

**Aus der Kinderklinik und Kinderpoliklinik  
im Dr. von Haunerschen Kinderspital  
der Ludwigs-Maximilian-Universität München**

**Direktor: Prof. Dr. Dr. Christoph Klein**

**PRÄVALENZ VON STAPHYLOCOCCUS AUREUS-  
KOLONISATION BEI KINDERN UND JUGENDLICHEN  
MIT ATOPISCHER DERMATITIS**

Dissertation

zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin

an der Medizinischen Fakultät der

Ludwigs-Maximilian-Universität zu München



vorgelegt von

Janina Beck

aus Regensburg

2018

**Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät  
der Universität München**

Berichterstatter:	Prof. Dr. Joseph Rosenecker
Mitberichterstatterin:	Prof. Dr. Kathrin Giehl
Dekan:	Prof. Dr. med. dent. Reinhard Hickel
Tag der mündlichen Prüfung:	11.10.2018

# Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis .....	I
Abkürzungsverzeichnis .....	IV
1 Einleitung .....	1
1.1 Definition und Klassifikation des Krankheitsbildes der Atopischen Dermatitis .....	1
1.2 Epidemiologie.....	2
1.3 Ätiologie und Pathogenese .....	3
1.3.1 Inside-Outside Hypothese vs. Outside-inside-Hypothese.....	3
1.3.2 Genetik.....	3
1.3.2 IgE-Sensibilisierung.....	8
1.3.3 Hygienehypothese.....	9
1.3.4 Th1- Th2 Dysbalance.....	11
1.3.5 <i>Staphylococcus aureus</i> .....	12
1.3.6 Weitere Einflussfaktoren.....	15
1.3.7 Zusammenfassung: AD als multifaktorielle Erkrankung.....	16
1.4 Symptome, Komorbiditäten und Komplikationen .....	17
1.5 Diagnostik.....	21
1.6 Therapie .....	24
1.7 Verlauf und Prognose.....	26
1.8 Bedeutung der Krankheit für Gesellschaft und Betroffene.....	27
1.9 Das Mikrobiom der Haut .....	28
1.10 Ziel der Arbeit und Fragestellung .....	31
2 Methoden.....	32
2.1 Studiendesign/Ziele der Studie .....	32
2.2 Patientenkollektiv .....	32

2.3	Untersuchungsmethoden .....	33
2.3.1	Hautabstriche .....	33
2.3.2	SCORAD (Severity Scoring Of Atopic Dermatitis).....	34
2.4	Statistische Methoden .....	35
3	Ergebnisse .....	36
3.1	Ergebnisse des ersten Patientenkollektivs .....	36
3.1.1	Gesamtprävalenz der <i>S. aureus</i> Kolonisation .....	36
3.1.2	Prävalenz <i>S. aureus</i> Kolonisation in den Geschlechtergruppen .....	37
3.1.3	Prävalenz der <i>S. aureus</i> Kolonisation in den Altersgruppen .....	39
3.1.4	Statistische Auswertungen innerhalb des ersten Kollektivs .....	40
3.2	Ergebnisse des Gesamtkollektivs .....	46
3.2.1	Gesamtprävalenz der <i>S. aureus</i> Kolonisation .....	46
3.2.2	Prävalenz der <i>S. aureus</i> Kolonisation in den Geschlechtergruppen ....	48
3.2.3	Prävalenz der <i>S. aureus</i> Kolonisation in den Altersgruppen .....	49
3.2.4	Statistische Auswertungen innerhalb des Gesamtkollektivs.....	53
3.2.5	Nasale Kolonisation des Gesamtkollektivs.....	54
3.2.6	Untersuchung des statistischen Zusammenhangs zwischen Alter und Wahrscheinlichkeit einer <i>S.a.</i> Kolonisation.....	56
3.2.7	IgE Werte der Patienten mit <i>S.a.</i> Kolonisation .....	60
4	Diskussion .....	62
4.1	Vergleich der beobachteten <i>S. aureus</i> Prävalenz mit anderen Studien.....	62
4.2	Bedeutung des nachgewiesenen Zusammenhangs Alter und <i>S. aureus</i> Kolonisation .....	73
4.3	Therapeutische Relevanz einer nachgewiesenen kutanen <i>S. aureus</i> Kolonisation .....	74
4.4	Erläuterung zu den Fallzahlen .....	76

5	Zusammenfassung.....	77
6	Literaturverzeichnis.....	79
7	Danksagung.....	85
8	Eidesstattliche Erklärung .....	86

---

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Aufbau und Differenzierungsprozess der Epidermis (15) .....	5
Abbildung 2: Lipidschutzfilm des Stratum corneum (16) .....	5
Abbildung 3: Gen-Umwelt-Interaktionen in der Pathogenese der AD (7) .....	8
Abbildung 4: Faktoren der Hygienehypothese .....	10
Abbildung 5: Th2-Zytokin-Profil.....	11
Abbildung 6: Immunmodulatorische Konsequenzen der S.a. Besiedlung.....	15
Abbildung 7: Zusammenschau der Pathogenese der AD.....	16
Abbildung 8: Altersabhängige Symptome der AD .....	17
Abbildung 9: Juvenile AD: .....	18
Abbildung 10: Juvenile AD: .....	18
Abbildung 11: Infantile AD: .....	18
Abbildung 12: Infantile AD: .....	18
Abbildung 13: Adulte AD:.....	18
Abbildung 14: Adulte AD:.....	18
Abbildung 15: Diagnostische Kriterien nach Hanifin und Rajka 1980 .....	21
Abbildung 16: UK Working Partys Diagnostic Criteria (52) .....	22
Abbildung 17: Empfohlene Therapiemöglichkeiten der AD (33, 54-57).....	24
Abbildung 18: Stufenschema der Therapie der AD (33, 54, 57).....	25
Abbildung 19: Topographische Verteilung bakterieller Hautbesiedlung (65):.....	29
Abbildung 20: SCORAD (Severity Scoring Of Atopic Dermatitis).....	34
Abbildung 21: Gesamtprävalenz <i>S.aureus</i> (erstes Kollektiv).....	37
Abbildung 22: <i>S. aureus</i> Prävalenz, männliches Geschlecht (erstes Kollektiv) .....	38
Abbildung 23: <i>S. aureus</i> Prävalenz, weibliches Geschlecht (erstes Kollektiv) .....	38
Abbildung 24: <i>S. aureus</i> Prävalenz in den Altersgruppen (erstes Kollektiv) .....	40
Abbildung 25: Altersverteilung der Patienten in Jahren .....	41

---

Abbildung 26: IgE-Werte der Patienten.....	43
Abbildung 27: SCORAD-Werte der Patienten bei Anreise.....	44
Abbildung 28: SCORAD-Werte der Patienten bei Abreise.....	45
Abbildung 29: Gesamtprävalenz <i>S. aureus</i> Kolonisation (Gesamtkollektiv) .....	47
Abbildung 30: <i>S. aureus</i> Prävalenz, männliches Geschlecht (Gesamtkollektiv).....	48
Abbildung 31: <i>S. aureus</i> Prävalenz, weibliches Geschlecht (Gesamtkollektiv).....	49
Abbildung 32: <i>S. aureus</i> Positive nach Alter in Jahren (Gesamtkollektiv) .....	51
Abbildung 33: <i>S. aureus</i> Kolonisation Gruppe 1a: <11 Jahre .....	53
Abbildung 34: <i>S. aureus</i> Kolonisation Gruppe 2a: ≥11 Jahre .....	54
Abbildung 35: Nasale <i>S. aureus</i> Kolonisation: .....	55
Abbildung 36: Untersuchung des Zusammenhangs zwischen Alter und Wahrscheinlichkeit für eine positiven Hautabstrich mit <i>S. aureus</i> : .....	58
Abbildung 37: Untersuchung des Zusammenhangs zwischen Alter und Wahrscheinlichkeit für eine positiven Nasenabstrich mit <i>S.aureus</i> : .....	60
Abbildung 38: IgE Serumspiegel der <i>S.aureus</i> besiedelten Patienten nach Geschlecht.	61

---

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: <i>Staphylococcus aureus</i> -Mediatoren und deren Effekte .....	14
Tabelle 2: Demografische Daten des Patientenkollektivs.....	32
Tabelle 3: Gruppeneinteilung der Kinder anhand der Abstrichergebnisse in vier Gruppen.....	33
Tabelle 4: Gesamtprävalenz <i>S.aureus</i> Kolonisation (erstes Kollektiv) .....	36
Tabelle 5: <i>S. aureus</i> Kolonisation innerhalb der Altersgruppen (erstes Kollektiv) .....	39
Tabelle 6: Gesamtprävalenz <i>S. aureus</i> Kolonisation (Gesamtkollektiv) .....	46
Tabelle 7: Prävalenz <i>S. aureus</i> Kolonisation innerhalb der Altersgruppen (Gesamtkollektiv).....	50
Tabelle 8: Prävalenz <i>S. aureus</i> Kolonisation nach Alter in Jahren .....	51
Tabelle 9: Prävalenz nasale <i>S. aureus</i> Kolonisation innerhalb der Altersgruppen (Gesamtkollektiv).....	56
Tabelle 10: IgE Serumspiegel .....	61
Tabelle 11 : Übersicht: Studien zur Atopischen Dermatitis und Kolonisation mit <i>Staphylococcus aureus</i> .....	62

**Abkürzungsverzeichnis**

AD. *Atopische Dermatitis*

AK. *Antikörper*

EDC. *Epidermaler Differenzierungskomplex*

FLG. *Fillagrin*

HBD. *Humanes beta-Defensin*

Ig. *Immunglobulin*

IL. *Interleukin*

NEMs. *N/TERT-based epidermal models*

PAMPs. *pathogen-associated molecular patterns*

RCT. *engl. randomized controlled trial*

S.A.. *Staphylococcus aureus*

SAMP. *Staphylococcus aureus Metalloprotease*

SASP. *Staphylococcus aureus Serinprotease*

SCORAD. *Scoring-System für atopische Dermatitis*

Th. *T-Helferzelle*

TLR. *Toll-like-Rezeptoren*

TNF. *Tumornekrosefaktor*

---

*Für meine Eltern*

# 1 Einleitung

## *1.1 Definition und Klassifikation des Krankheitsbildes der Atopischen Dermatitis*

Die Atopische Dermatitis (AD) (Synonym: Atopisches Ekzem, Neurodermitis) stellt eine der häufigsten chronisch-entzündlichen Hauterkrankungen und die häufigste Hauterkrankung im Kindesalter dar.

Es werden generell zwei Formen der atopischen Dermatitis unterschieden: die extrinsische Form, bei der eine Immunglobulin (Ig) E-vermittelte Sensibilisierung vorliegt und die sogenannte intrinsische, nicht IgE-assoziierte Form, charakterisiert durch das Fehlen erhöhter IgE-Spiegel, sodass keine Sensibilisierung vor Ausbruch der Krankheit aufgetreten ist. Auch fehlt hier stets das bei der extrinsischen Form häufig zusätzliche Auftreten einer atopischen Lungenbeteiligung im Sinne eines allergischen Asthma bronchiale. Statt der Bezeichnung intrinsische AD kann der Begriff atopiforme Dermatitis verwendet werden, um deutlich zu machen, dass es sich bei dieser Form um keine grundlegende Atopie handelt, lediglich die phänotypische Symptomatik ähnlich oder gleich ist (1).

Das klinische Erscheinungsbild ist bei beiden Formen identisch und wird im Abschnitt 1.4 näher dargestellt. Häufig geht die intrinsische Form der AD zu einem späteren Zeitpunkt durch hinzukommende Sensibilisierungsprozesse in die extrinsische Form über.

Gemeinsam mit den Krankheitsbildern des Asthma bronchiale und der allergischen Rhinitis wird die atopische Dermatitis zum Formenkreis der atopischen Erkrankungen gezählt.

Atopie bezeichnet eine individuelle und/oder familiär bedingte Tendenz, sich zu sensibilisieren und schon auf geringe Dosen von Allergenen, meist Proteine, IgE-Antikörper zu produzieren. Als Konsequenz können atopisch veranlagte Personen dadurch typische Symptome wie Asthma, Rhinokonjunktivitis oder Ekzeme entwickeln. Die Begriffe „Atopie“ und „atopisch“ sind reserviert für die Beschreibung der genetischen Prädisposition eine IgE-vermittelte Sensibilisierung unter Exposition zu entwickeln, bei welcher sonst normalerweise bei gesunden Menschen keine anhaltende IgE-Antwort generiert wird. Folglich kann die Atopie auch als klinische Manifestation einer hohen IgE-Antikörper-Antwort bezeichnet werden (2).

## ***1.2 Epidemiologie***

Die Prävalenz der AD lässt einen klaren Anstieg in den letzten 30 Jahren erkennen. Der Anteil betroffener Kinder beträgt derzeit etwa zwischen 10-30% (3-6).

Die maximale Inzidenzrate liegt innerhalb der ersten drei Lebensmonate. Während des ersten Lebensjahres erkranken ca. 60 %, in den ersten fünf Lebensjahren bis zu 85% aller von AD betroffenen Kinder (7).

Eine positive Familienanamnese für atopische Erkrankungen steigert das Risiko an AD zu erkranken, was durch Familien- und besonders Zwillingsstudien klar gezeigt werden konnte. Die Konkordanzrate für AD liegt für monozygote Zwillinge bei 77%, was deutlich höher ist als bei nicht-eineiigen Zwillingen (15%) (8).

Das Risiko eines Kindes an AD zu erkranken, beträgt bei zwei gesunden Elternteilen ohne atopische Erkrankungen ca. 15%. Besitzt das Kind einen Elternteil, der von einer atopischer Erkrankung betroffen ist, steigt das kindliche Risiko auf 25-30%, sind beide Eltern Atopiker, liegt das Erkrankungsrisiko des Kindes bei bis zu 70% (9, 10). Da sich diese Angaben jedoch allgemein auf atopische Erkrankung der Eltern beziehen, bleibt offen, wie sich die ganze Situation rein unter dem Aspekt der AD darstellt. Aufgrund einer Studie von Kjellman 1977 kann man annehmen, dass das Risiko eines Kindes eine atopische Erkrankung zu entwickeln höher ist, wenn beide Elternteile auch an derselben atopischen Erkrankung leiden (11).

Weitere Beobachtungen zeigen, dass Kinder aus Großstädten und höheren sozialen Schichten mit größerer Wahrscheinlichkeit eine atopische Dermatitis entwickeln, als Kinder der ländlichen Regionen oder der sozial schwächeren Bevölkerungsschicht. Zudem wurde eine entgegengesetzte Korrelation zwischen der Familiengröße und dem Auftreten der atopischen Dermatitis festgestellt, da das gegenseitige Anstecken mit Infektionskrankheiten unter Geschwistern in frühen Jahren als vorbeugend gilt (12).

### ***1.3 Ätiologie und Pathogenese***

Die AD stellt eine komplexe Krankheit multifaktorieller Genese dar. Auch heute sind noch nicht alle Faktoren bekannt, die als Ursache, Auslöser oder verstärkende Mechanismen möglicherweise zur Entwicklung der AD beitragen. Die wichtigsten Faktoren sollen nachfolgend dargestellt werden.

#### **1.3.1 Inside-Outside Hypothese vs. Outside-inside-Hypothese**

Prinzipiell lassen sich zwei übergeordnete Hypothesen zur Krankheitsentwicklung der AD gegenüberstellen:

Zum einen die „Inside-outside“-Hypothese: Diese Hypothese besagt, es bestand primär eine immunologische Störung mit konsekutiver IgE-Sensibilisierung. Aufgrund dieser immunologischen Störung entwickelt sich eine gestörte Hautbarriere, wodurch die Haut vermehrt anfällig für kutane Infektionen ist.

Zum anderen die „Outside-Inside“-Hypothese: Zugrunde liegt hier primär eine gestörte Hautbarriere, besonders des Stratum corneum. Dadurch können mikrobielle Erreger die Hautbarriere überwinden und schließlich zu einer immunologischen Sensibilisierung führen. Die immunologischen Aspekte der AD werden bei dieser Hypothese als ein Epiphänomen angesehen, statt als kausale Ursache.

Die Tatsache, dass der Gastrointestinaltrakt sowie die Lunge keine vergleichbare Schicht wie das Stratum corneum besitzen, würde gemäß der Outside-Inside-Hypothese implizieren, dass somit jeder Mensch eine Sensibilisierung über diese Epithelien erfahren würde. Dieses Argument schwächt beispielsweise die „Outside-Inside“-Hypothese.

Eine genauere Beschreibung der verschiedenen Mechanismen, die bei genannten Hypothesen eine Rolle spielen, folgt in den nachfolgenden Abschnitten.

#### **1.3.2 Genetik**

Mittlerweile besteht kein Zweifel mehr daran, dass potentielle Veränderungen an multiplen, verschiedenen Genloci an der Entwicklung der AD beteiligt sein können.

Auch heute geht man nach wie vor davon aus, dass gewisse vorhandene genetische Veränderungen oft erst dann phänotypisch zum Ausdruck kommen, wenn der zusätzliche Einfluss von Umweltfaktoren besteht, im Sinne eines komplexen Gen-Umwelt-Modells.

Die relevanten genetischen Einflussfaktoren, die bisher als Auslöser oder Modulatoren aufgezeigt werden konnten, lassen sich grob in zwei Gruppen bezüglich der Pathophysiologie aufteilen: Auf der einen Seite Gene, die immunvermittelte Pathomechanismen hervorrufen, auf der anderen Seite Gene, die Einfluss auf die Hautbarrierefunktion nehmen (13).

Im Hinblick auf genetische Einflüsse auf das angeborene Immunsystem interessierte man sich bereits früh für die Gene, welche für die T-Helferzelle (Th) 2-Zytokine oder deren Rezeptoren codieren. Auch Polymorphismen der Toll-like-Rezeptoren (TLR), eine Klasse der sogenannten pathogen-associated molecular patterns (PAMPs)-Rezeptoren, wie z.B. der R753Q Polymorphismus, kommen als mögliche genetische Einflüsse auf das angeborene Immunsystem in Betracht (14).

Der aktuelle Fokus des wissenschaftlichen Interesses liegt jedoch besonders auf potentiellen genetischen Einflüssen auf die Hautbarrierefunktion.

Defekte in der physiologischen Hautbarriere wurden in den letzten sieben Jahren als wesentlicher pathogenetischer Faktor bei der Entstehung und Erstmanifestation der AD identifiziert. Die Funktion der Hautbarriere besteht im wesentlichen darin, durch einen Lipidfilm vor perkutaner Dehydratation zu schützen, sowie die Aufnahme exogener Stoffe über die Haut zu regulieren. Die Zellen der Epidermis durchlaufen einen komplexen Differenzierungsprozess von der Basalzellschicht schließlich zum Stratum corneum, wo sie eng verknüpft und von Lipiden umgeben eine sehr effektive Barriere zwischen Außen- und Innenmilieu bilden (s. Abb. 1 und Abb. 2) .

