionsverlust der epidermalen Barriere ist eine der ersten Konsequenzen eines Mangels an EFAs (BASNAYAKE & SINCLAIR, 1954; HARTOP & PROTTEY, 1976; WRIGHT, 1991). In der normalen Praxis werden ein klinisch manifester FS Mangel und die damit verbundenen Störungen jedoch nur selten gesehen (HORROBIN, 1989).

Ein Mangel an EFAs und die folgende Störung der epidermalen Barriere konnte in einer Studie an Ratten durch eine Erhöhung des TEWL physikalisch gemessen werden (HARTOP & PROTTEY, 1976). Durch Gabe und Einbau von LA in epidermale Sphingolipide war es möglich, diesen erhöhten Wert wieder zu senken (HANSEN & JENSEN, 1985). Eine alleinige Gabe von AA hingegen war nicht in der Lage, die gestörte Barriere wieder aufzubauen (WRIGHT, 1991). Es scheint folglich in erster Linie die LA, und nicht AA für den Erhalt der epidermalen Wasserbarriere verantwortlich zu sein (HARTOP & PROTTEY, 1976). Histologisch zeigt sich ein Mangel an FS in epidermaler Hyperproliferation, Akanthose und Hypergranulose (CHAPKIN et al., 1987).

Bei experimentellen EFA Mangel Versuchen zeigten die Tiere dünner werdendes Fell, Farbveränderungen, raue und schuppige Haut, Hypertrophie der Talgdrüsen, erhöhte Viskosität des Sebums, erhöhte Fragilität und leichtere Ruptur der kapillären Hautgefäße, gestörte Wundheilung und einen erhöhten TEWL (HORROBIN, 1989).

2.11. Wirkprinzipien der essentiellen Fettsäuren bei Atopie

Für den Einsatz von FS als Therapeutikum bei CAD sind folgende Kerngedanken verantwortlich (OLIVRY et al., 2001a):

- Antiinflammatorische und juckreizlindernde Wirkung durch Änderung der Bildung von Entzündungsmediatoren
- Immunmodulatorische Wirkung durch Hemmung von Zellaktivierung und

Zytokinsekretion

- Wiederherstellung und Aufrechterhaltung der epidermalen Hautbarriere
- Pflegende und beruhigende Wirkung bei läsionaler Haut

3. Fettsäuren in der Haut

3.1. Aufbau der Epidermis

Die Haut ist zwar in verschiedenen Bereichen des Körpers unterschiedlich strukturiert, besitzt jedoch immer einen mehr oder weniger identischen Schichtbau. Je nach Ausmaß ihrer drei Anteile Oberhaut, Lederhaut und Unterhaut, ist sie unterschiedlich dick (ZIBOH & MILLER, 1990).

Die oberste Schicht der Haut, die Epidermis, ist ein mehrfach verhorntes Plattenepithel und besteht beim Menschen aus folgenden Lagen: Stratum corneum, Stratum lucidum, Stratum granulosum, Stratum spinosum, Stratum basale (WEBB & CALHOUN, 1954; ZIBOH & MILLER, 1990). Beim Hund ist das Stratum lucidum nur in den Fußballen und am Nasenspiegel vorhanden. Mit einem Anteil von über 90 % machen die Keratinozyten den größten Anteil der Epidermis aus. Sie vermehren sich durch mitotische Teilung in den basalen Schichten, differenzieren sich auf ihrem Weg nach oben, bis sie letztendlich als Korneozyten verhornen. Im Verlauf dieser Umstrukturierung ändert sich auch die Zusammensetzung ihrer Lipide (YARDLEY & SUMMERLY, 1981).

Der Aufbau des Stratum corneum ist mit dem einer Ziegelsteinmauer vergleichbar (HARTOP & PROTTEY, 1976). Es werden mehrere Schichten gestapelter, kernloser, verhornter Zellen durch eine mit dem Mörtel vergleichbare Interzellulärsubstanz verbunden. Diese enthält vor allem hydrophobe, lipidhaltige Verbindungen und macht etwa 10 % des gesamten Stratum corneum aus. Die Lipidsubstanz setzt sich aus Ceramiden, Cholesterol und langkettigen freien FS in lamellenförmigen Schichten zusammen (YARDLEY & SUMMERLY, 1981; WERTZ, 2000; SUGARMAN, 2008). Im Stratum corneum sind dabei Ceramide mengenmäßig am Bedeutendsten (YARDLEY & SUMMERLY, 1981; WRIGHT, 1991; WERTZ, 2000; FEINGOLD, 2007). Analysen der FS Zusammensetzung

haben ergeben, dass in menschlicher Haut die LA mit einem Gehalt von über 55 % den größten Anteil ausmacht (ABRAHAM et al., 1985). Auch für den Erhalt der epidermalen Barriere und für einen ausgeglichenen TEWL spielt insbesondere die LA eine wichtige Rolle (HARTOP & PROTTEY, 1976; HANSEN & JENSEN, 1985).

3.2. Die Hautbarriere

Das Stratum corneum fungiert als semipermeable Barriere, die zwar nicht für Wasser, für fettlösliche Stoffe (wie z. B. Paraffinöl) hingegen leicht passierbar ist (STAMATAS et al., 2008). Diese Barriere schützt den Körper vor schädlichen Stoffen aus der Umgebung, Allergenen, pathogenen Keimen und irritierenden Chemikalien (ROGIERS, 2001). Daneben verhindert sie eine Austrocknung der Landlebewesen durch deren große Hautoberfläche und hat damit das Leben an Land ermöglicht (IMOKAWA et al., 1991a; OLIVRY & HILL, 2001a).

Die epidermale Hautbarriere wird durch lamellenförmig angeordnete Lipide, welche den Interzellularraum zwischen den Korneozyten ausfüllen, gebildet (ELIAS & FRIEND, 1975; YARDLEY & SUMMERLY, 1981; ELIAS, 1983; MADISON et al., 1987; ZIBOH & MILLER, 1990; SUGARMAN, 2008). Sie werden von Lamellarkörperchen zum größten Teil im Stratum granulosum produziert und durch Exozytose an den Interzellularraum abgegeben (YARDLEY & SUMMERLY, 1981; FEINGOLD et al., 1991; FEINGOLD, 2007). Inzwischen wurden schon viele Studien über die Barrierefunktion bei Hunden angefertigt (LODEN et al., 1999; INMAN et al., 2001; PIEKUTOWSKA et al., 2008; SHIMADA et al., 2008a).

Eine genaue Untersuchung der Struktur dieser interkornealen Lipide wurde mittels der Elektronenmikroskopie nach vorheriger Fixation von Hautbiopsien mit Rutheniumtetroxid möglich. Die bis dahin gängige Methode mit Glutaraldehyd und Osmiumtetroxid lässt die Spalten zwischen den Korneozyten leer aussehen und daher keine Beurteilung der Menge und Kontinuität der Lipide zu (BRODY, 1962; FARTASCH, 1997; LODEN et al., 1999; INMAN et al., 2001).

Generell kann man sagen, dass das Stratum corneum von Hunden dünner als das von Menschen ist. Das lässt wiederum eine schwächere epidermale Barriere bei Hunden vermuten. Die Behaarung der Hundehaut bietet allerdings einen

zusätzlichen Schutz und ermöglicht dadurch die geringere Dicke der Epidermis an bestimmten Stellen (WEBB & CALHOUN, 1954). In nicht behaarten Arealen, wie dem Planum nasale oder den Fußballen, ist die Epidermis der Hunde dicker und derjenigen des Menschen vergleichbar (WEBB & CALHOUN, 1954; PAVLETIC, 1991). Beim Hund ist besonders die Haut der Kopf- und Nackenregion sehr dick (WEBB & CALHOUN, 1954; PAVLETIC, 1991). Neben ihrer geringeren Hautdicke scheinen Hunde auch weniger interzelluläre Lipide als andere Säugetiere zu besitzen. Es wird vermutet, dass nicht nur die Zusammensetzung der epidermalen Lipide das Stratum corneum wasserundurchlässig macht, sondern auch die spezielle Anordnung dieser Lipide innerhalb des Stratum corneum eine große Rolle spielt (POTTS & FRANCOEUR, 1991).

Änderungen der biophysikalischen Eigenschaften des Stratum corneum werden bei verschiedenen Krankheiten vermutet (OLIVRY & HILL, 2001b) und mögliche Abnormalitäten wurden bei diversen Hautkrankheiten untersucht (FARTASCH, 1997; INMAN et al., 2001; PIEKUTOWSKA et al., 2008). Verursacht durch die gestörte Hautbarriere, ist ein erhöhter Wasserverlust durch die Epidermis eine häufige Begleiterscheinung dermatologischer Probleme (WERNER & LINDBERG, 1985; FARTASCH & DIEPGEN, 1992; TAGAMI et al., 2002). Es wird darüber diskutiert, ob die Störung der Hautbarriere bei Atopikern die Ursache für deren klinische Symptome ist, und inwieweit immunologische Abnormalitäten für die Barrierestörung in atopischer Haut eine Rolle spielen (SUGARMAN, 2008).

3.3. Die atopische Haut

Es existieren zwei Thesen bezüglich Atopie und einem Defekt der Hautbarriere:

- Störungen bei der immunologischen Antwort auf harmlose Allergene führen im weiteren Verlauf zu Entzündung, Infektionen und Beeinträchtigung der epidermalen Barriere → „inside-outside-Hypothese“
- Über eine primäre Störung der Hautbarrierefunktion kommt es zum übermäßigen Eindringen von Allergenen, Keimen und somit zur Entzündung → „outside-inside-Hypothese“

Möglicherweise spielen auch beide Wege im Erscheinungsbild der AD eine Rolle (SUGARMAN, 2008).

In der Studie von INMAN und Mitarbeitern aus dem Jahr 2001 wurde an Hand von Hautbiopsien das Stratum corneum von Hunden im Elektronenmikroskop untersucht. Dabei konnte gezeigt werden, dass – selbst in läsionsfreien Bereichen – die interkornealen Lipide atopischer Tiere sich von denen Gesunder unterscheiden und ihre epidermale Lipidbarriere gestört ist. Die lamellären Lipide waren sowohl in ihrer Kontinuität, als auch in ihrer Dicke bei den Atopikern signifikant verringert und wiesen strukturelle Defekte auf (INMAN et al., 2001). Bei einer ähnlichen Untersuchung von menschlicher Haut (gesund, atopisch, schuppige Läsion, Keratinisierungsstörung) konnten hingegen keine Abnormalitäten bei den Hautbiopsaten der Atopiker festgestellt werden (FARTASCH, 1997).

Die Vermutung, dass atopische Haut Veränderungen der interzellulären Lipide aufweist, wurde inzwischen durch mehrere Studien bekräftigt (HOU et al., 1991; INMAN et al., 2001; PIEKUTOWSKA et al., 2008; REITER et al., 2009). Ursächlich dafür scheint eine fehlerhafte Biosynthese dieser Lipide durch die Lamellarkörperchen (FARTASCH et al., 1992), ein gestörter Haut-Lipid-Metabolismus, eine andere Lipidzusammensetzung (SCHAFER & KRAGBALLE, 1991) oder ein zu geringer Ceramidgehalt zu sein (SCHAFER & KRAGBALLE, 1991; FARTASCH, 1997; DI NARDO et al., 1998; MACHELEIDT et al., 2002; REITER et al., 2009). Auch bei Individuen mit EFA Mangel wurden in deren interkornealen Hautlipiden Abnormalitäten beobachtet. Sie wiesen ähnliche Veränderungen auf wie diejenigen, die man bei Atopie fand (HOU et al., 1991). Im Unterhautfettgewebe konnte demgegenüber kein Unterschied zwischen atopischen und gesunden Hunden ermittelt werden (TAUGBOL et al., 1998).

Beim Menschen wurde in atopischer Haut insbesondere eine reduzierte Menge an den Ceramiden 1 und 3 und eine signifikante Erhöhung von Cholesterol festgestellt. Die Menge an Ceramid 3 korrelierte außerdem mit einer Veränderung des TEWL Wertes (DI NARDO et al., 1998). Auch andere Untersuchungen an atopischen Menschen stellten einen verringerten Gehalt verschiedener Ceramide dar (MELNIK et al., 1988; MELNIK et al., 1990; IMOKAWA et al., 1991b; YAMAMOTO et al., 1991). Als Ursache hierfür wird eine bis zu fünfmal höhere

Aktivität der Sphingomyelinase angenommen. Dieses Enzym erniedrigt den Gehalt an Ceramidvorstufen (HARA et al., 2000). Verglichen mit gesunder Haut wurde bei Atopikern außerdem ein erhöhter Gehalt an einfach ungesättigten FS gefunden. Dabei lag eine negative Korrelation zwischen dem Gehalt an n-6-FS in der Haut und dem Schweregrad der Atopie vor (SCHAFER & KRAGBALLE, 1991). Zudem wird eine gestörte Lipidbiosynthese für die trockene Haut von Atopikern verantwortlich gemacht (ELSNER et al., 1994). In der Haut atopischer Hunde wurde jüngst ein reduzierter Gehalt der Ceramide 1 und 9, verglichen mit gesunder Hundehaut, festgestellt. Des Weiteren fand man auch erhöhte Mengen von Cholesterol und ein vergrößertes Cholesterol:Ceramid Verhältnis bei den Atopikern (REITER et al., 2009).

Neben den Störungen im Lipidmetabolismus scheinen noch weitere Abnormalitäten in atopischer Haut vorzuliegen, wie z. B. eine Mutation von Filaggrin (PALMER et al., 2006; SANDILANDS et al., 2006; WEIDINGER et al., 2006) oder eine erhöhte Kohäsion zwischen den Korneozyten in trockener, atopischer Haut (FINLAY et al., 1980).

Die Änderungen im Lipidgehalt und die damit einhergehende Störung der epidermalen Barriere führen zu einem erhöhten TEWL bei Atopikern, selbst in klinisch unauffälligen Hautarealen (WERNER & LINDBERG, 1985; TUPKER et al., 1990; FARTASCH & DIEPGEN, 1992; TAGAMI et al., 2002). Dabei ist in läSIONalen Bereichen der Wasserverlust über die Haut stärker erhöht als in klinisch unauffälligen Arealen (SUGARMAN et al., 2003).

Über den TEWL bei atopischen Hunden existieren bisher nur die Auszüge von zwei Studien aus dem Jahr 2008. Eine Untersuchung zeigte, dass der TEWL in der atopischen Haut signifikant höher war, als derjenige der gesunden Kontrolltiere. Bei den Atopikern wurden außerdem TEWL Abweichungen zwischen den Prädispositionsstellen einer Atopie und den anderen Hautbereichen gefunden (HIGHTOWER et al., 2008). Auch bei der zweiten Untersuchung wurden signifikante Unterschiede im TEWL zwischen gesunden und allergischen Tieren festgestellt. Sowohl der läSIONale, als auch der klinisch unauffällige Inguinalbereich der Atopiker zeigte erhöhte TEWL Werte. Des Weiteren stellten die Autoren verringerte Ceramidgehalte bei den CAD Patienten fest (SHIMADA et al., 2008b).

Obwohl noch nicht alle Veränderungen in atopischer Haut verstanden werden, gilt eine Störung der Hautbarriere als gesichert. Diese scheint für die entzündliche Infiltration (ELIAS, 1983; SCHAFER & KRAGBALLE, 1991) und die Penetration der Antigene und Mikroorganismen von außen verantwortlich zu sein und führt darüber letztendlich wieder zur vermehrten Entzündung, Produktion von Antikörpern und weiteren Schädigung der Hautbarriere. Wie sehr allerdings ein Defekt des Lipidmetabolismus eine Rolle spielt, ist noch nicht geklärt (OLIVRY & HILL, 2001a). Die Kenntnis, dass die Störung der Hautbarriere bei Atopie große Bedeutung zu haben scheint, führt in letzter Zeit dazu, mehr und mehr Augenmerk auf die Reparatur der Hautbarriere in der Atopiebehandlung zu richten (AALTO-KORTE, 1995; SUGARMAN, 2008).

3.4. Einfluss von Fettsäuren auf die epidermale Barriere

In einer Studie von 2008 wurde durch die lokale Applikation von verschiedenen FS eine Veränderung der lamellären Lipide im Stratum corneum atopischer Hunde erreicht. Der Lipidgehalt im interkornealen Bereich erhöhte sich von 31,8 auf 74 %. Im Vergleich dazu besitzt gesunde Hundehaut einen Gehalt von 89,5 %. Durch die lokale Therapie konnten also annähernd die Werte gesunder Haut erreicht werden. Die Autoren vermuten, dass durch die Applikation nicht nur alleinig Fette supplementiert wurden, sondern auch die Eigenproduktion der interkornealen Lipide angeregt worden ist (PIEKUTOWSKA et al., 2008). Auch andere Studien zeigten die Rekonstruktion der epidermalen Barriere durch topisch angewandte FS und eine daraus resultierende Senkung des TEWL (HARTOP & PROTTEY, 1976; PROTTEY et al., 1976).

Neben der lokalen Anwendung kann auch durch die orale Gabe von FS das Lipidmuster in epidermalen Phospholipiden beeinflusst werden (HANSEN & JENSEN, 1985; MILLER et al., 1991). Anders als bei Proteinen, deren Zusammensetzung genetisch vorbestimmt ist, zeigt diejenige der Fette in Zellmembranen eine diätetische Abhängigkeit (SIMOPOULOS, 2002). Obwohl sich das FS Muster der Haut somit beeinflussen lässt, korreliert dies nicht immer mit einer klinischen Verbesserung des Patienten. Das zeigten MUELLER und Mitarbeiter in einer doppelt geblindeten Studie. Sie untersuchten den FS Gehalt in der Haut atopischer Hunde vor und nach einer Supplementierung mit n-3-FS.

Über zehn Wochen wurden die Hunde mit Leinsamenöl (ALA), einem kommerziellen Präparat (EPA und DHA) oder einem Placebo (Mineralöl) supplementiert. Es wurde kein Zusammenhang zwischen Art und Ausmaß der FS Änderung in der Haut und der klinischen Verbesserung der jeweiligen Tiere ermittelt (MUELLER et al., 2005a). Auch SCOTT und Mitarbeiter fanden ähnliche Ergebnisse (SCOTT et al., 1997). Durch die orale Gabe von FS wurde eine Erhöhung des Gehalts nahezu aller FS erreicht. Hunde die gut auf die FS Gabe ansprachen und diejenigen, die nicht reagierten, hatten dabei ähnliche Veränderungen. Lediglich der LA Gehalt in der Haut zeigte bei den ansprechenden Hunden einen wesentlich höheren Anstieg (SCOTT et al., 1997). Die FS Änderung in der Haut scheint also nicht mit einer klinischen Verbesserung der Tiere zu korrelieren (SCOTT et al., 1997; MUELLER et al., 2005a).

4. CADESI

Schon früher wurden verschiedene Skalen erstellt, um den Schweregrad einer Atopie beurteilen zu können. Für die klinische Evaluierung in der vorliegenden Studie wurde der CADESI-03 verwendet. Der Name „CADESI“ ist die Abkürzung für die englische Bezeichnung „canine atopic dermatitis extent and severity index“. Dieses System ermöglicht es, sowohl die Ausdehnung, als auch den Schweregrad von Hautläsionen möglichst objektiv zu beurteilen und ist somit ein hilfreiches Mittel, den Erfolg einer Therapie und die Entwicklung einer CAD zu beurteilen (OLIVRY et al., 2007; OLIVRY et al., 2008).

Das System wurde nach Prüfung zwischen 2004 und 2006 erarbeitet und von der „International Task Force for Canine Atopic Dermatitis“ empfohlen. Der CADESI enthält angemessene Kriterien für das Krankheitsbild der AD, eine gute Reproduzierbarkeit sowohl zwischen verschiedenen Untersuchern, als auch innerhalb eines Untersuchers, ausreichende Sensitivität für Veränderungen und einen praktischen Aufbau, um das klinische Bild einer CAD im Rahmen wissenschaftlicher Studien zu beurteilen (OLIVRY et al., 2008).

Es werden vier verschiedene Läsionen (Erythem, Lichenifikation, Exkoration und Alopezie) in vier verschiedene Schweregrade eingeteilt (0 = nicht, 1 = leicht,

2 und 3 = moderat, 4 und 5 = schwer). Beurteilt werden insgesamt 62 Stellen am ganzen Körper.

Mit Hilfe sogenannter „cut off“ Grenzen können atopische Hunde in die Kategorien:

- Remission (0 – 15 Punkte)
- milde AD (16 – 59 Punkte)
- moderate AD (60 – 119 Punkte)
- schwere AD (über 120 Punkte)

eingestuft werden (OLIVRY et al., 2008).

Tiere, die nur geringe Läsionen aufweisen, durch ihren sehr starken Juckreiz aber dennoch eine schwere Form der CAD darstellen, sind ungenügend beurteilbar, da der CADESI nur das aktuelle klinische Hautbild, nicht aber den Gesamtzustand des Patienten repräsentiert. Bei chronischen Patienten ist es durchaus möglich, dass sie trotz einer aktuellen, realen Besserung im CADESI schlecht eingestuft werden. Bei Symptomen wie Lichenifikation und Alopezie, spiegelt sich eine klinische Besserung häufig erst viel später in gesunkenen CADESI Punkten wider (OLIVRY et al., 2007; OLIVRY et al., 2008).

5. Juckreizskala

Den Grad des Pruritus zu erheben ist schwierig, da dieser lediglich durch den Tierbesitzer eingeschätzt, jedoch nicht durch spezifische Tests objektiviert werden kann (HILL et al., 2007). Folglich handelt es sich um einen sehr subjektiven Parameter. Sowohl in der Human-, als auch in der Tiermedizin, ist diese Information allerdings für die Anamnese einer Erkrankung sowie im Verlauf deren Behandlung von großer Bedeutung.

Es sind verschiedene Methoden beschrieben worden, um den Juckreiz von Hunden beurteilen zu können. Die meisten davon teilen die Hunde durch

numerische Systeme über Schweregradskalen (CHESNEY, 2002; MARSELLA et al., 2004; SWINNEN & VROOM, 2004), Verhaltenskriterien (MARSELLA & NICKLIN, 2002; MARSELLA et al., 2002; FERGUSON et al., 2006) oder visuelle Analogskalen (OLIVRY et al., 2002a; OLIVRY et al., 2003; MUELLER et al., 2005b; ROSALES et al., 2005) ein.

Von HILL und Mitarbeitern wurde 2007 eine neue Juckreizskala entwickelt. Diese vereint die positiven Eigenschaften von vier vorher genutzten Systemen und wurde mit Hilfe der Befragung von insgesamt 116 Tierbesitzern erstellt (HILL et al., 2007). Die daraus neu entstandene Skala kombiniert die Verhaltens- und Schweregradskalen mit der visuellen Analogskala. Es zeigte sich, dass der Juckreiz der Hunde auf dieser visuellen Skala sehr zuverlässig durch die Hundehalter selbst eingestuft werden konnte. In vielen Fällen wählten die Besitzer für ihr Tier eine Stelle, die zwischen den einzelnen Abstufungen der Skala lag. Außerdem wurde erreicht, dass die Besitzer hierbei weniger dazu neigten, den Juckreiz ihrer Tiere als zu hoch einzuschätzen. Das war bei vielen anderen Skalen der Fall. Dennoch wurde festgestellt, dass Hunde, obwohl sie keine Hautkrankheiten aufwiesen, zwischen Wert 0 und 1,9 eingeordnet wurden (RYBNICEK et al., 2009).

Die Juckreizskala ist eine einfache Methode zur Beurteilung des Schweregrades, wurde in einer Untersuchung von 98 % der Anwender als leicht zu benutzen beurteilt, zeigt eine hohe Reproduzierbarkeit und liefert aussagekräftige Daten (HILL et al., 2007; RYBNICEK et al., 2009). Es muss jedoch bedacht werden, dass die Juckreizstärke nicht durch einen objektiven Parameter beurteilt werden kann. Die Skala liefert also keinen sicheren Wert, sondern spiegelt nur die subjektive Einschätzung der Tierbesitzer wider.

Die Werte auf der Juckreizskala sind trotz allem ein nützliches Hilfsmittel, um den Verlauf einer Therapie beurteilen zu können, um zwischen juckenden und nicht juckenden Hunden zu unterscheiden und liefert Ergebnisse, die leicht statistisch ausgewertet werden können (HILL et al., 2007; RYBNICEK et al., 2009).

6. Transepidermaler Wasserverlust

6.1. Allgemeines

Ursprünglich war der Begriff „transepidermaler Wasserverlust“ definiert als die Menge an Feuchtigkeit, die den Körper über Diffusionsprozesse durch das Stratum corneum nach außen verlässt (ELSNER et al., 1994).

Der gesamte Wasserverlust über die Haut setzt sich zusammen aus dem

- Anteil durch die Tätigkeit der Schweißdrüsen
- Anteil durch die passive Diffusion von Wasserdampf durch das Stratum corneum – dem eigentlichen TEWL.

Inzwischen werden häufig beide Arten unter der Bezeichnung „TEWL“ vereint und von daher ist zu beachten, dass eine zuverlässige Messung des TEWL nur möglich ist, wenn die Aktivität der Schweißdrüsen auf ein Minimum reduziert wird (PINNAGODA et al., 1989b; ELSNER et al., 1994).