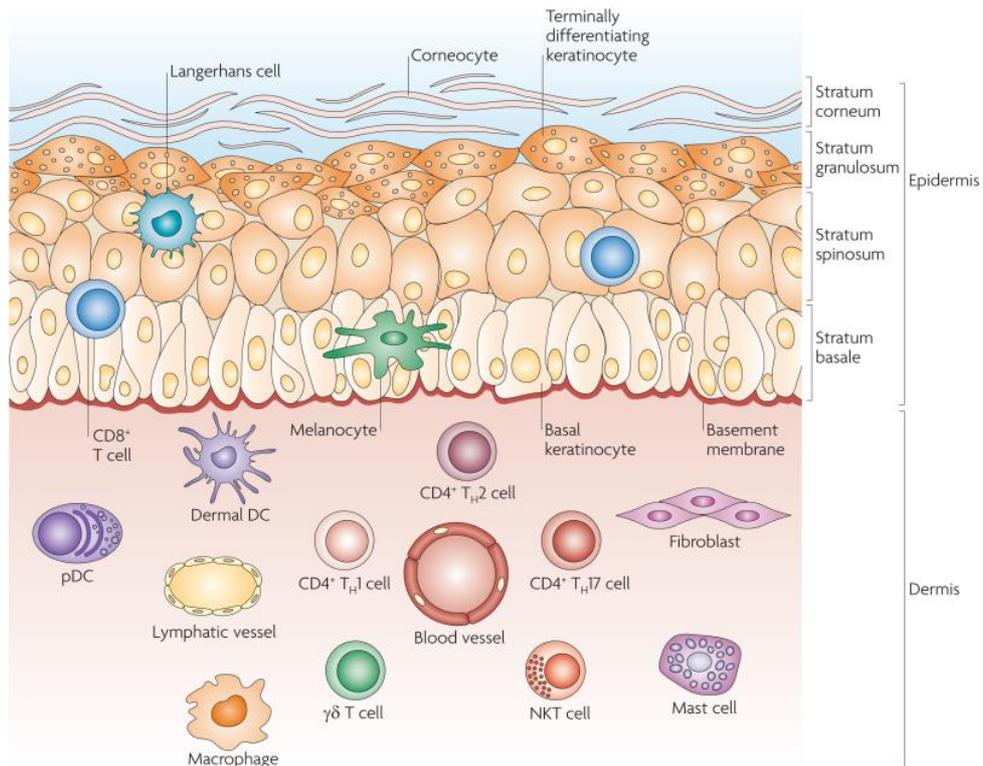


Abbildung 1: Aufbau und Differenzierungsprozess der Epidermis (15)

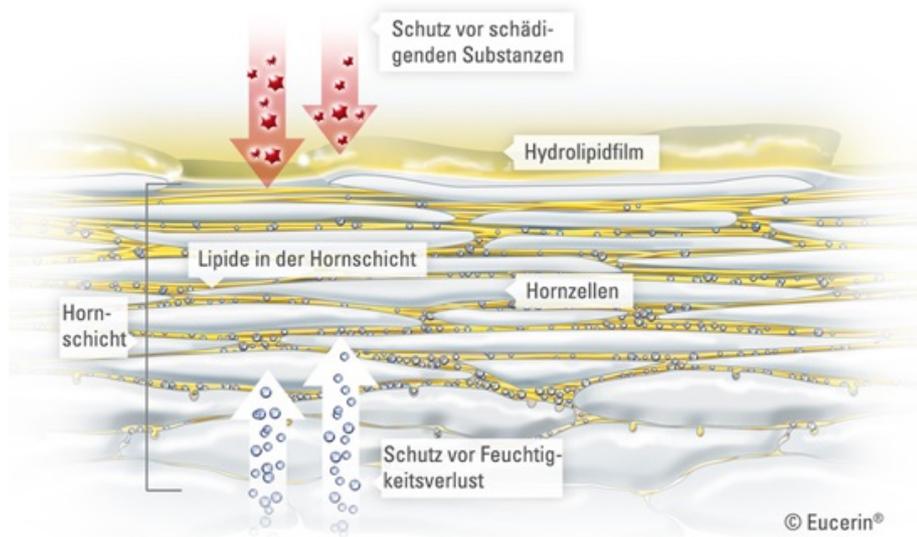


Abbildung 2: Lipidschutzfilm des Stratum corneum (16)

Besondere Aufmerksamkeit erhielten deshalb in den letzten Jahren Gendefekte im Bereich des Epidermalen Differenzierungskomplexes (EDC) auf Chromosom 1q21.3, welcher hauptsächlich für eben beschriebene Hautbarrierefunktion verantwortlich ist.

Ein wichtiger Teil des EDC bildet das sogenannte Fillagrin. Die physiologische Funktion dieses Proteins, das aus dem Vorläuferprotein Profillagrin abgespalten wird, ist die korrekte Aggregation von epidermalen Keratinfilamenten. Des Weiteren erfüllt es seine Funktion, indem es weiter zu Aminosäuren abgebaut wird, die als „Natural Moisturizing Factors“ fungieren und somit die nötige Feuchtigkeit des Stratum corneum sicherstellen. Besonders wichtig sind die zwei häufigsten Fillagrin-loss-of-function Mutationen in Gen R510X und 2282del4 (4). Folge ist eine Störung der Integrität der epidermalen Barriere, was unter anderem zum Phänotyp einer Xerosis kutis führt.

Die Häufigkeit einer Fillagrin-Loss-of-function Mutation beträgt etwa 9% innerhalb der europäischen Bevölkerung. Die Träger dieser Mutation entwickeln in bis zu 50% der Fälle das Krankheitsbild der AD (4).

Die Tatsache, dass nur ca. ein Drittel der Patienten mit AD nachweislich genannte FLG-Mutationen aufweisen, jedoch alle AD-Patienten eine gestörte Hautbarriere und damit verbunden eine verminderte FLG-Expression aufweisen, lässt die Frage aufkommen, wodurch bei Nicht-Trägern der loss-of-function-Gene die verminderte FLG-Expression zustande kommt. Howell et al. geben in ihrer Studie eine mögliche Antwort auf diese Frage, indem sie aufzeigen, dass das bei vielen AD Patienten vorherrschende Th2-Zytokin-Milieu die verminderte FLG-Expression bedingt und somit von einem erworbenen FLG-Mangel gesprochen werden kann. Folglich kommt es durch die lokalentzündliche Interleukin (IL)-4 und IL-13 geprägte Immunreaktion zu den entsprechenden Hautbarrieredefekten (17).

Neben den oben genannten beiden häufigsten FLG-Mutationen werden auch noch andere, potentiell zur AD-Pathogenese beitragende Genloci innerhalb des EDC vermutet, was noch weitere Studien zur Verifizierung erfordert. Im Gespräch sind unter anderem Gene, die weitere wichtige epidermale Strukturen codieren, wie z.B. Laminin, verschiedenen Proteasen oder Teile der Tight Junctions (13).

Drongelen et al. stellen die Bedeutung des FLGs für den Schutz gegen eine Besiedlung mit *Staphylococcus aureus* (*S.a.*) dar (18). Die Autorin konnte anhand von N/TERT-based epidermal models (NEMs) nachweisen, dass das Ausschalten des FLG-Gens mit

einer erhöhten epidermalen *S.a.* Besiedlung der NEMs einhergeht, wie dies auch auf der Haut bei AD gehäuft auftritt. Das Hervorrufen einer für die AD typische inflammatorischen Immunreaktion durch *S.a.* (mittels Stimulation der IL-8 Sekretion in epidermalen Keratinozyten) bei bestehendem FLG-Mangel ist jedoch nur in Kombination mit der gesteigerten Expression des Th2-Zytokins IL-13 nachweisbar.

Weitere mögliche Faktoren, die die gestörte Hautbarrierefunktion potentiell verstärken können, sind ein Ungleichgewicht zwischen Proteinasen und Proteinase-Inhibitoren, z.B. zwischen dem Serin-Protease-Inhibitor Kazal-Typ5-Gen (SPINK5) und Lymphoepithelial Kazal-type-related inhibitor (LEKTI) im Prozess der Desquamation des Stratum corneum, genetische Mutationen in Genen, die Tight-junctions-Proteine codieren und viele weitere Gene, die andere epidermale Bestandteile wie Laminin, Kollagen etc. codieren (13).

Aufgrund der vielfach gefundenen Genloci mit potentiell Einfluss auf die Entwicklung einer AD ist klar, dass es nicht das eine „Atopie-Gen“ gibt, sondern viele verschiedene Gene in einem komplexen Zusammenspiel zum Ausdruck kommen, woraus sich die variable klinische Manifestation der AD ergibt.

Inwiefern besonders die Epidermis betreffende genetische Mutationen Grundlage für entsprechende „Hautbarriere-Therapien“ darstellen können, sollte Anlass für weitere Studien zu deren tatsächlichem Effekt auf die klinische Symptomatik und entsprechenden Leidensdruck der Patienten mit AD sein. Aufgrund der Tatsache, dass die FLG-Mutationen gehäuft bei der early onset AD mit oft schwerem Verlauf beobachtet werden können, muss überlegt werden, ob diese ferner als Startpunkt des sogenannten „Atopie-Marsches“ in Betracht kommen und deshalb frühzeitig zur Stratifizierung von risikobehafteten Personen und entsprechend krankheitsmodifizierenden Strategien genutzt werden können (19).

All die in den letzten Jahren detektierten Gene, die eine mögliche kausale Ursache für die Entstehung der AD sein können, erklären jedoch nicht, dass die Prävalenz der AD (ebenso wie Asthma) in den letzten Jahrzehnten so drastisch angestiegen ist. Eine veränderte Anfälligkeit für diese Erkrankungen in einem solchen kurzen Zeitraum lässt sich kaum durch genetische Einflüsse begründen, sondern lässt viel mehr an Umwelteinflüsse denken, die allerdings bis heute noch nicht vollständig verstanden sind.

### 1.3.2 IgE-Sensibilisierung

Die IgE-Sensibilisierung wird häufig mit der Krankheitsentwicklung der AD in Verbindung gebracht. Durch die Arbeiten von Wüthrich in den 1980er-Jahren erkannte man jedoch, dass bei etwa 20 bis 30 Prozent der Patienten mit AD bei allergen-spezifischen Tests auf IgE-Antikörper diese nicht vorhanden sind (20, 21). Diese Erkenntnis konnte in weiteren Arbeiten bestätigt werden, in denen sogar bis zu 50% der betroffenen Kinder, die bereits im frühen Kindesalter eine AD entwickeln, keine IgE-Sensibilisierung aufweisen (3, 7). In einer weiteren, großangelegten, deutschen, prospektiven Studie von Illi et al. konnte ebenfalls bei bis zu 50% der Kinder mit AD keine Sensibilisierung im Sinne einer IgE-Erhöhung festgestellt werden (22).

Dies lässt Zweifel offen, ob der IgE-Sensibilisierung also tatsächlich eine Rolle als kausaler Ursprung der Krankheit zugeteilt werden sollte, oder diese vor allem als ein wichtiger Prozess im Laufe der Entwicklung der AD gesehen werden sollte.

Ein möglicher zusammenführender Ansatz, bei welchem die IgE-Sensibilisierung als wesentlicher Schritt zur Entwicklung der Dermatitis führt, die dann nach stattgefundener Sensibilisierung als „atopisch“ bezeichnet wird, zeigt nachfolgende Abbildung von Bieber.

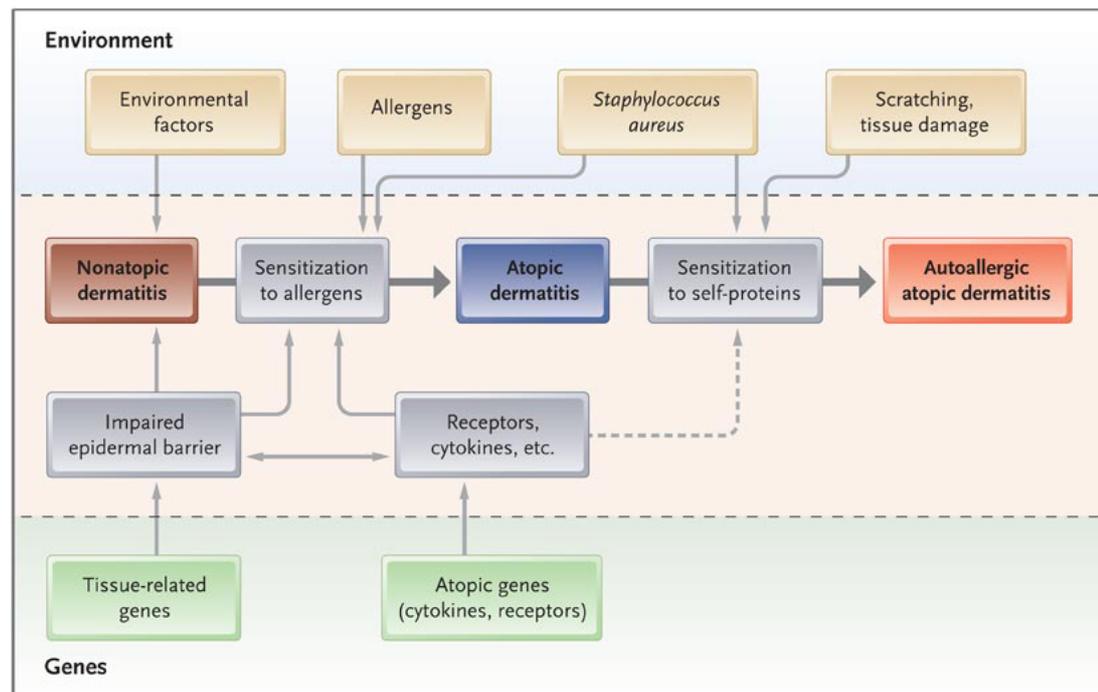


Abbildung 3: Gen-Umwelt-Interaktionen in der Pathogenese der AD (7)

Abbildung 3 zeigt die zeitlich nacheinander ablaufenden Interaktionen zwischen Genen und Umwelt, die im Rahmen der Pathophysiologie der IgE-Sensibilisierung von Bedeutung sind. In der ersten Phase handelt es sich um die nicht-atopische Form der Dermatitis, die meist in der frühen Kindheit beginnt und bei der noch keine IgE-Sensibilisierung stattgefunden hat. Diese erste Phase der Dermatitis ist determiniert zum einen von entsprechenden genetischen Einflüssen auf die epidermale Barriere, zum anderen von multiplen Umwelteinflüssen, von denen wahrscheinlich noch nicht alle bekannt sind. Aufgrund weiterer „atopischen Gene“ kommt es bei 60-80% der Betroffenen zu einer Initiierung der IgE-vermittelten Sensibilisierung auf Nahrungsmittel und/oder Aeroгене. Diese zweite Phase kann nun als Atopische Dermatitis bezeichnet werden, wobei hier die IgE-Sensibilisierung oftmals mittels vorhandener IgE-Antikörper im Blut nachgewiesen werden kann. Durch das Juckreiz-provozierte Kratzen entstehen Gewebsschäden der Haut, wodurch Proteine aus Keratinozyten freigesetzt werden. Diese können als Autoallergene fungieren und eine Sensibilisierung veranlassen. Bei 23% der erwachsenen AD-Patienten konnten in einer Studie von Mothes et al. solche Autoantikörper nachgewiesen werden (23). Bei diesem Prozess der Auto-Sensibilisierung vermutet man eine Homologie zwischen beispielsweise allergenen Pilz-Epitopen und humanen Haut-Proteinen unter dem Gedanken des molekularen Mimikry (24).

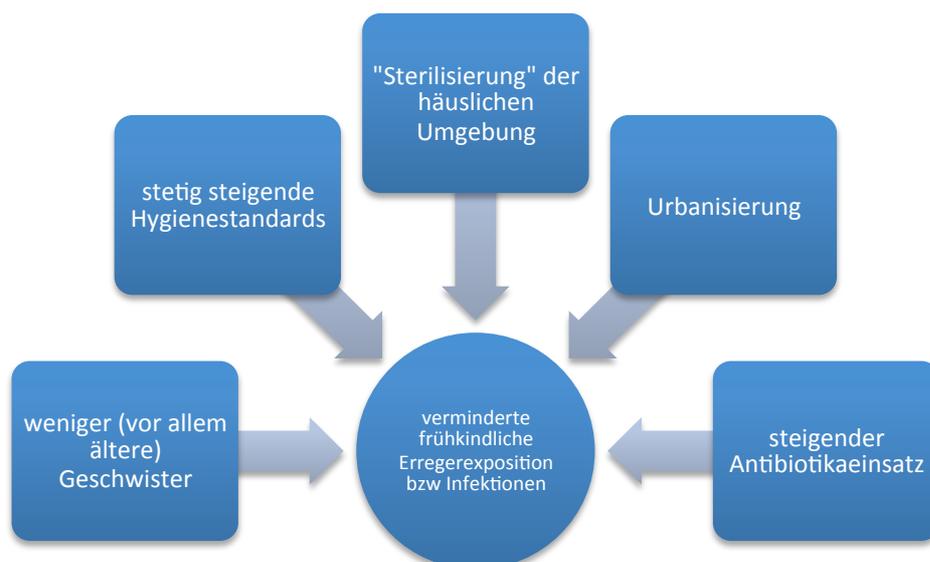
### 1.3.3 Hygienehypothese

Die sogenannte Hygiene-Hypothese, erstmals postuliert von Strachan 1989, stellt einen Zusammenhang zwischen frühkindlichen Infektionen bzw. Kontakt mit mikrobiellen Erregern und der anschließenden selteneren Entwicklung atopischer Erkrankungen dar (25-28). Durch weniger Kontakt mit mikrobiellen Erregern aufgrund stetig verbesserter Hygienestandards in den Industriestaaten, sowie weniger Geschwistern in wohlhabenderen Ländern, wird die Zunahme der Inzidenz atopischer Erkrankungen, darunter die Atopische Dermatitis, erklärt. Aufgrund der mangelnden Konfrontation mit bakteriellen Antigenen kommt es zu einem ungünstigen Einfluss auf die Entwicklung eines ausgeglichenen Immunsystems, welches dann auf körpereigene oder harmlose Antigene inadäquat reagiert. Durch die Verschiebung des Th1-Th2-Gleichgewichts zugunsten der

Th2-Zellen kommt es progredient zur Sekretion verschiedener Th2-Zytokine, welchen bei der AD eine entscheidende Rolle zugesprochen wird.

Jedoch fehlen klar bestätigende Studien, die einen solchen protektiven Effekt von frühkindlichen Infektionen vor der Entwicklung der AD nachweisen. Beispielsweise konnten Gibbs et al. die Hygienehypothese, speziell fokussiert auf die Atopische Dermatitis, in ihrer Studie anhand von direkten und indirekten Markern für frühkindliche Infektionen nicht bestätigen. Ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen älteren Geschwistern und der reduzierten Entwicklung einer AD bei nachfolgenden Kindern konnte zwar gezeigt werden, die im Rahmen der Hygienehypothese dafür vermutete Erklärung durch kindliche Infektionen jedoch nicht ausreichend belegt werden (29).

Dieser potentielle Einfluss, besonders von älteren von Geschwistern, wurde intensiv in der International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) untersucht. Ein inverser Zusammenhang zwischen der Entwicklung einer atopischen Erkrankung und vorhandenen Geschwistern konnte vor allem für wohlhabendere Länder statistisch signifikant gezeigt werden. Eine parallel aufgezeigte gleichsinnige Assoziation zwischen Krankheitsschwere und älteren Geschwistern wurde weltweit, unabhängig vom wirtschaftlichen Status der Länder, beobachtet und bedarf noch weiterer Untersuchungen und Erklärungen (12).



**Abbildung 4: Faktoren der Hygienehypothese**

### 1.3.4 Th1- Th2 Dysbalance

Bei der AD handelt es sich bezüglich des Zytokinprofils um eine biphasische Erkrankung. Zunächst überwiegt eine Th2-geprägte Immunantwort mit Produktion von IL-4, IL-5 und IL-13. Dominierend sind diese Th2-Zytokine ferner bei akuten Hautläsionen. Im chronischen Stadium dominiert oftmals ein Th1-Zytokinprofil mit der Produktion von Interferon  $\gamma$  sowie IL-10.

Da der Fokus bezüglich der klinischen Manifestation der AD meist auf akute Hautläsionen gelegt wird, soll das Th2-Zytokinprofil nachfolgend nochmals genauer erklärt werden. Besonders interessant sind diverse potentielle Interaktionswege mit einer darauf folgenden Kolonisation mit dem Bakterium *Staphylococcus aureus* (30).

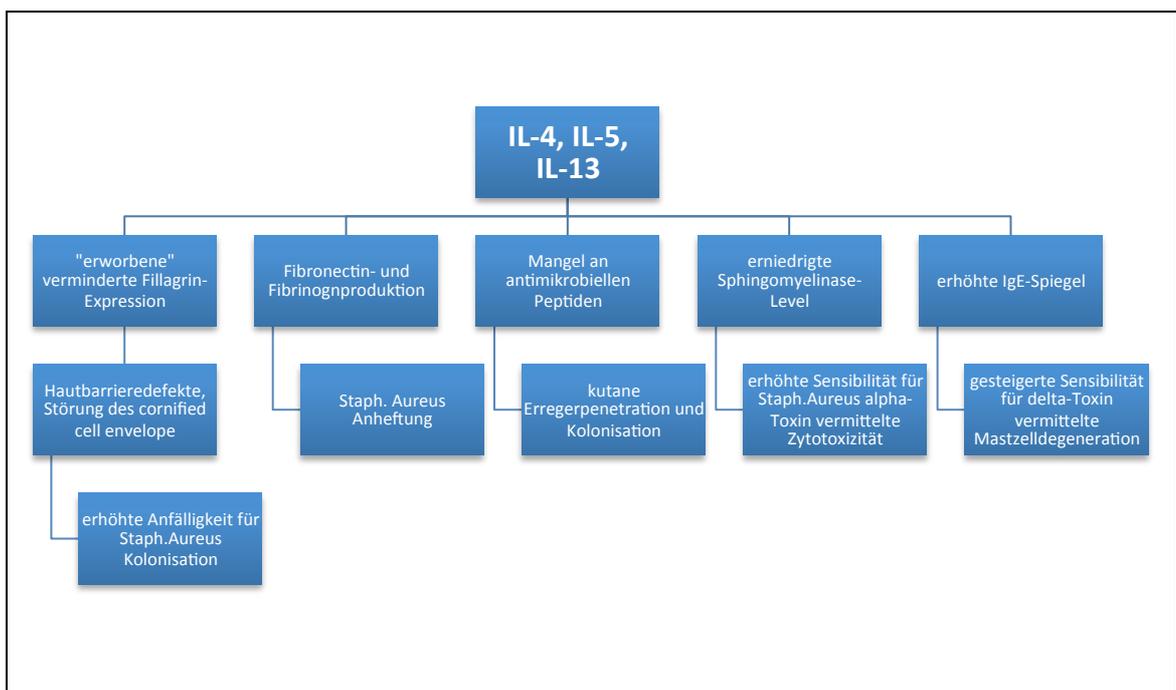


Abbildung 5: Th2-Zytokin-Profil

Wie oben bereits beschrieben konnte gezeigt werden, dass unter Einwirkung von IL-4 und IL-13 – die Fillagrin Expression im Sinne eines erworbenen Fillagrinmangels supprimiert wird (17). Die daraus resultierende gestörte Hautbarriere wiederum prädisponiert für eine Kolonisation mit *Staphylococcus aureus*.

Die exzessive Sekretion der Th2-Zytokine trägt ferner möglicherweise entscheidend zur epithelialen Produktion von Fibronectin und Fibrinogen bei, welche ihrerseits als Substrat für die Anheftung von *Staphylococcus aureus* verantwortlich sind.

Außerdem kann durch die vorhandenen Th2-Zytokine das Defizit an Filлагrin bzw. Filлагrin-Abbauprodukten, antimikrobiellen Sphingolipiden sowie anderen antimikrobiellen Peptiden weiter verstärkt werden und eine kutane Besiedlung und Infektionen begünstigen. Darüberhinaus wurde gezeigt, dass Keratinozyten im umgebenen Th2-Zytokin-Milieu verstärkt anfällig für einen durch  $\alpha$ -Toxin induzierten Zelltod sind. Dies geschieht nachweislich aufgrund erniedrigter Spiegel von saurer Sphingomyelinase (31). Die aus der gesteigerten Th2-Zytokin-Aktivität resultierenden erhöhten IgE-Spiegel erhöhen die Empfindlichkeit für *Staphylococcus aureus*- $\delta$ -Toxin ausgelöste Effekte, wie z.B. die von Nakamura et al. nachgewiesene  $\delta$ -Toxin induzierte Mastzelldegranulation (32).

Die Kenntnis dieser und weiterer bisher noch nicht vollständig verstandener komplexer Interaktionen zwischen Th2-Zytokinen und *Staphylococcus aureus*-Toxinen erlaubt zukünftige, vielversprechende Therapieansätze.

### **1.3.5 *Staphylococcus aureus***

Der ätiopathologische Faktor, der die Hauptgrundlage für diese Arbeit repräsentiert, ist die häufig beobachtete Besiedlung von Patienten mit AD mit *Staphylococcus aureus*. In der Literatur wird eine *S. a.* Besiedelung der AD-Patienten von bis zu 90% angegeben (32, 33). Betrachtet man die Prävalenzangaben zur kutanen *S. a.* Kolonisation genauer, ergeben sich je nach Patientenkollektiv sowie Aufbau der Studie Werte zwischen 18,5 – 93% (34-38). Eine genaue Analyse einiger vorhandener Studien zur Thematik der kutanen *S. a.* Kolonisation, besonders im kritischen Vergleich zu unseren Ergebnissen, wird im Diskussionsteil präsentiert.

Es sind bereits multiple Virulenzfaktoren von *S. a.* bekannt, die auf unterschiedlichen Wegen bei der Pathogenese bzw. der klinischen Manifestation der AD relevant mitwirken können. (s. Tabelle 1)

Brauweiler et al. wiesen einen durch den lytisch wirksamen Virulenzfaktor  $\alpha$ -Toxin gesteigerten Keratinozytenuntergang, sowie eine durch  $\alpha$ -Toxin gesteigerte Zytokin-Produktion nach, mit dem Resultat der klinischen Verschlechterung der Hautläsionen (31).

Darüber hinaus postulieren Nakamura et al., dass das bisher relativ unerforschte  $\delta$ -Toxin ursächlich für eine gesteigerte Mastzelldegranulation verantwortlich sei. *S. a.* ist also bereits auf dem Weg des Krankheitsausbruchs der AD beteiligt und stellt dadurch einen von Nakamura et al. beschriebenen „mechanistic link“ dar, statt lediglich einen Faktor für Exazerbationen der Hautläsionen zu repräsentieren (32).

Die bereits seit mehreren Jahren bekannten Superantigene wie SEB (Staphylococcus Enterotoxin B) oder TSST-1 (toxic shock syndrom toxin) fördern ebenso die Mastzelldegranulation und die Freisetzung von Zytokinen mittels IgE-Produktion (39).

Die enorme Kapazität von *S. aureus* der körpereigenen Immunantwort auszuweichen wurde mit Fokus auf den TNF- $\alpha$ -Rezeptor 1 –Signalweg von Gai et al. untersucht. Eine gesteigerte TNF- $\alpha$ -Sekretion durch den frühen Abbau von TNFR1 (Tumornekrosefaktor-Rezeptor 1), vermittelt durch Protein A, provoziert in vitro ebenso wie in vivo eine gefährliche immunologische Entzündungsreaktion, die die Hautläsionen bei AD verschlimmert (40).

In einer Studie von Travers et al. 2010 konnten in 30% klinisch Impetigo-superinfizierter Fälle an AD-Läsionen hohe Werte von *S.aureus*-Lipoteichonsäure nachgewiesen werden. Schlussfolgerung ist, dass Lipoteichonsäure möglicherweise ein wichtiger Mediator der gesteigerten Hautentzündungsreaktion bei Besiedelung von AD-Läsionen mit *S. aureus* ist (41).

*S. aureus* produziert Faktoren, sogenannte Adhäsine, die seine eigene Anheftung fördern, wie z.B. Fibronectin-bindende Proteine oder Fibrinogen-bindende Proteine. Die gesteigerte Produktion von Th2-Zytokinen induziert wiederum eine gesteigerte Produktion von Fibronectin in Fibrinozyten sowie in Keratinozyten. Diese Fibronectin-bindenden Proteine können als Antigene fungieren und somit eine allergenspezifische IgE-Bildung initiieren.

**Tabelle 1: *Staphylococcus aureus* -Mediatoren und deren Effekte**

Mediatorgruppe	<i>S. aureus</i> spezifischer Mediator	Effekt	Referenz
Adhäsine	Fibronectin-bindende Proteine	Erleichterte Adhäsion der Bakterien an Zelloberfläche, Lymphozytenaktivierung	(42)
	Fibrinogen-bindende Proteine		(43)
Invasine	$\alpha$ -Toxin	Keratinocytenuntergang über Sphingomyelinase- und FLG-Inhibition	(31)
	$\delta$ -Toxin		Direkte Induktion gesteigerter Mastzelldegranulation
	Superantigene/Enterotoxine A,B,C,D,E,F(TSST-1)	Amplifizierung der T-Zell-Aktivierung, Produktion spezifischer IgE-AK, Stimulation der IL-Produktion	(7, 39)
	Leukozidin	Zerstörung von Makrophagen und Granulozyten	(44)
	Proteasen (SAMP, SASP)	Zerstörung der Integrität der Hautbarriere	(45)
	Lipase (Ceramidase)	Zerstörung der epidermalen Barriere	(7)
Zellwandsubstanzen	Lipoproteine/-peptide	Aktivierung TNFR-1, proinflammatorisch	(46)
	Staphylococcal Protein A		
	Peptidoglykane	Plus IL-4: Stimulation der IgE-Produktion	(47)
	Lipoteichonsäure	Stimulation IL-10-Produktion	(41)

Die Staphylokokken-Antigene stimulieren das angeborene Immunsystem und induzieren eine Aktivierung von Keratinocyten vor allem über Toll-like-Rezeptoren 2, welche zu den PAMPs gehören. Durch deren Aktivierung werden verschiedene antimikrobielle Abwehrmechanismen initiiert, unter anderem die Produktion anti-staphylokokken wirkenden

der Substanzen, wie iNOS (induzierbare NO-Synthase), IL-8, Peptid LL37 oder humane  $\beta$ -Defensine (48).

### Immunmodulatorische Konsequenzen der Staph.Aureus Besiedelung

- Defekte der Hautbarriereintegrität
- IL-4, IL-5, IL-13 erhöht
- gesteigerte T-Zell- und Makrophagenaktivität
- LL-37 und HBD-2 vermindert
- Ceramid-Spiegel vermindert
- Adhäsionsmoleküle erhöht
- IgE- Spiegel erhöht
- Aktivierung von Cutaneous lymphocyte-associated antigens(CLA)+ T-Lymphozyten

**Abbildung 6: Immunmodulatorische Konsequenzen der S.a. Besiedelung**

### 1.3.6 Weitere Einflussfaktoren

Die Bedeutung weiterer Einfluss- bzw. Provokationsfaktoren kann individuell stark variieren. Im Sinne eines individuell angepassten Therapieplans ist es jedoch wichtig entsprechende Provokationsfaktoren zu erkennen und zu reduzieren oder sogar vollkommen zu meiden. Ein wichtiger Faktor, der bereits früh als verschlechternder Auslöser der AD erkannt wurde, ist psychischer und nervaler Stress. Daher stammt auch der im Volksmund weit verbreitete Begriff „Neurodermitis“. Besonders das Symptom Pruritus unterliegt mit am meisten dem Faktor psychischer oder nervaler Stress.

Weitere Faktoren wie Klima (extreme Hitze, extreme Kälte), Irritation der Haut durch bestimmte Textilien, starkes Schwitzen oder übermäßige Anwendung von Seifen oder Ähnlichem spielen eine wichtige Rolle als Provokationsfaktoren, besonders im Hinblick auf das alltägliche Krankheitsmanagement der Patienten.

### 1.3.7 Zusammenfassung: AD als multifaktorielle Erkrankung

Die Atopische Dermatitis ist eine häufige, multifaktorielle Erkrankung des Kindesalters, deren Manifestation bezüglich Alter, Symptomschwere und Komorbiditäten stark variieren kann. Kennzeichnend für die AD ist eine chronische, meist in Schüben verlaufende Entzündung der Haut. Eine Dysfunktion der Hautbarriere sowie des Immunsystems stehen im Zentrum der Pathogenese. Deren zeitliche und funktionelle Interaktion allerdings kann noch nicht klar differenziert werden. Trotz bereits vieler bekannter Faktoren (s. Abb. 7) sind noch nicht alle Ursachen für die nachfolgenden Dysfunktionen der Haut und des Immunsystems wissenschaftlich geklärt. Entdeckte genetische Mutationen beispielsweise können lang nicht bei allen Patienten mit AD nachgewiesen werden, vice versa präsentiert sich der Phänotyp nicht bei allen betroffenen Patienten gleich. Die Erforschung der ursächlichen und auslösenden Faktoren der AD ist auch zukünftig von großem Interesse, um weitere verbesserte, möglicherweise auch kausal ansetzende Therapiestrategien entwickeln zu können.

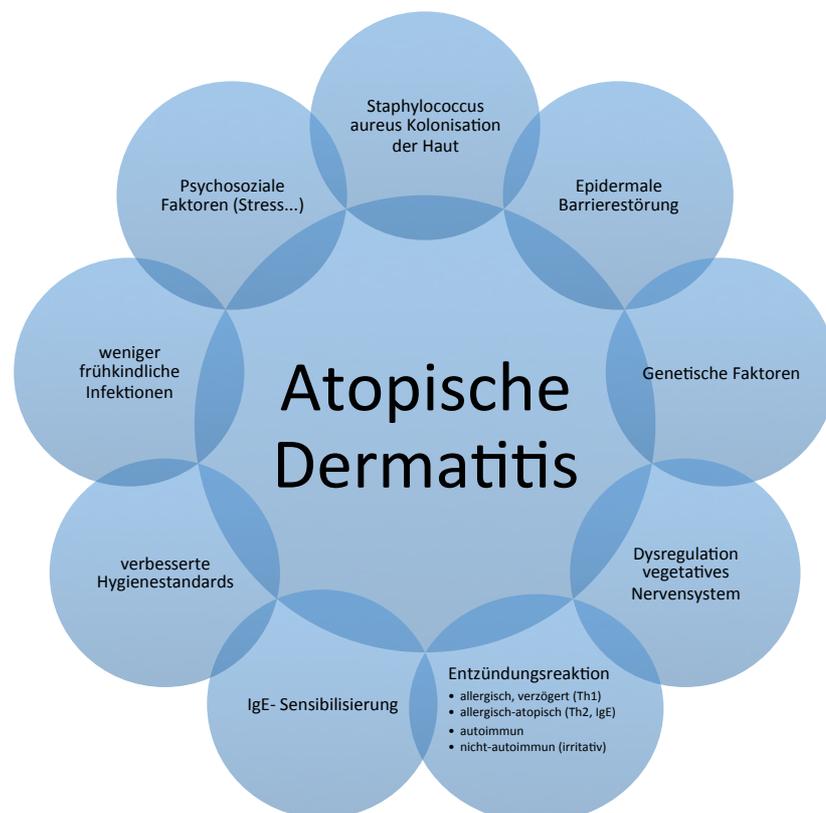


Abbildung 7: Zusammenschau der Pathogenese der AD

### 1.4 Symptome, Komorbiditäten und Komplikationen

Das klinische Erscheinungsbild der AD unterliegt einer extremen Diversität der Symptome. Die unterschiedlichen Ausprägungsgrade von Hauttrockenheit, Juckreiz, Hyperreaktivität/-sensibilität der Haut, Empfänglichkeit bezüglich kutaner Infektionen, Nahrungsmittel- und Aerogensensibilitäten, sowie der variable Schweregrad der Hautläsionen fordern noch Erklärungsmodelle.

Die Symptomatik der Krankheit weist drei wesentliche Verlaufsepisoden mit unterschiedlichen Ekzem-Lokalisationen je nach Alter auf:

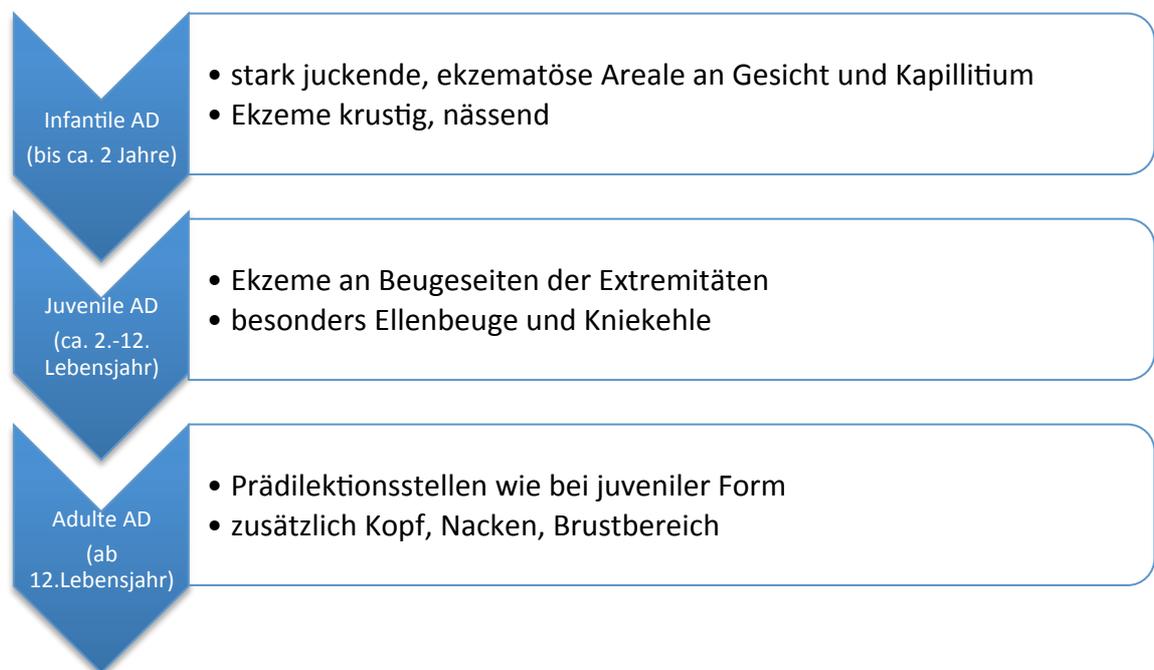


Abbildung 8: Altersabhängige Symptome der AD



**Abbildung 9: Juvenile AD:**

**Dreijähriges Mädchen mit akuten, trockenen Ellenbeugenekzemen.**



**Abbildung 10: Juvenile AD:**

**Trockene, aufgekratzte Ekzeme in den Kniekehlen eines dreijährigen Mädchens.**



**Abbildung 11: Infantile AD:**

**Typisch sind exsudative, papulo-vesikuläre Läsionen perioral, sowie auf den Wangen.**



**Abbildung 12: Infantile AD:**

**Periorales, krustig-nässendes Ekzem, zum Teil klinisch superinfiziert.**



**Abbildung 13: Adulte AD:**

**Chronisch-lichenifiziertes Ekzem über dem Sprunggelenk einer 17-jährigen Patientin.**



**Abbildung 14: Adulte AD:**

**Head-neck-shoulder Dermatitis, lichenifiziert beim Erwachsenen(49).**

Genannte Symptome treten meist schubweise auf und können an Dauer oder Schwere variieren. Durch die weiter oben detailliert beschriebenen Hautbarrieredefekte kommt es als Konsequenz zu ausgeprägter Hauttrockenheit (Xerosis), einem gesteigerten trans-epidermalen Wasserverlust und eine Verschiebung des pH-Werts in den alkalischen Bereich. Hauptsymptom bei allen drei Altersformen der AD ist der quälende Juckreiz. Dieser ist verantwortlich für den oftmals enormen Leidensdruck besonders bei Kindern, aber auch im Erwachsenenalter. Neben Histamin, Neuropeptiden, Proteasen und Kinninen wird auch IL-31 als potenter Stimulator des Pruritus diskutiert. Lindernde therapeutische Möglichkeiten des Juckreizes sind heute nach wie vor noch nicht vollkommen zufriedenstellend.

Die bekanntlich häufig auftretenden Komorbiditäten der AD sind multiple Allergien. Sensibilisierung mittels IgE gegen Nahrungsmittel- oder Inhalationsantigenen können bei etwa 80% der Patienten mit AD nachgewiesen werden (50). Diese Allergien repräsentieren nicht nur auftretende Komorbiditäten, sondern meist auch triggernde Faktoren.

Die klinische Relevanz solcher Allergien sollte nach Detektion im Prick-Test und/oder in der IgE-AK-spezifischen Blutuntersuchung mittels spezifischer Provokationstests verifiziert werden, um gegebenenfalls entsprechende Maßnahmen wie Meiden des auslösenden Allergens, Nahrungsmittelkarenz, Encasing bei Hausstaubmilbenallergie etc. zu ergreifen.

Ein weiterer Aspekt, den man über die körperlichen Symptome hinaus unbedingt beachten sollte, sind psychische Komorbiditäten. Patienten, die unter AD leiden, sind signifikant häufiger ängstlich oder depressiv als gesunde Kontrollpersonen (51).