Die Messung des TEWL ist eine gute Methode, um *in vivo* mit einer nicht invasiven Methode eine Störung der Hautbarrierefunktion durch verschiedene Krankheiten (WERNER & LINDBERG, 1985; SUGARMAN et al., 2003), oder auch die Schädigung der Barriere durch irritierende chemische Stoffe oder physikalische Einwirkungen (PROTTEY et al., 1976; KOMPAORE et al., 1991; GFESSER et al., 1997; FLUHR et al., 2006), einen FS Mangel (HARTOP & PROTTEY, 1976; HANSEN & JENSEN, 1985) oder die Wirkung von Medikamenten und Kosmetika (AALTO-KORTE, 1995; LODEN et al., 1999; KOLBE et al., 2001; ROGIERS, 2001) zu ermitteln. Es wurden die Auswirkungen von Detergenzien (MURAHATA et al., 1986), Ölen (COENRAADS et al., 1986) und Feuchtigkeitscremes (RIETSCHEL, 1978) untersucht.

Der Wasserverlust durch die Epidermis ist dabei ein sensitiverer Indikator für Hautschädigung als die sichtbaren Zeichen einer Entzündung, da dieser länger erhöht bleibt, als die Schädigung mit bloßem Auge zu sehen wäre (ELSNER et al., 1994; AALTO-KORTE, 1995; KIKUCHI-NUMAGAMI et al., 1999; LODEN et al., 1999; TAGAMI et al., 2002).

Bei vielen Hautkrankheiten wie Atopie, Psoriasis, Kontaktdermatitis und

Ichthyose, wurde eine Störung der epidermalen Hautbarriere und ein daraus resultierender erhöhter TEWL gesehen (TAGAMI & YOSHIKUNI, 1985; WERNER & LINDBERG, 1985; EFFENDY et al., 1995; TOMITA et al., 2005; HIGHTOWER et al., 2008; SHIMADA et al., 2008b). Die Messung des TEWL kann also genutzt werden, um das Ausmaß der Schädigung in normaler oder kranker Haut zu beurteilen. Sowohl bei Menschen, als auch bei Hunden, die unter AD leiden, wurden erhöhte TEWL Werte – selbst in klinisch unauffälligen Arealen – gemessen (WERNER & LINDBERG, 1985; LODEN et al., 1992; AALTO-KORTE, 1995; TAGAMI et al., 2002; HIGHTOWER et al., 2008; SHIMADA et al., 2008b).

Bei der TEWL Messung wird die Epidermis als eine physikalische Membran angesehen und das Diffusionsgesetz von Frick angewandt (MAIBACH & BOISITS, 1982; ELSNER et al., 1994; ROGIERS, 2001; NUUTINEN et al., 2003). Es handelt sich also um einen Prozess der passiven Diffusion, der nicht von einem aktiven Vorgang der lebenden Zellen in der Haut abhängt, jedoch von vielen anderen Faktoren beeinflusst werden kann. Dass keine lebenden Zellen für diesen Vorgang benötigt werden bestätigt auch die Tatsache, dass der TEWL noch lange nachdem die Haut schon vom Körper entfernt wurde, aufrecht erhalten wird und das Stratum corneum mit seinen verhornten, toten Zellen ein metabolisch inaktives Gewebe ist (ELSNER et al., 1994).

6.2. Verschiedene Messmethoden

6.2.1. „Open chamber“ Methode

In der Humanmedizin werden vor allem so genannte „open chamber“ Geräte verwendet. Diese messen den TEWL nach dem Prinzip der offenen Kammer (PINNAGODA et al., 1990).

Beispiele für Geräte, die mit dieser konventionellen Methode arbeiten, sind u. a. DermaLab (Cortex Technology, Hadsund, Dänemark), Tewameter TM 300 (Courage + Khazaka electronic GmbH, Köln, Deutschland) und ServoMed Evaporimeter (ServoMed Inc., Stockholm, Schweden).

Das Messprinzip der „open chamber“ Geräte basiert auf der Tatsache, dass der TEWL proportional zur Differenz des Feuchtigkeitsgehalts zwischen zwei

Messsensoren über der Hautoberfläche ist. Daher sind zwei Messsensoren für die relative Feuchtigkeit und zwei Thermosensoren in einem bestimmten Abstand zueinander in einer zylinderförmigen, nach außen hin offenen Kammer angebracht (ROGIERS, 2001; FLUHR et al., 2006; ELECTRONIC). Abbildung 2 zeigt die offene Kammer am Beispiel des Tewameter.

Diese Apparatur wird dann locker auf das zu messende Hautareal aufgelegt. Das Gerät misst den Partialdruck des Wasserdampfes an den zwei verschiedenen Messstellen in einer kontinuierlichen Messung und damit die Veränderung des Wasserdruck-Gradienten über der Hautoberfläche. Aus diesen beiden Werten wird dann durch einen Mikroprozessor der Gradient des Partialdruckes und darüber die Verdunstungsrate durch die Haut berechnet (ROGIERS, 2001; YOSHIHARA et al., 2007).

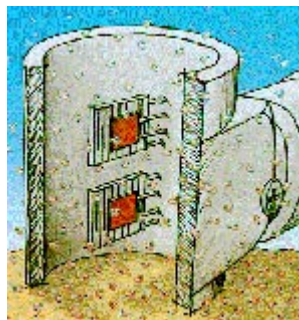


Abb. 2: Bildliche Darstellung des Tewameter TM 300

Quelle: www.courage-khazaka.de

Nachteilig bei dieser Messmethode ist die Tatsache, dass das Klima im Inneren der Kammer durch externe Luftzüge (z. B. durch Bewegungen im Raum oder das Öffnen von Türen und Fenstern) beeinflusst wird. Auch Bewegungen des Messobjektes führen zu Luftturbulenzen und verändern das Klima der offenen Kammer. Neben Luftartefakten werden die Ergebnisse mit den „open chamber“ Geräten außerdem dadurch verändert, ob der zu messende Hautbereich während der Messung nach oben oder nach unten zeigt (TAGAMI et al., 2002). Für Messungen sehr hoher TEWL Werte sind diese Geräte weniger gut geeignet (NUUTINEN et al., 2003).

Während die einzelnen Geräte an sich eine hohe Reproduzierbarkeit aufweisen, werden zwischen verschiedenen „open chamber“ Modellen große Unterschiede festgestellt. Diese hängen auch stark vom Entwicklungszustand und Alter des Gerätes ab (PINNAGODA et al., 1989a). Neuere Geräte messen im Vergleich zu veralteten Modellen schneller und benötigen eine kürzere Zeit zur Stabilisierung nach einer Messung. Im Vergleich zu alten Geräten liefern die neueren Modelle allerdings höhere TEWL Werte. Nach einer Messung brauchten die Geräte durchschnittlich zwei bis vier Minuten, um sich wieder für die nächste Messung auf null zu kalibrieren. Bei einer Untersuchung mit vier verschiedenen „open chamber“ Geräten lieferten alle zuverlässige und vergleichbare Ergebnisse (FLUHR et al., 2006). Die Autoren nahmen den TEWL Wert einer gravimetrischen Messung als Standard (FLUHR et al., 2006).

Kritik an der konventionell verwendeten, offenen Messmethode bezieht sich vor allem auf ihre Empfindlichkeit gegenüber Einflüssen, wie z. B. äußeren oder körperinduzierten Luftturbulenzen, Raumtemperatur, Luftfeuchtigkeit und ihre Anfälligkeit gegenüber Bewegungen der Messfläche (PINNAGODA et al., 1990; YOSHIHARA et al., 2007). Durch ihre Größe und ihren höheren Preis sind sie zudem weniger anwenderfreundlich als die geschlossenen Geräte.

6.2.2. „Close chamber“ Methode

Ein Beispiel für die Messgeräte, die nach dem geschlossenen Kammer Prinzip arbeiten, ist das batteriebetriebene VapoMeter (Delfin Technologies Ltd, Kuopio, Finnland) (siehe Abbildung 3).



Abb. 3: Darstellung des VapoMeter

Quelle: www.delfintech.com/products_vapometer.html

Die Messeinheit besteht aus einer geschlossenen Kammer, welche nur an einer Seite auf ca. 1 cm² Durchmesser geöffnet ist. In der Kammer befinden sich ein Honeywell Feuchtigkeitssensor HIH 4000 und ein Temperatursensor. Für die TEWL Messung wird das Gerät mit dieser offenen Seite nach der Kalibrierung auf das zu messende Hautareal gesetzt. Für eine Messung muss das Gerät nach dem Anschalten für etwa drei Sekunden waagrecht in der Luft gehalten werden. In dieser Zeit werden die Umgebungsdaten, also Luftfeuchtigkeit und Temperatur im Raum erfasst. Nachdem das Gerät anschließend auf der Haut platziert wurde, wird der Anstieg der Luftfeuchtigkeit innerhalb der Kammer über einen Zeitraum von etwa zehn Sekunden gemessen (FLUHR et al., 2006). Aus diesem Anstieg und den vor der Messung ermittelten Umgebungsbedingungen errechnet das Gerät dann den TEWL und zeigt ihn in der Einheit g/m²h auf einem Display an (TECHNOLOGIES).

In Abbildung 4 sind die Vorgänge im Verlauf einer Messung grafisch dargestellt.

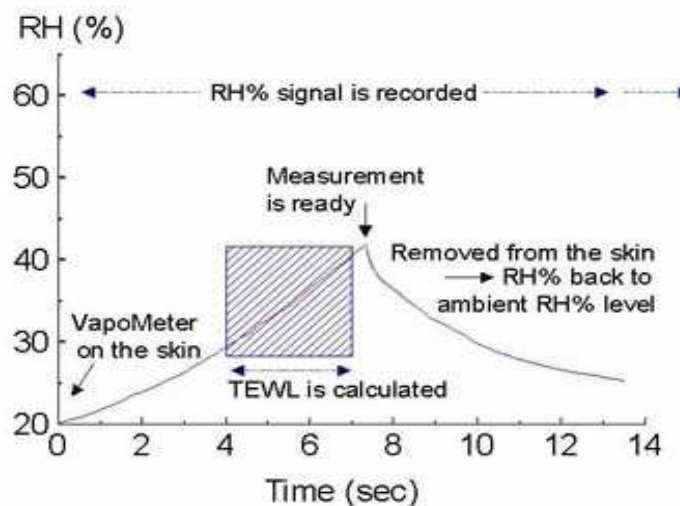


Abb. 4: Schematische Darstellung des Messprinzips (VapoMeter)

Quelle: www.delfintech.com/products_vapometer.html

Bevor das Gerät für die nächste Messung verwendet werden kann, muss die relative Luftfeuchtigkeit in der Kammer wieder derjenigen der Umgebung

entsprechen. Dies dauert umso länger, je höher die gemessenen TEWL Werte sind. Die Dauer einer Messung ist relativ kurz und beträgt in etwa zehn Sekunden (FLUHR et al., 2006). Sie ist umso kürzer, je höher der TEWL Wert ist. Während der Messung kann das Gerät in jeder Position auf der Haut gehalten werden (TECHNOLOGIES). Es muss jedoch auf einen sicheren Abschluss der Kammer gegenüber der Umwelt geachtet werden. Obwohl der Druck, mit dem das VapoMeter während der Messung auf die Haut gehalten wird, in einer Untersuchung keinen deutlichen Einfluss auf die Messwerte hatte, wird dennoch empfohlen, das Gerät stets mit gleichem Druck auf die Messstelle zu setzen und einen sichereren Abschluss der Kammer von der Umgebung zu sichern (DE PAEPE et al., 2005).

Laut Herstellerangaben misst das Gerät mit einer Genauigkeit von $\pm 10\%$ Abweichung und kann für TEWL Werte zwischen 3 und 200 g/m²h genutzt werden (TECHNOLOGIES). Trotz dieser angegebenen Genauigkeit war eine Ermittlung der TEWL Unterschiede im zirkadianen Rhythmus in einem Versuch nicht möglich (DE PAEPE et al., 2005). TAGAMI und Mitarbeiter stellten in ihrer Studie fest, dass die Messung des TEWL mit einem „close chamber“ Gerät für Bereiche mit extrem niedrigem TEWL, und damit besonders guter Hautbarriere, ungeeignet ist (z. B. am Fußrücken älterer Menschen) (TAGAMI et al., 2002).

Vorteile gegenüber konventionellen offenen Systemen sind eine kürzere Messzeit, die geringere Anfälligkeit gegenüber Störfaktoren aus der Umwelt und die kleine Größe der Messeinheit. Da eine Nutzung in verschiedenen Positionen möglich ist, ist das Gerät flexibler einsetzbar als die „open chamber“ Geräte (DE PAEPE et al., 2005). Nachteilig ist anzumerken, dass das Gerät nach jeder Messung etwa 20 Sekunden benötigt, um das Klima in der Kammer wieder dem der Umgebung anzupassen (TAGAMI et al., 2002).

Geschlossene Geräte schließen die Haut von der Umwelt ab und messen den Wasserverlust nicht kontinuierlich, sondern lediglich zu einem bestimmten Zeitpunkt (MAIBACH & BOISITS, 1982). Man erhält quasi nur einen speziellen Wert zu genau einem Zeitpunkt (DE PAEPE et al., 2005). Daher sind geschlossene Systeme nicht für kontinuierliche Messungen, beispielsweise unter einer Abdeckung (z. B. Windeln) geeignet (PINNAGODA et al., 1990; TAGAMI et al., 2002; DE PAEPE et al., 2005).

In der Tiermedizin ist die Nutzung der „close chamber“ Geräte von Vorteil, da einerseits Luftturbulenzen, z. B. durch Bewegungen des Tieres und andererseits die restliche Feuchtigkeit im Fell der Hunde keinen so starken Einfluss auf das Messergebnis haben, wie dies bei offenen Systemen der Fall ist (YOSHIHARA et al., 2007). Bei einer Untersuchung zeigte das VapoMeter eine hohe Reproduzierbarkeit und zuverlässige Werte, verglichen mit einer gravimetrischen Messung (FLUHR et al., 2006).

6.2.3. Vergleich unterschiedlicher Messmethoden in der Literatur

In der Literatur finden sich inzwischen etliche Studien, die verschiedene Geräte und Methoden gegenüberstellen. 2002 verglichen TAGAMI und Mitarbeiter ein neues „close chamber“ Gerät (Modell H4300 NIKKISO-YSI Co., LTD., Tokyo; Japan) mit einem konventionellen „open chamber“ Gerät (DermaLab, Cortex Technology, Hadsund, Dänemark). Es wurden eine vergleichbare Empfindlichkeit und ähnliche Ergebnisse bei beiden Methoden ermittelt. Das Gerät mit der offenen Kammer lieferte allerdings höhere Werte als das mit der geschlossenen. Die Autoren erstellten eine Formel, um die Werte der einen Messung mit denen der andern vergleichen zu können. Die durchschnittliche Variabilität beider Geräte lag bei 15 % (TAGAMI et al., 2002). Auch in anderen Vergleichsstudien zeigten offene Geräte signifikant höhere TEWL Werte als die geschlossenen Messinstrumente. Im Endeffekt lieferten aber beide Methoden ähnliche Ergebnisse (DE PAEPE et al., 2005). Sowohl die geschlossenen, als auch die offenen Apparaturen waren in der Lage, Störungen der Barriere durch mechanische oder chemische Einwirkungen zu erfassen. Im Gegensatz zu den offenen Geräten ergaben sich bei Messungen mit den geschlossenen Geräten bereits bei einer sehr milden Störung der Hautbarriere Erhöhungen des TEWL. Bei sehr starker Barrierschädigung waren demgegenüber die offenen Geräte besser in der Lage, zwischen den verschiedenen Schädigungsstufen zu unterscheiden (FLUHR et al., 2006). Beide Messmethoden konnten signifikante Veränderungen des TEWL, z. B. nach Applikation einer Hautcreme, erfassen, wobei jedoch das Tewameter präzisere Werte lieferte und kleinere Unterschiede feststellen konnte als das VapoMeter (DE PAEPE et al., 2005). Eine Störung der Hautbarriere durch Entfernung des Stratum corneum mittels Tesafilm konnte mit beiden Methoden erfasst werden (DE PAEPE et al., 2005; FLUHR et al., 2006).

Für TEWL Messungen in unterschiedlicher räumlicher Position des Messobjektes (in diesem Fall Armbeuge einmal nach oben, einmal nach unten zeigend) waren die „close chamber“ Geräte besser geeignet und zeigen geringere Abweichungen, als dies bei den offenen Systemen der Fall war (TAGAMI et al., 2002). Bei beiden Messmethoden wurde eine steigende Varianz bei höheren TEWL Werten gesehen (TAGAMI et al., 2002).

In einer umfangreichen Untersuchung wurden 2006 zwei geschlossene Messsysteme (VapoMeter und H4300) und vier offene Messsysteme an Menschen und Mäusen, *in vivo* und *in vitro*, und unter verschiedenen Bedingungen verglichen. Die Autoren kamen zu dem Schluss, dass alle Geräte für die TEWL Messung geeignet sind und sowohl für haarlose Mäuse als auch für Menschen eingesetzt werden können (FLUHR et al., 2006). Alle Geräte lieferten hier zuverlässige und reproduzierbare Werte (FLUHR et al., 2006).

Für die Messung am Tier sind die offenen Geräte nicht geeignet. Geschlossene Systeme zeigen geringere Variabilität und sind weniger störungsanfällig für Bewegungen der Tiere und gegenüber der im Fell verbleibenden Restfeuchtigkeit (YOSHIHARA et al., 2007). Außerdem ist ihre kürzere Messzeit für die Arbeit mit Tieren vorteilhaft (NUUTINEN et al., 2003). Nachteilig an den „open chamber“ Geräten sind die längeren Messzeiten, die höheren Kosten, die schwierigere Handhabung, die höhere Anfälligkeit für Luftturbulenzen und eine stärkere Beeinflussung durch Raumtemperatur, Luftfeuchtigkeit, Bewegungen und den Winkel, mit dem das Gerät auf die Haut gesetzt wird (PINNAGODA et al., 1990; YOSHIHARA et al., 2007).

Abschließend kann man sagen, dass geschlossene Systeme wie das VapoMeter weniger sensitiv sind und geringe Unterschiede nicht so gut erfassen können wie die offenen Geräte. Dafür sind sie jedoch weniger störungsanfällig, zeigen geringere Messabweichungen und sind daher insgesamt zuverlässiger. Daneben benötigen sie keine standardisierten äußeren Bedingungen, sind leichter zu transportieren, kleiner, kostengünstiger und einfacher in der Handhabung (TAGAMI et al., 2002; DE PAEPE et al., 2005; YOSHIHARA et al., 2007).

6.3. Einflussfaktoren auf die Messung

Faktoren welche die Messergebnisse beeinflussen, können entweder

umweltbedingt, individuenbedingt oder gerätebedingt sein (PINNAGODA et al., 1990; ELSNER et al., 1994; ROGIERS, 2001). Richtlinien zur TEWL Messung wurden sowohl von der „European group of Efficacy Measurement of Cosmetics and other topical products“ (ROGIERS, 2001), als auch der „Standardization group of the European Society of Contact Dermatitis“ (PINNAGODA et al., 1990) veröffentlicht.

6.3.1. Gerätebedingte Einflussfaktoren

Im Verlauf der Messungen kommt es, einerseits durch den Hautkontakt, andererseits durch das Festhalten des Gerätes mit der Hand der messenden Person, zu einer Erwärmung des Messsensors (ROGIERS, 2001). Diese kann mit der Zeit zu einer Beeinflussung der Ergebnisse führen (ELSNER et al., 1994).

Daneben kann je nach Gerät durch ein unterschiedlich starkes Aufdrücken der Apparatur auf die Haut eine Änderung im TEWL herbei geführt werden (PINNAGODA et al., 1990; ROGIERS, 2001). Verantwortlich hierfür sind eine veränderte Distanz zum Messsensor und die Beeinflussung der Wasserdurchlässigkeit der Haut durch stärkeren Druck (ELSNER et al., 1994).

6.3.2. Individuelle Einflussfaktoren

Beim Menschen hat das Alter keinen eindeutigen Einfluss auf die TEWL Werte (GRICE & BETTLEY, 1967; TUPKER et al., 1989; ROGIERS, 2001). Jedoch zeigen Frühgeborene während ihrer ersten Lebenswochen einen erhöhten TEWL, ältere Menschen hingegen einen erniedrigten Wert (THUNE et al., 1988; PINNAGODA et al., 1990). Sowohl beim Menschen (TUPKER et al., 1989) als auch beim Tier (YOSHIHARA et al., 2007) wurde kein geschlechtsabhängiger Unterschied im TEWL gefunden. Beim Menschen wurden in manchen Studien keine Unterschiede bezüglich verschiedener Rassen (DE LUCA et al., 1983; BERARDESCA & MAIBACH, 1988b), in anderen Untersuchungen hingegen erhöhte Werte bei dunkelhäutigen Menschen gefunden (BERARDESCA & MAIBACH, 1988a; WILSON et al., 1988). Es wurde innerhalb der Individuen ein zirkadianer Rhythmus mit höheren Werten am späten Nachmittag festgestellt (SPRUIT, 1971; YOSIPOVITCH et al., 1998; DE PAEPE et al., 2005). Eventuell

hängen diese Unterschiede aber auch mit veränderten Temperaturen zu unterschiedlichen Tageszeiten zusammen (PINNAGODA et al., 1990). Zwischen Winter und Sommer wurden keine signifikanten Unterschiede im TEWL festgestellt (AGNER & SERUP, 1989).

Generell kann man sagen, dass der Basis TEWL innerhalb einzelner Individuen relativ wenig schwankt (PINNAGODA et al., 1989c). Innerhalb eines Individuums können jedoch in verschiedenen Körperregionen unterschiedliche TEWL Werte gefunden werden (PINNAGODA et al., 1990; ROGIERS, 2001; NUUTINEN et al., 2003). So sind an Handflächen, Fußsohlen, Stirn, Handrücken, Oberarm, Unterarm, Oberschenkel, Thorax, Bauch jeweils geringere TEWL Werte festzustellen (PINNAGODA et al., 1990). Physiologischerweise ist der TEWL im Gesichtsbereich höher als in anderen Regionen (TAGAMI et al., 2002). Dies wird mit der unterschiedlichen Struktur der Haut an verschiedenen Körperstellen, insbesondere der Struktur und Dicke von Epidermis und Stratum corneum, begründet (WEBB & CALHOUN, 1954; ROGIERS, 2001). Auch die Dichte der Schweißdrüsen spielt eine Rolle (PINNAGODA et al., 1990). Diese ist an den Fuß- und Handflächen besonders hoch. Pro Messareal, hier am rechten und linken Arm, wurden in einer Studie keine (TUPKER et al., 1989), in einer anderen teilweise signifikante (DE PAEPE et al., 2005) Unterschiede der beiden Körperseiten ermittelt. Trotz gleicher Bedingungen kann selbst innerhalb eines Messareals die Variabilität der einzelnen Messungen unterschiedlich groß sein. So zeigte sich z. B. eine steigende Variabilität der Werte am Arm näher am Ellenbogen (DE PAEPE et al., 2005).

Beim Tier wurden die höchsten TEWL Werte im Bereich von Kopf und Schulter, die niedrigsten an Achsel und Abdomen gemessen (YOSHIHARA et al., 2007). Die höchsten Abweichungen ergaben sich bei den Messungen im Bereich der Schulter. Eine mögliche Erklärung hierfür sind die dort größeren Fellmengen und der dadurch höhere Feuchtigkeitsgehalt im verbleibenden Fell. Interessanterweise waren die Stellen mit hohem TEWL keine Prädilektionsstellen für CAD (YOSHIHARA et al., 2007). Möglicherweise liegen die Abweichungen in der Messung auch in den höheren Werten begründet. Auch eine frühere Studie berichtete über höhere Varianz bei höheren TEWL Werten (TAGAMI et al., 2002).

Es wurde beobachtet, dass die Areale, welche als erstes gemessen wurden, höhere

Werte aufwiesen als die darauf folgenden. Außerdem zeigten die ersten Messungen eine höhere Variabilität (PINNAGODA et al., 1989c).

Es besteht sowohl eine inter- als auch eine intra-individuelle Variabilität der TEWL Messungen. Dabei spielt die intra-individuelle (also an unterschiedlichen Tagen bzw. Stellen an je einer Person) die weitaus geringere Rolle (BLICHMANN & SERUP, 1987; PINNAGODA et al., 1989c). Für die Haut am Unterarm wurde z. B. eine inter-individuelle Variabilität von 35 – 48 % ermittelt (BLICHMANN & SERUP, 1987). In einer Untersuchung mit einem „open chamber“ Gerät wurde für verschiedene Stellen eine intra-individuelle Variabilität von 8,4 % bzw. eine inter-individuelle von 91,6 % ermittelt. An den verschiedenen Tagen lag die Variabilität bei 20,6 % (intra-individuell) bzw. 79,4 % (inter-individuell) (PINNAGODA et al., 1989c). Mit steigender Zerstörung des Stratum corneum wurde eine steigende Varianz der TEWL Werte beobachtet (DE PAEPE et al., 2005). Verstärkte oder verminderte Durchblutung bewirkte hingegen keinen Unterschied des TEWL (PINNAGODA et al., 1990).

Die Hauttemperatur gilt als einer der wichtigsten Faktoren, welcher die TEWL Werte beeinflussen kann. Diese steigen logarithmisch mit steigender Temperatur der Hautoberfläche an (GRICE et al., 1971). Generell scheint die inter-individuelle Variabilität von größerem Ausmaß zu sein als die intra-individuelle (PINNAGODA et al., 1989c; ROGIERS, 2001).