Komplikationen der AD können durch Superinfektionen, therapeutische Interventionen, aufgrund der Dysregulation des Immunsystems, aufgrund eines extrem schweren Verlaufs der AD oder im Rahmen anderer assoziierter Erkrankungen auftreten.

Häufig beobachtet wird die Impetiginisierung durch eine Superinfektion mit *Staphylococcus aureus*, was zu nässenden Ekzemen mit später verkrusteten, honiggelben Krusten auf erythematösem Grund führt. Zu unterscheiden ist hier eine lokalisierte von der generalisierten Infektion mit systemischen Entzündungszeichen.

Eine weitere Komplikation stellt das Ekzema herpeticatum dar, charakterisiert durch multiple, gruppiert stehende Bläschen sowie ausgestanzte Erosionen, die oft zusätzlich noch sekundär impetiginisieren können. Der typische Befall von Kopf und Gesicht, so-

wie ausgeprägte Schmerzen sind für die Herpes-simplex-Infektion typisch und erfordern umgehend eine systemische antivirale Therapie.

Weitere Komplikationen wie das Ekzema molluscatum (verursacht durch Mollusca contagiosa-Viren), Wachstumsstörungen (selten aufgrund einer längeren systemischen Therapie mit Glukokortikosteroiden) oder eine sekundäre Erythrodermie (mit Wärme-, Flüssigkeits-, Eiweiß- und Elektrolytverlusten) können bei Kindern mit AD auftreten und müssen entsprechend therapiert werden.

## 1.5 Diagnostik

Die Verdachtsdiagnose AD lässt sich meist bereits aufgrund der klassischen klinischen Symptomatik stellen. Hanifin und Rajka nannten bereits 1980 die meisten bekannten klinischen Symptome, unterteilt in Haupt- und Nebenkriterien, anhand derer die Diagnose AD gestellt werden kann.

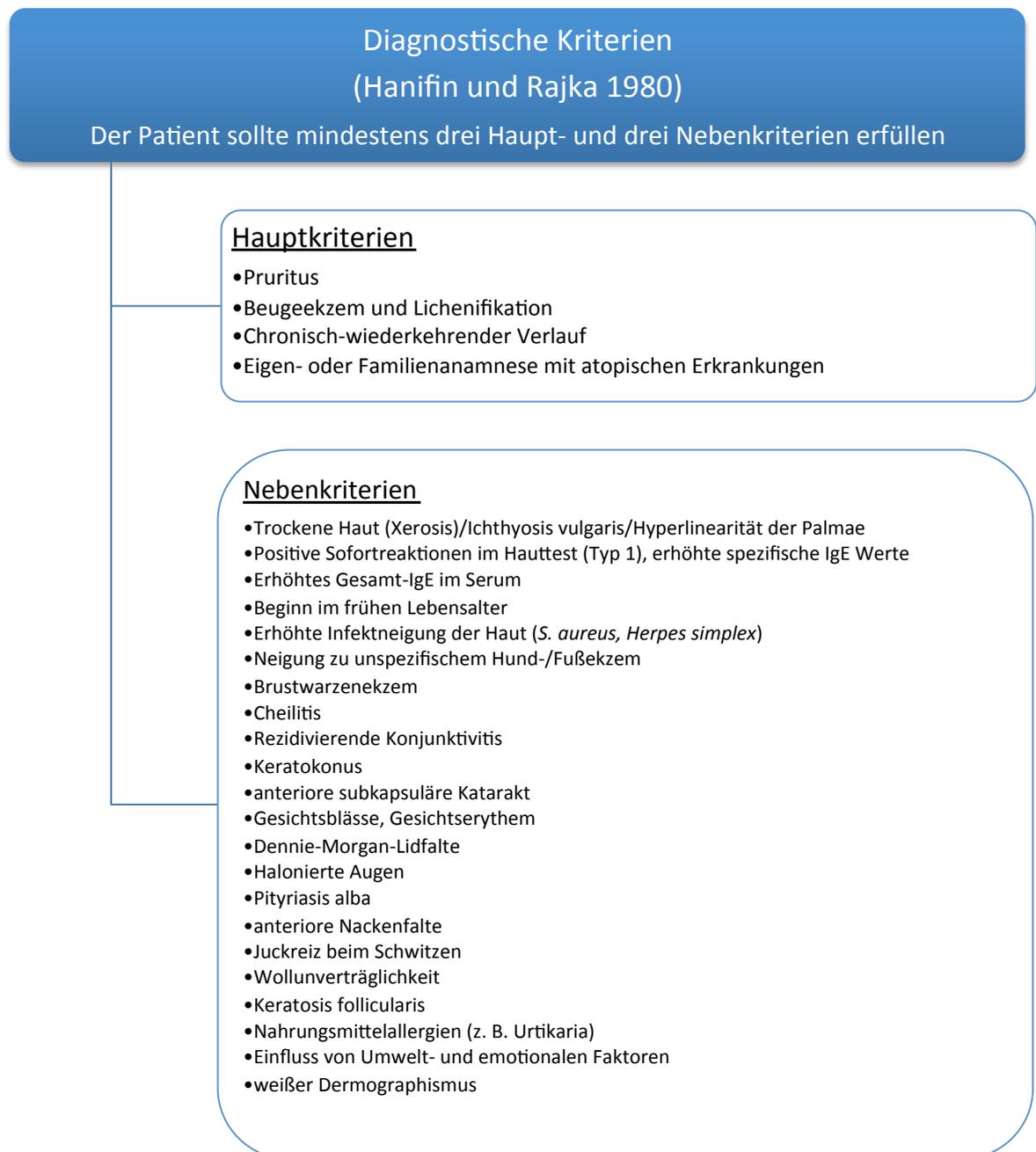


Abbildung 15: Diagnostische Kriterien nach Hanifin und Rajka 1980

Einige der von Hanifin und Rajka genannten diagnostischen Kriterien sind jedoch nicht spezifisch für das Krankheitsbild der AD, wie beispielsweise Ichthyosis, oder Nahrungsmittelallergien. Da sich die Anwendung der diagnostischen Kriterien von Hanifin und Rajka in der täglichen Praxis oftmals schwierig gestaltet, wurde 1994 von der UK Working Party ein weiteres Konzept zur Diagnosestellung der AD ausgearbeitet. Nach Definition dieser diagnostischen Kriterien sollte die Diagnose AD bei juckendem Hautausschlag plus mindestens drei der genannten Kriterien gestellt werden.

Die Diagnose AD wird gestellt bei juckendem Hautausschlag plus drei oder mehr der nachfolgenden Kriterien:

- Anamnestischer Befall der Beugen (Ellenbeuge, Vorderseite Fußknöchel, Hals, Wangen bei Kindern < 4 Jahre)
- Anamnestisch Asthma oder Rhinitis allergica beim Patienten oder eine atopische Erkrankung bei einem Verwandten ersten Grades bei Kindern < 4 Jahre
- Anamnestisch Hauttrockenheit im letzten Jahr
- Sichtbare Beugeekzeme oder bei Kindern < 4 Jahre Ekzeme an Stirn, Wange oder Extremitätenstreckseiten
- Beginn innerhalb der ersten zwei Lebensjahre

Abbildung 16: UK Working Partys Diagnostic Criteria (52)

Neben Evaluierung der diagnostischen Kriterien bei einem Patienten mit Verdacht auf AD, spielt außerdem die Beurteilung des Schweregrads eine wichtige Rolle. Gerade weil sich die Symptome der Patienten extrem in ihrem Verlauf und Ausprägungsgrad unterscheiden, war es wichtig ein Bewertungssystem hierfür zu entwickeln. 1990 wurde ein Scoring-System für atopische Dermatitis, der SCORAD entwickelt (53).

Da dieser Score Teil der angewandten Methodik in unserer Studie war, folgt eine genaue Beschreibung zur Erhebung des SCORAD unter dem Punkt 2.3.2.

Ein weiterer häufiger Schritt in der Diagnostik der AD ist die Bestimmung des Gesamt-IgE-Serumspiegels. Aufgrund der geringen Spezifität muss die Bedeutung eines erhöhten Gesamt-IgE-Spiegels jedoch vorsichtig interpretiert werden, da dieser nicht ausschließlich bei Patienten mit AD, sondern auch bei vielen weiteren Erkrankungen erhöht

sein kann. Außerdem finden sich nicht bei allen Patienten mit AD erhöhte Gesamt-IgE-Serumspiegel. Diese Patienten fallen dann unter die Bezeichnung der intrinsischen AD.

Allerdings gibt die Bestimmung spezifischer IgE-Antikörper oft einen Hinweis auf bestehende Komorbiditäten, besonders Nahrungsmittel- oder Inhalationsallergien. In Kombination mit einem Prick-Test lassen sich solche Allergien in bis zu 80% bei Patienten mit AD nachweisen.

Auch der Atopie-Patch-Test findet im klinischen Alltag Anwendung, um allergische Kofaktoren, die das Krankheitsbild der AD beeinflussen und triggern können, zu erkennen. Bis heute existiert jedoch kein zuverlässiger, eindeutiger Labor-Test zur konkreten Diagnosestellung der AD.

Eine ausführliche atopische Eigenanamnese, besonders aber auch eine atopische Familienanamnese sollte zudem stets erhoben werden und lässt bereits oft Hinweise auf eine familiäre Prädisposition für atopische Erkrankungen erkennen.

## 1.6 Therapie

Die Therapie der AD fordert einen individuellen Behandlungsplan, der eine Reduktion oder Karenz ermittelter Provokationsfaktoren, eine geeignete medikamentöse Basistherapie, eine Eskalationstherapie für akute Schübe sowie zusätzliche, nicht-medikamentöse, unterstützende Behandlungsoptionen beinhaltet.

Einen Überblick über potentielle Therapiemöglichkeiten bietet Abbildung 17.

Abhängig von Schwere, Verlauf (Akute oder Chronische Läsionen) und Symptomausprägung/-belastung (z.B. starker Juckreiz) sollte die Therapie anhand eines empfohlenen Stufenschemas (s. Abb. 18) gewählt werden, welches jedoch stets anhand individueller Faktoren adaptiert werden muss.

Auf den für die vorliegende Arbeit relevanten Aspekt der Therapie mit Staphylokokkenwirksamen Agenzien wird im Diskussionsteil genauer eingegangen.

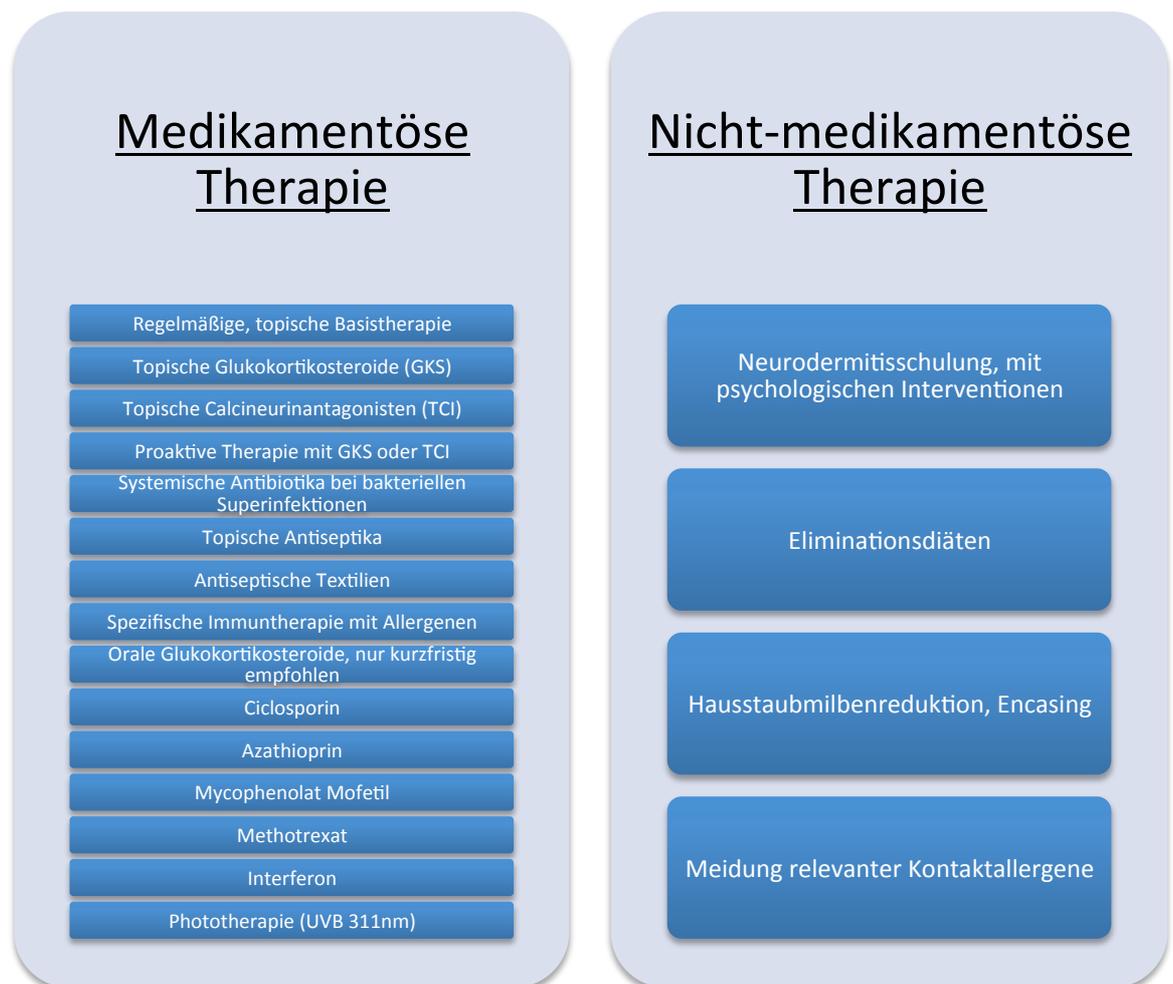
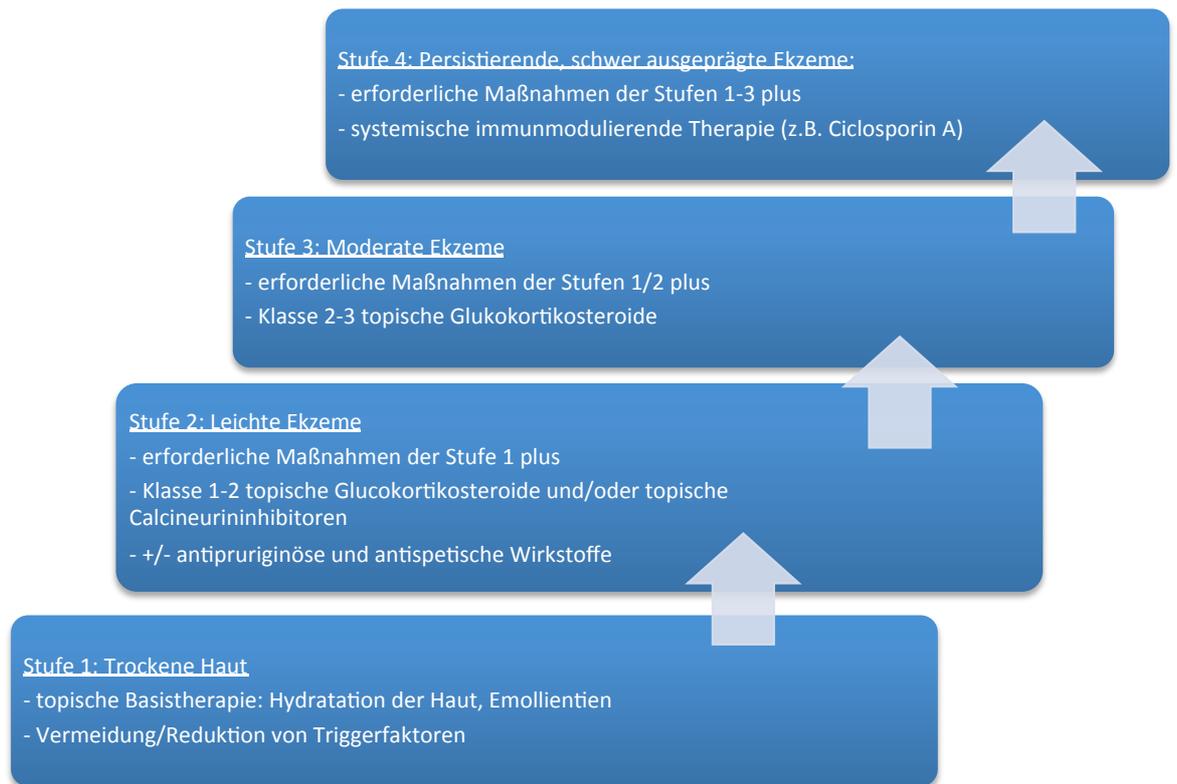


Abbildung 17: Empfohlene Therapiemöglichkeiten der AD (33, 54-57)



**Abbildung 18: Stufenschema der Therapie der AD (33, 54, 57)**

### ***1.7 Verlauf und Prognose***

Der Verlauf und die Prognose der AD können aufgrund der vielen verschiedenen Prädispositions-, Einfluss- oder Provokationsfaktoren interindividuell stark variieren. Bei bis zu 60% der betroffenen Kinder bleibt die AD im Jugend- bzw. Erwachsenenalter bestehen, zusätzlich entwickeln von diesen wiederum ca. 60% im Erwachsenenalter allergische respiratorische Manifestationen, wie Asthma, allergische Rhinitis oder Heufieber (58). Besonders Kinder mit positivem Pricktest oder Atopie-Patch-Test für Hausstaubmilben, sowie einem hohem SCORAD bei Beginn der Krankheitsentwicklung sind für das Persistieren der Erkrankung gefährdet. Bei Kindern mit nachgewiesener Empfindlichkeit für Hausstaubmilben war nicht nur die Persistenzrate der AD höher, sondern ebenso die nachfolgende Entwicklung allergischer Lungenerkrankungen (59).

Um den Verlauf der Krankheit möglichst günstig zu beeinflussen, steht neben der effektiven Therapie akuter Schübe das Vermeiden oder die Karenz der individuell ermittelten Provokationsfaktoren im Mittelpunkt eines effektiven Behandlungsplans.

### ***1.8 Bedeutung der Krankheit für Gesellschaft und Betroffene***

Die AD stellt eine sozioökonomisch durchaus relevante Krankheit weltweit sowie auch in Deutschland dar. Die jährlichen volkswirtschaftlichen Ausgaben bedingt durch AD werden auf 1,2-3,5 Milliarden € geschätzt. Pro Patient werden im Durchschnitt pro Jahr 1425€ Gesamtkosten aufgrund der AD ausgegeben. In der Gruppe der Patienten jünger als sieben Jahre sind die Gesamtkosten, nach der Gruppe der über 40-Jährigen am zweithöchsten, was die Bedeutung dieses pädiatrischen Krankheitsbildes, auch sozioökonomisch, unterstreicht (60).

Die Atopische Dermatitis stellt für Betroffene, insbesondere für Kinder, eine enorme Belastung dar. Besonders der quälende Juckreiz und dadurch bedingt Schlafstörungen können die Kindern sehr belasten und emotionalen Stress, Dauermüdigkeit, verminderte Leistungsfähigkeit tagsüber und Isolation im Alltag nach sich ziehen. Der mit dem täglichen Eincremen verbundene Zeitaufwand, sowie die dafür nötige Compliance des Kindes erfordern oftmals viel Geduld und Ruhe sowohl der Eltern als auch der Kinder. Die Einbindung der Eincreme-Rituale in den Alltag stellt für viele, vor allem für berufstätige Eltern, eine Herausforderung dar. Ist dies manchmal zeitlich nicht möglich, werden von den Eltern häufig Schuldgefühle beschrieben. Auch mögliche eifersüchtige Reaktionen von Geschwisterkindern, aufgrund der täglich länger verbrachten Zeit mit dem betroffenen Kind, können emotionale Herausforderungen in der Familie darstellen. Der vielfach erlebte Widerstand der Kinder gegen das tägliche, oft auch mehrfach notwendige tägliche Eincremen, strapaziert die Eltern-Kind-Beziehung häufig stark und verlangt viele Versuche und Strategien, um die notwendige Creme-Therapie bei den Kindern durchführen zu können (61, 62).