6.3.3. Umweltbedingte Einflussfaktoren

Durch die hohe Sensibilität der Geräte können schon geringe Veränderungen der Umwelt zu abweichenden Messergebnissen führen. Daher sollten die Umgebungsbedingungen möglichst kontrolliert und standardisiert gehalten werden (PINNAGODA et al., 1990; ROGIERS, 2001).

Wenn keine übermäßigen Luftturbulenzen in der Umgebung vorkommen, befindet sich ein etwa 10 mm dicker Wassergradient oberhalb der Hautoberfläche. Daher sollten Luftverwirbelungen durch Bewegungen im Raum, oder Öffnen von Fenstern und Türen vermieden werden (PINNAGODA et al., 1990). Wenn dies nicht verhindert werden kann, kann durch Umhüllungen um die offenen Messgeräte eine Verbesserung der Ergebnisse erreicht werden (PINNAGODA et al., 1989a).

Auch die Außentemperatur kann die gemessenen TEWL Werte signifikant beeinflussen (PINNAGODA et al., 1990; DE PAEPE et al., 2005). Beim Menschen ist es für den Erhalt akkurater TEWL Werte außerdem wichtig, physiologisches, thermisch bedingtes, oder emotional verursachtes Schwitzen zu kontrollieren (PINNAGODA et al., 1989b; PINNAGODA et al., 1990; ELSNER et al., 1994; ROGIERS, 2001). Daher wird für den Menschen in beiden Richtlinien zur TEWL Messung eine Umgebungstemperatur von 20 – 22 °C empfohlen (PINNAGODA et al., 1990; ROGIERS, 2001). Ohne physische und emotionale Belastung und bei einer Hauttemperatur unter 30 °C kann so die Aktivität der Schweißdrüsen auf ein Minimum reduziert werden (BLANK, 1952; SHAHIDULLAH et al., 1969; PINNAGODA et al., 1989b). Daher werden beim Menschen die Messung in gut klimatisierten Räumen und ein Aufenthalt der Testperson zur Akklimatisierung ca. 15 – 30 Minuten vor der Messung empfohlen. Um emotionalen Stress zu minimieren, können z. B. Testmessungen gemacht werden, deren Ergebnisse dann verworfen werden (TAGAMI et al., 2002). Sollten die Patienten schwitzen, ist das Ausmaß der Verfälschung des TEWL von der Körperregion und der Dichte der Schweißdrüsen abhängig (PINNAGODA et al., 1989c).

Bei beiden Messmethoden konnten relativ ähnliche Werte bei Temperaturen zwischen 20 – 26 °C, aber stark abweichende bei 18 °C und 28 °C festgestellt werden (YOSHIHARA et al., 2007). Auch eine mögliche Erwärmung der Haut durch direkte Lichteinwirkung sollte vermieden werden (PINNAGODA et al., 1990; ELSNER et al., 1994; ROGIERS, 2001).

Über den Einfluss der relativen Feuchtigkeit liegen unterschiedliche Daten vor (PINNAGODA et al., 1990; ROGIERS, 2001). In der Studie von YOSHIHARA und Mitarbeitern sank der hohe Feuchtigkeitsgehalt am Anfang der Messung im Verlauf der Messzeit ab und spielte somit zum Zeitpunkt der tatsächlichen TEWL Erfassung keine Rolle mehr. Es wurde lediglich eine längere Messdauer in den Fällen mit höherer Luftfeuchtigkeit benötigt, um einen kontinuierlichen Plateauwert des Wasserdampfes zu erreichen, an dem die Messung dann letztendlich erfolgte (YOSHIHARA et al., 2007). Einen stärkeren Einfluss, bzw. signifikante Unterschiede fanden wiederum andere Autoren (PINNAGODA et al., 1990; DE PAEPE et al., 2005). Hier erzeugte eine erhöhte Luftfeuchtigkeit signifikant andere TEWL Werte als dies bei niedriger Luftfeuchtigkeit der Fall

war. PINNAGODA und Mitarbeiter vermuten, dass sich durch die hohe feuchtigkeitsspeichernde Kapazität des Stratum corneum (BLANK, 1952) der Wassergehalt der Haut und folglich auch der TEWL mit steigender Luftfeuchtigkeit vergrößert (PINNAGODA et al., 1990). Wenn eine Regulierung der relativen Luftfeuchtigkeit möglich ist, sollte diese bei etwa 40 % eingestellt werden (PINNAGODA et al., 1990). ROGIERS empfiehlt die Regulierung der Luftfeuchtigkeit auf unter 50 % (ROGIERS, 2001). Nebenbei wurde beobachtet, dass das VapoMeter bei erhöhter Luftfeuchtigkeit im Raum stark verfälschte Temperaturen lieferte (DE PAEPE et al., 2005).

Man hat festgestellt, dass bei der offenen und der geschlossenen Methode (VapoMeter und Tewameter) in etwa dieselben Faktoren Einfluss auf die Messung haben können (DE PAEPE et al., 2005).

6.4. Transepidermaler Wasserverlust in der Humanmedizin

Die Messung des TEWL wird häufig in humanmedizinischen Studien verwendet. Sie wird genutzt, um das Ausmaß einer Barrierschädigung zu messen, z. B. nach mechanischer Einwirkung oder lokaler Anwendungen von Agenzien (YANG et al., 1995; DE PAEPE et al., 2002), und dient der Überprüfung des Erfolges von Therapeutika und Hautpflegeprodukten. So wurde z. B. in einer Studie an 15 atopischen Patienten die Wirkung einer harnstoffhaltigen Hautcreme getestet. Nach einer Behandlungsdauer von 20 Tagen wurde ein erniedrigter TEWL gemessen und dadurch auf eine Verbesserung der Hautbarriere geschlossen (LODEN et al., 1999). Es wurde eine erhöhte Empfindlichkeit gegenüber chemischen Stoffen bei gesunder Haut mit erhöhtem TEWL gesehen (PINNAGODA et al., 1989d).

Auch zum Thema Atopie und TEWL wurden schon einige Studien angefertigt. Mehrere Untersuchungen stellten einen erhöhten Wasserverlust bei atopischen Patienten, selbst in klinisch unauffälligen Bereichen, verglichen mit gesunder Haut dar (WERNER & LINDBERG, 1985; LODEN et al., 1992; AALTO-KORTE, 1995; TAGAMI et al., 2002). Die TEWL Messung zeigte dabei eine ausreichende Sensitivität, um diesen, je nach Schweregrad unterschiedlich starken Anstieg des TEWL, anzuzeigen (TAGAMI et al., 2002). Nebenbei wurde im Rahmen einer Studie festgestellt, dass der TEWL während der Behandlung einer

AD sank (AALTO-KORTE, 1995).

6.5. Transepidermaler Wasserverlust in der Tiermedizin

In einer Studie an zehn Hunden wurde der Zusammenhang zwischen einer Zerstörung der epidermalen Barriere und dem Wasserverlust durch die Epidermis untersucht. Durch das Aufkleben und Abziehen von Tesafilm wurde schrittweise das Stratum corneum entfernt und somit die Hautbarriere geschädigt. Es konnte parallel dazu ein Anstieg des TEWL mit einem „close chamber“ Gerät gemessen werden. Die Autoren schlussfolgerten eine direkte Korrelation zwischen dem gesteigerten TEWL durch die Epidermis und einer Schädigung der epidermalen Hautbarriere (SHIMADA et al., 2008a). Auch die Zerstörung der Hautbarriere mittels Natrium-Lauryl-Sulfat (SLS) führte zu erhöhten TEWL Werten (PROTTEY et al., 1976; BERARDESCA & MAIBACH, 1988a). Bei SLS handelt es sich um einen Stoff, der die Lipide der Haut durch seine anionischen Tenside zerstört und gleichzeitig zu Irritation und Entzündung führt (DE PAEPE et al., 2005). Ähnliche Ergebnisse wurden nach der Behandlung mit einem Inhibitor der Cholesterolsynthese und die dadurch gestörte Lipidbarriere gefunden (FEINGOLD et al., 1991).

Bisher ist nur wenig über den TEWL bei atopischen Hunden bekannt. Es wurden in zwei Untersuchungen erhöhte Werte in atopischer Haut, auch in den klinisch unauffälligen Arealen, festgestellt (HIGHTOWER et al., 2008; SHIMADA et al., 2008b).

Bei der Messung im Rahmen von wissenschaftlichen Untersuchungen wurden positive Erfahrungen damit gemacht, dass die Hunde vor der TEWL Messung mit einem Klicker-Training drauf trainiert wurden, während der Messung still zu sitzen. Dies beeinflusste die Zuverlässigkeit der Messung positiv und wäre eine hilfreiche Ergänzung für weitere Untersuchung (WATSON et al., 2002).

III. MATERIAL UND METHODEN

1. Vorversuch: TEWL Messung mittels VapoMeter zur Evaluierung der Reproduzierbarkeit der Messung

1.1. Ort und Zeit

Der Vorversuch der folgenden Studie wurde am Lehrstuhl für Tierschutz, Verhaltenskunde, Tierhygiene und Tierhaltung der Ludwig-Maximilians-Universität in München angefertigt. Als Zeitpunkt wurden zwei aufeinanderfolgende Tage mit stabiler Schönwetterlage und etwa 24 °C Außentemperatur gewählt.

1.2. Versuchstiere

Für den Vorversuch wurden insgesamt 15 Hunde aus Institutsbesitz ausgewählt. Dabei handelte es sich um acht reinrassige Beagle und sieben FBI Hunde. Letztere ist eine eigene Rasse, die aus einer Kreuzung aus Foxhound, Boxer und Ingelheim Labrador hervorging. Von den acht Beagle waren vier weiblichen und vier männlichen, von den sieben FBI Hunden fünf weiblichen und zwei männlichen Geschlechtes. Die Beagle waren vorberichtlich gesund und hatten keine Anzeichen für dermatologische oder systemische Krankheiten gezeigt. Die FBI Hunde galten als „allergieverdächtig“, und einzelne Tiere waren durch eine empfindliche Haut aufgefallen.

Alle Tiere der gleichen Rasse wurden in je einem Raum in Einzelboxen unter Versuchstierbedingungen gehalten. Umweltbedingungen wie z. B. Boxenausstattung, Regen- und Sonnenkontakt, Bademöglichkeiten und Pflegebehandlung waren für alle Hunde identisch. Da gleichzeitig mit den Tieren ein Fütterungsversuch durchgeführt wurde, bekamen alle Tiere das gleiche Futter und identische Nährstoffzufuhr. Am Abend vor dem Versuch und am Versuchstag wurde den Hunden der Freigang verweigert, um eine Reizung der Haut durch Sonneneinstrahlung und äußeren Feuchtigkeitseinfluss zu verhindern.

1.3. Versuchsinstrumente

Für die Versuchsdurchführung wurden eine handelsübliche Schermaschine und ein Gerät zur Messung des TEWL, das VapoMeter (Delfin Technologies Ltd, Kuopio, Finnland) benutzt. Das Gerät wurde vor Beginn der Studie in der technischen Abteilung des Herstellers kalibriert und überprüft.

Das VapoMeter ist ein tragbares, batteriebetriebenes Instrument, das nach dem Prinzip der geschlossenen Kammer den TEWL misst. Die Messeinheit enthält einen Honeywell Feuchtigkeitssensor HIH 4000. Die vom Hersteller angegebene Messgenauigkeit liegt bei einer Standardabweichung (SD) von unter 10 % und die erforderliche Zeit pro Messung beträgt zwischen sieben und 16 Sekunden. Das Gerät ist auf einer Seite geöffnet und wird mit dieser auf die Hautoberfläche gedrückt. Die Öffnung beträgt etwa 1 cm Durchmesser und das innere Volumen der Messkammer circa 2,0 cm³.

Um eine Akklimatisierung an die dort vorherrschenden Bedingungen zu ermöglichen, wurde das VapoMeter 15 Minuten vor Beginn des Versuches in den Untersuchungsraum gebracht. Zwischen den Messungen wurde das Gerät auf einem Tisch abgelegt, um eine übermäßige Erwärmung durch Festhalten zu verhindern.

1.4. Räumliche Bedingungen

An beiden Tagen wurden die Untersuchungen für die jeweiligen Tiere in identischen Räumen vorgenommen. Die äußeren Bedingungen des Versuches waren dabei nur teilweise kontrolliert. Der Raum für den Vorversuch war nicht klimatisiert, somit Temperatur und Luftfeuchtigkeit nicht standardisiert. Eine konstante Raumtemperatur zwischen 20 – 25 C° war jedoch an beiden Tagen gesichert. Durch die zu allen Messzeiten vorherrschende stabile Wetterlage ohne Schauer war die Luftfeuchtigkeit an beiden Tagen vergleichbar. Die Raumbelichtung wurde möglichst gering gehalten und durch nicht wärmende Lichtquellen vollzogen. Dies geschah, um eine übermäßige Aufheizung des Raumes im Verlauf der Messungen zu verhindern. Fenster und Türen wurden geschlossen gehalten.

1.5. Personen

An beiden Tagen wurden die Messungen von zwei Tierärzten durchgeführt. Zum Fixieren der Hunde und um eine Bewegung der Tiere während der Messphase zu verhindern, war eine dritte Person anwesend. Weiteren Personen war der Zutritt untersagt, um eine unnötige Raumerwärmung und Luftturbulenzen zu vermeiden.

1.6. Vorbereitung der Messstellen

Für die Messung des TEWL in diesem Versuch wurden vorab fünf Stellen ausgewählt. Diese Stellen wurden an allen Hunden und an beiden Tagen gemessen:

- dorsaler Nacken – mittig zwischen den Schulterblättern
- dorsaler Rücken – mittig zwischen den Hüften
- ventraler Bauch – auf Höhe des Nabels
- rechte Achsel
- linke Achsel

Auf einer Größe von etwa 2 x 2 cm wurde das Fell der Messstellen mit der Schermaschine gekürzt. Damit sollte verhindert werden, dass im Fell verbleibende Restfeuchtigkeit das Ergebnis der Untersuchung beeinflussen könnte. Irritationen der Haut wurden so gering wie möglich gehalten und der Scherkopf nicht ganz auf die Haut aufgedrückt. Am zweiten Tag wurden die Stellen ohne erneutes Scheren gemessen.

1.7. Experimentelles Vorgehen

Die Messungen wurden an beiden Tagen in identischer Weise vorgenommen. Es wurde ein Hund nach dem anderen in den Untersuchungsraum gebracht, vorbereitet, und dann alle Messungen zügig nacheinander durchgeführt. Die verschiedenen Stellen wurden bei jedem Hund in unterschiedlicher Reihenfolge gemessen. Für den jeweiligen Hund selbst wurde diese Reihenfolge aber am nächsten Messtag beibehalten. Jede Stelle wurde insgesamt achtmal gemessen,

zuerst viermal von einem Tierarzt, darauffolgend die gleiche Stelle viermal durch einen anderen Tierarzt. Bei jedem neuen Tier wechselten sich die beiden Tierärzte mit dem Beginn der Messung ab. Die Hunde wurden an den zwei Messtagen in identischer Reihenfolge gemessen, also die jeweiligen Hunde an beiden Tagen etwa zur gleichen Uhrzeit. Dadurch wurde berücksichtigt, dass der TEWL physiologischerweise einem tageszeitlichen Rhythmus unterliegt.

Vor der Messung wurde die Messeinheit zuerst kalibriert. Dazu wurde das Gerät, etwa 30 cm vom Körper des Tieres bzw. des Untersuchers entfernt, waagrecht in die Luft gehalten. Durch Drücken des Startknopfes begann das Gerät die Umgebungsbedingungen, also Temperatur und Luftfeuchtigkeit, zu erfassen. Nach etwa drei Sekunden war ein akustisches Signal zu hören. Daraufhin wurde das Gerät zügig, aber ohne übermäßig viel „Fahrtwind“ zu erzeugen, von der Kalibrierungsstelle in der Luft auf die Haut des Hundes gesetzt. Dabei wurde darauf geachtet, dass die Messkammer rundum geschlossen war, d. h. der angrenzende Ring mit der Haut luftdicht abschloss. Ein konstanter Druck, etwa vergleichbar dem Eigengewicht des Gerätes, wurde angewandt, um die Messeinrichtung auf der Haut zu halten. Während der Messung wurden jegliche Bewegungen seitens des Tieres und seitens des Untersuchers so gut wie möglich minimiert. Messungen, bei denen durch plötzliche Bewegungen des Tieres ein vollständiger Abschluss der Messkammer von der Außenumgebung nicht mehr gewährleistet war, wurden verworfen. Nach etwa zehn Sekunden Messzeit wurde der Abschluss der Werterfassung dem Untersucher mit einem erneuten akustischen Ton signalisiert und daraufhin TEWL, Raumtemperatur und Luftfeuchtigkeit auf einem Display angezeigt.

1.8. Statistik

Um die Messungen zwischen den beiden Untersuchern, den beiden verschiedenen Tagen und den unterschiedlichen Stellen zu vergleichen, wurde ein gepaarter T-Test angewandt. Wenn keine Normalverteilung der Daten vorlag, wurde ein Wilcoxon Vorzeichen Rang Test benutzt. Die Reproduzierbarkeit der Einzelmessungen wurde mit dem Variationskoeffizienten bestimmt. Dabei wurden jeweils die ersten drei und die letzten drei Messungen berücksichtigt, um einen eventuellen Unterschied festzustellen. Ein p-Wert von 0,05 wurde als

statistisch signifikant festgelegt.

2. Hauptversuch: Auswirkungen eines topischen Fettsäurenpräparates auf Klinik, Pruritus und den transepidermalen Wasserverlust gesunder und atopischer Hunde

2.1. Patienten

Insgesamt wurden 20 Hunde verschiedener Rassen (sieben Labradore, vier Mischlinge, zwei Westhighland White Terrier, sieben andere Rassen) und unterschiedlichen Alters (zwischen 2,5 und 14 Jahren) in die Studie eingeschlossen. Davon bildeten sechs gesunde Hunde die Kontrollgruppe. Insgesamt waren zehn Tiere männlich und zehn Tiere weiblich. Das Durchschnittsalter aller Patienten lag bei 7,4 Jahren.

Alle gesunden Hunde der Kontrollgruppe waren auf Grund ihrer Geschichte sowohl dermatologisch, als auch internistisch als „gesund“ erachtet worden, hatten noch nie Hautprobleme und zeigten in einer klinischen Untersuchung vor Beginn der Studie keine Auffälligkeiten. Die Tiere waren im Besitz von Studenten und Mitarbeitern der Medizinischen Kleintierklinik der Ludwig-Maximilians-Universität in München.

Die Patienten in diesem Versuch litten alle unter CAD. Die Diagnose „atopische Dermatitis“ wurde vorab durch einen Kliniker auf Grund mehrerer Kriterien gestellt. Eine Kombination aus Vorgeschichte (z. B. das Alter bei Auftreten der ersten Symptome, Lokalisation der Beschwerden, mögliche Saisonalität, usw.) und klinischem Erscheinungsbild wurden bei der Diagnosestellung berücksichtigt. Durch das Ausschließen anderer möglicher Ursachen (z. B. Flohbissallergie, Sarkoptesmilbenbefall, Infektionen mit Bakterien oder Pilzen) und durch passende Untersuchungen und Nachweisverfahren (z. B. Hautgeschabsel, Zytologie usw.) wurde die Diagnose CAD letztendlich gefestigt. In einem Großteil der Fälle lag das Ergebnis eines IKT vor.

Eine Gabe von systemischen GK innerhalb der letzten sechs Wochen und deren

Anwendung in topischer Form innerhalb der letzten zwei Wochen vor Beginn der Studie war untersagt. Eine Supplementierung mit oralen FS musste mindestens vier Monate vor Beginn der Studie abgesetzt werden. Hunde, die gleichzeitig an einer Futtermittelunverträglichkeit litten, mussten während der gesamten Studiendauer und mindestens drei Monate davor unter ihrer aktuellen Diät stehen. Bei gleichzeitiger Flohbissallergie wurden die Patienten alle vier Wochen mit Fipronil (Frontline® Spot-on, Merial, Halbergmoos, Deutschland) behandelt. ASIT war während dieser Untersuchung erlaubt, jedoch musste sie seit mindestens einem Jahr durchgeführt worden sein und das Protokoll der Injektionen, deren Zusammensetzung und Dosen während der Studie identisch beibehalten werden. Die Besitzer erklärten sich einverstanden, im Verlauf des Versuches an der Futterzufuhr der Tiere keine Änderungen vorzunehmen und keine anderweitige Supplementierung mit FS durchzuführen.

Die atopischen Hunde wurden aus dem Patientenpool der Medizinischen Kleintierklinik der Ludwig-Maximilians-Universität in München ermittelt, lebten in menschlicher Obhut und kamen aus unterschiedlichsten Gebieten im Raum Bayern.

2.2. Intervention

Tabelle 3 zeigt die Einteilung der teilnehmenden Hunde in drei Gruppen.

Tab. 3: Einteilung der Studienteilnehmer in drei Gruppen

Gruppe	Hunde	Anzahl	Präparat	Applikation
A	atopische Hunde	7	Spot-on	1x/Woche
B	atopische Hunde	7	Spray	1x/Tag
C	gesunde Hunde	6	Spot-on	1x/Woche

Gruppe A bildete ein Teil der Atopiker (7 Hunde). Diese Hunde wurden während der Studie mit einem Spot-on, welches einmal in der Woche auf eine Stelle zwischen den Schulterblättern aufgetragen wurde, behandelt.

Gruppe B wurde aus ebenso vielen Atopikern (7 Hunde) gebildet. Sie wurden

während der Studie täglich am ganzen Körper mit einem fettsäurehaltigen Spray eingesprüht.

Die Atopiker wurden mit Hilfe einfacher Randomisierung auf die Gruppen A und B verteilt.

Gruppe C bestand aus den gesunden Tieren (6 Hunde). Sie wurden identisch zu Gruppe A mit einem Spot-on Präparat einmal pro Woche behandelt.

Alle Gruppen wurden über insgesamt acht Wochen therapiert. Alle Tiere vollendeten die Studie und wurden zu den erforderlichen Kontrollterminen in der Klinik vorgestellt.

2.3. Präparat

Die angewandten Produkte stammen aus einer französischen, ausschließlich auf Kosmetika für Hunde und Katzen spezialisierten Firma – Laboratoire de Dermo-Cosmétique Animale (LDCA).

Das Spot-on Präparat wird unter dem Handelsnamen „Essential 6® Spot on“, das Spray als „ATOP 7®“ vertrieben.

In dem Spot-on Präparat sind laut Herstellerangaben folgende Inhaltsstoffe enthalten: essentielle Öle aus Rosmarin, Lavendel, Teebaum, Zeder, Oregano, Nelke, Pfefferminze, Campher, Curcuma, Samenöl von Hanf und Neem, Bisabolol, Vitamin E, Geliermittel, verteilende Trägersubstanz.

Es wird ein omega-3:omega-6 Verhältnis von vier angegeben. Alle Inhaltsstoffe sind rein pflanzlich und werden durch Destillation kontrollierter, pestizidfreier Pflanzenbestandteile erzeugt.

Die Inhaltsstoffe beider Formulierungen (Spray, Spot-on) sind vergleichbar und beinahe identisch. Das Spray enthält neben den oben genannten Inhaltsstoffen zudem Alkohol, Filmbildner und Emulgatoren.

Laut Herstellerangaben sollen die Produkte folgende Wirkungen haben: Hydratisierung der Haut, talgregulierende Wirkung, Verbesserung der Hautbarrierefunktion, repellierende Wirkung gegen Insekten, Glanz- und

Geruchsoptimierung, Minderung von Juckreiz und Hautirritationen, antioxidative Eigenschaften.

2.4. Besuche

Alle Hunde wurden im Rahmen der Studie zweimal in der dermatologischen Abteilung der Medizinischen Kleintierklinik der Universität München vorgestellt und bei jedem Besuch vom gleichen Tierarzt untersucht. Die Besitzer wurden vor dem ersten Besuch über das Protokoll der Studie informiert und über Risiken und mögliche Nebenwirkungen aufgeklärt. Nach geeigneter Anamnese und erfolgreicher Zusage der Besitzer erschienen die Teilnehmer zum ersten Besuch.

2.4.1. Allgemeines

Es wurde eine allgemeine klinische und eine dermatologische Untersuchung vorgenommen. Falls nötig, wurden mögliche vorliegende Infektionen mittels zytologischer Untersuchungen ausgeschlossen. Wurde der Patient als geeigneter Studienteilnehmer befunden, wurde zusammen mit den Besitzern ein Fragebogen zur Vorgeschichte und zur aktuellen Situation des Tieres ausgefüllt und eine Einverständniserklärung unterschrieben. Alle Untersuchungen und Messungen fanden in den Räumlichkeiten der Medizinischen Tierklinik statt.

2.4.2. Juckreiz

Die Besitzer sollten den aktuellen Juckreiz ihres Tieres einschätzen. Zu diesem Zweck mussten sie einen Wert zwischen 0 (kein Juckreiz) und 10 (ständiger, sehr schlimmer Juckreiz) auf der Juckreizskala auswählen.

2.4.3. CADESI

Für die klinische Evaluierung in der vorliegenden Studie wurde ein CADESI verwendet. Diese Skala zur Ermittlung des Schweregrades und der Ausdehnung einer Atopie wurde von einem Tierarzt der dermatologischen Abteilung ausgefüllt. Es wurden vier verschiedene Läsionen – Erythem, Lichenifikation,

Exkoration und Alopezie – beurteilt und diese in vier verschiedene Schweregrade eingeteilt (0= nicht, 1= leicht, 2,3 = moderat, 4,5= schwer).

Der CADESI umfasst insgesamt 62 verschiedene Stellen am ganzen Körper. Aus der Summe der Punkte kann anhand sogenannter „cut off“ Grenzen der jeweilige Patient in verschiedene Krankheitsstufen eingeteilt werden.

2.4.4. Transepidermaler Wasserverlust

Wie schon beim Vorversuch beschrieben, wurde bei allen Hunden der TEWL mit Hilfe des VapoMeter gemessen.

Die untersuchten Stellen in diesem Teil der Studie waren:

- dorsaler Nacken – mittig zwischen den Schulterblättern
- dorsaler Rücken – mittig zwischen den Hüften
- ventraler Bauch – auf Höhe des Nabels

Nach vorherigem Scheren der Stellen (ca. 2 x 2 cm) wurde, identisch der Beschreibung im Vorversuch (siehe III.1.7), der TEWL jeweils fünfmal an jeder Stelle gemessen.

Die Hunde wurden nach der Untersuchung, je nachdem welcher Gruppe sie zugeordnet waren, mit einer für die Behandlung ausreichenden Menge an Spot-on oder Spray entlassen. Während der acht Wochen, in denen die Patientenbesitzer die Medikamente anwandten, standen sie in ständigem Kontakt zum behandelnden Tierarzt. Sie wurden darum gebeten, mögliche Nebenwirkungen sofort telefonisch mitzuteilen. Nach achtwöchiger Behandlung wurde ein erneuter Kontrolltermin verabreitet. An diesem Termin wurden die gleichen Parameter wie beim Erstbesuch, also CADESI, Juckreiz und TEWL ermittelt. Auch nach möglichen Begleiterscheinungen wie Nebenwirkungen, repellierender Wirkung, Fell- und Hautveränderungen, Zufriedenheit der Besitzer und der Tiere während der Anwendung usw. wurde gefragt.

2.5. Statistik

CADESI, Juckreiz und die Werte des TEWL zu Beginn der Studie und nach den zwei Monaten unter FS Applikation wurden zwischen den zwei atopischen Gruppen mit Hilfe von ANOVA und einem Tukey Post Test verglichen.

Bei nicht parametrischen Daten wurden ein Kruskal Wallis Test und ein Dunn Post Test zur weiteren Analyse verwendet. Die Ergebnisse innerhalb jeder der drei Gruppen wurden mit Hilfe des gepaarten T-Testes bzw. bei nicht parametrischen Daten mit Hilfe eines Wilcoxon Vorzeichen Rang Testes verglichen. Der Mann-Whitney-U-Test wurde verwendet, um die Veränderung der TEWL Werte nach der Behandlung vom ursprünglichen Ausgangswert am Tag Null zu vergleichen.

Ein p-Wert von unter 0,05 wurde als signifikant festgesetzt. Die statistische Analyse der Studienergebnisse wurde mit Hilfe von Graphpad 4.0 und Instat 3.06 Software (Graphpad Software, San Diego, USA) angefertigt.

IV. ERGEBNISSE

1. Ergebnisse des Vorversuches

1.1. Allgemeines

Für die Untersuchung wurden zwei aufeinanderfolgende Tage und pro Tag etwa neun Stunden benötigt. Ausnahmslos alle Tiere ließen die Messung an sich durchführen und waren an beiden Tagen verfügbar. Durch die stabile Wetterlage an den zwei Tagen waren die Bedingungen weitestgehend konstant.

1.2. Ergebnisse der FBI

Bei der statistischen Auswertung aller Werte der FBI Hunde, also von beiden Tagen und allen Stellen, wurden zwischen den beiden Messpersonen signifikante Unterschiede festgestellt. Der Mittelwert der Messung lag bei Person A bei 10,5 mit einer SD von 5,4, bei Person B bei 12,5 mit einer SD von 7,1. Das Konfidenzintervall der Messpersonen schwankte dabei zwischen 9,2 und 11,8 für Person A, bzw. 10,8 und 14,2 für Messerperson B.

Auch bei dem Vergleich der Werte der einzelnen Stellen und Hunde an den beiden unterschiedlichen Messtagen wurde ein signifikanter Unterschied festgestellt. Der Durchschnitt der Einzelwerte lag an Tag 1 bei $10,5 \pm 5,3$ und an Tag 2 bei $12,4 \pm 7,2$.

Nachdem die Messungen auf die einzelnen Stellen bezogen statistisch analysiert wurden, zeigten sich an Hand eines Dunn Post Testes signifikant höhere Werte am Nacken als am Abdomen ($p < 0,01$). Dieser Unterschied konnte für beide Messpersonen ermittelt werden. Wenn die Achseln links und rechts verglichen wurden, konnte kein signifikanter Unterschied festgestellt werden ($p = 0,4263$) (Tab. 4).

Tab. 4: Ergebnisse der TEWL Messung an unterschiedlichen Körperstellen der FBI Hunde

	Mittelwert (SD)	Konfidenzintervall
Nacken	13,9 (4)	11,5-16,2
Rücken	11,7 (6,6)	7,9-16,6
Abdomen	7,3 (2,6)	5,8-8,8
Achsel links	9,8 (3,6)	7,7-11,9
Achsel rechts	10,7 (3,9)	6,1-13,9

Beim Vergleich zwischen den beiden Messpersonen, bzw. zwischen den beiden Tagen, wurde an den einzelnen Stellen kein signifikanter Unterschied ermittelt. Bei der Bestimmung der Variationskoeffizienten fiel auf, dass der Variationskoeffizient der ersten drei Messungen höher war als der der letzten drei Messungen, daher wurden nur die letzten drei Messungen berücksichtigt. Allerdings war bis auf einen Datensatz (die Messungen am Rücken, $p = 0,022$) der Unterschied nicht signifikant.

Der durchschnittliche Variationskoeffizient lag bei 20,3 %, mit einer SD von 16,1.

1.3. Ergebnisse der Beagle

Beim Vergleich aller Werte der Beagle an beiden Tagen und allen Stellen, wurde kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Messpersonen ermittelt. Der Mittelwert aller Messungen von Person A lag bei 9,9 (SD 3,7), von Person B bei 10,5 (SD 3,9). Das Konfidenzintervall der Messpersonen schwankte zwischen 9,1 und 10,8 für Person A, bzw. 9,6 und 11,3 für Messerperson B. Dieser Unterschied ist mit einem p-Wert von 0,123 nicht statistisch signifikant. Alle Werte dieser Analyse waren normal verteilt.

Auch bei dem Vergleich der Werte der einzelnen Stellen und Hunde an den beiden unterschiedlichen Messtagen wurde kein signifikanter Unterschied festgestellt. Der Durchschnitt der Einzelwerte lag an Tag 1 bei 10,2 (SD 3,5) und an Tag 2 bei 12 (SD 4,1). Das Konfidenzintervall schwankte zwischen 9,4 und 10,9 für Tag 1 sowie 9,3 und 11,1 für Tag 2.

Nachdem die Messungen auf die einzelnen Stellen bezogen statistisch analysiert wurden, wurden an Hand eines Friedmann und Dunn Post Testes signifikant

höhere Werte für den Nacken als für das Abdomen gefunden ($p < 0,0001$). Dieser Unterschied konnte wiederum für beide Messpersonen festgestellt werden. Beim Vergleich zwischen den Werten der linken und der rechten Achsel wurde kein signifikanter Unterschied ermittelt ($p = 0,327$) (Tab. 5).

Tab. 5: Ergebnisse der TEWL Messung an unterschiedlichen Körperstellen der Beagle

	Mittelwert (SD)	Konvidenzintervall
Nacken	11,8 (3,1)	10,2-13,5
Rücken	11,3 (3,5)	9,5-13,2
Abdomen	6,7 (2,7)	5,3-8,1
Achsel links	10,4 (4,5)	8,0-12,8
Achsel rechts	9,4 (2,3)	8,2-10,7

Beim Vergleich zwischen den beiden Messpersonen, bzw. zwischen den beiden Tagen, wurde an den einzelnen Stellen kein signifikanter Unterschied ermittelt. Lediglich die Werte am Rücken waren am Tag 2 signifikant höher als am Tag 1. Der durchschnittliche Variationskoeffizient lag hier bei 18.5 %, mit einer SD von 16.7.

2. Ergebnisse der Fettsäuren Studie

2.1. Allgemeines

Alle Hunde, welche an der Studie anfangs teilnahmen, sowohl Gesunde als auch Kranke, beendeten die Studie und hielten die verabredeten Kontrolltermine ausnahmslos ein. Kein Tier wurde wegen Nebenwirkungen bzw. grober Verschlechterung ausgeschlossen. Bei keinem der Patienten wurden im Verlauf der Untersuchung Medikamente verabreicht, die dem Studienprotokoll widersprachen.

2.2. Transepidermaler Wasserverlust

Die durchschnittlichen TEWL Werte bei normalen und atopischen Hunden sind in der nachfolgenden Tabelle angegeben. Zwischen den gesunden und den atopischen Hunden war ein signifikanter Unterschied festzustellen, wenn alle gemessenen Stellen (Nacken, Rücken und Abdomen) zusammengefasst wurden (Mann-Whitney-U-Test; $p = 0,0092$). Beim Vergleich der individuellen Körperstellen war ein signifikanter Unterschied zwischen den TEWL Werten der gesunden und denen der atopischen Hunde am Abdomen (ungepaarter T-Test; $p = 0.0181$) und Rücken (ungepaarter T-Test; $p = 0.0123$) ermittelbar. Am Nacken war der Unterschied nicht signifikant ($p = 0.484$) (Tab. 6).

Tab. 6: TEWL Werte der atopischen und gesunden Hunde vor Beginn der Studie

	Mittelwert (SD)	
	atopische Hunde	gesunde Hunde
Nacken	13,98 (4,45)	12,67 (2,97)
Rücken	15,77 (5,23)	11,04 (1,83)
Abdomen	16,15 (8,22)	9,9 (0,38)

Die Veränderungen im TEWL der atopischen Hunde, welche mit dem Spot-on behandelt worden sind, waren nur geringfügig und nicht statistisch signifikant. Der Durchschnitt des TEWL Wertes veränderte sich in dieser Gruppe von 13.1 zu 11.9 ($p = 0.5168$). Ähnlich zeigten auch die mit dem Spray behandelten Tiere mit einer Veränderung von 11.5 zu 9.9 ($p = 0.09$) keine signifikante Senkung des TEWL.

Bei der gesonderten Bewertung der verschiedenen Lokalisationen, dem Spray und dem Spot-on, konnte nur für die Therapie mit dem Spray und die TEWL Werte am Rücken ein signifikanter Unterschied bestätigt werden (Wilcoxon Vorzeichen Rang Test; $p = 0,016$). Am Abdomen war bei Spraytherapie ebenfalls ein Unterschied vorhanden, dieser erreichte aber keine statistische Signifikanz (Wilcoxon Vorzeichen Rang Test; $p = 0,078$). Mit dem Spot-on wurde an keiner Lokalisation ein signifikanter Unterschied erreicht.

2.3. CADESI

2.3.1. Allgemeines

Vor der Behandlung wurde für die atopischen Tiere ein durchschnittlicher CADESI von 27,2 Punkten ermittelt. Dieser verringerte sich im Verlauf der Behandlung bei 13 der insgesamt 14 atopischen Hunde. Nach der Behandlung hatten alle Atopiker einen durchschnittlichen CADESI von 10,7 Punkten.

Von den teilnehmenden Atopikern wurden vor der Behandlung an Hand der „cut-off“ Grenzen vier Hunde in die Kategorie „in Remission“, neun Hunde als „leichte Atopiker“ und ein Hund als „schwerer Atopiker“ eingeteilt. Nach der Behandlung wurden zwei Hunde als „leichte Atopiker“ beurteilt, der Rest galt als „in Remission“. Abbildung 5 stellt die Entwicklung der CADESI Punkte im Verlauf der Studie dar.

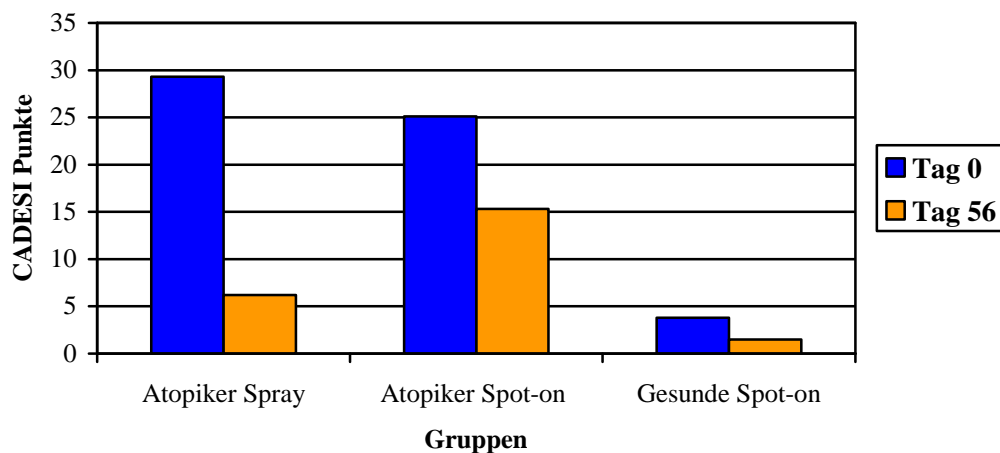


Abb. 5: Entwicklung des CADESI in den drei Gruppen im Verlauf der Untersuchung

2.3.2. Atopiker: Spray Gruppe

Innerhalb der Spray Gruppe wurde, mit einer Ausnahme, bei allen Tieren eine Reduktion der CADESI Punkte und somit eine klinische Hautverbesserung festgestellt. Der Mittelwert der CADESI Punkte sank innerhalb der Spray Gruppe von 29 auf 6. Dies ist mit einem p-Wert von 0,0366 statistisch signifikant.

Der Maximalwert veränderte sich von 70 vor der Behandlung auf 13 nach der Behandlung. Das Konfidenzintervall lag vor der Behandlung zwischen 6,1 und 52,4, nach der Behandlung zwischen 2,8 und 9,8 (Tab. 7).

Alle Patientenbesitzer stellten auch selbst eine klinische Verbesserung ihrer Tiere fest und waren mit dem Erfolg zufrieden. Lediglich die tägliche Anwendung wurde von mehreren Tierbesitzern als „mühsam“ empfunden und die Applikation in Sprayform wurde vereinzelt von den Hunden nicht gerne toleriert.

Tab. 7: Entwicklung des CADESI in der Spray Gruppe (Atopiker); Tag 0 und Tag 56

Hund	Tag 0	Tag 56
1	11	4
2	4	4
3	46	13
4	70	8
5	21	7
6	7	2
7	46	5
Durchschnitt	29,29	6,14
SD	25,02	3,63
Median	21	5

2.3.3. Atopiker: Spot-on Gruppe

Bei den sieben Atopikern in der Spot-on Gruppe wurde bei allen Tieren eine Reduktion der CADESI Punkte festgestellt. Mit einer SD von 10 sanken die Werte im Mittel von 25 auf 15. Damit ($p = 0,0043$) ist auch in dieser Gruppe die Reduktion der klinischen Anzeichen der Atopie statistisch signifikant. Der Median veränderte sich von vorher 22 auf 11 nach der Behandlung. Das Konfidenzintervall vor der Behandlung lag zwischen 15,8 und 34,5, nach der Behandlung zwischen 5,5 und 25,3 (Tab. 8).

Von den sechs Hunden, die nach den „cut-off“ Grenzen des CADESI zu der Gruppe „milde atopische Dermatitis“ (16 – 59 Punkte) gehörten, waren nach der Behandlung vier als „in Remission“ (0 – 15 Punkte) einzustufen.

Tab 8: Entwicklung des CADESI in der Spot-on Gruppe (Atopiker); Tag 0 und Tag 56

Hund	Tag 0	Tag 56
1	20	11
2	26	11
3	22	9
4	45	33
5	30	27
6	18	2
7	15	14
Durchschnitt	25,14	15,29
SD	10,07	10,84
Median	22	11

2.3.4. Gesunde: Spot-on Gruppe

Die gesunden Hunde der Kontrollgruppe waren vor der Behandlung größtenteils klinisch unauffällig (CADESI Minimum = 0; Maximum = 15). Der Median lag bei 1,5. Auch in dieser Gruppe wurde bei den Hunden, welche vor Beginn der FS Supplementierung Punkte im CADESI erhalten hatten, eine leichte Verbesserung gesehen. Diese ist jedoch auf Grund des geringen Ausmaßes nicht statistisch signifikant ($p = 0,2$) (Tab. 9).

Tab 9: Entwicklung des CADESI in der Spot-on Gruppe (Gesunde); Tag 0 und Tag 56

Hund	Tag 0	Tag 56
1	3	0
2	0	0
3	15	6
4	0	0
5	0	0
6	5	3
Durchschnitt	3,83	1,50
SD	5,85	2,51
Median	1,5	0

2.4. Juckreiz

2.4.1. Allgemeines

Der Juckreiz wurde zu Anfang der Studie und nach der Behandlung durch die Besitzer selbst eingeschätzt. Dabei sollten die Hunde auf einer Skala zwischen 0 und 10 eingestuft werden. Der Wert 0 entsprach in dieser Studie gar keinem Juckreiz, 10 sehr starkem und permanentem Juckreiz. Mit Ausnahme eines juckreizfreien Patienten zeigten alle Hunde vor Beginn der FS Behandlung mehr oder weniger starken Pruritus. Durchschnittlich wurden alle Atopiker auf der Skala bei 2,7 von 10 eingestuft. Nach der Studie konnte bei neun der insgesamt 14 Atopiker (= 64,3 %) eine Juckreizverbesserung verzeichnet werden. Die Ergebnisse sind in Abbildung 6 schematisch dargestellt.

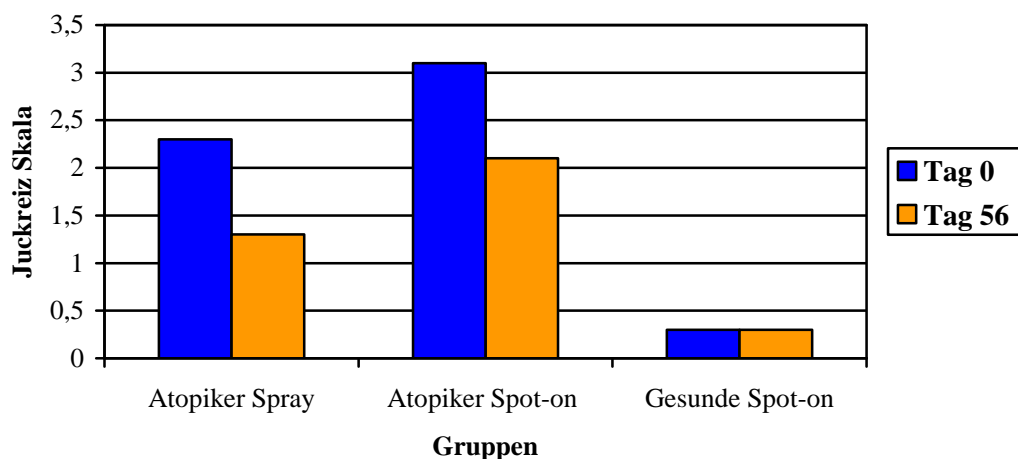


Abb. 6: Entwicklung des Juckreizes in den drei Gruppen im Verlauf der Untersuchung

2.4.2. Atopiker: Spray Gruppe

Bei den Atopikern, welche über insgesamt acht Wochen mit der Spray Formulierung behandelt wurden, sank der Pruritus im Mittel von vorher 2/10 auf nachher 1/10. Dieser Unterschied ist mit einem p-Wert von 0,0177 statistisch signifikant. Das Konfidenzintervall von 0,6 bis 4,0 vor der Behandlung, veränderte sich zu 0 bis 2,6. Insgesamt konnten bei 2/7 Hunden alleinig durch die FS Gabe eine vollständige Remission des Juckreizes erreicht werden. Dagegen wurde keine Verbesserung, bzw. eine Verschlechterung bei insgesamt 2/7 Hunden

beobachtet. Insgesamt profitierten 5/7 der Hunde von der FS Gabe in Hinblick auf eine Reduktion ihres Juckreizes. Der Median sank von 2 auf 1 (Tab. 10).

Tab. 10: Entwicklung des Juckreizes in der Spray Gruppe (Atopiker); Tag 0 und Tag 56

Hund	Tag 0	Tag 56
1	2	1
2	3	2
3	1	1
4	1	1
5	6	4
6	1	0
7	2	0
Durchschnitt	2,29	1,29
SD	1,8	1,38
Median	2	1

2.4.3. Atopiker: Spot-on Gruppe

Die Atopiker, welche mit der Spot-on Formulierung über insgesamt acht Wochen therapiert wurden, zeigten im Mittel eine Juckreizreduktion von vorher 3/10 auf 2/10 nach den acht Wochen. Die Verbesserung ist mit einem p-Wert von 0,312 nicht statistisch signifikant. Der Median veränderte sich im Verlauf der Therapie von 4 auf 2. Das Konfidenzintervall lag vor der Therapie zwischen 1,2 und 5,1, nach den acht Wochen zwischen 0 und 4,3. Insgesamt verbesserten sich 4/7 der behandelten Hunde. Ein vollständiger Rückgang des Juckreizes durch die EFAs konnte bei 2/7 Hunden verzeichnet werden (Tab. 11).

Tab. 11: Entwicklung des Juckreizes in der Spot-on Gruppe (Atopiker); Tag 0 und Tag 56

Hund	Tag 0	Tag 56
1	2	2
2	5	3
3	1	0
4	4	6
5	5	4
6	5	0
7	0	0
Durchschnitt	3,14	2,14
SD	2,12	2,34
Median	4	2

2.4.4. Gesunde: Spot-on Gruppe

Die gesunden Kontrolltiere waren größtenteils vor der Studie juckreizfrei. Lediglich bei einem Hund wurde der Juckreiz als 2/10 eingeschätzt. Es wurde keine Veränderung nach der Behandlung registriert. Auch bei den restlichen Hunden wurde im Verlauf der Studie kein Unterschied festgestellt (Tab. 12).

Tab. 12: Entwicklung des Juckreizes in der Spot-on Gruppe (Gesunde); Tag 0 und Tag 56

Hund	Tag 0	Tag 56
1	0	0
2	0	0
3	2	2
4	0	0
5	0	0
6	0	0
Durchschnitt	0,33	0,33
SD	0,81	0,81
Median	0	0

V. DISKUSSION

1. Diskussion der Ergebnisse des Vorversuches

Neben dem Wasserverlust durch die Aktivität der Schweißdrüsen, findet quer durch die Epidermis eine ständige, mehr oder weniger starke Verdunstung in Form von Wasserdampf statt. Diese wird als „transepidermaler Wasserverlust“ (TEWL) bezeichnet (MAIBACH & BOISITS, 1982; ELSNER et al., 1994). Erste Berichte über dessen Messung stammen aus dem Jahr 1965 (BETTLEY & GRICE, 1965).

Das Ausmaß dieses Wasserverlustes durch die Haut gilt als sensibler Parameter für den Zustand und die Funktion der epidermalen Hautbarriere und ist bei deren Störung und Beeinträchtigung erhöht. Vermehrter TEWL wird z. B. bei einem Mangel an FS (HARTOP & PROTTEY, 1976; HANSEN & JENSEN, 1985), mechanischer Ablösung des Stratum corneum (DE PAEPE et al., 2005), Behandlung mit reizenden Agenzien (VAN DER VALK et al., 1984; MURAHATA et al., 1986; BERARDESCA & MAIBACH, 1988a; KOMPAORE et al., 1991; GFESSER et al., 1997) oder bestimmten Hautkrankheiten (TAGAMI & YOSHIKUNI, 1985; WERNER & LINDBERG, 1985; EFFENDY et al., 1995; SUGARMAN et al., 2003; TOMITA et al., 2005) beobachtet.

In früheren Studien wurde die Zuverlässigkeit verschiedener Messmethoden evaluiert und die offenen und geschlossenen Messgeräte verglichen (TAGAMI et al., 2002; DE PAEPE et al., 2005; FLUHR et al., 2006). Obwohl beide Methoden vergleichbare Ergebnisse in der Humanmedizin lieferten, kam man zu dem Schluss, dass nur die „close chamber“ Geräte für die Messung am Tier geeignet sind. Zum einen sind sie weniger störungsanfällig als die Geräte mit offener Kammer, zum anderen ist ihre kürzere Messzeit für die Untersuchung an Tieren von Vorteil (DE PAEPE et al., 2005; YOSHIHARA et al., 2007). Sowohl die im restlichen Fell verbleibende Feuchtigkeit, als auch durch Bewegungen der Tiere herbeigeführte Luftturbulenzen scheinen die Resultate dieser Messmethode weniger stark zu beeinflussen (YOSHIHARA et al., 2007). In einer Untersuchung aus dem Jahr 2006 wurde die Zuverlässigkeit der TEWL Quantifizierung mit dem

VapoMeter und eine hohe Reproduzierbarkeit der Messung mit diesem Gerät an Menschen und Mäusen gezeigt (FLUHR et al., 2006). Diese kleine, tragbare Apparatur misst den graduellen Anstieg der Luftfeuchtigkeit innerhalb einer von der Umgebung abgeschlossenen Kammer über der Hautoberfläche und berechnet daraus den TEWL (NUUTINEN et al., 2003; TECHNOLOGIES).