### **1.9 Das Mikrobiom der Haut**

Das Mikrobiom des Menschen, erstmals beschrieben von Nobelpreisträger Joshua Lederberg, bezeichnet die Gesamtheit der Genome aller Mikroorganismen, die den menschlichen Körper besiedeln. Im Rahmen des 2008 initiierten *Human Microbiome Project* des *National Institutes of Health* wurden 242 gesunde Probanden an 15-18 Körperarealen auf ihre mikrobielle Besiedlung untersucht, mit dem Ziel, eine umfassende Charakterisierung der humanen Mikroorganismen und deren Rolle bei Gesundheit und Krankheit zu erforschen (63).

Durch die Methode der Sequenzierung der 16s Untereinheit des bakteriellen Ribosoms lässt sich eine quantitative Bestimmung der Keimbesiedlung der verschiedenen Lokalisationen des menschlichen Körpers durchführen. Neben dem Gastrointestinaltrakt, dem Urogenitaltrakt und der Mundhöhle stellt auch die Haut als größtes menschliches Organ ein wichtiges Ökosystem für mikrobielle Besiedlung dar. Die meist primär unschädlichen Mikroorganismen stehen mit dem menschlichen Körper in einer komplexen Symbiose und sind für die Integrität und Funktion der Haut essentiell. Aufgrund einer Dysbalance oder eines Verlustes der Diversität der mikrobiellen Flora, was sowohl endogen als auch exogen bedingt sein kann, können sich verschiedene Hauterkrankungen, wie beispielsweise auch die AD, manifestieren.

Die mikrobielle Hautflora ist vor allem abhängig vom entsprechenden Körperareal, so dass an verschiedenen Körperstellen verschiedene Mikroorganismen vorrangig zu finden sind, je nachdem, ob die Haut dort eher trocken, feucht oder talgdrüsenreich ist. In talgdrüsenreichen Körperregionen, wie Stirn, Nasenflügel, Rücken oder Brust, dominiert *Propionibacterium* spp. . Eher feuchte Körperregionen, zu denen z.B. Axilla, Fußsohle, Knie- und Armbeugen zählen, bieten ein perfektes Milieu für *Staphylococcus* und *Corynebacterium* spp. , sodass diese beiden Spezies vorrangig in genannten Körperregionen mit hoher Feuchtigkeit nachzuweisen sind. Trockene Körperregionen, wie Unterarm, Gesäß oder an der Hand, weisen die größte Vielfalt an vorherrschenden Mikroorganismen auf, zu denen *Actinobacteria*, *Proteobacteria*, *Firmicutes* und *Bacteroidetes* zählen (64, 65). Die nachfolgende Abbildung zeigt die topographische Verteilung der verschiedenen Bakterien, welche dort in der Mehrheit das Mikrobiom der Haut repräsentieren:

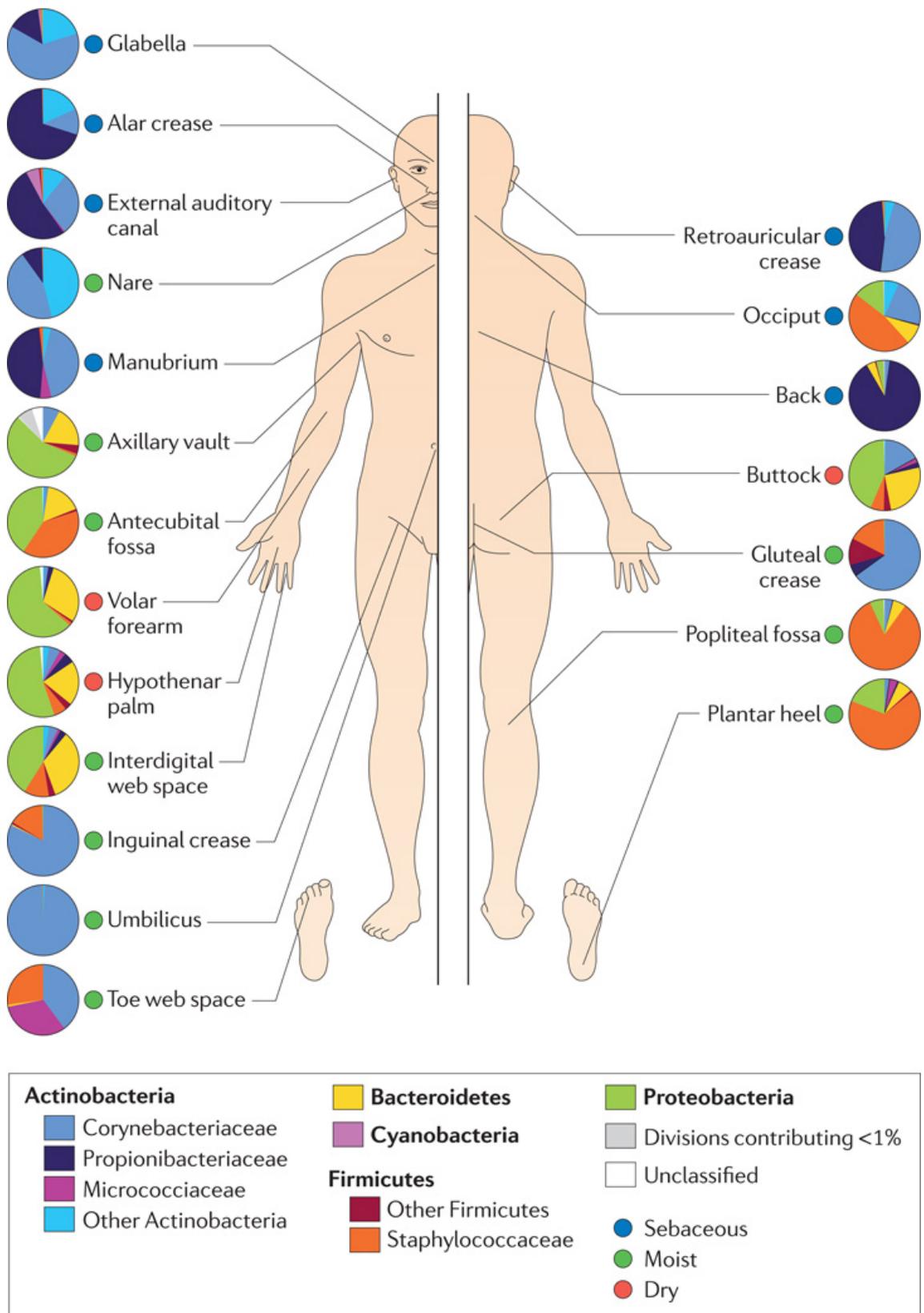


Abbildung 19: Topographische Verteilung bakterieller Hautbesiedlung (65):

Je nach Hautregion, unterteilt in talgreiche, feuchte oder trockene Regionen, dominieren verschiedene Bakterienspezies das Mikromilieu.

Die Topographie spielt vermutlich die größte Rolle bezüglich der physiologischen bakteriellen Kolonisation, jedoch auch die zeitliche Variabilität sollte betrachtet werden. Die Haut unterliegt der größten zeitlichen Variabilität hinsichtlich der mikrobiellen Besiedlung, wohingegen der Gastrointestinaltrakt sowie die Mundhöhle eine über die Zeit relativ konstante bakterielle Flora aufweisen (66).

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit ist besonders die physiologische Hautflora in der Zeit rund um das Pubertätsalter interessant. Eine Verschiebung der bakteriellen Hautflora im Prozess der sexuellen Entwicklung lässt einen Einfluss auf die Entstehung und auch mögliche Therapie von Hautkrankheiten, wie auch die AD, vermuten. Oh et al. konnten in ihrer Studie einen signifikanten Unterschied des Mikrobioms der Haut und des Nasenvorhofs zwischen Kindern (Tanner Stadium 1) und Erwachsenen (Tanner Stadium 5) aufzeigen. Die Ergebnisse deuten auf eine Verschiebung der mikrobiellen Hautflora um die Zeit der Pubertät hin. Die Verwendung der Tanner Stadien als Maß für die geschlechtliche Entwicklung scheint sehr viel sinnvoller innerhalb dieser Untersuchung als eine rein nach tatsächlichem Lebensalter vorgenommene Auswertung, da aufgrund großer interindividueller Unterschiede nicht unmittelbar vom Alter auf den Stand der sexuellen Entwicklung geschlossen werden kann. Probanden aus frühen Tanner Stadien (1-3) wiesen vorrangig eine Besiedlung der Nase gemischt aus *Gamma-* und *Beta-proteobacteria*, *Streptococcaceae* und *Firmicutes* auf. Bei Probanden aus fortgeschrittenen Tanner Stadien (4 und 5) überwogen deutlich *Corynebacteriaceae* sowie *Propionibacteriaceae*. Auch die kutane Besiedlung (untersucht an Ellenbeuge, Kniebeuge und volarem Unterarm) verhielt sich konkordant zu den nasalen Ergebnissen. Bei der genaueren Speziesbestimmung von *Staphylococcus* konnte eine signifikante Mehrheit von *Staphylococcus aureus* in der Nase der Probanden aus den Tanner Stadien 1-3 im Vergleich zu der älteren Gruppe mit Tanner Stadium 4-5 nachgewiesen werden. (67)

Die Tatsache, dass bei den Probanden mit Tanner Stadium 4-5 in erster Linie lipophile Bakterien wie *Corynebacterium* und *Propionibacterium* die Hautflora bilden, wird auf die gesteigerte Talgdrüsenaktivität zurückgeführt, die während der Pubertät durch die Sexualhormone induziert wird. Eine erhöhte epidermale Talgkonzentration begünstigt die Besiedlung mit den genannten lipophilen Bakterien. Der Abbau der epidermalen Lipide durch die Lipasen von *Corynebacterium* und *Propionibacterium* bewirkt zudem eine Verminderung des Haut-pH, wodurch wiederum das Wachstum anderer Bakterien,

wie Staphylokokken oder Streptokokken, vermindert ist. Dies führt zu einem zusätzlichen Selektionsvorteil der dominierenden lipophilen Bakterien.

Sicherlich existieren noch weitere sexualhormonbedingte Veränderungen, die den Shift der kindlichen zur adulten mikrobiellen Hautflora beeinflussen. Dieses Thema wurde bisher kaum in der Literatur analysiert und bedarf noch viel Forschung, um die zeitliche Variabilität des Mikrobioms der Haut hinreichend erklären zu können.

### ***1.10 Ziel der Arbeit und Fragestellung***

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, den Zusammenhang zwischen einer Kolonisation mit dem Bakterium *Staphylococcus aureus* bei Patienten mit atopischer Dermatitis innerhalb einer großen Kohorte mit den angegebenen Prävalenzangaben bereits vorhandener Literatur zu vergleichen.

Ist der in vitro nachgewiesene „mechanistic link“ zwischen einer *S.a.* Besiedelung der Haut und als Folge davon der Ausbruch der AD, beschrieben von Nakamura et al., in einer Kohortenstudie sichtbar?

Diese Studie soll zum einen Ärzte sensibilisieren, die kutane *S.a.* Besiedelung nicht nur als sekundäre Infektion und damit rein als sekundären, verschlechternden Einflussfaktor des Krankheitsverlaufs der AD zu interpretieren, sondern vielmehr als einen der primären Kausalitätsfaktoren zu erkennen. Zum anderen soll der Benefit einer antiseptischen Therapie im Rahmen der Behandlung der AD bei Kindern evaluiert werden.

## 2 Methoden

### 2.1 Studiendesign/Ziele der Studie

Die vorliegende Arbeit befasste sich mit der retrospektiven, statistischen Auswertung von 595 Abstrichergebnissen bezüglich der kutanen Kolonisation mit dem Bakterium *Staphylococcus aureus* bei Kindern mit Atopischer Dermatitis.

### 2.2 Patientenkollektiv

Für das Patientenkollektiv wurden insgesamt 595 Kinder der Alpenklinik Santa Maria in Oberjoch herangezogen. Das erste Patientenkollektiv umfasste 437 Kinder. Anschließend wurde das Patientenkollektiv um zusätzlich 161 Patienten erweitert. Die Kinder waren zwischen 5 Monate und 23 Jahre alt. Bei allen Patienten war die Diagnose Atopische Dermatitis bereits gestellt oder die vorher gestellte Verdachtsdiagnose AD wurde im Rahmen Aufenthalts in der Alpenklinik Santa Maria bestätigt.

Die Kinder wurden zur Auswertung in fünf Altersgruppen aufgeteilt. (siehe Tabelle 2)

**Tabelle 2: Demografische Daten des Patientenkollektivs**

Altersgruppen	Alter	Anzahl der Patienten
Altersgruppe 1	0-1 Jahr	84
Altersgruppe 2	2-5 Jahre	258
Altersgruppe 3	6-10 Jahre	171
Altersgruppe 4	11-15 Jahre	67
Altersgruppe 5	>15 Jahre	18

Die Patienten waren zu einem vier- bis sechswöchigem Aufenthalt in der Klinik. Im Rahmen der Aufnahme, Zwischenuntersuchung oder Abreiseuntersuchung wurden die Befunde erhoben.

## 2.3 Untersuchungsmethoden

### 2.3.1 Hautabstriche

Die Hautabstriche wurden bei jedem Patienten in der Nase und zusätzlich an dem/n stärksten betroffenen Hautareale/en abgenommen und auf Besiedlung mit *Staphylococcus aureus* getestet. Die Befundung der Abstriche wurde im Medizinisch-Diagnostischen Labor Kempten vorgenommen. Es folgte eine kategoriale Auswertung des Abstrichbefundes in zwei Gruppen: positiver oder negativer *S.a.* Befund für die Kategorien „Befund Nase“ und „Befund Haut“. Wurden bei einem Patienten mehrere Abstriche an verschiedenen Hautarealen abgenommen, folgt die Einteilung „positiv“ in der Variable „Befund Haut“, sofern der Patient/die Patienten an mindestens einem Hautareal einen positiven *S.a.* Befund hatte.

Anschließend wurden die Kinder gemäß ihres Abstrich-Ergebnisses in vier Gruppen eingeteilt. (s. Tab. 3)

**Tabelle 3: Gruppeneinteilung der Kinder anhand der Abstrichergebnisse in vier Gruppen**

Gruppe A:	Abstrich Nase negativ und Abstrich Haut negativ
Gruppe B:	Abstrich Nase positiv (Abstrich Haut negativ)
Gruppe C:	Abstrich Haut positiv (Abstrich Nase negativ)
Gruppe D:	Abstrich Nase positiv und Abstrich Haut positiv

Da für die Interpretation und Bedeutung der Fragestellung dieser Arbeit vor allem die kutane Kolonisation mit *S.a.* maßgeblich ist, wurden diese vier Gruppen nochmals in zwei übergeordnete Gruppen eingeteilt und innerhalb dieser ausgewertet:

Gruppe 1 = Hautabstrich negativ :                      Gruppe A und Gruppe B

Gruppe 2 = Hautabstrich positiv:                      Gruppe C und Gruppe D

### 2.3.2 SCORAD (Severity Scoring Of Atopic Dermatitis)

Der SCORAD ist ein von der European Task Force on Atopic Dermatitis entwickeltes, gut validiertes klinisches Messinstrument zur Schweregraderfassung der AD (68). Er setzt sich aus objektiven (Ausmaß und Intensität der Hautläsionen) und subjektiven (Juckreiz und Schlafstörungen) Kriterien zusammen. Die einzelnen Bereiche A: Ausmaß, B: Intensität und C: Subjektive Symptome werden mit Hilfe einer Formel, welche diese Subparameter unterschiedlich gewichtet, als Gesamtscore berechnet (Abb. 20).

## SCORAD

### Europäische Experten-Gruppe für Atopische Dermatitis

<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Patient: Name/Vorname	Geburtsdatum	Besuchsdatum
<input type="text"/>		
Eingesetztes topisches Steroid	<input type="text"/>	<input type="text"/>
<input type="text"/>		
Wirkstoff (Handelsname, Konzentration)	Menge/Monat	Anzahl der Erytheme/Monat

Die Zahlen in Klammern gelten für Kinder unter zwei Jahren.

**A: Ausmaß**

Bitte geben Sie die Summe der betroffenen Hautareale an.

**B: Intensität**

**Bemessungswerte**

Angaben zur Intensität (üblicherweise typische Stellen)

Kriterien	Intensität	0 = keine	1 = leicht	2 = mäßig	3 = stark
Erytheme	<input style="width: 30px;" type="text"/>	Exkoriation	<input style="width: 30px;" type="text"/>		
Ödem/Papelbildung	<input style="width: 30px;" type="text"/>	Lichenifikation	<input style="width: 30px;" type="text"/>		
Nässen/Krustenbildung	<input style="width: 30px;" type="text"/>	Trockenheit	<input style="width: 30px;" type="text"/>		
		Die Hauttrockenheit wird an nicht betroffenen Stellen bewertet.			

**C: Subjektive Symptome**

Pruritus und Schlaflosigkeit

**SCORAD A/5+7B/2+C**

**Visuelle Analog-Skala** (Durchschnitt für die letzten drei Tage oder Nächte)

0  10

Pruritus (0-10)

0  10

Schlaflosigkeit (0-10)

Behandlung

Anmerkungen

Abbildung 20: SCORAD (Severity Scoring Of Atopic Dermatitis)

Maximal können beim SCORAD 103 Punkte erreicht werden. 1-25 Punkte beschreiben eine leichte Dermatitis, 26-50 Punkte eine mittelschwere Dermatitis, bei  $> 50$  Punkten spricht man von einer schweren Dermatitis. Besonders zur Verlaufsbeobachtung unter Therapie bietet sich die Erfassung des SCORAD an, weshalb er auch in unserer Studie Anwendung fand.

## ***2.4 Statistische Methoden***

Zur Erhebung der Daten wurde Microsoft Excel verwendet. Für die Statistische Auswertung der Daten wurde SPSS-Statistics, Version 22 verwendet. Die Analyse möglicher Einflussfaktoren wurde anhand von Häufigkeitstabellen und Chi-Quadrat-Test für qualitative Merkmale vorgenommen. Die Analyse quantitativer Merkmale wurde mit dem Kruskal-Wallis-Test auf statistische Signifikanz untersucht. Der p-Wert für statistische Signifikanz betrug 0,05.

Die statistischen Analysen in Punkt 3.2.4.1 wurden in der freien Programmiersprache für statistisches Rechnen „R“, Version 3.2.2, durchgeführt. Hierbei wurde das R-Zusatzpaket „strucchange“ (Version 1.5-1) zur Anwendung der Methode von Bai & Perron (1998) verwendet und das R-Zusatzpaket „coin“ (Version 1.1-2) zum Testen mit Hilfe von „Generalized Maximally Selected Statistics“.

### 3 Ergebnisse

#### 3.1 Ergebnisse des ersten Patientenkollektivs

##### 3.1.1 Gesamtprävalenz der *S. aureus* Kolonisation

Das erste Patientenkollektiv umfasste 437 Kinder im Alter von 8 Monate- 20 Jahre (Mittelwert 5,37 Jahre).

Bei insgesamt 143 Kindern wurde eine kutane *S.a.* Kolonisation nachgewiesen, was einem Anteil von 32,7 % entspricht. (siehe Tabelle 4)

Unter der Bezeichnung “positiver Abstrich Haut” wurden diejenigen Kinder erfasst, die eine Kolonisation der Haut aufwiesen, sowie Kinder, die eine Kolonisation der Haut und zusätzlich des Nasenvorhofs aufwiesen.