Für den vorliegenden Versuch wurden alle Bedingungen, so weit es unter den gegebenen Möglichkeiten umsetzbar war, den Empfehlungen für die offenen Geräte angepasst (PINNAGODA et al., 1990; ROGIERS, 2001) und alle Herstellerangaben zur korrekten Messung beachtet (TECHNOLOGIES). PINNAGODA und Mitarbeiter und ROGIERS raten in ihren Richtlinien dazu, die Umgebungsbedingungen, wie Raumtemperatur und Luftfeuchtigkeit, während der Messzeiten konstant zu halten, das zu messende Hautareal zur Akklimatisierung eine gewisse Zeit ruhen zu lassen, das Messinstrument vor der Anwendung in den Raum zu verbringen, damit es sich an die dort vorherrschenden Bedingungen anpassen kann und bei dessen Einsatz einen konstanten Druck anzuwenden (PINNAGODA et al., 1990; ROGIERS, 2001). Diese, eigentlich für die „open chamber“ Geräte erstellten Richtlinien wurden in der vorliegenden Untersuchung befolgt, da man davon ausgeht, dass die offenen und die geschlossenen Messvorrichtungen von ähnlichen Gegebenheiten beeinflusst werden können (DE PAEPE et al., 2005).

Der Vorversuch wurde angefertigt, um mehrere Fragestellungen bezüglich der TEWL Messung beim Hund zu klären. Zu diesem Zweck wurden insgesamt 1200 Messungen an zwei aufeinanderfolgenden Tagen von zwei Tierärzten vorgenommen.

Es sollte Folgendes geklärt werden:

- Besitzt das VapoMeter eine ausreichende Reproduzierbarkeit zwischen verschiedenen Messpersonen?
- Besteht ein Unterschied im TEWL bei den beiden untersuchten Rassen, Beagle und FBI?
- Wie stark variieren die Werte der verschiedenen Messstellen an den beiden Messtagen?

- Ist eine Schwankung der Messwerte an den unterschiedlichen Körperbereichen erkennbar?
- Unterscheiden sich die Werte einer Körperregion, hier der Achsel, an der rechten und der linken Körperseite hinsichtlich der TEWL Werte?
- Wie hoch ist die SD dieser Messmethode?

Für unsere Untersuchung wurden insgesamt fünf Stellen an acht Beagle und sieben FBI Hunden, und diese jeweils achtmal an zwei aufeinander folgenden Tagen gemessen. Die Aussage von FLUHR und Mitarbeitern, dass mit dem VapoMeter bei geringem TEWL bis zu drei Messungen pro Minute gemacht werden können, war in unserer Untersuchung nicht umsetzbar (FLUHR et al., 2006). Da das Gerät drei Sekunden für die Kalibrierung, mindestens zehn Sekunden pro Messung und durchschnittlich 20 bis 30 Sekunden für die Rückstellung benötigte, war nur eine Messung pro Minute realistisch.

Bei der statistischen Auswertung der Ergebnisse wurde für die FBI Hunde ein signifikanter Unterschied der Werte zwischen den beiden untersuchenden Tierärzten und den unterschiedlichen Tagen festgestellt. Die Ergebnisse der Messung an den Beagle zeigten geringere Varianz und es wurden keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Tagen bzw. den beiden Untersuchern gesehen. Die stark schwankenden Werte der Hunde sind vermutlich in vielen Fällen durch Bewegungen der Tiere verursacht worden. Obwohl sie während der Messung stets von einer fachkundigen Person fixiert wurden, waren minimale Bewegungen der Tiere nicht zu vermeiden. Warum die Werte der Beagle zuverlässiger als die der FBI Hunde ausfielen, kann diverse Ursachen haben. Die Messungen an den Beagle wurden jeweils in den Nachmittagsstunden, die an den FBI Hunden hingegen am Vormittag durchgeführt. Möglicherweise schwanken die TEWL Werte nachmittags weniger stark. Mehrere Studien belegen das Auftreten von individuellen, zirkadianen Schwankungen des TEWL Wertes (SPRUIT, 1971; YOSIPOVITCH et al., 1998; DE PAEPE et al., 2005). Berichte über eine höhere Varianz in diesem Zusammenhang konnten bei der Recherche jedoch nicht gefunden werden. Die höheren Schwankungen der Werte bei den FBI Hunden sind wahrscheinlich auch die Folge deren Lebhaftigkeit. Diese Rasse war während der Messung schwieriger ruhig zu halten und durch ihre Größe deutlich

schlechter fixierbar als die Beagle. Da die Hautgesundheit der FBI Hunde nicht gesichert war und diese evtl. eine allergische Grunderkrankung hatten, wäre es denkbar, dass dieser fragliche Zustand auch eine mögliche Ursache für die höheren Schwankungen war. Man hat in früheren Untersuchungen bereits festgestellt, dass mit steigender Störung der Hautbarriere auch eine erhöhte Varianz der TEWL Messungen einhergeht (DE PAEPE et al., 2005). Eventuell besitzen die allergieverdächtigen FBI Hunde eine leichte Störung ihrer epidermalen Barriere und zeigten daher stärkere Schwankungen in ihren TEWL Werten.

Beim Vergleich der vorliegenden Daten fiel auf, dass an beiden Tagen, bei beiden Rassen und bei beiden Untersuchern stets ein höherer TEWL Wert am Nacken, verglichen mit dem am Abdomen, auftrat. Dies deckt sich mit früheren Ergebnissen an Tieren und Menschen (PINNAGODA et al., 1990; ROGIERS, 2001; TAGAMI et al., 2002; YOSHIHARA et al., 2007) und ist wohl in der unterschiedlichen Struktur und Dicke von Epidermis und Stratum corneum (WEBB & CALHOUN, 1954; ROGIERS, 2001) und in einer unterschiedlichen Dichte der Schweißdrüsen (PINNAGODA et al., 1990) begründet.

Zwischen den Werten der rechten und der linken Achsel zeigten sich keine Unterschiede. Beim Menschen wurden hingegen bei einer Untersuchung am rechten und linken Arm signifikant unterschiedliche Werte der beiden Körperseiten ermittelt (DE PAEPE et al., 2005). Dies war jedoch nur bei einem der insgesamt vier Messbereiche am Arm der Fall. Dadurch, dass die menschliche Haut weniger behaart ist und die Messstelle zuverlässiger ruhig gehalten werden kann, ist es eventuell möglich, dass beim Menschen kleinere Unterschiede besser ermittelt werden können, als dies beim Tier der Fall wäre. Es ist auch durchaus denkbar, dass diese Unterschiede beim Menschen, die in dieser Studie, und in dieser nur an einer einzigen Stelle aufgetreten sind, auf einen Fehler oder den Zufall zurück geführt werden können. Dadurch, dass die Haut an verschiedenen Körperstellen nicht gleich strukturiert ist (WEBB & CALHOUN, 1954), machen unterschiedliche TEWL Werte an verschiedenen Messstellen durchaus Sinn. Signifikante Unterschiede jedoch an der gleichen Körperstelle, im Unterschied nur rechts oder links gemessen, erscheinen auf Grund des identischen Hautaufbaus jedoch eher unwahrscheinlich.

Die vom Hersteller angegebene maximale SD von 10 % (TECHNOLOGIES)

wurde im vorliegenden Versuch deutlich überschritten. Auch die vorher berichtete sehr hohe Zuverlässigkeit und Reproduzierbarkeit des VapoMeter (NUUTINEN et al., 2003; DE PAEPE et al., 2005; FLUHR et al., 2006) spiegeln die vorliegenden Ergebnisse nicht wider. Die Frage, ob ein Unterschied im TEWL zwischen den beiden untersuchten Rassen besteht, kann auf Grund der relativ hohen Abweichungen nicht mit Sicherheit beantwortet werden.

2. Diskussion der Ergebnisse der Fettsäuren Studie

Da die Bedeutung dermatologischer Probleme in der Kleintierpraxis ständig zunimmt (SCOTT & PARADIS, 1990) und hierbei in einem Großteil der Fälle eine CAD diagnostiziert wird (HILLIER & GRIFFIN, 2001), ist die Erforschung neuer Therapiemöglichkeiten in diesem Zusammenhang von zunehmendem Interesse.

Ziel des vorliegenden Versuches war es, folgende Fragestellungen zu klären:

- Unterscheiden sich Basis TEWL von gesunden und atopischen Hunden?
- Sind lokal applizierte FS in der Lage, die gestörte Hautbarriere bei AD zu rekonstruieren?
- Ist eine mögliche Rekonstruktion der Hautbarriere auch in einer klinischen Verbesserung von Hautzustand und Juckreiz ersichtlich?
- Kann eine mögliche Verbesserung durch eine Normalisierung des TEWL Wertes mit dem VapoMeter gemessen werden?
- Sind die therapeutischen Effekte der Spray und der Spot-on Formulierung vergleichbar?
- Verteilt sich die Spot-on Formulierung gleichmäßig über den ganzen Körper und führt an allen Stellen gleichermaßen zu einer Verbesserung von Klinik und TEWL?
- Sind lokal applizierte FS gut verträglich und welche Nebenwirkungen treten möglicherweise auf?

Der TEWL gilt als ein sensitiver Parameter für das Irritationspotential bestimmter Agenzien und Methoden (PINNAGODA et al., 1990; KOMPAORE et al., 1991; DE PAEPE et al., 2005). So zeigt sich unter anderem nach einer äußerlich herbeigeführten Schädigung der Hautbarriere eine Erhöhung des TEWL Wertes (DE PAEPE et al., 2005; FLUHR et al., 2006). Die gleiche Auswirkung wird durch einen Mangel an EFAs und die daraus resultierende Barrierestörung erreicht (HARTOP & PROTTEY, 1976). Daneben wird die Messung für die Einschätzung der Wirksamkeit von Kosmetika, Medikamenten und anderen Stoffen, die eine positive Auswirkung auf die Hautbarriere haben sollen, eingesetzt (THUNE et al., 1988; AALTO-KORTE, 1995; LODEN et al., 1999; KOLBE et al., 2001; ROGIERS, 2001). So konnte zum Beispiel ein vorher erhöhter TEWL bei vorliegendem FS Mangel, durch deren therapeutische Gabe wieder auf ein normales Maß gesenkt werden (HARTOP & PROTTEY, 1976; PROTTEY et al., 1976; HANSEN & JENSEN, 1985). In einer Studie mit Ratten, welche einen Mangel an FS aufwiesen, konnte deren gestörte Hautbarriere und der daraus resultierende erhöhte TEWL durch die lokale Applikation von FS behoben werden (HARTOP & PROTTEY, 1976). Auch bei verstärktem Wasserverlust infolge einer chemischen Schädigung wurde die Barriererekonstruktion und in Folge dessen eine Senkung des TEWL mit Hilfe der lokalen FS Anwendung erreicht (PROTTEY et al., 1976).

Für die Erhebung des TEWL Wertes kommen bekanntlich zwei verschiedene Methoden zum Einsatz – die offene und die geschlossene Messung (PINNAGODA et al., 1990; ROGIERS, 2001; FLUHR et al., 2006). In der Literatur werden in diversen Vergleichsstudien beide Methoden, unterschiedliche Geräte, und diese unter verschiedenen Bedingungen getestet und verglichen (TAGAMI et al., 2002; DE PAEPE et al., 2005; FLUHR et al., 2006). Zusammenfassend wird die Messung als zuverlässig und reproduzierbar erachtet. Es werden mehr oder weniger vergleichbare Ergebnisse bei beiden Verfahren gefunden (FLUHR et al., 2006). Man ist zu dem Schluss gekommen, dass auf Grund ihrer geringeren Störungsanfälligkeit nur die geschlossene Methode für die Anwendung am Tier geeignet ist (YOSHIHARA et al., 2007). Das VapoMeter wurde als Gerät mit hoher Zuverlässigkeit und Reproduzierbarkeit erachtet (NUUTINEN et al., 2003; FLUHR et al., 2006).

Die Bedingungen wurden, wie bereits im Vorversuch, so gut wie möglich den

Richtlinien der Messung mit den „open chamber“ Geräten angepasst (PINNAGODA et al., 1990; ROGIERS, 2001). Nachdem durch den Vorversuch statistisch signifikante Abweichungen zwischen zwei verschiedenen Messpersonen gezeigt werden konnten, wurden alle Messungen des Hauptversuches von dem gleichen Tierarzt angefertigt. Die Termine mit den Studienpatienten wurden außerdem bei beiden Vorstellungen im gleichen Untersuchungsraum und für jedes Tier zu ähnlicher Tageszeit durchgeführt. Dies geschah, um die bekannten zirkadianen Schwankungen des TEWL, mit höheren Werten am späten Nachmittag (YOSIPOVITCH et al., 1998; DE PAEPE et al., 2005) zu berücksichtigen.

Die Raumbedingungen konnten durch die vorliegenden Gegebenheiten in den Klinikräumen nicht vollständig standardisiert werden. Man weiß, dass die Raumtemperatur großen Einfluss auf die TEWL Werte hat (DE PAEPE et al., 2005; YOSHIHARA et al., 2007). Die empfohlene Raumtemperatur von 20 – 22 °C (PINNAGODA et al., 1990) wurde für alle TEWL Erhebungen gewährleistet. Die zu messenden Bereiche wurden durch die Rasur möglichst wenig irritiert und die Tiere immer durch mindestens eine fachkundige Person fixiert, um Bewegungen im Verlauf der Messung so gut als möglich zu minimieren. Andere topische Medikamente oder Kosmetika waren auf Grund der Ergebnisse früherer Studien und der Richtlinien von ROGIERS, während der Studie untersagt (ROGIERS, 2001).

Trotz Optimierung der Bedingungen zeigte die Messung mit dem VapoMeter relativ hohe Schwankungen der Einzelwerte. Dies war sicherlich in einigen Fällen durch Bewegungen der Tiere verursacht, die auch bei bester Fixierung nicht zu vermeiden waren. Um solche Bewegungen besser verhindern zu können, wäre, wie in einer früheren Untersuchung gezeigt wurde, ein vorheriges Klicker Training optimal gewesen (WATSON et al., 2002).

Bereits im Vorversuch fiel bei dem verwendeten Messgerät eine hohe SD auf. Da die „close chamber“ Geräte jedoch am geeignetsten für die Arbeit am Tier gelten (YOSHIHARA et al., 2007), wurde das Gerät dennoch für diese Studie verwendet. Nach Herstellerangaben ist das Messgerät vor der Auslieferung an die Klinik genauestens kalibriert und geprüft worden. Die Erkenntnisse aus dem Vorversuch waren der Grund dafür, dass nur eine deutliche Verringerung der Werte als relevant und aussagekräftig erachtet werden sollte. Um sich statistisch

bedeutsam auszuwirken, müsste eine mögliche Beeinflussung des TEWL also weitaus größer ausfallen, als dies bei zuverlässigeren Messmethoden der Fall gewesen wäre.

Der Wasserverlust durch das Stratum corneum zeigt an verschiedenen Körperstellen eines Individuums teilweise immense Schwankungen – sowohl bei Menschen, als auch bei Tieren (PINNAGODA et al., 1990; NUUTINEN et al., 2003; YOSHIHARA et al., 2007). Dies wird mit der unterschiedlichen Hautstruktur in verschiedenen Messarealen erklärt (PINNAGODA et al., 1990; ROGIERS, 2001). Physiologischerweise werden im Gesichtsbereich höhere Werte als zum Beispiel am Torso gefunden (PINNAGODA et al., 1990; TAGAMI et al., 2002). Beim Tier wurden die höchsten TEWL Werte im Bereich von Kopf und Schulter, die niedrigsten an Achsel und Abdomen gemessen (YOSHIHARA et al., 2007). Dies deckt sich mit den Werten der gesunden Hunde in dieser Studie. Auch hier wurden die höchsten TEWL Werte an der Schulter, die niedrigsten am Bauch festgestellt. Dies wird durch die unterschiedliche Anzahl an Schweißdrüsen und die, je nach Lokalisation anders strukturierte Epidermis, erklärt. Interessanterweise sind die Stellen mit normalerweise hohem TEWL keine Prädilektionsstellen für CAD (YOSHIHARA et al., 2007).

Wie bereits durch zahlreiche frühere Studien belegt wurde (WERNER & LINDBERG, 1985; LODEN et al., 1992; AALTO-KORTE, 1995; LODEN et al., 1999; TAGAMI et al., 2002), konnten auch in der vorliegenden Untersuchung insgesamt höhere TEWL Werte bei den atopischen Tieren, verglichen mit denen der gesunden Hunde, ermittelt werden. Bezogen auf die einzelnen Stellen besaßen die atopischen Hunde am Bauch und am Rücken signifikant höhere TEWL Werte als die gesunden Kontrolltiere. Dieser Unterschied war allerdings nur an diesen beiden der insgesamt drei gemessenen Bereiche signifikant. Am Nacken hingegen waren die Werte bei den atopischen und den gesunden Hunden ungefähr gleich hoch. Warum nur an zwei der drei Stellen ein Unterschied im TEWL vor der Behandlung feststellbar war, kann möglicherweise daran liegen, dass in der Tat kein Unterschied im Nackenbereich existiert. In dieser Region zeigen allergische Tiere nur selten klinische Symptome und auch ein Auftreten von Juckreiz wird in der Nackenregion eher selten beobachtet. Daher vermuten wir, dass die Haut an dieser Stelle eine weniger gestörte Barriere aufweist, als es zum Beispiel am Bauch der Fall ist. Das würde erklären, warum im Nacken der atopischen Hunde

keine erhöhten TEWL Werte, verglichen mit denen der gesunden Tiere, gefunden wurden. Eine weitere Möglichkeit wäre, dass in der dicht behaarten Nackenregion (PAVLETIC, 1991) kleine Unterschiede im TEWL weniger gut messbar sind, als es z. B. am Bauch der Fall ist. Das zeigte auch eine frühere tiermedizinische Untersuchung, in der stärkere Schwankungen der TEWL Werte im Schulterbereich, verglichen mit anderen Körperarealen, nachgewiesen wurden (YOSHIHARA et al., 2007). Die Autoren erklärten dies durch die größere Restfellmenge in diesem Bereich.

Die insgesamt höheren Werte der Atopiker spiegeln die Erfahrungen früherer Studien wider. Häufig wurde bei Menschen ein gesteigerter TEWL bei Atopikern, verglichen mit gesunder Haut, demonstriert (WERNER & LINDBERG, 1985; LODEN et al., 1992; AALTO-KORTE, 1995; TAGAMI et al., 2002). Auch zwei Studien am Hund belegen diesen Zusammenhang (HIGHTOWER et al., 2008; SHIMADA et al., 2008b). Man erklärte sich diese Tatsache durch die Barrierestörung sowie die mangelhaft ausgebildeten, interkornealen Lipide in allergischer Haut (INMAN et al., 2001; SUGARMAN et al., 2003; PIEKUTOWSKA et al., 2008).

Nachdem noch immer keine ausreichenden Möglichkeiten existieren, eine CAD dauerhaft zu „heilen“ (OLIVRY & MUELLER, 2003), beschränken sich die derzeitigen Therapiemöglichkeiten auf eine Minderung der klinischen Auswirkungen der Allergie (OLIVRY & SOUSA, 2001a).

Symptomatische Medikamente wie z. B. lokale GK (NUUTINEN et al., 2003), systemische GK (OLIVRY & MUELLER, 2003), AH (BEVIER, 1990; MILLER et al., 1993; PATERSON, 1995; DEBOER & GRIFFIN, 2001), Zyklosporin (FONTAINE & OLIVRY, 2001; OLIVRY et al., 2002b; STEFFAN et al., 2006) und orale FS (SCARFF & LLOYD, 1992; MUELLER et al., 2004; MUELLER et al., 2005a) werden entweder alleinig oder in Kombination mit ASIT (NUTTALL et al., 1998) mit unterschiedlich hohen Erfolgsquoten eingesetzt. Synergistische Wirkungen mit AH (SCOTT & MILLER, 1990; PATERSON, 1995), sowie eine Reduktion der benötigten GK Dosis durch die Gabe von EFAs (BOND & LLOYD, 1994; SAEVIK et al., 2004) wurden bereits nachgewiesen. Da viele der erwähnten Medikamente mit teilweise erheblichen Nebenwirkungen verbunden

sind (BEVIER, 1990; BEHREND & KEMPPAINEN, 1997; ROBSON & BURTON, 2003; STEFFAN et al., 2003), wird den nebenwirkungsärmeren Therapieformen, wie den AH und EFAs in letzter Zeit eine stärkere Bedeutung zugeschrieben.

Es wurden bereits gute Erfolge mit oraler Gabe von omega-3-, omega-6-FS und Kombinationen aus beiden in der dermatologischen Tiermedizin verzeichnet (SCARFF & LLOYD, 1992; HARVEY, 1999; MUELLER et al., 2004; MUELLER et al., 2005a) und diese nebenwirkungsarme Therapieform von vielen Autoren empfohlen (OLIVRY et al., 2001a). Daneben wurde auch durch kommerzielle Diäten mit einem hohen Gehalt an EFAs eine Verbesserung der klinischen Anzeichen einer CAD erreicht (SCOTT et al., 1997; GLOS et al., 2008). Wie auch in der vorliegenden Studie gezeigt wurde, kann nicht jeder Patient gleichermaßen von einem FS Einsatz profitieren (ABBA et al., 2005; MUELLER et al., 2005a).

Die Wirkung der EFAs wird noch nicht vollständig verstanden und beruht vermutlich auf verschiedenen Tatsachen. Zum einen scheinen sie die gestörte Hautbarriere bei Atopikern rekonstruieren zu können (WRIGHT, 1991; FEINGOLD, 2007; PIEKUTOWSKA et al., 2008), zum anderen haben sie Einfluss auf die im Entzündungsgeschehen produzierten Mediatoren und damit antiinflammatorische Wirkung (ZIBOH & MILLER, 1990; WRIGHT, 1991; CALDER, 2001).

Die epidermale Barriere wird durch stapelförmige Lipide, die sich im Interzellularraum zwischen den Korneozyten befinden, gebildet (ELIAS, 1983; ZIBOH & MILLER, 1990; WERTZ, 1992, 2000; SUGARMAN, 2008). Dass diese interkornealen Lipide bei verschiedenen Hautkrankheiten, u. a. auch bei Atopie und FS Mangel, gestört sind, wurde durch diverse elektronenmikroskopische Untersuchungen veranschaulicht (HOU et al., 1991; FARTASCH, 1997; INMAN et al., 2001; PIEKUTOWSKA et al., 2008). Selbst in Hautbereichen ohne Läsionen sind die Lipide in diesem Teil der Epidermis bei Atopikern mangelhaft ausgebildet (INMAN et al., 2001). Daraus resultierend findet man eine Beeinträchtigung der Barrierefunktion und in Folge dessen einen erhöhten TEWL in der Haut von Atopikern (WERNER & LINDBERG, 1985; FARTASCH & DIEPGEN, 1992; TAGAMI et al., 2002; SUGARMAN et al., 2003).

Inzwischen weiß man, dass die Allergene bei Atopikern sowohl über den Respirationstrakt, als auch über die Haut (MARSELLA et al., 2005) in den Körper eindringen können. Daher wird einer möglichen Rekonstruktion der gestörten Hautbarriere großes therapeutisches Potenzial beigemessen. 2008 konnte in einer elektronenmikroskopischen Untersuchung gezeigt werden, dass die vorher mangelhaft ausgebildeten Lipide in atopischer Haut nach einer topischen FS Therapie nahezu die Gehalte gesunder Hundehaut erreichten (PIEKUTOWSKA et al., 2008). Daher erhofft man sich von der topischen Applikationsform einen weiteren Baustein für die erfolgreiche Therapie der CAD.

Neben einer möglichen Rekonstruktion der gestörten Barrierefunktion bewirken manche FS auch eine Modulation der Produktion von Entzündungsmediatoren, z. B. der Eicosanoide. FS gelten als Ausgangsstoffe für die Produktion dieser Gewebshormone und ihre Zufuhr ist, je nachdem um welche FS es sich handelt, für den Körper essentiell (CALDER, 2001; SIMOPOULOS, 2002). In früheren Untersuchungen an Menschen und Tieren konnte gezeigt werden, dass sich durch eine veränderte FS Aufnahme bzw. Supplementierung mit bestimmten EFAs die Produktion zu Gunsten der antiinflammatorischen Mediatoren verschieben lässt (SIMOPOULOS, 2002). Durch die Tatsache, dass bei Atopikern, bedingt durch eine vermehrte Aktivität der Phospholipase A₂ (FORSTER et al., 1985), erhöhte Gehalte der proinflammatorischen Vertreter dieser Mediatoren beobachtet wurden (RUZICKA et al., 1986) und da es sich bei CAD primär um eine entzündliche Hautkrankheit handelt, ist der Einsatz von EFAs bei diesem Krankheitsbild folglich leicht verständlich. In der Literatur können Angaben über Verbesserungen des klinischen Zustandes von über 50 % (MUELLER et al., 2004) und eine Senkung des Juckreizes um knapp 50 % des Ausgangswertes (NESBITT et al., 2004) durch die Behandlung mit oralen FS gefunden werden.

In der hier durchgeführten Untersuchung wurden die FS nicht oral verabreicht, sondern lokal, in einer Spray oder Spot-on Formulierung, auf die Haut aufgetragen. Wie schon in anderen Studien gezeigt wurde, scheinen bestimmte Lipide auf diesem Weg fähig zu sein, die Hautbarriere zu rekonstruieren und die Produktion proinflammatorischer Mediatoren zu verringern (PROTTEY et al., 1976; PIEKUTOWSKA et al., 2008).