Tabelle 4: Gesamtprävalenz *S.aureus* Kolonisation (erstes Kollektiv)

	Häufigkeit	Prozent
Negativer Abstrich Haut	294	67,3
Positiver Abstrich Haut	<b><u>143</u></b>	<b><u>32,7</u></b>
Gesamtsumme	437	100,0

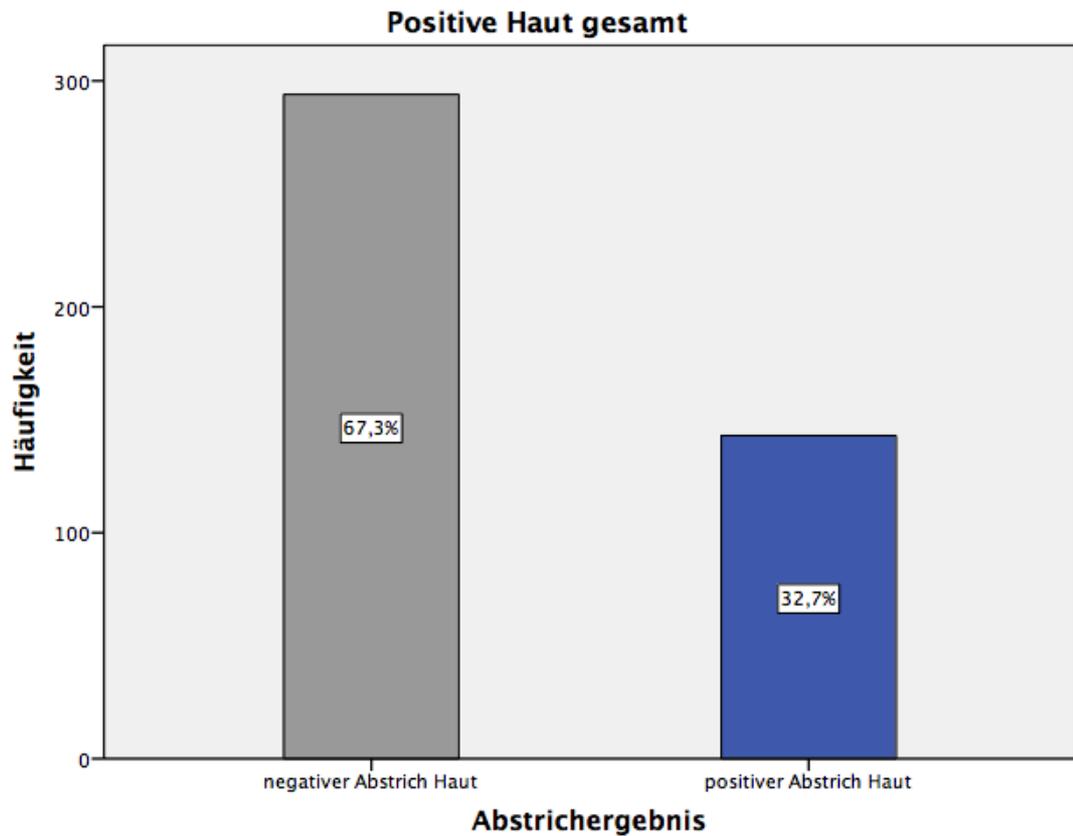
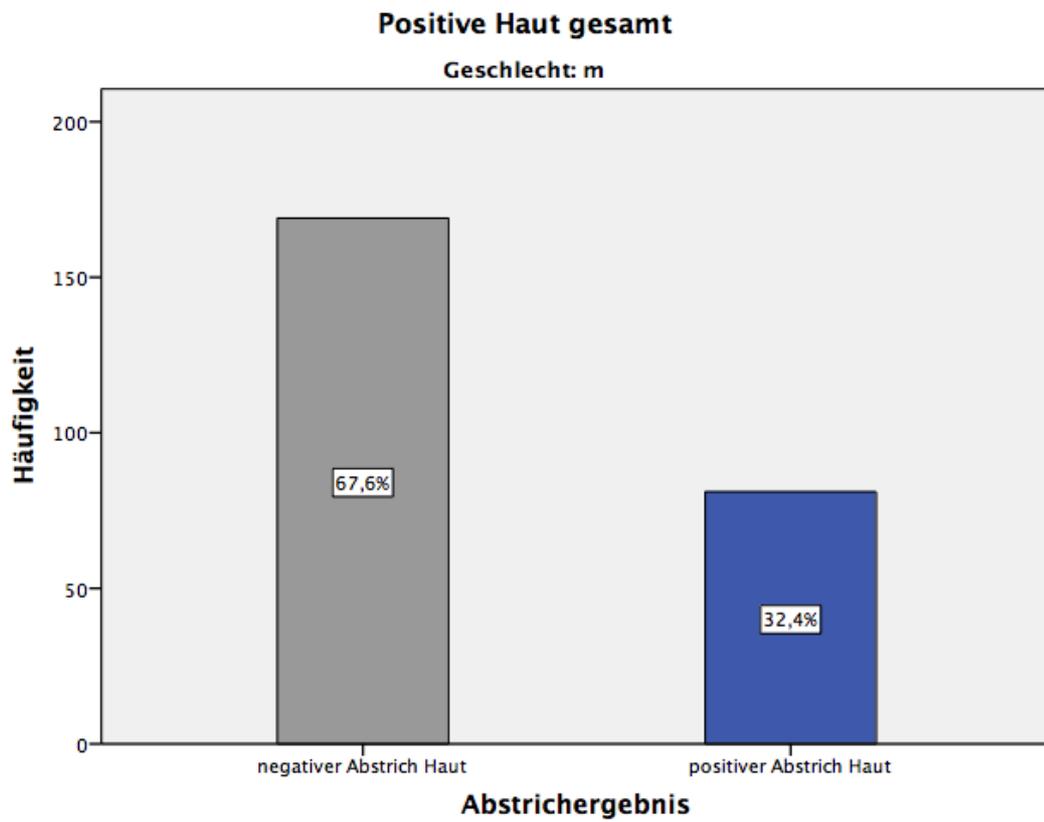
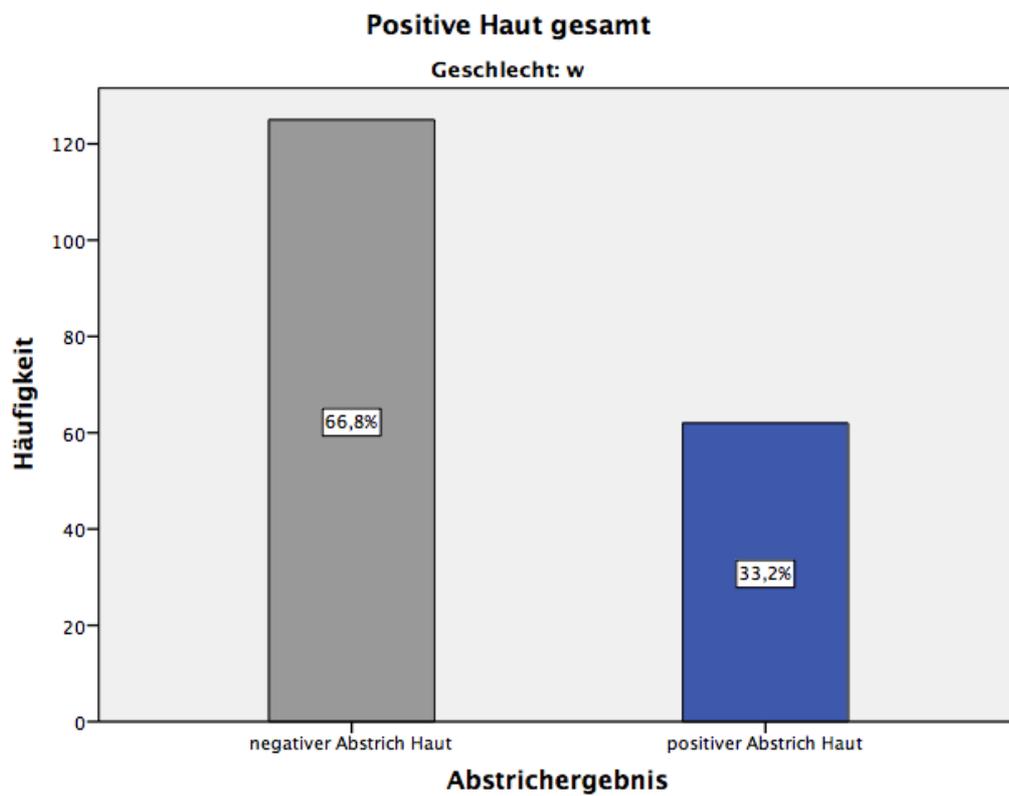


Abbildung 21: Gesamtprävalenz *S.aureus* (erstes Kollektiv)

### 3.1.2 Prävalenz *S. aureus* Kolonisation in den Geschlechtergruppen

Insgesamt zeigten 32,4% der Kinder männlichen Geschlechts (n gesamt = 250) eine *S.a.* Kolonisation. (s.Abb. 22)

Bei den Mädchen (n gesamt = 187) zeigten 33,2% eine *S.a.* Kolonisation. (s. Abb. 23)

Abbildung 22: *S. aureus* Prävalenz, männliches Geschlecht (erstes Kollektiv)Abbildung 23: *S. aureus* Prävalenz, weibliches Geschlecht (erstes Kollektiv)

### 3.1.3 Prävalenz der *S. aureus* Kolonisation in den Altersgruppen

Die Patienten wurden in fünf Altersgruppen eingeteilt und die *S.a.* Kolonisation innerhalb dieser Gruppen untersucht.

Gruppe 1: bis 1 Jahr

Gruppe 2: 2-5 Jahre

Gruppe 3: 6-10 Jahre

Gruppe 4: 11-15 Jahre

Gruppe 5: > 15 Jahre

Innerhalb dieser fünf Gruppen ergab sich eine Prävalenz der *S.a.* Kolonisation zwischen 27,3% und 57,4 %. (s. Tabelle 5)

**Tabelle 5: *S. aureus* Kolonisation innerhalb der Altersgruppen (erstes Kollektiv)**

			Positive Haut gesamt		Gesamt
			negativer Abstrich Haut	positiver Abstrich Haut	
Altersgruppen	0-1 Jahr	Anzahl	44	20	64
		Prozent	68,8%	<b>31,3%</b>	100,0%
	2-5 Jahre	Anzahl	131	57	188
		Prozent	69,7%	<b>30,3%</b>	100,0%
	6-10 Jahre	Anzahl	91	36	127
		Prozent	71,7%	<b>28,3%</b>	100,0%
	11-15 Jahre	Anzahl	20	27	47
		Prozent	42,6%	<b>57,4%</b>	100,0%
	>15 Jahre	Anzahl	8	3	11
		Prozent	72,7%	<b>27,3%</b>	100,0%
Gesamt		Anzahl	294	143	437
		Prozent	67,3%	32,7%	100,0%

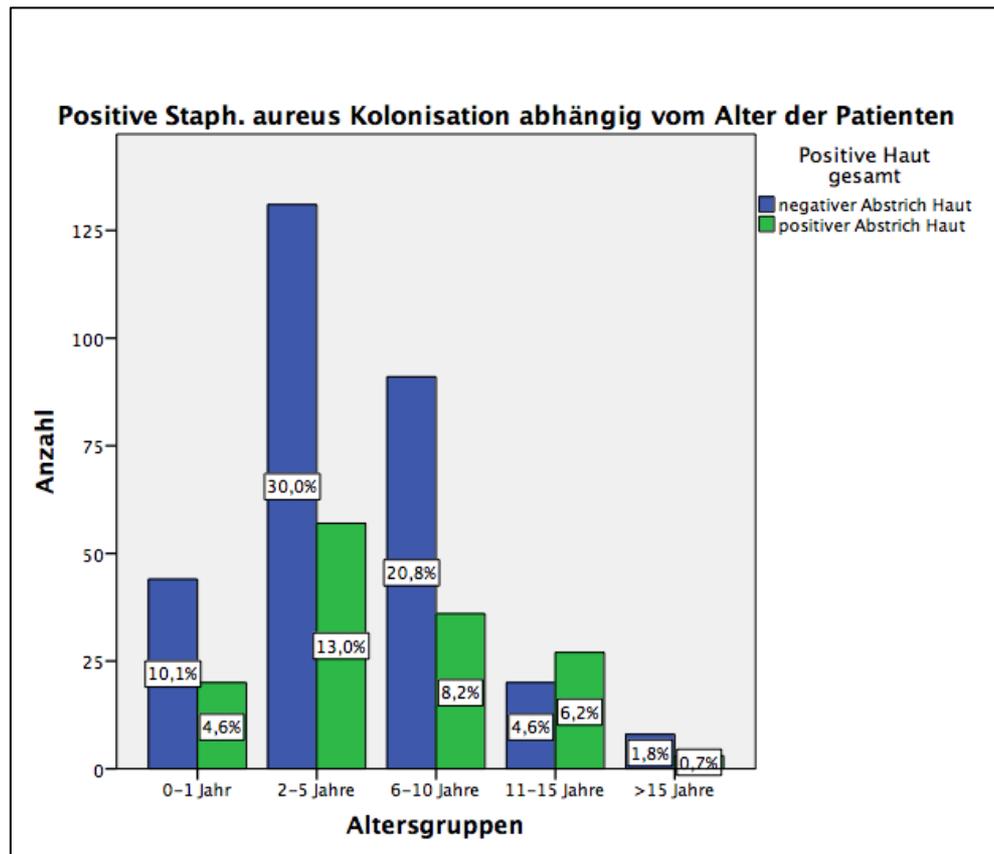


Abbildung 24: *S. aureus* Prävalenz in den Altersgruppen (erstes Kollektiv)

### 3.1.4 Statistische Auswertungen innerhalb des ersten Kollektivs

#### Nullhypothese 1:

Es besteht kein Zusammenhang zwischen Geschlecht des Patienten und *S.a.* Kolonisation.

$$H_0: \mu_m = \mu_w$$

$$H_1: \mu_m \neq \mu_w$$

Wie bereits anhand der Häufigkeitsanalyse vermutet, konnte unter Verwendung des Exakten Tests nach Fisher kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen Geschlecht des Patienten und Abstrichergebnis festgestellt werden ( $p = 0,918$ ).

**Nullhypothese 2:**

Es besteht kein Zusammenhang zwischen dem Alter des Patienten (Altersgruppen 1-5) und der *S.a.* Kolonisation.

$$H_0: \mu_1 = \mu_2 = \mu_3 = \mu_4 = \mu_5$$

$$H_1: \mu_1 \neq \mu_2 \neq \mu_3 \neq \mu_4 \neq \mu_5$$

**Untersuchung auf normalverteilte Beobachtungen in den Gruppen**

Zuerst wurde anhand eines Boxplots überprüft, ob bei der Variable Alter (in Jahren) eine Normalverteilung in den zwei Gruppen der *S.a.*-positiv-Getesteten und der *S.a.*-negativ-Getesteten vorliegt. (siehe Abb. 25)

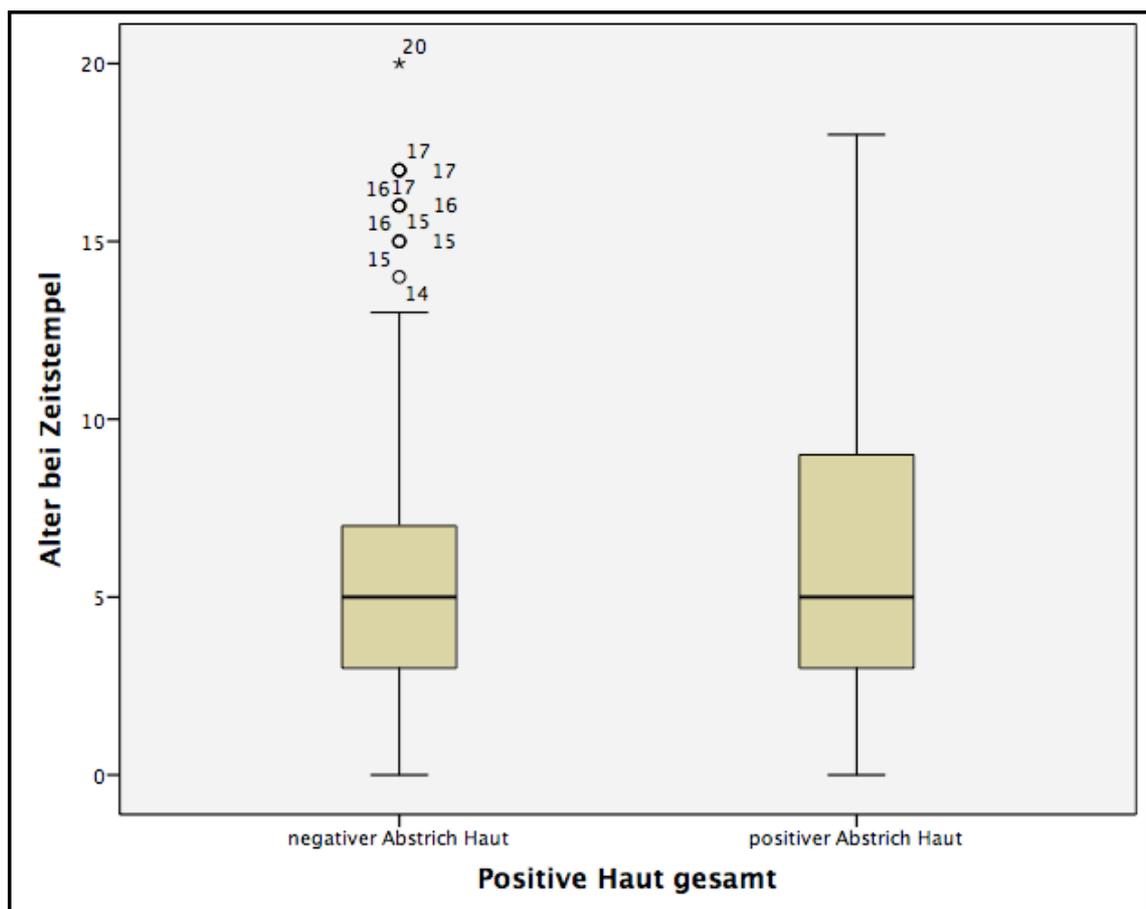


Abbildung 25: Altersverteilung der Patienten in Jahren

Anhand dieses Boxplots kann bei der Variable Alter nicht von einer Normalverteilung ausgegangen werden.

Deshalb wurde zur Testung der Nullhypothese 2 ein Kruskal-Wallis-Test anstatt eines t-Tests durchgeführt.

Es konnte kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen dem Alter des Patienten und dem Abstrichergebnis festgestellt werden ( $p = 0,195$ ).

Die in der Altersgruppe 4 scheinbar erhöhte *S.a.* Kolonisation (s. Tabelle 5) konnte mittels Kruskal-Wallis-Test statistisch nicht nachgewiesen werden.

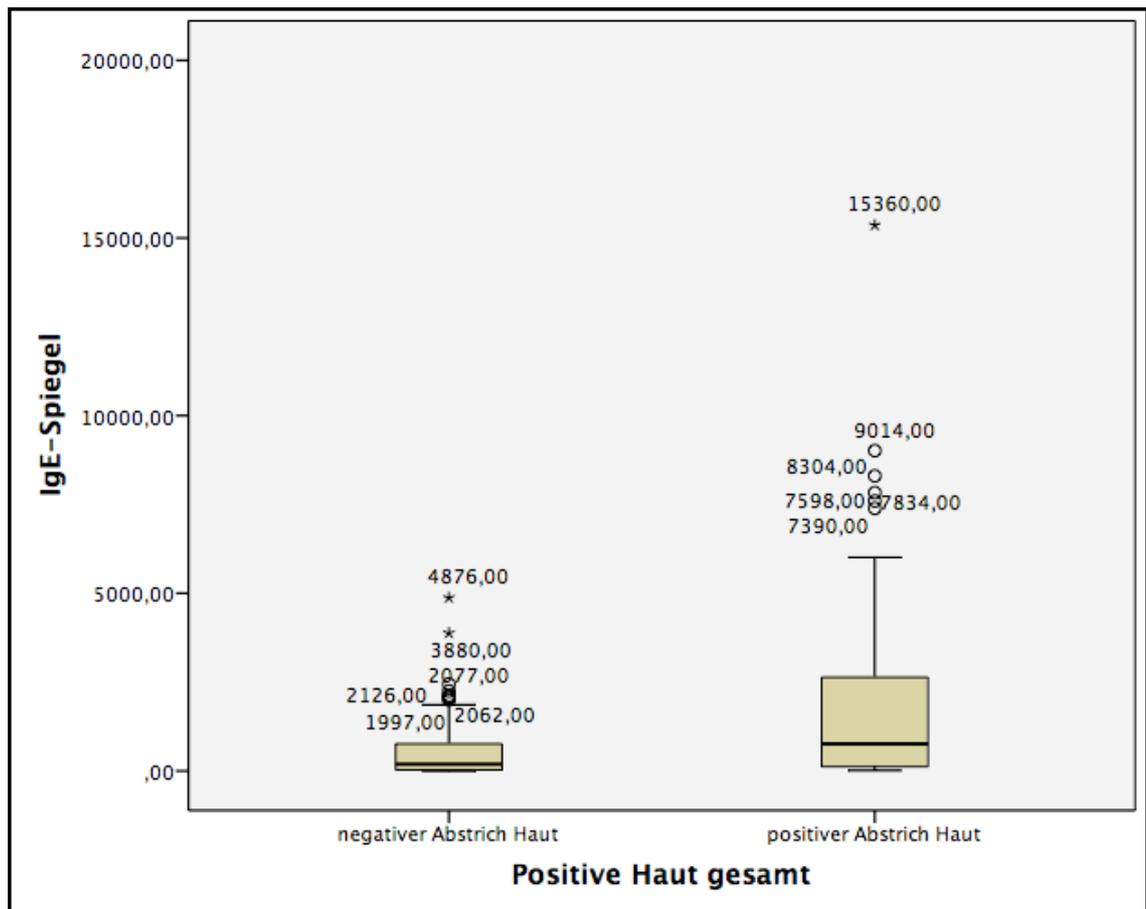
### **Nullhypothese 3:**

Es besteht kein Zusammenhang zwischen dem IgE-Serumspiegel der Patienten mit *S.a.* Kolonisation (+) und ohne *S.a.* Kolonisation (-).

$$H_0 : \text{IgE}_{(+)} = \text{IgE}_{(-)}$$

$$H_1 : \text{IgE}_{(+)} > \text{IgE}_{(-)}$$

Da auch die IgE-Serumspiegel-Werte keiner Normalverteilung unterliegen (s. Abb. 26), wurde die statistische Analyse mittels Kruskal-Wallis-Test durchgeführt.



**Abbildung 26: IgE-Werte der Patienten**

Die Nullhypothese kann abgelehnt werden, da  $p = 0,000095 < 0,05$ . Das heißt die IgE-Serumspiegel unterscheiden sich signifikant zwischen Kindern mit und ohne *S.a.* Kolonisation.

Für die Gruppe der *S.a.* Besiedelten ergab sich ein Median von 760,5, während der Median für die Gruppe ohne *S.a.* Kolonisation bei 191,0 lag.

#### **Nullhypothese 4:**

Es besteht kein Zusammenhang zwischen den SCORAD-Werten und der *S.a.* Kolonisation.

$$H_0: \text{SCORAD}_{(+)} = \text{SCORAD}_{(-)}$$

$$H_1: \text{SCORAD}_{(+)} > \text{SCORAD}_{(-)}$$

**Anreise:**

Der Median der SCORAD-Werte bei Anreise betrug in der Gruppe mit *S.a.* Kolonisation (n = 134) 53,65.

Der Median der SCORAD-Werte bei Anreise betrug in der Gruppe ohne Nachweis einer *S.a.* Kolonisation (n = 256) 38 (s. Abb. 27).

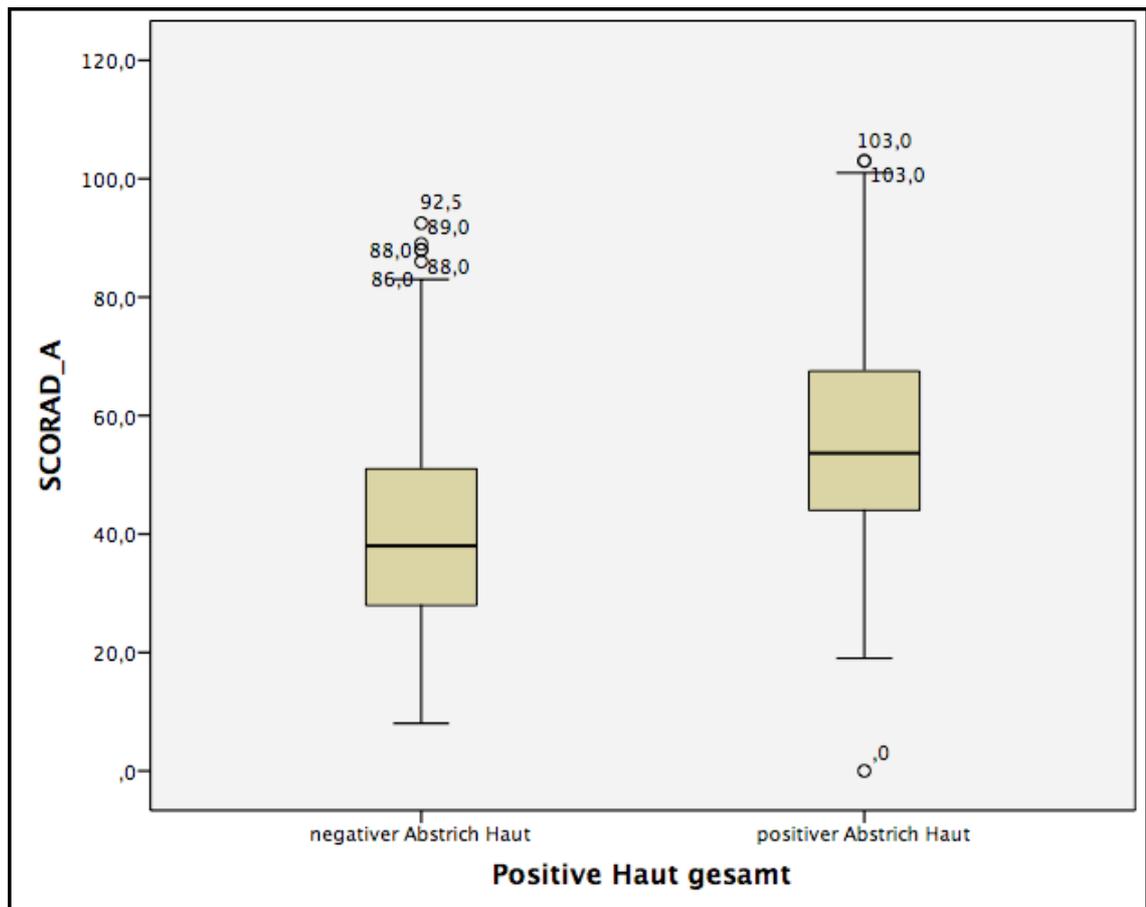


Abbildung 27: SCORAD-Werte der Patienten bei Anreise

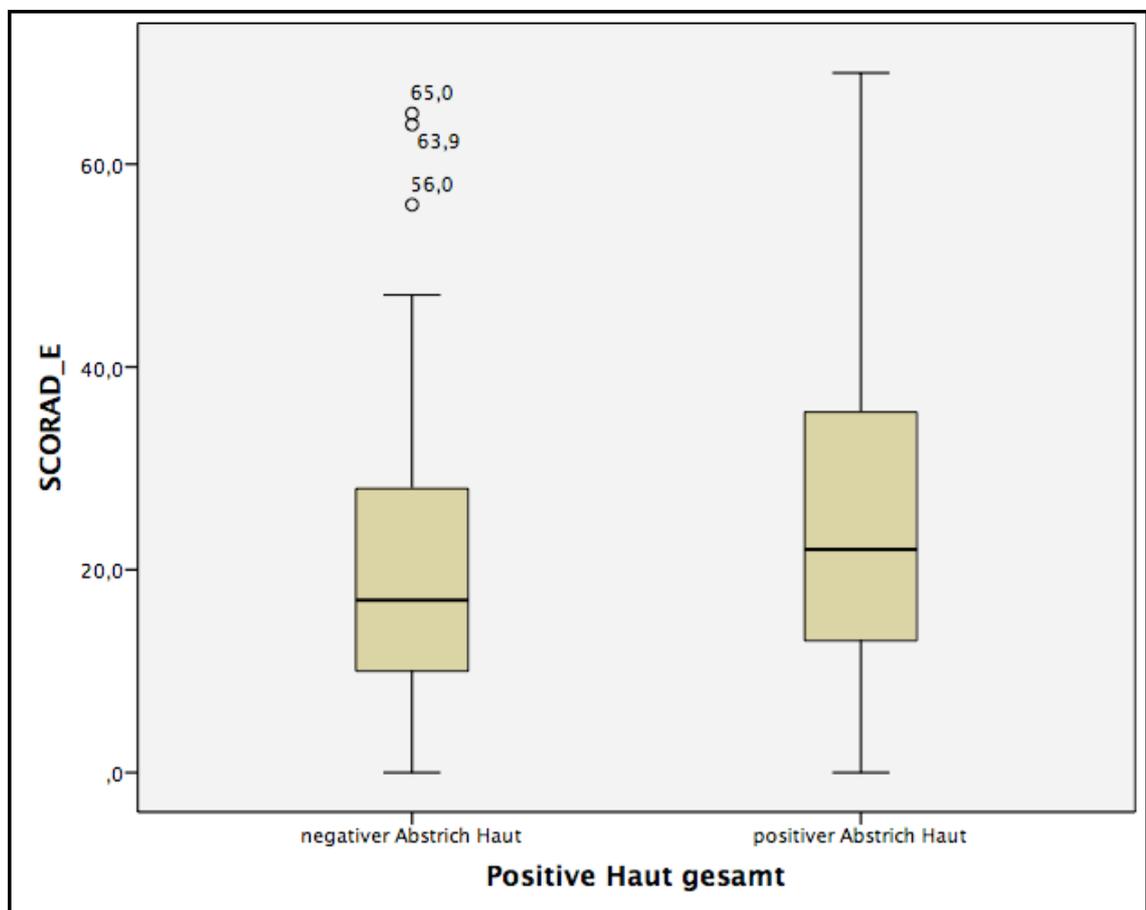
Die Nullhypothese kann verworfen werden, da ein signifikanter Unterschied bezüglich der SCORAD-Werte bei Anreise zwischen der Gruppe mit *S.a.* Kolonisation und der Gruppe ohne *S.a.* Kolonisation festgestellt werden konnte ( $p = 3,7921E -15 < 0,05$ ).

Die Kinder, bei denen eine *S.a.* Kolonisation im Abstrich nachgewiesen werden konnte, zeigten im Durchschnitt signifikant höhere SCORAD-Werte im Vergleich zu den Kindern, die keine *S.a.* Kolonisation aufwiesen.

**Abreise:**

Der Median der SCORAD-Werte bei Entlassung betrug in der Gruppe mit *S.a.* Kolonisation (n = 132) 22.

Der Median der SCORAD-Werte bei Entlassung betrug in der Gruppe ohne Nachweis einer *S.a.* Kolonisation (n = 243) 17 (siehe Abb. 28).



**Abbildung 28: SCORAD-Werte der Patienten bei Abreise**

Die Nullhypothese konnte auch hier verworfen werden, da ein signifikanter Unterschied bezüglich der SCORAD-Werte bei Entlassung zwischen der Gruppe mit *S.a.* Kolonisa-

tion und der Gruppe ohne *S.a.* Kolonisation festgestellt werden konnte ( $p = 0,003 < 0,05$ ).

Auch bei Entlassung unterschieden sich die SCORAD-Werte der Kinder mit *S.a.* Kolonisation signifikant von den Kindern, bei denen keine *S.a.* Kolonisation nachgewiesen werden konnte.

### **Analyse der SCORAD-Werte bei Anreise und Entlassung innerhalb der Gruppe mit *S. aureus* Kolonisation**

Zur Analyse der SCORAD-Werte der *S.a.*- besiedelten Kinder bei Anreise und Entlassung im Vergleich wurde der Wilcoxon Test für verbundenen Stichproben angewendet. Es ergab sich ein p-Wert von  $4.52 \cdot 10^{-27}$ , sodass sich der SCORAD- Wert zum Zeitpunkt der Anreise statistisch signifikant zum SCORAD-Wert bei Entlassung des Patienten unterscheidet (Signifikanzniveau  $p < 0,05$ ).

## **3.2 Ergebnisse des Gesamtkollektivs**

Da die scheinbar erhöhte Prävalenz der *S.a.* Kolonisation in Altersgruppe 4 unser Interesse weckte, erweiterten wir das Patientenkollektiv, sodass von zusätzlich 158 Kindern im Alter von 5 Monate- 23 Jahre Hautabstriche genommen werden konnten.

Unsere Vermutung war, die Pubertät und die dadurch möglicherweise veränderte Hautflora aufgrund des sich verändernden Hormonstatus könnte eine Rolle für die kutane Kolonisation mit dem Bakterium *Staphylococcus aureus* spielen.

### **3.2.1 Gesamtprävalenz der *S. aureus* Kolonisation**

Im Gesamtkollektiv ( $n = 595$ ) zeigte sich eine *S.a.* Kolonisation von 33,4% (s. Tab.6).

**Tabelle 6: Gesamtprävalenz *S. aureus* Kolonisation (Gesamtkollektiv)**

	Häufigkeit	Prozent
--	------------	---------

Negativer Abstrich Haut	396	66,6
Positiver Abstrich Haut	199	<u>33,4</u>
Gesamt	595	100,0

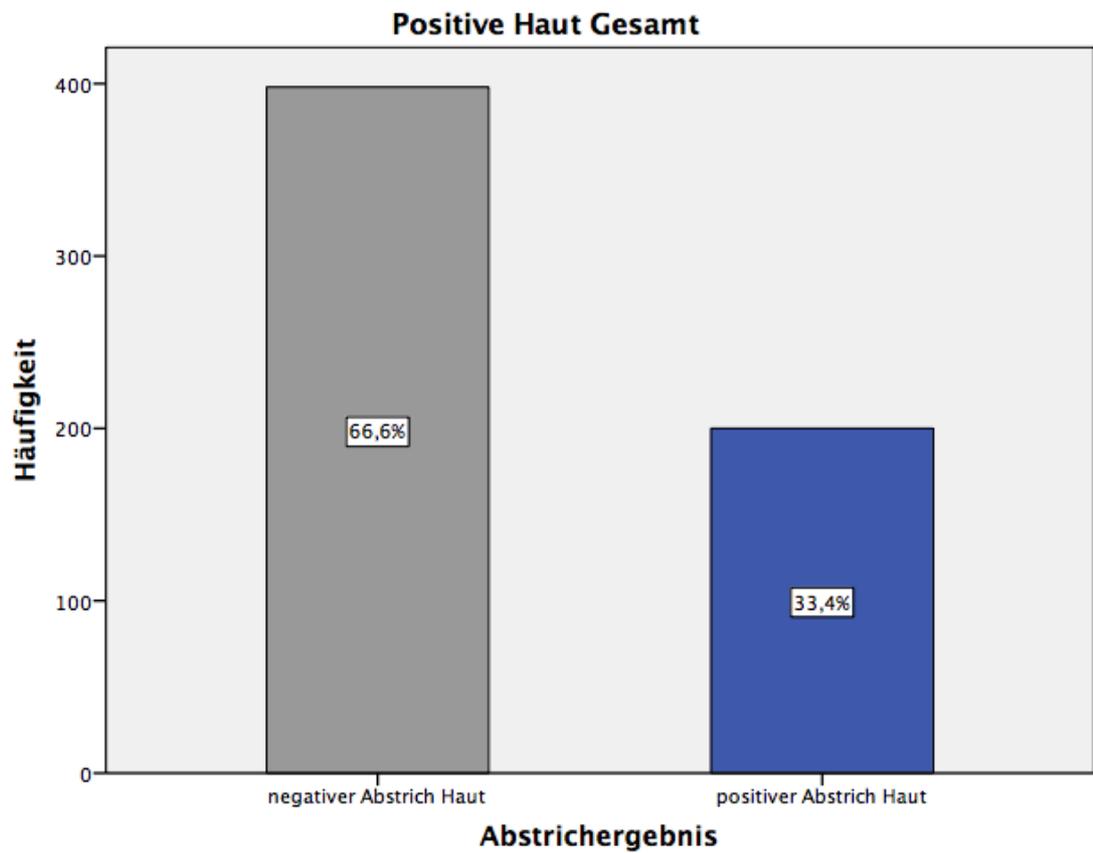


Abbildung 29: Gesamtprävalenz *S. aureus* Kolonisation (Gesamtkollektiv)

### 3.2.2 Prävalenz der *S. aureus* Kolonisation in den Geschlechtergruppen

Im Gesamtkollektiv wiesen von allen männlichen Probanden (n=333) 31,8% eine kutane *S.a.* Kolonisation der Haut auf (s. Abb 30).

Der Anteil bei den weiblichen Probanden (n= 262) mit positivem Befund betrug im Gesamtkollektiv 35,5% (s. Abb. 31).

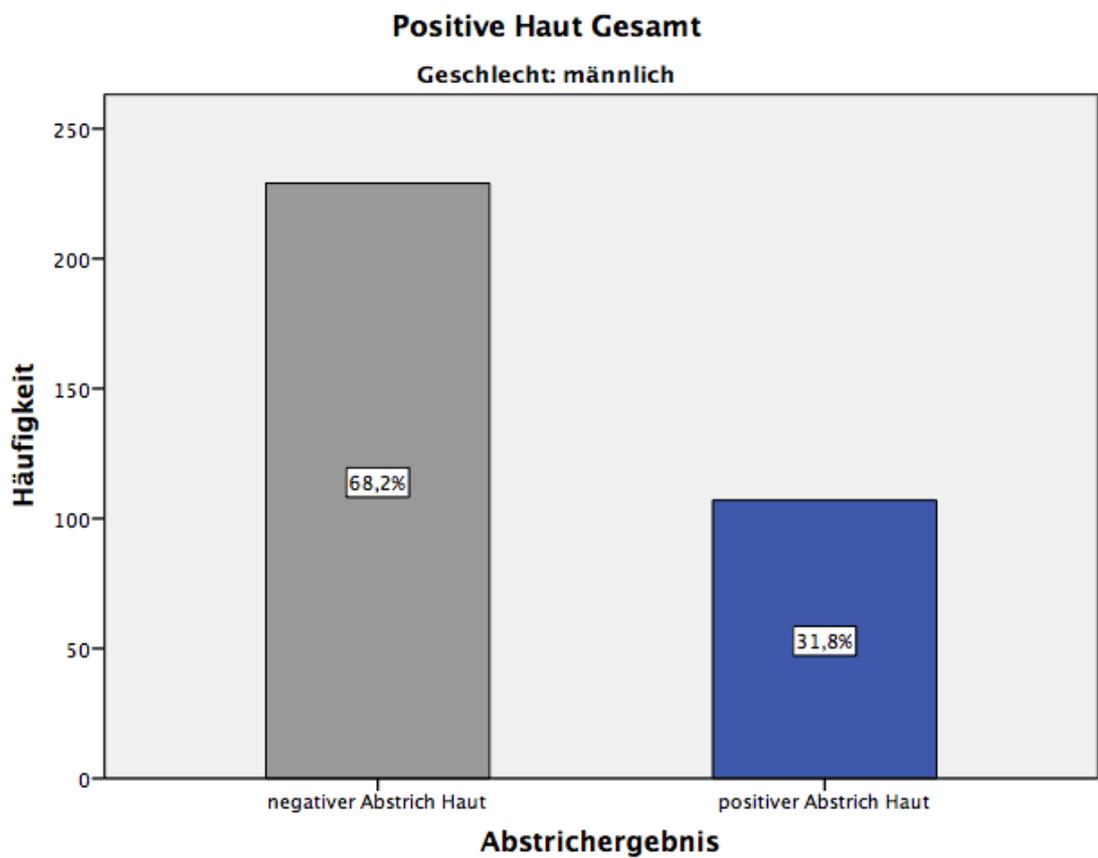


Abbildung 30: *S. aureus* Prävalenz, männliches Geschlecht (Gesamtkollektiv)