Wie soll sich also ein lokal appliziertes Produkt auswirken, das angeblich die Hautbarriere zu reparieren vermag? Laut SUGARMAN sollten diese Produkte

strenggenommen fähig sein, die Funktion der epidermalen Barriere zu reparieren – sichtbar durch einen reduzierten TEWL Wert – und die Hydratation des Stratum corneum zu verbessern (SUGARMAN, 2008). Bei einer humanmedizinischen Studie an atopischen Menschen wurde dies nach Anwendung einer harnstoffhaltigen Hautcreme erreicht. Es wurden sowohl eine Verbesserung der Hauthydratation als auch eine deutlich reduzierte Empfindlichkeit gegen eine irritierende Substanz und ein verringerter TEWL nach der Behandlung festgestellt (LODEN et al., 1999). Daneben verzeichneten auch andere Studien an Menschen (AALTO-KORTE, 1995) und Tieren (HARTOP & PROTTEY, 1976; PROTTEY et al., 1976) eine Senkung des Wasserverlustes durch die Haut nach einer Rekonstruktion bzw. der Verbesserung der epidermalen Hautbarriere.

Bei unserer Untersuchung wurde bei den insgesamt 14 atopischen Hunden in allen Fällen eine klinische Verbesserung erreicht. Es besserten sich Hautzustand oder Juckreiz bzw. beide Parameter. Nicht alle Hunde profitierten jedoch gleichermaßen von der Therapie und die Verbesserungen waren unterschiedlich gut. Dies deckt sich mit den Erfahrungen bei oraler FS Gabe. Auch hier wurde ein unterschiedlich gutes Ansprechen auf die Therapie mit EFAs (SCOTT et al., 1997; MUELLER et al., 2004; MUELLER et al., 2005a), teilweise auch abhängig von der Krankheitsdauer vor Beginn der Therapie (ABBA et al., 2005), beobachtet.

Vor Beginn dieses Versuches zeigten die atopischen Hunde die typischen klinischen Anzeichen einer CAD (SARIDOMICHELAKIS et al., 1999). Besonders häufig waren Pfoten, Achseln, Gesicht und Bauch betroffen. Bekannte Läsionen, wie z. B. Erythem (CHAMBERLAIN, 1978), waren zumeist mit dem für CAD typischen Juckreiz (SCOTT et al., 2001) verbunden. Lediglich ein Hund zeigte zu Beginn der Studie keinen Pruritus. Andere mögliche Hautkrankheiten und Sekundärinfektionen wurden vor dem Beginn der Studie mit den gängigen Methoden ausgeschlossen (DEBOER & HILLIER, 2001).

Neben der klinischen Verbesserung, die durch die Verwendung eines CADESI zuverlässig beurteilt werden konnte (OLIVRY et al., 2007; OLIVRY et al., 2008), wurde auch eine Reduktion des Juckreizes bei neun von insgesamt 14 atopischen Hunden erreicht. In der Literatur sind bei oraler Therapie Juckreizreduktionen von über 50 % (BENSIGNOR et al., 2008) bis hin zu keinerlei Verbesserung (SCOTT & MILLER, 1990; STURE & LLOYD, 1995) beschrieben worden. Bei manchen

der atopischen Tiere lag vor der Studie saisonaler Juckreiz vor. Da die Studie im Winter begonnen wurde und die Tiere teilweise im Frühjahr und Sommer zum zweiten Besuch erschienen, teilten manche Besitzer zwar eine aktuelle Verschlechterung des Juckreizes mit, jedoch wäre dieser nach ihren Angaben in den vorherigen Jahren zu dieser Jahreszeit noch viel stärker gewesen. Damit sind die erzielten Ergebnisse eher konservativ.

Zwischen den beiden Präparaten wurden während der Studie nur leichte Unterschiede verzeichnet. Die zwei Medikamente besitzen eine annähernd gleiche Zusammensetzung der natürlichen Öle und unterscheiden sich daher größtenteils in ihrer Applikationsart und ihrem Applikationsintervall. Die Verbesserung des Pruritus war nur bei der Spray Gruppe, nicht aber bei den Tieren, welche das Spot-on erhalten hatten, statistisch signifikant. Zwischen der Applikationsstelle und den Stellen der klinischen Verbesserung war kein direkter Zusammenhang erkennbar. Daher kann man davon ausgehen, dass sich die Spot-on Formulierung durch seine Trägersubstanz in wirksamen Konzentrationen über den ganzen Körper verteilt hat. Die bessere Wirksamkeit der Spray Formulierung ist vermutlich auf deren täglicher Anwendung begründet.

Die vorher geäußerte Vermutung, eine durch die FS Gabe verbesserte Hautbarriere würde sich möglicherweise in einer Senkung des zuvor erhöhten TEWL Wertes zeigen, konnte nur für die TEWL Werte am Rücken und nur für die Spray Formulierung bestätigt werden. Zwar war am Abdomen ebenfalls ein Unterschied vorhanden, dieser war allerdings nicht statistisch signifikant. Sowohl bei den gesunden Kontrolltieren, als auch bei den Atopikern, war am Nacken kein Unterschied vor und nach der Behandlung messbar.

Eine mögliche Ursache, warum sich der TEWL insgesamt nur geringfügig veränderte, könnte möglicherweise eine zu kurze Applikation der EFAs gewesen sein. Da jedoch in mehreren Studien bereits nach 1 – 4 Wochen eine Verbesserung des klinischen Zustandes verzeichnet werden konnte (SCOTT & MILLER, 1990; SCOTT et al., 1997; REES et al., 2001), wurden für diese Studie zwei Monate Therapiedauer als ausreichend erachtet. Man weiß, dass sich Lipide in atopischer Haut in die interkornealen Bereiche einlagern können und so in der Lage sind, die epidermale Barriere zu verbessern (PIEKUTOWSKA et al., 2008). Daher stellten wir, basierend auf den Erfahrungen vergangener Untersuchungen (HARTOP & PROTTEY, 1976; AALTO-KORTE, 1995; LODEN et al., 1999)

die These auf, diese Rekonstruktion würde sich in einer Erniedrigung des TEWL messen lassen. Diese Vermutung ließ sich jedoch nur in geringem Ausmaß, in einer Gruppe und lediglich an zwei der drei untersuchten Stellen bestätigen. Die restlichen Bereiche zeigten keine Reduktion des TEWL.

Dass die Nackenwerte vor Beginn der Studie bei den atopischen und den gesunden Tieren ähnlich hoch waren, lässt vermuten, dass die Haut der Atopiker in diesem Bereich keine, oder nur eine sehr geringe Barrierestörung aufwies. Dies erklärt möglicherweise den nahezu gleichbleibenden Wert am Nacken. Wenn die Barriere an dieser Stelle nicht gestört war, wurde sie folglich durch die EFAs auch nicht repariert bzw. beeinflusst und aus diesem Grund veränderte sich auch der TEWL nicht. Das würde erklären, warum nur in den beiden anderen Bereichen (Rücken und Bauch) eine Reduktion des TEWL erreicht werden konnte. Auch bei den klinischen Symptomen einer CAD sind diese Stellen auffälliger als der Nackenbereich. Möglicherweise spielt auch die Tatsache eine Rolle, dass die Haut im Nackenbereich sehr dick ist, die Epidermis aber sehr dünn (WEBB & CALHOUN, 1954). Eventuell haben die EFAs hier eine weniger starke Auswirkung auf den TEWL als in Regionen mit dickerer Epidermis.

Neben diesen Optionen ist es auch denkbar, dass die Tierbesitzer im Nackenbereich weniger Spray appliziert haben. Die meisten Besitzer teilten im Verlauf der Studie mit, dass die Hunde das Einsprühen nur schlecht tolerierten. Daher ist es durchaus denkbar, dass die Besitzer in der empfindlichen Kopfreion weniger intensiv einsprühen konnten, als z. B. am Rücken. Dazu kommt die Vermutung, dass die Tierbesitzer v. a. die juckenden Bereiche, wie den Bauch, besonders gründlich behandelten.

Neben der Einlagerung von Lipiden in den Interzellularraum können FS auch in die Zellmembranen von Zellen in der Epidermis wie z. B. Keratinozyten, Langerhans-Zellen sowie T-Zellen eingebaut werden. Möglicherweise hängt also die klinische Verbesserung, die in dieser Untersuchung gesehen wurde, gar nicht mit einer Rekonstruktion der Hautbarriere zusammen, ist somit auch nicht in einer Senkung des TEWL sichtbar, sondern ist die Folge veränderter Reaktionen verschiedener Immunzellen. Die Frage, ob sich der TEWL in den Arealen nahe bzw. weit entfernt von der Applikationsstelle bei der Spot-on Formulierung unterschiedlich gut verbesserte, konnte somit durch die TEWL Messung nicht geklärt werden.

Schon früher wurde gezeigt, dass die Lipidmuster in der Haut bzw. die FS Bilanz vor Beginn einer EFA Therapie keinen Rückschluss auf ein mögliches Ansprechen auf diese Therapie zulassen (SCOTT et al., 1997; MUELLER et al., 2005a). MUELLER und Mitarbeiter vermuteten schon 2005, dass nicht nur das Vorliegen eines EFA Mangels, sondern darüber hinaus noch andere Faktoren für ein Ansprechen auf die Supplementierung eine Rolle spielen (MUELLER et al., 2005a). Einerseits durch die hohe Varianz des Gerätes, andererseits durch individuelle und tageszeitlich bedingte Schwankungen des TEWL ist es denkbar, dass eine möglicherweise geringe Verbesserung der epidermalen Barriere und die damit verbundene Senkung des TEWL bei der kleinen Probandenzahl in dieser Studie statistisch nicht erfassbar sind (ROGIERS, 2001).

Da man in vergangenen Untersuchungen gesehen hatte, dass die Haut am Nachmittag und am Abend einen erhöhten TEWL aufweist und durchlässiger zu sein scheint, ist es eventuell ein sinnvoller Ansatz, bei der einmal täglichen Applikation von topischen Medikamenten, diese zu späteren Tageszeiten anzuwenden (YOSIPOVITCH et al., 1998).

Bei der therapeutischen Supplementierung mit EFAs in oraler Form werden nur selten Nebenwirkungen beobachtet (SCOTT et al., 1997; MUELLER et al., 2005a). In den Fällen, in denen unerwünschte Wirkungen auftraten, waren zumeist nur leichte Durchfälle, die sich aber nach Beendigung der EFA Gabe wieder normalisierten, verzeichnet worden (YOON et al., 2002). In der vorliegenden Untersuchung führten die lokal applizierten FS zu keinerlei negativen Begleiterscheinungen. Lediglich ein veränderter Geruch der Hunde wurde von manchen Besitzern angegeben. Laut Firmenangaben ist dieser Geruch nicht ohne ein chemisches Eingreifen in die Rezeptur veränderbar und natürlichen Ursprungs. Die Befürchtung, dass ein Ablecken des Sprays zu Verdauungsproblemen führen könnte, wurde nicht bestätigt. Auf Grund der vorliegenden Ergebnisse kann die Empfehlung, die für die orale Gabe von FS als nebenwirkungsarme CAD Therapie besteht, folglich auch für deren lokale Applikationsform ausgesprochen werden.

Durch die kleine Gruppengröße in dieser Studie ist die Aussagekraft der Untersuchung limitiert. An dieser Stelle muss bemerkt werden, dass nur Hunde mit milder bzw. moderater Form der AD eingesetzt wurden. Auf Grund des Behandlungsprotokolls und des Ausschlusses diverser anderer Medikationen war

es schwierig, schwere Atopiker für die Studie zu gewinnen. Insgesamt wurde durch beide FS Präparate bei den Tieren dieser Studie eine gute klinische Wirkung erzielt. Die Erfolgsquote kann jedoch auf Grund früherer Untersuchungen nicht zwangsläufig auf die schweren Formen der CAD übertragen werden, da je nach Stadium der Krankheit unterschiedliche Erfolge bei der Behandlung erzielt werden können. Durch seine komfortablere Applikation würden viele Besitzer die Anwendung des Spot-on bevorzugen.

Zusammenfassend ist zu sagen, dass eine gute klinische Verbesserung von beiden Parametern, Hautzustand und Juckreiz, durch die topische Anwendung der EFAs enthaltenden Formulierungen erreicht wurde und diese beim Spray deutlicher war als bei der Spot-on Formulierung. Dieser ausgeprägtere Effekt lag möglicherweise an der täglichen Applikation des Sprays. Eine Änderung des TEWL wurde nur an zwei Lokalisationen in der Spray Gruppe festgestellt. Dabei war nur die Veränderung am Rücken von statistischer Signifikanz. Weitere Studien mit längerer Applikation, einer größeren Patientenzahl und allen klinischen Schweregraden der CAD wären sinnvoll, um die Wirksamkeit der lokalen EFAs genauer untersuchen zu können.

VI. ZUSAMMENFASSUNG

Auswirkung von lokal applizierten Fettsäuren auf den epidermalen Wasserverlust, Pruritus und klinischen Hautzustand atopischer und gesunder Hunde

Der therapeutische Nutzen von essentiellen Fettsäuren ist seit vielen Jahren bekannt. In der Tiermedizin werden sie neben zahlreichen anderen Einsatzmöglichkeiten erfolgreich zur Behandlung und zur unterstützenden Therapie der caninen atopischen Dermatitis eingesetzt. Bisher war in erster Linie ihre orale Applikation gängige Praxis und bewirkte bei bis zu 50 % der behandelten Hunde eine klinische Verbesserung des Hautzustandes und eine Reduktion des Juckreizes. Obwohl die komplexe Pathogenese der Atopie noch nicht in allen Details verstanden wird, gilt eine Veränderung des Lipidmetabolismus und darauf begründet, eine Störung der epidermalen Barriere betroffener Tiere als wahrscheinlich. Als Folge dieses Zustandes kann in atopischer Haut eine erhöhte Rate des Wasserverlustes durch das Stratum corneum physikalisch gemessen werden.

Ziel der angefertigten Studie war es, die Wirkung der Fettsäuren in einer topischen Applikationsform zu untersuchen und durch die Messung des transepidermalen Wasserverlustes einen möglichen Zusammenhang zwischen Fettsäuren Applikation und einer damit einhergehenden Rekonstruktion der epidermalen Barriere bei atopischen Hunden greifbar zu machen. Zusätzlich wurde durch den Vorversuch die Zuverlässigkeit der Messung des transepidermalen Wasserverlustes mit einem „close chamber“ Gerät untersucht.

Für den ersten Teil der Studie wurden an zwei aufeinander folgenden Tagen insgesamt 1200 Messungen des Wasserverlustes durch die Epidermis angefertigt. Dabei wurden mehrere Vertreter von zwei Hunderassen (FBI, Beagle) aus Versuchstierbestand ausgewählt. Insgesamt wurde der Wasserverlust an jedem der zwei Messtage bei 15 Hunden, an je fünf Körperstellen und diese jeweils viermal von zwei Tierärzten gemessen. Bei der Erhebung der Daten wurden trotz Einhaltung der vorgegebenen Richtlinien zur korrekten Messung eine hohe Variabilität der Einzelwerte und bei den FBI signifikante Unterschiede zwischen den Messpersonen und Tagen gefunden. Bei den Beagle war die Variabilität

geringer und kein signifikanter Unterschied zwischen Untersuchern und Zeitpunkten festzustellen. Da nur diese geschlossene Messmethode für die Anwendung am Tier als geeignet gilt, wurde sie trotz der festgestellten Abweichungen für den zweiten Teil der Studie eingesetzt.

Für den Hauptversuch wurden 14 atopische und sechs gesunde Hunde über insgesamt acht Wochen mit lokal applizierten Fettsäuren behandelt. Die Medikamente waren entweder in einer Spray Formulierung täglich, oder in einer Spot-on Zusammensetzung wöchentlich durch den Tierbesitzer angewandt worden. Es wurden jeweils am Tag null und nach acht Wochen die Parameter CADESI, Juckreiz auf einer Skala von null bis zehn und der Wert des Wasserverlustes durch die Haut an drei Körperstellen durch einen Tierarzt erhoben.

Alle atopischen Hunde profitierten von der Applikation der essentiellen Fettsäuren und es wurden im Laufe der Anwendung keinerlei Nebenwirkungen beobachtet. Bezüglich des Juckreizes zeigte sich unter der Behandlung in über 60 % der Fälle (9/14) eine Verbesserung. Beim CADESI wurde eine Reduktion der Punktezahl bei 13 der insgesamt 14 Atopiker verzeichnet. Möglicherweise ist der beobachtete bessere Effekt der Anwendung in Spray Form in deren täglicher Anwendung erklärbar.

Es wurde ein signifikanter Unterschied des transepidermalen Wasserverlustes zwischen den atopischen und den gesunden Tieren festgestellt. Dieser Wasserverlust wurde nur durch die Anwendung der Spray Formulierung an einer der drei untersuchten Stellen signifikant reduziert. Auch die klinischen Effekte waren bei dem fettsäureenthaltenden Spray ausgeprägter als bei dem Spot-on Präparat. Durch die deutliche Verbesserung von Juckreiz und CADESI ist ein therapeutischer Nutzen der lokalen Lipidanwendung bestätigt worden. Essentielle Fettsäuren scheinen also nicht nur in ihrer oralen Applikationsform, sondern auch bei lokaler Anwendung für die Therapie der caninen atopischen Dermatitis geeignet zu sein.

VII. SUMMARY

The influence of topical unsaturated fatty acids on transepidermal waterloss, pruritus and lesions of normal and atopic dogs

The therapeutic benefit of essential fatty acids has been well known for many years. They are used successfully in veterinary medicine for the sole or supporting treatment of atopic dermatitis. With oral application, a clinical improvement of the skin and a reduction of pruritus were achieved in up to 50 % of the treated dogs.

Although the complex pathogenesis of atopy is not completely understood, a change of lipid metabolism and an associated disturbance of the epidermal barrier of affected animals are likely. Thus, an increased rate of transepidermal waterloss through the stratum corneum can be measured in atopic skin.

The aim of this study was to evaluate the effect of topical fatty acids on canine atopic dermatitis and normal skin and to detect a possible association between fatty acid application and an associated reconstruction of the epidermal barrier of atopic dogs through the measurement of the transepidermal waterloss. In addition, the reliability of the measurement of transepidermal waterloss with a close chamber device was examined.

For the first part of the study transepidermal waterloss was measured in two dog breeds (FBI, beagle) on two subsequent days and five body areas by two examiners four times each. A high variability and a significant difference between the measuring clinicians and days was detected for FBI. In beagles the variance was lower and no significant difference between examiners and dates were found. However, only this closed method of measurement is recommended for animals, thus it was used for the clinical part of the study.

In the clinical part of the study 14 atopic and six healthy dogs were treated with topical fatty acids for eight weeks. The fatty acids were either used daily in a spray formulation or weekly as a spot-on. The parameters CADESI (an established lesion score), pruritus on a scale of zero to ten and the transepidermal waterloss in three body areas were determined by a veterinarian on day zero and after eight weeks.

Owners of all healthy dogs were satisfied with the application of the spot-on and the associated coat changes. All atopic dogs benefitted from the application of the essential fatty acids and adverse effects during the application were not recognized. In 9/14 dogs an improvement of pruritus was seen under therapy. A reduction of the CADESI score was noted in 13 of the 14 atopic dogs. Differences between spray and spot on were minor, the better effect of the spray possibly due to its daily application.

A significant difference was found in the values of transepidermal waterloss between the atopic and the healthy animals at the beginning of the study. This waterloss was only significantly reduced by the spray at one of the three examined areas. Clinical effects were more pronounced with the fatty acid-containing spray than with the spot-on. Whether the reduction of the transepidermal waterloss is related to a reconstruction of the skin barrier or whether the clinical improvement of the animals was based on other facts could not be verified by this study. Nevertheless a therapeutic benefit of the local fatty acid application was confirmed by improvement of pruritus and CADESI scores.

Because all atopic dogs benefitted from the therapy and adverse effects were not seen, topical fatty acids seem to be a useful part of the complex therapy of canine atopic dermatitis.

VIII. LITERATURVERZEICHNIS

Aalto-Korte K. Improvement of skin barrier function during treatment of atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 1995; 33: 969-72.

Abba C, Mussa PP, Vercelli A, Raviri G. Essential fatty acids supplementation in different-stage atopic dogs fed on a controlled diet. *J Anim Physiol Anim Nutr (Berl)* 2005; 89: 203-7.

Abraham W, Wertz PW, Downing DT. Linoleate-rich acylglucosylceramides of pig epidermis: structure determination by proton magnetic resonance. *J Lipid Res* 1985; 26: 761-6.

Agner T, Serup J. Seasonal variation of skin resistance to irritants. *Br J Dermatol* 1989; 121: 323-8.

Aly R, Maibach HI, Shinefield HR. Microbial flora of atopic dermatitis. *Arch Dermatol* 1977; 113: 780-2.

Arikawa J, Ishibashi M, Kawashima M, Takagi Y, Ichikawa Y, Imokawa G. Decreased levels of sphingosine, a natural antimicrobial agent, may be associated with vulnerability of the stratum corneum from patients with atopic dermatitis to colonization by *Staphylococcus aureus*. *J Invest Dermatol* 2002; 119: 433-9.

Basnayake V, Sinclair HM. Skin permeability in deficiency of essential fatty acids. *J Physiol* 1954; 126: 55-6P.

Bauer JE. The potential for dietary polyunsaturated fatty acids in domestic animals. *Aust Vet J* 1994; 71: 342-5.

Behrend EN, Kemppainen RJ. Glucocorticoid therapy. Pharmacology, indications, and complications. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 1997; 27: 187-213.

Bensignor E, Morgan DM, Nuttall T. Efficacy of an essential fatty acid-enriched diet in managing canine atopic dermatitis: a randomized, single-blinded, cross-over study. *Vet Dermatol* 2008; 19: 156-62.

Berardesca E, Maibach HI. Sodium-lauryl-sulphate-induced cutaneous irritation. Comparison of white and Hispanic subjects. *Contact Dermatitis* 1988a; 19: 136-40.

Berardesca E, Maibach HI. Racial differences in sodium lauryl sulphate induced cutaneous irritation: black and white. *Contact Dermatitis* 1988b; 18: 65-70.

Berg JM, Tymoczko JL, Stryer L (2003) *Biochemie*. Spektrum Akademischer Verlag

Bettley FR, Grice KA. A method for measuring the transepidermal water loss and a means of inactivating sweat glands. *Br J Dermatol* 1965; 77: 627-38.

Bevier DE. Long-term management of atopic disease in the dog. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 1990; 20: 1487-507.

Biagi PL, Bordoni A, Masi M, Ricci G, Fanelli C, Patrizi A, Ceccolini E. A long-term study on the use of evening primrose oil (Efamol) in atopic children. *Drugs Exp Clin Res* 1988; 14: 285-90.

Bibel DJ, Miller SJ, Brown BE, Pandey BB, Elias PM, Shinefield HR, Aly R. Antimicrobial activity of stratum corneum lipids from normal and essential fatty acid-deficient mice. *J Invest Dermatol* 1989; 92: 632-8.

Billman GE, Kang JX, Leaf A. Prevention of sudden cardiac death by dietary pure omega-3 polyunsaturated fatty acids in dogs. *Circulation* 1999; 99: 2452-7.

Blank IH. Factors which influence the water content of the stratum corneum. *J Invest Dermatol* 1952; 18: 433-40.

Blichmann CW, Serup J. Reproducibility and variability of transepidermal water loss measurement. Studies on the Servo Med Evaporimeter. *Acta Derm Venereol* 1987; 67: 206-10.

Bond R, Lloyd DH. A double-blind comparison of olive oil and a combination of evening primrose oil and fish oil in the management of canine atopy. *Vet Rec* 1992; 131: 558-60.

Bond R, Lloyd DH. Combined treatment with concentrated essential fatty acids and prednisolone in the management of canine atopy. *Vet Rec* 1994; 134: 30-2.

Boudreaux MK, Reinhart GA, Vaughn DM, Spano JS, Mooney M. The effects of varying dietary n-6 to n-3 fatty acid ratios on platelet reactivity, coagulation screening assays, and antithrombin III activity in dogs. *J Am Anim Hosp Assoc* 1997; 33: 235-43.

Brody I. The ultrastructure of the horny layer in normal and psoriatic epidermis as revealed by electron microscopy. *J Invest Dermatol* 1962; 39: 519-28.

Brown SA, Brown CA, Crowell WA, Barsanti JA, Kang CW, Allen T, Cowell C, Finco DR. Effects of dietary polyunsaturated fatty acid supplementation in early renal insufficiency in dogs. *J Lab Clin Med* 2000; 135: 275-86.

Burgis E (2008) Intensivkurs

Allgemeine und spezielle Pharmakologie, 4. edn

Byrne KP, Campbell KL, Davis CA, Schaeffer DJ, Troutt HF. The effects of dietary n-3 vs. n-6 fatty acids on ex-vivo LTB₄ generation by canine neutrophils. *Vet Dermatol* 2000; 11: 123-31.

Calder PC, Miles EA. Fatty acids and atopic disease. *Pediatr Allergy Immunol* 2000; 11 Suppl 13: 29-36.

Calder PC. Polyunsaturated fatty acids, inflammation, and immunity. *Lipids* 2001; 36: 1007-24.

Campbell KL, Czarnecki-Maulden GL, Schaeffer DJ. Effects of animal and soy fats and proteins in the diet on fatty acid concentrations in the serum and skin of dogs. *Am J Vet Res* 1995; 56: 1465-9.

Chamberlain KW. Atopic (allergic) dermatitis. *Vet Clin North Am* 1974; 4: 29-39.

Chamberlain KW. Clinical signs and diagnosis of atopic disease in the dog. *J Small Anim Pract* 1978; 19: 493-505.

Chapkin RS, Ziboh VA, McCullough JL. Dietary influences of evening primrose and fish oil on the skin of essential fatty acid-deficient guinea pigs. *J Nutr* 1987; 117: 1360-70.

Chesney CJ. Food sensitivity in the dog: a quantitative study. *J Small Anim Pract* 2002; 43: 203-7.

Codner EC, Tinker MK. Reactivity to intradermal injections of extracts of house dust and housedust mite in healthy dogs and dogs suspected of being atopic. *J Am Vet Med Assoc* 1995; 206: 812-6.

Coenraads PJ, Lee J, Pinnagoda J. Changes in water vapor loss from the skin of metal industry workers monitored during exposure to oils. *Scand J Work Environ Health* 1986; 12: 494-8.

Das UN. Essential fatty acids and their metabolites could function as endogenous HMG-CoA reductase and ACE enzyme inhibitors, anti-arrhythmic, anti-hypertensive, anti-atherosclerotic, anti-inflammatory, cytoprotective, and cardioprotective molecules. *Lipids Health Dis* 2008; 7: 37.

De Luca R, Balestrieri A, Dinle Y. [Measurement of cutaneous evaporation. 6. Cutaneous water loss in the people of Somalia]. *Boll Soc Ital Biol Sper* 1983; 59: 1499-501.

De Paepe K, Roseeuw D, Rogiers V. Repair of acetone- and sodium lauryl sulphate-damaged human skin barrier function using topically applied emulsions containing barrier lipids. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2002; 16: 587-94.

De Paepe K, Houben E, Adam R, Wiesemann F, Rogiers V. Validation of the VapoMeter, a closed unventilated chamber system to assess transepidermal water loss vs. the open chamber Tewameter. *Skin Res Technol* 2005; 11: 61-9.

de Weck AL, Mayer P, Stumper B, Schiessl B, Pickart L. Dog allergy, a model for allergy genetics. *Int Arch Allergy Immunol* 1997; 113: 55-7.

DeBoer DJ, Moriello KA, Pollet RA. Efficacy of AHR-13268, an antiallergenic compound, in the management of pruritus caused by atopic disease in dogs. *Am J Vet Res* 1992; 53: 532-6.

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

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

Deboer DJ, Schafer JH, Salsbury CS, Blum JR, Beale KM, Vitale CB, Muse R, Moriello KA, Garfield RA, Keefe TJ, McArthur TR. Multiple-center study of reduced-concentration triamcinolone topical solution for the treatment of dogs

with known or suspected allergic pruritus. *Am J Vet Res* 2002; 63: 408-13.

Di Nardo A, Wertz P, Giannetti A, Seidenari S. Ceramide and cholesterol composition of the skin of patients with atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol* 1998; 78: 27-30.

Effendy I, Loeffler H, Maibach HI. Baseline transepidermal water loss in patients with acute and healed irritant contact dermatitis. *Contact Dermatitis* 1995; 33: 371-4.

electronic CK. 2009: www.courage-khazaka.de.

Elias PM, Friend DS. The permeability barrier in mammalian epidermis. *J Cell Biol* 1975; 65: 180-91.

Elias PM. Epidermal lipids, barrier function, and desquamation. *J Invest Dermatol* 1983; 80 Suppl: 44s-9s.

Elsner P, Berardesca E, Maibach HI (1994) *Bioengineering of the Skin: Water and the Stratum Corneum*

Endres S, Ghorbani R, Kelley VE, Georgilis K, Lonnemann G, van der Meer JW, Cannon JG, Rogers TS, Klempner MS, Weber PC, et al. The effect of dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids on the synthesis of interleukin-1 and tumor necrosis factor by mononuclear cells. *N Engl J Med* 1989; 320: 265-71.

Ernährung DGf. 2009: www.dge.de.

Fartasch M, Diepgen TL. The barrier function in atopic dry skin. Disturbance of membrane-coating granule exocytosis and formation of epidermal lipids? *Acta Derm Venereol Suppl (Stockh)* 1992; 176: 26-31.

Fartasch M, Bassukas ID, Diepgen TL. Disturbed extruding mechanism of lamellar bodies in dry non-eczematous skin of atopics. *Br J Dermatol* 1992; 127: 221-7.

Fartasch M. Epidermal barrier in disorders of the skin. *Microsc Res Tech* 1997; 38: 361-72.

Feingold KR, Man MQ, Proksch E, Menon GK, Brown BE, Elias PM. The lovastatin-treated rodent: a new model of barrier disruption and epidermal hyperplasia. *J Invest Dermatol* 1991; 96: 201-9.

Feingold KR. Thematic review series: skin lipids. The role of epidermal lipids in cutaneous permeability barrier homeostasis. *J Lipid Res* 2007; 48: 2531-46.

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.

Ferrer L, Alberola J, Queralt M, Brazis P, Rabanal R, Llenas J, Puigdemont A. Clinical anti-inflammatory efficacy of arofylline, a new selective phosphodiesterase-4 inhibitor, in dogs with atopic dermatitis. *Vet Rec* 1999; 145: 191-4.

Finlay AY, Nicholls S, King CS, Marks R. The 'dry' non-eczematous skin associated with atopic eczema. *Br J Dermatol* 1980; 103: 249-56.

Fluhr JW, Feingold KR, Elias PM. Transepidermal water loss reflects permeability barrier status: validation in human and rodent in vivo and ex vivo models. *Exp Dermatol* 2006; 15: 483-92.

Fontaine J, Olivry T. Treatment of canine atopic dermatitis with cyclosporine: a pilot clinical study. *Vet Rec* 2001; 148: 662-3.

Forster S, Ilderton E, Norris JF, Summerly R, Yardley HJ. Characterization and activity of phospholipase A2 in normal human epidermis and in lesion-free epidermis of patients with psoriasis or eczema. *Br J Dermatol* 1985; 112: 135-47.

Gallai V, Sarchielli P, Trequattrini A, Franceschini M, Floridi A, Firenze C, Alberti A, Di Benedetto D, Stragliotto E. Cytokine secretion and eicosanoid production in the peripheral blood mononuclear cells of MS patients undergoing dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids. *J Neuroimmunol* 1995; 56: 143-53.

Gfesser M, Abeck D, Rugemer J, Schreiner V, Stab F, Disch R, Ring J. The early phase of epidermal barrier regeneration is faster in patients with atopic eczema. *Dermatology* 1997; 195: 332-6.

Gil A. Polyunsaturated fatty acids and inflammatory diseases. *Biomed Pharmacother* 2002; 56: 388-96.

Glos K, Linek M, Loewenstein C, Mayer U, Mueller RS. The efficacy of commercially available veterinary diets recommended for dogs with atopic dermatitis. *Vet Dermatol* 2008; 19: 280-7.

Grice K, Sattar H, Sharratt M, Baker H. Skin temperature and transepidermal water loss. *J Invest Dermatol* 1971; 57: 108-10.

Grice KA, Bettley FR. Skin water loss and accidental hypothermia in psoriasis, ichthyosis, and erythroderma. *Br Med J* 1967; 4: 195-8.

Griffin CE. Atopic disease. *Semin Vet Med Surg (Small Anim)* 1991; 6: 290-5.

Griffin CE, Hillier A. The ACVD task force on canine atopic dermatitis (XXIV): allergen-specific immunotherapy. *Vet Immunol Immunopathol* 2001; 81: 363-83.

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.

Halliwell RE. Atopic disease in the dog. *Vet Rec* 1971; 89: 209-14.

Halliwell RE, DeBoer DJ. The ACVD task force on canine atopic dermatitis (III): the role of antibodies in canine atopic dermatitis. *Vet Immunol Immunopathol* 2001; 81: 159-67.

Hansen HS, Jensen B. Essential function of linoleic acid esterified in acylglucosylceramide and acylceramide in maintaining the epidermal water permeability barrier. Evidence from feeding studies with oleate, linoleate, arachidonate, columbinate and alpha-linolenate. *Biochim Biophys Acta* 1985; 834: 357-63.

Hara J, Higuchi K, Okamoto R, Kawashima M, Imokawa G. High-expression of sphingomyelin deacylase is an important determinant of ceramide deficiency leading to barrier disruption in atopic dermatitis. *J Invest Dermatol* 2000; 115: 406-13.

Harris WS, Von Schacky C. The Omega-3 Index: a new risk factor for death from coronary heart disease? *Prev Med* 2004; 39: 212-20.

Hartop PJ, Prottey C. Changes in transepidermal water loss and the composition of epidermal lecithin after applications of pure fatty acid triglycerides to skin of essential fatty acid-deficient rats. *Br J Dermatol* 1976; 95: 255-64.

Harvey RG. A blinded, placebo-controlled study of the efficacy of borage seed oil and fish oil in the management of canine atopy. *Vet Rec* 1999; 144: 405-7.

Hightower K, Marsella R, Creary E, P. D. Evaluation of trans-epidermal water loss in canine atopic dermatitis: a pilot study in beagle dogs sensitized to house dust mites. *Vet Dermatol* 2008; 19: 106.

Hill PB, DeBoer DJ. The ACVD task force on canine atopic dermatitis (IV): environmental allergens. *Vet Immunol Immunopathol* 2001; 81: 169-86.

Hill PB, Hillier A, Olivry T. The ACVD task force on canine atopic dermatitis (VI): IgE-induced immediate and late-phase reactions, two inflammatory sequences at sites of intradermal allergen injections. *Vet Immunol Immunopathol* 2001; 81: 199-204.

Hill PB, Lau P, Rybnicek J. Development of an owner-assessed scale to measure the severity of pruritus in dogs. *Vet Dermatol* 2007; 18: 301-8.

Hillier A, Griffin CE. The ACVD task force on canine atopic dermatitis (I): incidence and prevalence. *Vet Immunol Immunopathol* 2001; 81: 147-51.

Hoare C, Li Wan Po A, Williams H. Systematic review of treatments for atopic eczema. *Health Technol Assess* 2000; 4: 1-191.

Hong SL, Levine L. Inhibition of arachidonic acid release from cells as the biochemical action of anti-inflammatory corticosteroids. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1976; 73: 1730-4.

Horrobin DF. Essential fatty acids in clinical dermatology. *J Am Acad Dermatol* 1989; 20: 1045-53.

Hou SY, Mitra AK, White SH, Menon GK, Ghadially R, Elias PM. Membrane structures in normal and essential fatty acid-deficient stratum corneum: characterization by ruthenium tetroxide staining and x-ray diffraction. *J Invest Dermatol* 1991; 96: 215-23.

Imokawa G, Kuno H, Kawai M. Stratum corneum lipids serve as a bound-water modulator. *J Invest Dermatol* 1991a; 96: 845-51.

Imokawa G, Abe A, Jin K, Higaki Y, Kawashima M, Hidano A. Decreased level

of ceramides in stratum corneum of atopic dermatitis: an etiologic factor in atopic dry skin? *J Invest Dermatol* 1991b; 96: 523-6.

Inman AO, Olivry T, Dunston SM, Monteiro-Riviere NA, Gatto H. Electron microscopic observations of stratum corneum intercellular lipids in normal and atopic dogs. *Vet Pathol* 2001; 38: 720-3.

Ishizaki-Nishizawa O, Fujii T, Azuma M, Sekiguchi K, Murata N, Ohtani T, Toguri T. Low-temperature resistance of higher plants is significantly enhanced by a nonspecific cyanobacterial desaturase. *Nat Biotechnol* 1996; 14: 1003-6.

Jaeger K, Bettenay SV, Burrows M, Linek M, Mueller RS. Breed and site predispositions of dogs with atopic dermatitis: a comparison of two continents. *Vet Dermatol* 2006; in press

Kainz M, Telmer K, Mazumder A. Bioaccumulation patterns of methyl mercury and essential fatty acids in lacustrine planktonic food webs and fish. *Sci Total Environ* 2006; 368: 271-82.

Kao JS, Fluhr JW, Man MQ, Fowler AJ, Hachem JP, Crumrine D, Ahn SK, Brown BE, Elias PM, Feingold KR. Short-term glucocorticoid treatment compromises both permeability barrier homeostasis and stratum corneum integrity: inhibition of epidermal lipid synthesis accounts for functional abnormalities. *J Invest Dermatol* 2003; 120: 456-64.

Kikuchi-Numagami K, Saishu T, Fukaya M, Kanazawa E, Tagami H. Irritancy of scrubbing up for surgery with or without a brush. *Acta Derm Venereol* 1999; 79: 230-2.

Kimura T, Doi K. Dorsal skin reactions of hairless dogs to topical treatment with corticosteroids. *Toxicol Pathol* 1999; 27: 528-35.

Kolbe L, Kligman AM, Schreiner V, Stoudemayer T. Corticosteroid-induced

atrophy and barrier impairment measured by non-invasive methods in human skin. *Skin Res Technol* 2001; 7: 73-7.

Kompaore F, Dupont C, Marty JP. In vivo evaluation in man by two noninvasive methods of the stratum corneum barrier function after physical and chemical modifications. *Int J Cosmet Sci* 1991; 13: 293-302.

Kristensen SD, Schmidt EB, Dyerberg J. Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and human platelet function: a review with particular emphasis on implications for cardiovascular disease. *J Intern Med Suppl* 1989; 731: 141-50.

Lavie CJ, Milani RV, Mehra MR, Ventura HO. Omega-3 polyunsaturated fatty acids and cardiovascular diseases. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54: 585-94.

Leslie CA, Gonnerman WA, Ullman MD, Hayes KC, Franzblau C, Cathcart ES. Dietary fish oil modulates macrophage fatty acids and decreases arthritis susceptibility in mice. *J Exp Med* 1985; 162: 1336-49.

Leyden JJ, Marples RR, Kligman AM. Staphylococcus aureus in the lesions of atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 1974; 90: 525-30.

Loden M, Olsson H, Axell T, Linde YW. Friction, capacitance and transepidermal water loss (TEWL) in dry atopic and normal skin. *Br J Dermatol* 1992; 126: 137-41.

Loden M, Andersson AC, Lindberg M. Improvement in skin barrier function in patients with atopic dermatitis after treatment with a moisturizing cream (Canoderm). *Br J Dermatol* 1999; 140: 264-7.

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

Löffler G (2002) Basiswissen Biochemie mit Pathobiochemie, 5 edn. Springer

Logas D, Beale KM, Bauer JE. Potential clinical benefits of dietary supplementation with marine-life oil. *J Am Vet Med Assoc* 1991; 199: 1631-6.

Lund EM, Armstrong PJ, Kirk CA, Kolar LM, Klausner JS. Health status and population characteristics of dogs and cats examined at private veterinary practices in the United States. *J Am Vet Med Assoc* 1999; 214: 1336-41.

Macheleidt O, Kaiser HW, Sandhoff K. Deficiency of epidermal protein-bound omega-hydroxyceramides in atopic dermatitis. *J Invest Dermatol* 2002; 119: 166-73.

Madison KC, Swartzendruber DC, Wertz PW, Downing DT. Presence of intact intercellular lipid lamellae in the upper layers of the stratum corneum. *J Invest Dermatol* 1987; 88: 714-8.

Maibach HI, Boisits EK (1982) Neonatal Skin
Structure and function. Eds Calnan CD, Maibach HI. 83-100

Manku MS, Horrobin DF, Morse N, Kyte V, Jenkins K, Wright S, Burton JL. Reduced levels of prostaglandin precursors in the blood of atopic patients: defective delta-6-desaturase function as a biochemical basis for atopy. *Prostaglandins Leukot Med* 1982; 9: 615-28.

Manku MS, Horrobin DF, Morse NL, Wright S, Burton JL. Essential fatty acids in the plasma phospholipids of patients with atopic eczema. *Br J Dermatol* 1984; 110: 643-8.

Marsella R, Olivry T. The ACVD task force on canine atopic dermatitis (VII): mediators of cutaneous inflammation. *Vet Immunol Immunopathol* 2001a; 81: 205-13.

Marsella R, Olivry T. The ACVD task force on canine atopic dermatitis (XXII): nonsteroidal anti-inflammatory pharmacotherapy. *Vet Immunol Immunopathol* 2001b; 81: 331-45.

Marsella R, Nicklin CF. Investigation on the use of 0.3% tacrolimus lotion for canine atopic dermatitis: a pilot study. *Vet Dermatol* 2002; 13: 203-10.

Marsella R, Nicklin CF, Melloy C. The effects of capsaicin topical therapy in dogs with atopic dermatitis: a randomized, double-blinded, placebo-controlled, cross-over clinical trial. *Vet Dermatol* 2002; 13: 131-9.

Marsella R, Nicklin CF, Saglio S, Lopez J. Investigation on the clinical efficacy and safety of 0.1% tacrolimus ointment (Protopic) in canine atopic dermatitis: a randomized, double-blinded, placebo-controlled, cross-over study. *Vet Dermatol* 2004; 15: 294-303.

Marsella R, Nicklin C, Lopez J. Atopy patch test reactions in high-IgE beagles to different sources and concentrations of house dust mites. *Vet Dermatol* 2005; 16: 308-14.

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.

Melnik B, Hollmann J, Plewig G. Decreased stratum corneum ceramides in atopic individuals--a pathobiochemical factor in xerosis? *Br J Dermatol* 1988; 119: 547-9.

Melnik B, Hollmann J, Hofmann U, Yuh MS, Plewig G. Lipid composition of outer stratum corneum and nails in atopic and control subjects. *Arch Dermatol Res* 1990; 282: 549-51.

Miller CC, Tang W, Ziboh VA, Fletcher MP. Dietary supplementation with ethyl

ester concentrates of fish oil (n-3) and borage oil (n-6) polyunsaturated fatty acids induces epidermal generation of local putative anti-inflammatory metabolites. *J Invest Dermatol* 1991; 96: 98-103.

Miller WH, Scott DW, Wellington JR. A clinical trial on the efficacy of clemastine in the management of allergic pruritus in dogs. *Can Vet J* 1993; 34: 25-7.

Mueller RS, Bettenay SV, Tideman L. Aero-allergens in canine atopic dermatitis in southeastern Australia based on 1000 intradermal skin tests. *Aust Vet J* 2000; 78: 392-9.

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, Fettman MJ, Richardson K, Hansen RA, Miller A, Magowitz J, Ogilvie GK. Plasma and skin concentrations of polyunsaturated fatty acids before and after supplementation with n-3 fatty acids in dogs with atopic dermatitis. *Am J Vet Res* 2005a; 66: 868-73.

Mueller RS, Veir J, Fieseler KV, Dow SW. Use of immunostimulatory liposome-nucleic acid complexes in allergen-specific immunotherapy of dogs with refractory atopic dermatitis - a pilot study. *Vet Dermatol* 2005b; 16: 61-8.

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

Murahata RI, Crowe DM, Roheim JR. The use of transepidermal water loss to measure and predict the irritation response to surfactants. *Int J Cosmet Sci* 1986; 8: 225-31.

Nesbitt GH. Canine allergic inhalant dermatitis: a review of 230 cases. *J Am Vet Med Assoc* 1978; 172: 55-60.

Nesbitt GH, Freeman LM, Hannah SS. Effect of n-3 fatty acid ratio and dose on clinical manifestations, plasma fatty acids and inflammatory mediators in dogs with pruritus. *Vet Dermatol* 2003; 14: 67-74.

Nesbitt GH, Freeman LM, Hannah SS. Correlations of fatty acid supplementation, aeroallergens, shampoo, and ear cleanser with multiple parameters in pruritic dogs. *J Am Anim Hosp Assoc* 2004; 40: 270-84.

Nuttall T, Knight PA, McAleese SM, Lamb JR, Hill PB. Expression of Th1, Th2 and immunosuppressive cytokine gene transcripts in canine atopic dermatitis. *Clin Exp Allergy* 2001; 32: 789-95.

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.

Nuttall TJ, Thoday KL, van den Broek AH, Jackson HA, Sture GH, Halliwell RE. Retrospective survey of allergen immunotherapy in canine atopy. *Vet Rec* 1998; 143: 139-42.

Nuutinen J, Alanen E, Autio P, Lahtinen MR, Harvima I, Lahtinen T. A closed unventilated chamber for the measurement of transepidermal water loss. *Skin Res Technol* 2003; 9: 85-9.

Ogilvie GK, Fettman MJ, Mallinckrodt CH, Walton JA, Hansen RA, Davenport DJ, Gross KL, Richardson KL, Rogers Q, Hand MS. Effect of fish oil, arginine, and doxorubicin chemotherapy on remission and survival time for dogs with lymphoma: a double-blind, randomized placebo-controlled study. *Cancer* 2000; 88: 1916-28.

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* 2001a; 81: 219-25.

Olivry T, Marsella R, Hillier A. The ACVD task force on canine atopic dermatitis (XXIII): are essential fatty acids effective? *Vet Immunol Immunopathol* 2001a; 81: 347-62.

Olivry T, Hill PB. The ACVD task force on canine atopic dermatitis (VIII): is the epidermal lipid barrier defective? *Vet Immunol Immunopathol* 2001b; 81: 215-8.

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, DeBoer DJ, Griffin CE, Halliwell RE, Hill PB, Hillier A, Marsella R, Sousa CA. The ACVD task force on canine atopic dermatitis: forewords and lexicon. *Vet Immunol Immunopathol* 2001b; 81: 143-6.

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* 2002a; 13: 77-87.

Olivry T, Steffan J, Fisch RD, Prelaud P, Guaguere E, Fontaine J, Carlotti DN. Randomized controlled trial of the efficacy of cyclosporine in the treatment of atopic dermatitis in dogs. *J Am Vet Med Assoc* 2002b; 221: 370-7.

Olivry T, Dunston SM, Rivierre C, Jackson HA, Murphy KM, Peters E, Dean GA. A randomized controlled trial of misoprostol monotherapy for canine atopic dermatitis: effects on dermal cellularity and cutaneous tumour necrosis factor- α . *Vet Dermatol* 2003; 14: 37-46.

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, Mueller R, Nuttall T, Favrot C, Prelaud P. Determination of CADESI-03 thresholds for increasing severity levels of canine atopic dermatitis. *Vet Dermatol* 2008; 19: 115-9.

Otto CM, Greentree WF. Terfenadine toxicosis in dogs. *J Am Vet Med Assoc* 1994; 205: 1004-6.

Palmer CN, Irvine AD, Terron-Kwiatkowski A, Zhao Y, Liao H, Lee SP, Goudie DR, Sandilands A, Campbell LE, Smith FJ, O'Regan GM, Watson RM, Cecil JE, Bale SJ, Compton JG, DiGiovanna JJ, Fleckman P, Lewis-Jones S, Arseculeratne G, Sergeant A, Munro CS, El Houate B, McElreavey K, Halkjaer LB, Bisgaard H, Mukhopadhyay S, McLean WH. Common loss-of-function variants of the epidermal barrier protein filaggrin are a major predisposing factor for atopic dermatitis. *Nat Genet* 2006; 38: 441-6.

Paterson S. Additive benefits of EFAs in dogs with atopic dermatitis after partial response to antihistamine therapy. *J Small Anim Pract* 1995; 36: 389-94.

Pavletic MM. Anatomy and circulation of the canine skin. *Microsurgery* 1991; 12: 103-12.

Piekutowska A, Pin D, Reme CA, Gatto H, Haftek M. Effects of a topically applied preparation of epidermal lipids on the stratum corneum barrier of atopic dogs. *J Comp Pathol* 2008; 138: 197-203.

Pinnagoda J, Tupker RA, Coenraads PJ, Nater JP. Comparability and reproducibility of the results of water loss measurements: a study of 4 evaporimeters. *Contact Dermatitis* 1989a; 20: 241-6.

Pinnagoda J, Tupker RA, Coenraads PJ, Nater JP. Transepidermal water loss with and without sweat gland inactivation. *Contact Dermatitis* 1989b; 21: 16-22.

Pinnagoda J, Tupker RA, Smit JA, Coenraads PJ, Nater JP. The intra- and inter-individual variability and reliability of transepidermal water loss measurements. *Contact Dermatitis* 1989c; 21: 255-9.

Pinnagoda J, Tupker RA, Coenraads PJ, Nater JP. Prediction of susceptibility to an irritant response by transepidermal water loss. *Contact Dermatitis* 1989d; 20: 341-6.

Pinnagoda J, Tupker RA, Agner T, Serup J. Guidelines for transepidermal water loss (TEWL) measurement. A report from the Standardization Group of the European Society of Contact Dermatitis. *Contact Dermatitis* 1990; 22: 164-78.

Potts RO, Francoeur ML. The influence of stratum corneum morphology on water permeability. *J Invest Dermatol* 1991; 96: 495-9.

Prickett JD, Robinson DR, Steinberg AD. Dietary enrichment with the polyunsaturated fatty acid eicosapentaenoic acid prevents proteinuria and prolongs survival in NZB x NZW F1 mice. *J Clin Invest* 1981; 68: 556-9.

Prottey C, Hartop PJ, Black JG, McCormack JI. The repair of impaired epidermal barrier function in rats by the cutaneous application of linoleic acid. *Br J Dermatol* 1976; 94: 13-21.

Qi B, Fraser T, Mugford S, Dobson G, Sayanova O, Butler J, Napier JA, Stobart AK, Lazarus CM. Production of very long chain polyunsaturated omega-3 and omega-6 fatty acids in plants. *Nat Biotechnol* 2004; 22: 739-45.

Rees CA, Bauer JE, Burkholder WJ, Kennis RA, Dunbar BL, Bigley KE. Effects of dietary flax seed and sunflower seed supplementation on normal canine serum polyunsaturated fatty acids and skin and hair coat condition scores. *Vet Dermatol* 2001; 12: 111-7.

Reiter LV, Torres SM, Wertz PW. Characterization and quantification of ceramides in the nonlesional skin of canine patients with atopic dermatitis compared with controls. *Vet Dermatol* 2009; 20: 260-6.

Rietschel RL. A method to evaluate skin moisturizers in vivo. *J Invest Dermatol* 1978; 70: 152-5.

Rivers JP, Frankel TL. Essential fatty acid deficiency. *Br Med Bull* 1981; 37: 59-64.

Rivierre C, Dunston SM, Olivry T. Effects of a 1 per cent hydrocortisone conditioner on the prevention of immediate and late-phase reactions in canine skin. *Vet Rec* 2000; 147: 739-42.

Robson DC, Burton GG. Cyclosporin: applications in small animal dermatology. *Vet Dermatol* 2003; 14: 1-9.

Rogiers V. EEMCO guidance for the assessment of transepidermal water loss in cosmetic sciences. *Skin Pharmacol Appl Skin Physiol* 2001; 14: 117-28.

Rosales MS, Marsella R, Kunkle G, Harris BL, Nicklin CF, Lopez J. Comparison of the clinical efficacy of oral terbinafine and ketoconazole combined with cephalexin in the treatment of *Malassezia* dermatitis in dogs--a pilot study. *Vet Dermatol* 2005; 16: 171-6.

Ruzicka T, Simmet T, Peskar BA, Ring J. Skin levels of arachidonic acid-derived inflammatory mediators and histamine in atopic dermatitis and psoriasis. *J Invest Dermatol* 1986; 86: 105-8.

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.

Saevik BK, Thoresen SI, Taugbol O. Fatty acid composition of serum lipids in atopic and healthy dogs. *Res Vet Sci* 2002; 73: 153-8.

Saevik BK, Bergvall K, Holm BR, Saijonmaa-Koulumies LE, Hedhammar A, Larsen S, Kristensen F. A randomized, controlled study to evaluate the steroid sparing effect of essential fatty acid supplementation in the treatment of canine atopic dermatitis. *Vet Dermatol* 2004; 15: 137-45.

Sakabe M, Shiroshita-Takeshita A, Maguy A, Dumesnil C, Nigam A, Leung TK, Nattel S. Omega-3 polyunsaturated fatty acids prevent atrial fibrillation associated with heart failure but not atrial tachycardia remodeling. *Circulation* 2007; 116: 2101-9.

Sandilands A, O'Regan GM, Liao H, Zhao Y, Terron-Kwiatkowski A, Watson RM, Cassidy AJ, Goudie DR, Smith FJ, McLean WH, Irvine AD. Prevalent and rare mutations in the gene encoding filaggrin cause ichthyosis vulgaris and predispose individuals to atopic dermatitis. *J Invest Dermatol* 2006; 126: 1770-5.

Sargent JR. Fish oils and human diet. *Br J Nutr* 1997; 78 Suppl 1: S5-13.

Saridomichelakis MN, Koutinas AF, Gioulekas D, Leontidis L. Canine atopic dermatitis in Greece: clinical observations and the prevalence of positive intradermal test reactions in 91 spontaneous cases. *Vet Immunol Immunopathol* 1999; 69: 61-73.

Scarff DH, Lloyd DH. Double blind, placebo-controlled, crossover study of evening primrose oil in the treatment of canine atopy. *Vet Rec* 1992; 131: 97-9.

Schafer L, Kragballe K. Abnormalities in epidermal lipid metabolism in patients with atopic dermatitis. *J Invest Dermatol* 1991; 96: 10-5.

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.

Schwartzman RM, Massicot JG, Sogn DD, Cohen SG. The atopic dog model: report of an attempt to establish a colony. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 1983; 72: 97-101.

Schwartzman RM. Immunologic studies of progeny of atopic dogs. *Am J Vet Res* 1984; 45: 375-8.

Scott DW, Paradis M. A survey of canine and feline skin disorders seen in a university practice: Small Animal Clinic, University of Montreal, Saint-Hyacinthe, Quebec (1987-1988). *Can Vet J* 1990; 31: 830-5.

Scott DW, Miller WH, Jr. Nonsteroidal management of canine pruritus: chlorpheniramine and a fatty acid supplement (DVM Derm Caps) in combination, and the fatty acid supplement at twice the manufacturer's recommended dosage. *Cornell Vet* 1990; 80: 381-7.

Scott DW, Miller WH, Jr., Decker GA, Cayatte SM. Failure of cyproheptadine hydrochloride as an antipruritic agent in allergic dogs: results of a double-blinded, placebo-controlled study. *Cornell Vet* 1992a; 82: 247-51.

Scott DW, Miller WH, Jr., Decker GA, Wellington JR. Comparison of the clinical efficacy of two commercial fatty acid supplements (EfaVet and DVM Derm Caps), evening primrose oil, and cold water marine fish oil in the management of allergic pruritus in dogs: a double-blinded study. *Cornell Vet* 1992b; 82: 319-29.

Scott DW, Miller WH, Jr. Nonsteroidal anti-inflammatory agents in the management of canine allergic pruritus. *J S Afr Vet Assoc* 1993; 64: 52-6.

Scott DW, Miller WH, Jr., Cayatte SM, Decker GA. Failure of terfenadine as an antipruritic agent in atopic dogs: results of a double-blinded, placebo-controlled

study. *Can Vet J* 1994; 35: 286-8.

Scott DW, Miller WH, Jr., Reinhart GA, Mohammed HO, Bagladi MS. Effect of an omega-3/omega-6 fatty acid-containing commercial lamb and rice diet on pruritus in atopic dogs: results of a single-blinded study. *Can J Vet Res* 1997; 61: 145-53.

Scott DW, Miller WH, Griffin CE (2001) *Small animal dermatology*, 6 edn. Saunders, Philadelphia

Senter DA, Scott DW, Miller WH, Jr. Treatment of canine atopic dermatitis with zafirlukast, a leukotriene-receptor antagonist: a single-blinded, placebo-controlled study. *Can Vet J* 2002; 43: 203-6.

Shahidullah M, Raffle EJ, Rimmer AR, Frain-Bell W. Transepidermal water loss in patients with dermatitis. *Br J Dermatol* 1969; 81: 722-30.

Shimada K, Yoshihara T, Yamamoto M, Konno K, Momoi Y, Nishifuji K, Iwasaki T. Transepidermal water loss (TEWL) reflects skin barrier function of dog. *J Vet Med Sci* 2008a; 70: 841-3.

Shimada K, Yoshihara T, Konno K. Increase in transepidermal water loss and decrease in ceramide content in the lesional and nonlesional skin of canine atopic dermatitis. *Vet Dermatol* 2008b;

Simon JA, Fong J, Bernert JT, Jr., Browner WS. Serum fatty acids and the risk of stroke. *Stroke* 1995; 26: 778-82.

Simopoulos AP. The importance of the ratio of omega-6/omega-3 essential fatty acids. *Biomed Pharmacother* 2002; 56: 365-79.

Sirtori CR, Galli C. N-3 fatty acids and diabetes. *Biomed Pharmacother* 2002; 56: 397-406.

Sousa CA, Marsella R. The ACVD task force on canine atopic dermatitis (II): genetic factors. *Vet Immunol Immunopathol* 2001; 81: 153-7.

Spruit D. The diurnal variation of water vapour loss from the skin in relation to temperature. *Br J Dermatol* 1971; 84: 66-70.

Stamatas GN, de Sterke J, Hauser M, von Stetten O, van der Pol A. Lipid uptake and skin occlusion following topical application of oils on adult and infant skin. *J Dermatol Sci* 2008; 50: 135-42.

Steffan J, Alexander D, Brovedani F, Fisch RD. Comparison of cyclosporine A with methylprednisolone for treatment of canine atopic dermatitis: a parallel, blinded, randomized controlled trial. *Vet Dermatol* 2003; 14: 11-22.

Steffan J, Favrot C, Mueller R. A systematic review and meta-analysis of the efficacy and safety of cyclosporin for the treatment of atopic dermatitis in dogs. *Vet Dermatol* 2006; 17: 3-16.

Sture GH, Halliwell RE, Thoday KL, van den Broek AH, Henfrey JI, Lloyd DH, Mason IS, Ferguson E. Canine atopic disease: the prevalence of positive intradermal skin tests at two sites in the north and south of Great Britain. *Vet Immunol Immunopathol* 1995; 44: 293-308.

Sture GH, Lloyd DH. Canine atopic disease: therapeutic use of an evening primrose oil and fish oil combination. *Vet Rec* 1995; 137: 169-70.

Sugarman JL, Fluhr JW, Fowler AJ, Bruckner T, Diepgen TL, Williams ML. The objective severity assessment of atopic dermatitis score: an objective measure using permeability barrier function and stratum corneum hydration with computer-assisted estimates for extent of disease. *Arch Dermatol* 2003; 139: 1417-22.

Sugarman JL. The epidermal barrier in atopic dermatitis. *Semin Cutan Med Surg*

2008; 27: 108-14.

Sugiyama A, Aye NN, Katahira S, Saitoh M, Hagihara A, Matsubara Y, Hashimoto K. Effects of nonsedating antihistamine, astemizole, on the in situ canine heart assessed by cardiohemodynamic and monophasic action potential monitoring. *Toxicol Appl Pharmacol* 1997; 143: 89-95.

Swinnen C, Vroom M. The clinical effect of environmental control of house dust mites in 60 house dust mite-sensitive dogs. *Vet Dermatol* 2004; 15: 31-6.

Tagami H, Yoshikuni K. Interrelationship between water-barrier and reservoir functions of pathologic stratum corneum. *Arch Dermatol* 1985; 121: 642-5.

Tagami H, Kobayashi H, Kikuchi K. A portable device using a closed chamber system for measuring transepidermal water loss: comparison with the conventional method. *Skin Res Technol* 2002; 8: 7-12.

Taugbol O, Baddaky-Taugbol B, Saarem K. The fatty acid profile of subcutaneous fat and blood plasma in pruritic dogs and dogs without skin problems. *Can J Vet Res* 1998; 62: 275-8.

Technologies D. 2009: www.delfintech.com/products_vapometer.html.

Thune P, Nilsen T, Hanstad IK, Gustavsen T, Lovig Dahl H. The water barrier function of the skin in relation to the water content of stratum corneum, pH and skin lipids. The effect of alkaline soap and syndet on dry skin in elderly, non-atopic patients. *Acta Derm Venereol* 1988; 68: 277-83.

Tomita Y, Akiyama M, Shimizu H. Stratum corneum hydration and flexibility are useful parameters to indicate clinical severity of congenital ichthyosis. *Exp Dermatol* 2005; 14: 619-24.

Tupker RA, Coenraads PJ, Pinnagoda J, Nater JP. Baseline transepidermal water

loss (TEWL) as a prediction of susceptibility to sodium lauryl sulphate. *Contact Dermatitis* 1989; 20: 265-9.

Tupker RA, Pinnagoda J, Coenraads PJ, Nater JP. Susceptibility to irritants: role of barrier function, skin dryness and history of atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 1990; 123: 199-205.

van der Valk PG, Nater JP, Bleumink E. Skin irritancy of surfactants as assessed by water vapor loss measurements. *J Invest Dermatol* 1984; 82: 291-3.

Vaughan JW, McLaughlin TE, Perzanowski MS, Platts-Mills TA. Evaluation of materials used for bedding encasement: effect of pore size in blocking cat and dust mite allergen. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 103: 227-31.

Vroman HE, Nemecek RA, Hsia SL. Synthesis of lipids from acetate by human preputial and abdominal skin in vitro. *J Lipid Res* 1969; 10: 507-14.

Watson A, Fray T, Clarke S, Yates D, Markwell P. Reliable use of the ServoMed Evaporimeter EP-2 to assess transepidermal water loss in the canine. *J Nutr* 2002; 132: 1661S-4S.

Webb AJ, Calhoun ML. The microscopic anatomy of the skin of mongrel dogs. *Am J Vet Res* 1954; 15: 274-80.

Weidinger S, Illig T, Baurecht H, Irvine AD, Rodriguez E, Diaz-Lacava A, Klopp N, Wagenpfeil S, Zhao Y, Liao H, Lee SP, Palmer CN, Jenneck C, Maintz L, Hagemann T, Behrendt H, Ring J, Nothen MM, McLean WH, Novak N. Loss-of-function variations within the filaggrin gene predispose for atopic dermatitis with allergic sensitizations. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 118: 214-9.

Werner Y, Lindberg M. Transepidermal water loss in dry and clinically normal skin in patients with atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol* 1985; 65: 102-5.

Wertz PW. Epidermal lipids. *Semin Dermatol* 1992; 11: 106-13.

Wertz PW. Lipids and barrier function of the skin. *Acta Derm Venereol Suppl* (Stockh) 2000; 208: 7-11.

Wijendran V, Hayes KC. Dietary n-6 and n-3 fatty acid balance and cardiovascular health. *Annu Rev Nutr* 2004; 24: 597-615.

Willemse A, van den Brom WE. Investigations of the symptomatology and the significance of immediate skin test reactivity in canine atopic dermatitis. *Res Vet Sci* 1983; 34: 261-5.

Willemse A, Van den Brom WE, Rijnberk A. Effect of hyposensitization on atopic dermatitis in dogs. *J Am Vet Med Assoc* 1984; 184: 1277-80.

Wilson D, Berardesca E, Maibach HI. In vitro transepidermal water loss: differences between black and white human skin. *Br J Dermatol* 1988; 119: 647-52.

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

Yamamoto A, Serizawa S, Ito M, Sato Y. Stratum corneum lipid abnormalities in atopic dermatitis. *Arch Dermatol Res* 1991; 283: 219-23.

Yang L, Mao-Qiang M, Taljebini M, Elias PM, Feingold KR. Topical stratum corneum lipids accelerate barrier repair after tape stripping, solvent treatment and some but not all types of detergent treatment. *Br J Dermatol* 1995; 133: 679-85.

Yardley HJ, Summerly R. Lipid composition and metabolism in normal and diseased epidermis. *Pharmacol Ther* 1981; 13: 357-83.

Yoon S, Lee J, Lee S. The therapeutic effect of evening primrose oil in atopic dermatitis patients with dry scaly skin lesions is associated with the normalization

of serum gamma-interferon levels. *Skin Pharmacol Appl Skin Physiol* 2002; 15: 20-5.

Yoshihara T, Shimada K, Momoi Y, Konno K, Iwasaki T. A new method of measuring the transepidermal water loss (TEWL) of dog skin. *J Vet Med Sci* 2007; 69: 289-92.

Yosipovitch G, Xiong GL, Haus E, Sackett-Lundeen L, Ashkenazi I, Maibach HI. Time-dependent variations of the skin barrier function in humans: transepidermal water loss, stratum corneum hydration, skin surface pH, and skin temperature. *J Invest Dermatol* 1998; 110: 20-3.

Ziboh VA, Chapkin RS. Metabolism and function of skin lipids. *Prog Lipid Res* 1988; 27: 81-105.

Ziboh VA, Miller CC. Essential fatty acids and polyunsaturated fatty acids: significance in cutaneous biology. *Annu Rev Nutr* 1990; 10: 433-50.

Ziboh VA, Miller CC, Cho Y. Metabolism of polyunsaturated fatty acids by skin epidermal enzymes: generation of antiinflammatory and antiproliferative metabolites. *Am J Clin Nutr* 2000; 71: 361S-6S.

IX. ANHANG

1. Tabellenverzeichnis

Tab. 1: Übersicht bedeutender omega-3-Fettsäuren

Tab. 2: Übersicht bedeutender omega-6-Fettsäuren

Tab. 3: Einteilung der Studienteilnehmer in drei Gruppen

Tab. 4: Ergebnisse der TEWL Messung an unterschiedlichen Körperstellen der FBI Hunde

Tab. 5: Ergebnisse der TEWL Messung an unterschiedlichen Körperstellen der Beagle

Tab. 6: TEWL Werte der atopischen und gesunden Hunde vor Beginn der Studie

Tab. 7: Entwicklung des CADESI in der Spray Gruppe (Atopiker); Tag 0 und Tag 56

Tab 8: Entwicklung des CADESI in der Spot-on Gruppe (Atopiker); Tag 0 und Tag 56

Tab 9: Entwicklung des CADESI in der Spot-on Gruppe (Gesunde); Tag 0 und Tag 56

Tab. 10: Entwicklung des Juckreizes in der Spray Gruppe (Atopiker); Tag 0 und Tag 56

Tab. 11: Entwicklung des Juckreizes in der Spot-on Gruppe (Atopiker); Tag 0 und Tag 56

Tab. 12: Entwicklung des Juckreizes in der Spot-on Gruppe (Gesunde); Tag 0 und Tag 56

2. **Abbildungsverzeichnis**

Abb. 1: Konversion der omega-3- und omega-6-Fettsäuren und ihre Umwandlung in Eicosanoide. Die Produktion der Eicosanoide erfolgt aus den Vorstufen Arachidonsäure, Eicosapentaensäure und Dihomo- γ -Linolensäure

Abb. 2: Bildliche Darstellung der offenen Kammer des Tewameter TM 300

Quelle: www.courage-khazaka.de

Abb. 3: Abbildung des VapoMeter („close chamber“ Gerät)

Quelle: www.delfintech.com/products_vapometer.html

Abb. 4: Schematische Darstellung des Messprinzips der „close chamber“ Geräte am Beispiel des VapoMeter.

Quelle: www.delfintech.com/products_vapometer.html

Abb. 5: Entwicklung des CADESI in den drei Gruppen im Verlauf der Untersuchung; Tag 0 und Tag 56

Abb. 6: Entwicklung des Juckreizes in den drei Gruppen im Verlauf der Untersuchung; Tag 0 und Tag 56

3. Besitzereinverständniserklärung

Ich stimme der Teilnahme meines Tieres an der Studie zu, welche die Behandlung atopischer Hunde mit lokalen Fettsäuren evaluiert. Ich verstehe, dass mein Tier an einem klinischen Versuch teilnimmt. Das Behandlungsprotokoll, welches mein Tier erhalten wird, besteht aus einem Produkt aus verschiedenen Substanzen (u. a. Rosmarin, Lavendel, Zeder, Oregano, Pfefferminze, Vitamin E) in einer Spot-on oder Spray Formulierung.

Ich wurde über potentielle Risiken (in seltensten Fällen Hautreizung an der Applikationsstelle) und Nutzen der Behandlung (Verbesserung der klinischen Probleme bis zur vollständigen Heilung) aufgeklärt und habe diese verstanden. Weiterhin werde ich im Rahmen der mir zur Verfügung stehenden Möglichkeiten die Vorgaben der Studie erfüllen. Sollte mein Tier während der Studie andere Medikamente erhalten, verpflichte ich mich, die zuständigen Betreuer der Studie darüber zu informieren. Ich werde das Fettsäuren Produkt wie angegeben anwenden und mein Tier nach zwei Monaten zur Abschlussuntersuchung vorstellen. Sollte ich diese Untersuchung nicht wahrnehmen, bin ich mir darüber im Klaren, dass mir die bisher entstandenen Kosten der Studie in Rechnung gestellt werden (Untersuchung, Fettsäurenpräparat).

Die Kosten der Untersuchung, das Präparat und die Messung des Wasserverlustes durch die Haut werden von einem Forschungsstipendium für alle Besitzer und Patienten, welche die Bedingungen der Studie für die Studiendauer erfüllen, übernommen.

Es werden keine weiteren Untersuchungen für zugrunde liegende Erkrankungen und Therapien durch die Studie finanziert

Unterschrift

Datum

4. Besitzerfragebogen

Name: _____

Besitzer: _____

Rasse: _____ Alter: _____ Geschlecht: _____

Hauptproblem: _____

Falls Juckreiz vorhanden ist, wo manifestiert er sich?

Gesicht Pfoten Achselhöhlen Schwanz Rücken Überall
Andauernd Sporadisch

Welche der nachfolgenden Symptome treten auf?

Wunde Stellen Krusten Schuppen Haarausfall Geruch Quaddeln
 Ohrentzündungen Gewichtsabnahme Gewichtszunahme Riesenhunger
 Erbrechen Durchfall Trinkt mehr als üblich

Andere Anzeichen?

Niesen Husten Keuchen Augenausfluss Schwitzen

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

Zu welcher Zeit 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: _____

War Ihr Tier jemals in Südeuropa? Ja Nein

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 Wenn ja, welche: _____

Wo schläft Ihr Tier? _____

Was verwenden Sie zur Flohkontrolle? _____

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

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

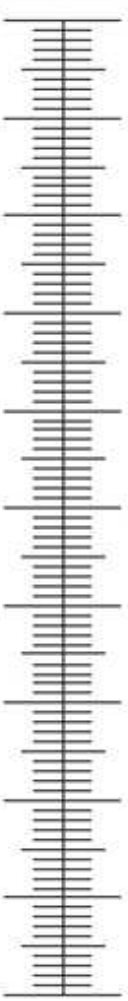
Benützte Medikamente: Shampoos Spülungen Puder Sprays Cremes

Tabletten Injektionen Ohrentropfen Augentropfen

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

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

5. Juckreizskala

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

6. CADESI

Owner Name:

Dog Name:

Date: Time: Examiner:

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				
		Artibrachial Flexure				
		Carpal Flexure				
	Right	Medial				
		Lateral				
		Artibrachial Flexure				
		Carpal Flexure				
Front Foot	Left	Metacarpal Flexure				
		Dorsal Metacarpal				
		Palmar				
		Dorsal Interdigital				
	Right	Metacarpal Flexure				
		Dorsal Metacarpal				
		Palmar				
		Dorsal Interdigital				

		Medial					
	Left	Lateral					
		Stifle Flexure					
		Tarsal Flexure					
Hind Limb	Right	Medial					
		Lateral					
		Stifle Flexure					
		Tarsal Flexure					
		Metatarsal Flexure					
	Left	Dorsal Metatarsal					
		Plantar					
		Dorsal Interdigital					
Hind Foot	Right	Metatarsal Flexure					
		Dorsal Metatarsal					
		Plantar					
		Dorsal Interdigital					
Perianal							
Perigenital							
Tail	Ventral						
	Dorsal						
grade each sign at each location as follows: 0 (none), 1 (mild), 2, 3 (moderate), 4, 5 (severe)					TOTAL Score (1220 maximum)		

X. DANKSAGUNG

Zu allererst möchte ich mich bei meinem Doktorvater, Herrn Prof. Dr. med. vet. Ralf Mueller für die Möglichkeit bedanken, unter seiner Obhut in der dermatologischen Abteilung der Medizinischen Kleintierklinik München meine Dissertation anfertigen zu dürfen. Besonders erwähnen möchte ich die kollegiale Zusammenarbeit mit ihm und sein immer offenes Ohr für all meine Probleme, die sich in diesen zwei Jahren ergeben haben. Dies war mir immer eine große Hilfe.

Nicht vergessen möchte ich auch die Wissenserweiterung auf dem Gebiet der Dermatologie, die ich während meiner klinischen Arbeit durch ihn erfuhr.

Frau Prof. Dr. med. vet. Katrin Hartmann danke ich für die Möglichkeit, diese Arbeit in der Medizinischen Kleintierklinik erstellen zu können.

Auch Frau Prof. Dr. med. vet. Ellen Kienzle möchte ich dafür danken, dass ich die Vorstudie an ihrem Institut durchführen durfte.

Mein besonderer Dank gilt der Firma Laboratoire de Dermo-Cosmétique Animale, Frankreich für die stets freundliche und hilfsbereite Zusammenarbeit sowie die finanzielle Unterstützung dieser Arbeit.

An dieser Stelle möchte ich mich nochmals bei allen Patientenbesitzern und den Eigentümern der Kontrolltiere bedanken. Sie haben den teilweise weiten Weg nach München für die Besuche in der Klinik auf sich genommen und mich so grundlegend bei der Anfertigung der Dissertation unterstützt.

Auch Frau Amelie von Voigts-Rhetz, die „gute Seele“ der dermatologischen Abteilung, war von Anfang an immer für mich da. Ihr ein ganz persönliches

Dankeschön.

Insbesondere möchte ich mich auch bei den mir ans Herz gewachsenen Kolleginnen aus dem Dermatologieteam bedanken. Frau Lisa Specht war mir immer eine faire und zuverlässige „Mit-Doktorandin“, die mich in problematischen Situationen immer wieder tröstete und aufs Neue motivierte.

Die mich betreuenden Residents, Frau Dr. med. vet. Britta Schnabl und Frau Dr. med. vet. Ana Rostaher, haben mir in diesen knapp zwei Jahren mit großem Verständnis viel von Ihrem Wissen vermittelt, und meine wohl tausend nervigen Fragen geduldig beantwortet. Sie sind mir auch persönlich sehr ans Herz gewachsen. Vielen Dank euch beiden!

Selbstverständlich möchte ich mich an dieser Stelle auch bei meinen Eltern bedanken. Ihr seid während des gesamten Studiums und in der Zeit meiner Dissertation immer für mich da gewesen. Ich danke euch von ganzem Herzen für eure liebevolle, ausdauernde, finanzielle und moralische Unterstützung.