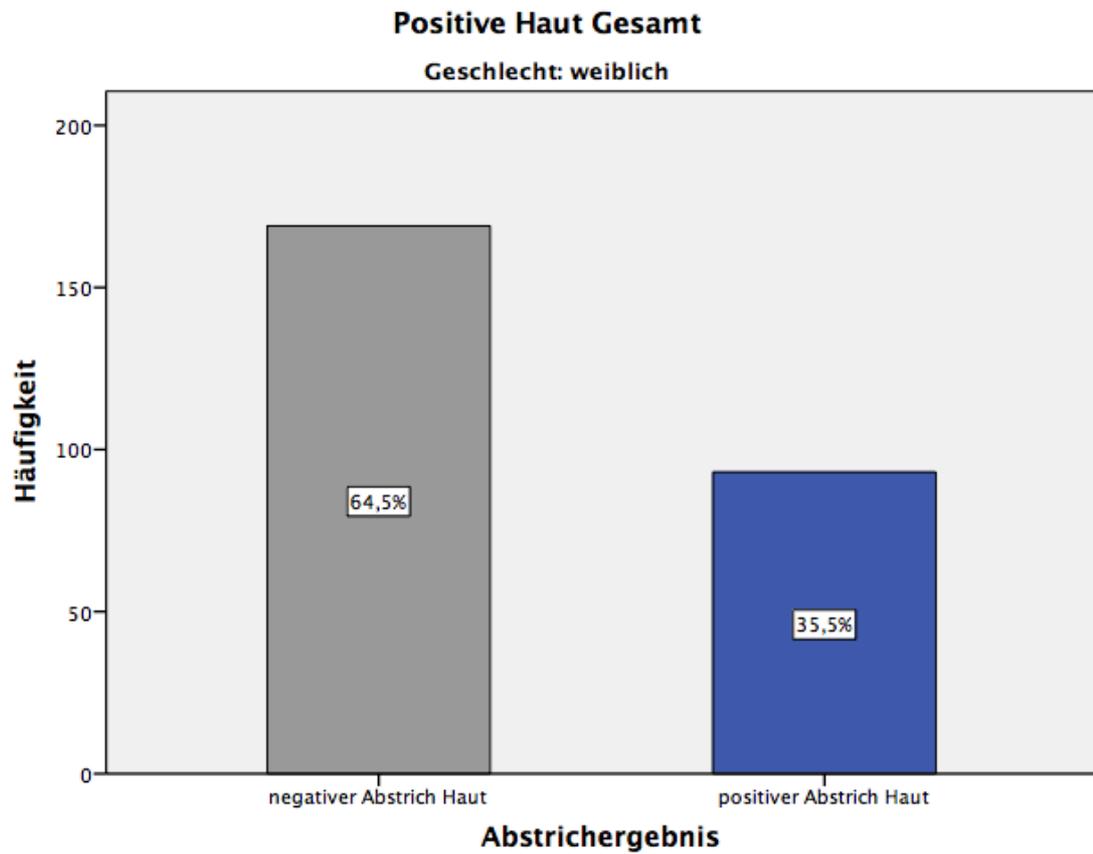


Abbildung 31: *S. aureus* Prävalenz, weibliches Geschlecht (Gesamtkollektiv)

### 3.2.3 Prävalenz der *S. aureus* Kolonisation in den Altersgruppen

Wie innerhalb des ersten Kollektivs die höhere Prävalenz in den beiden Altersgruppen ab 10 Jahren auffiel, so spiegelte sich diese Tendenz auch in der Auswertung des Gesamtkollektivs wider. (s. Tab 7)

Tabelle 7: Prävalenz *S. aureus* Kolonisation innerhalb der Altersgruppen (Gesamtkollektiv)

			Positive Haut Gesamt		Gesamt
			negativer Abstrich Haut	positiver Abstrich Haut	
Altersgruppen	0-1 Jahre	Anzahl	60	24	84
		Prozent	71,4%	<b>28,6%</b>	100,0%
	2-5 Jahre	Anzahl	172	83	255
		Prozent	67,4%	<b>32,6%</b>	100,0%
	6-10 Jahre	Anzahl	122	49	171
		Prozent	71,3%	<b>28,7%</b>	100,0%
	11-15 Jahre	Anzahl	31	36	67
		Prozent	46,3%	<b>53,7%</b>	100,0%
	>15 Jahre	Anzahl	11	7	18
		Prozent	61,1%	<b>38,9%</b>	100,0%
Gesamt		Anzahl	396	199	595
		Prozent	66,6%	<b>33,4%</b>	100,0%

Außerdem wurde eine Auswertung nach Alter in einzelnen Jahren vorgenommen. Die Ergebnisse sind in Tab. 8 sowie in Abb. 32 dargestellt. Auch hier lässt sich der Anstieg ab dem 11. Lebensjahr erkennen. Die Werte ab ca. dem 16. Lebensjahr müssen aufgrund der geringen Fallzahlen vernachlässigt werden.

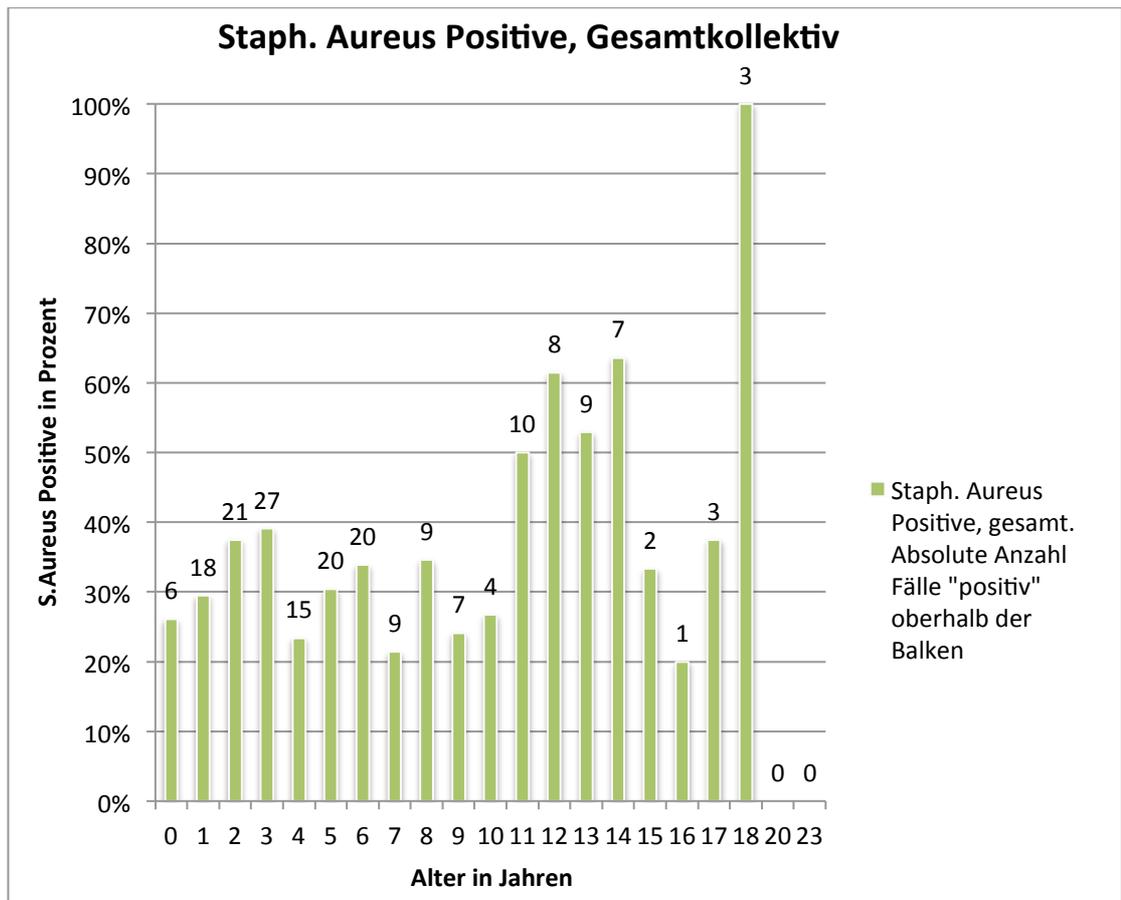


Abbildung 32: *S. aureus* Positive nach Alter in Jahren (Gesamtkollektiv)

Tabelle 8: Prävalenz *S. aureus* Kolonisation nach Alter in Jahren

Alter in Jahren * Positive Haut Gesamt Kreuztabelle					
			Positive Haut Gesamt		Gesamt
			negativer Abstrich Haut	positiver Abstrich Haut	
Alter in Jahren	0	Anzahl	17	6	23
		%	73,9%	26,1%	100,0%
	1	Anzahl	43	18	61
		%	70,5%	29,5%	100,0%
	2	Anzahl	35	21	56
		%	62,5%	37,5%	100,0%
	3	Anzahl	42	27	69
		%	60,9%	39,1%	100,0%
	4	Anzahl	48	15	63
		%	76,2%	23,8%	100,0%

5	Anzahl	47	20	67
	%	70,1%	29,9%	100,0%
6	Anzahl	39	20	59
	%	66,1%	33,9%	100,0%
7	Anzahl	33	9	42
	%	78,6%	21,4%	100,0%
8	Anzahl	17	9	26
	%	65,4%	34,6%	100,0%
9	Anzahl	22	7	29
	%	75,9%	24,1%	100,0%
10	Anzahl	11	4	15
	%	73,3%	26,7%	100,0%
11	Anzahl	10	10	20
	%	50,0%	50,0%	100,0%
12	Anzahl	5	8	13
	%	38,5%	61,5%	100,0%
13	Anzahl	8	9	17
	%	47,1%	52,9%	100,0%
14	Anzahl	4	7	11
	%	36,4%	63,6%	100,0%
15	Anzahl	4	2	6
	%	66,7%	33,3%	100,0%
16	Anzahl	4	1	5
	%	80,0%	20,0%	100,0%
17	Anzahl	5	3	8
	%	62,5%	37,5%	100,0%
18	Anzahl	0	3	3
	%	0,0%	100,0%	100,0%
20	Anzahl	1	0	1
	%	100,0%	0,0%	100,0%
23	Anzahl	1	0	1
	%	100,0%	0,0%	100,0%
Gesamt	Anzahl	396	199	595
	%	66,6%	33,4%	100,0%

### 3.2.4 Statistische Auswertungen innerhalb des Gesamtkollektivs

Da uns der tendenzielle Anstieg der *S.a.* Kolonisation ab 11 Jahren weiter interessierte, formulierten wir folgende Nullhypothese:

#### Nullhypothese 5:

Es besteht kein Unterschied bezüglich der Kolonisation mit *S.a.* zwischen der Altersgruppe < 11 Jahren (Gruppe 1a) und  $\geq 11$  Jahren (Gruppe 2a)

$$H_0: \mu_{1a} = \mu_{2a}$$

$$H_1: \mu_{2a} > \mu_{1a}$$

Es wurde der Chi-Quadrat-Test angewandt, das Signifikanzniveau betrug  $p = 0,05$ .

Die Nullhypothese konnte verworfen werden, da  $p = 0,000298$  und somit ein statistisch signifikanter Unterschied innerhalb der zwei Gruppen bezüglich der *S.a.* Kolonisation gezeigt werden konnte (vgl. Abb. 33,34).

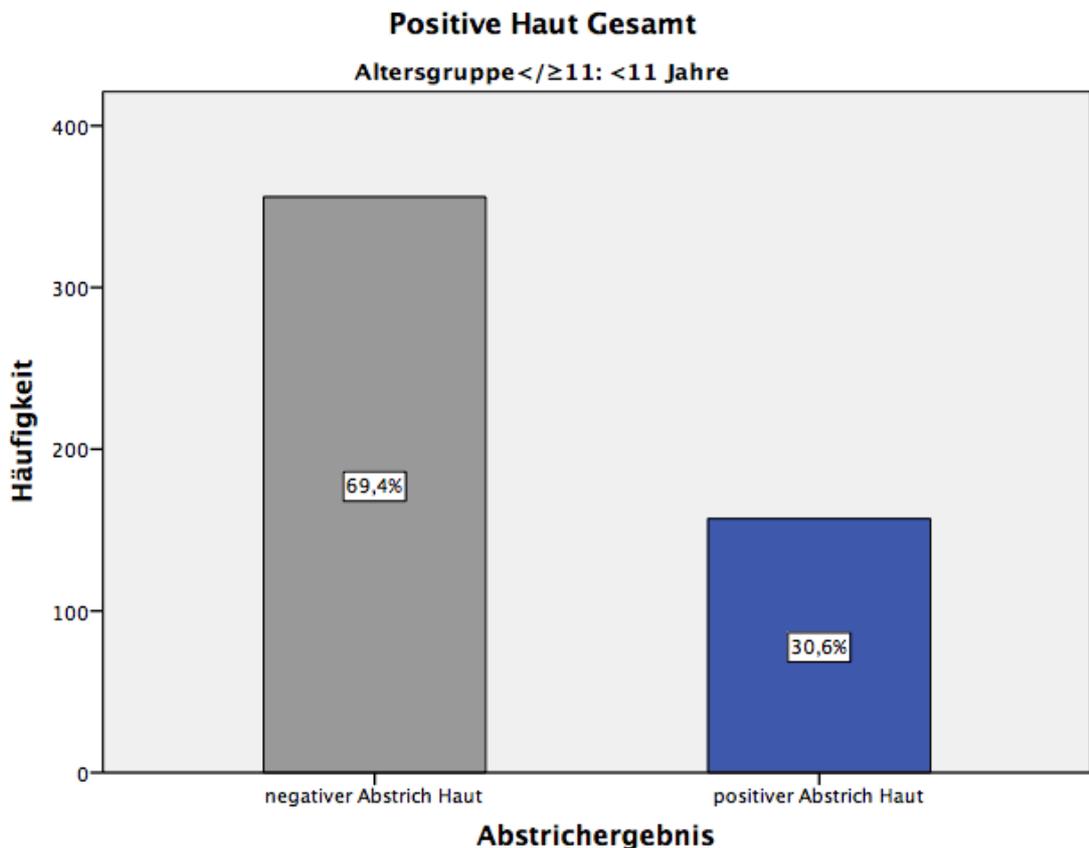


Abbildung 33: *S. aureus* Kolonisation Gruppe 1a: <11 Jahre

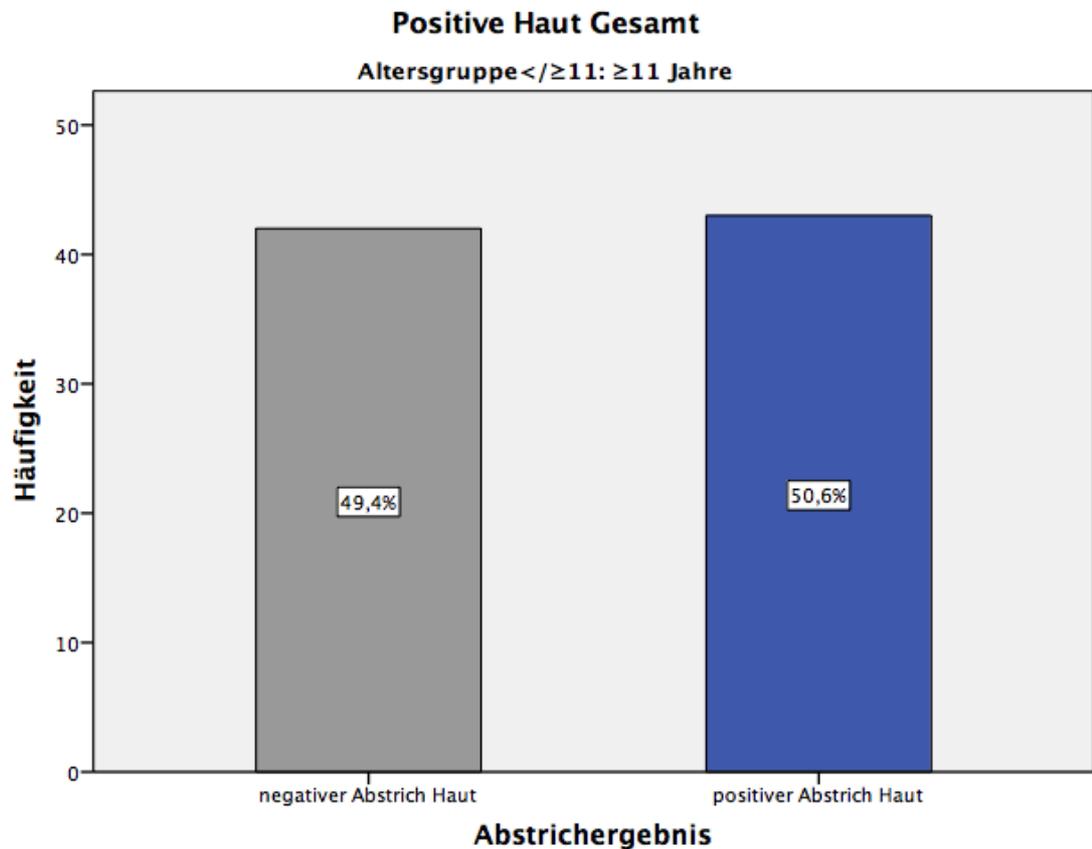


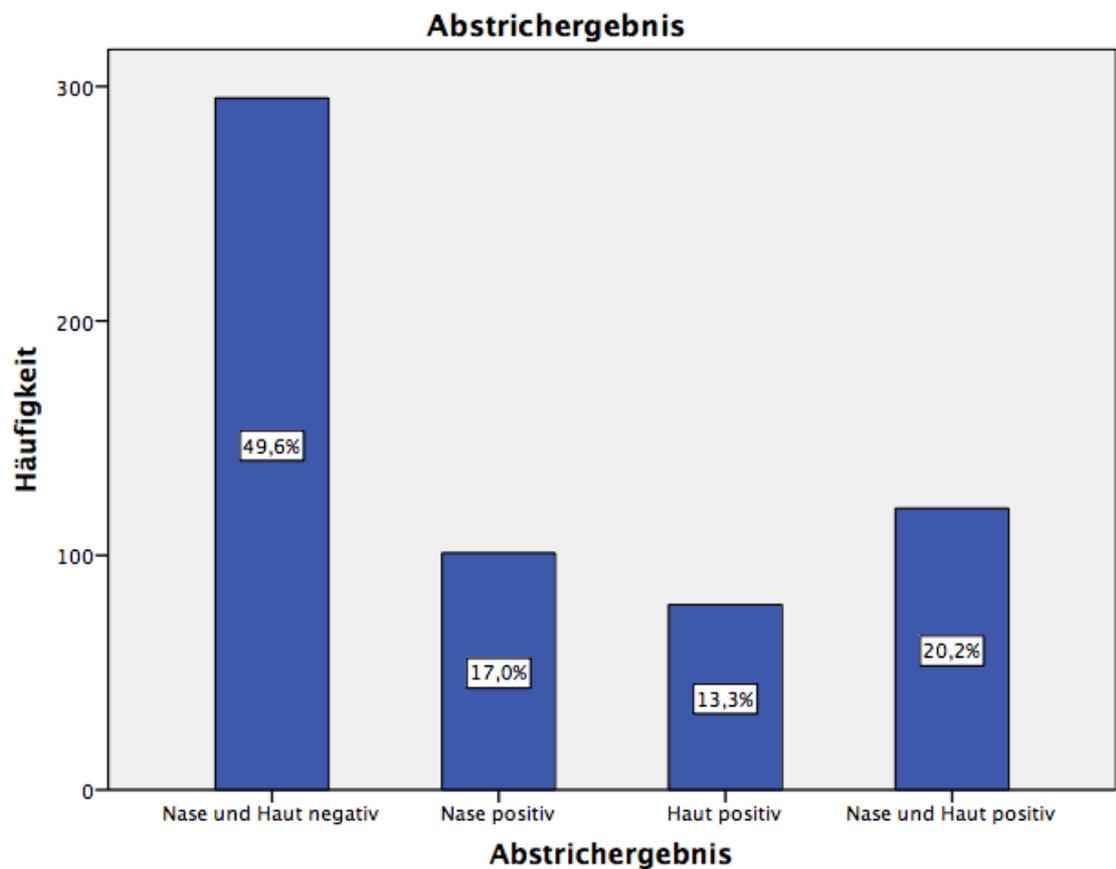
Abbildung 34: *S. aureus* Kolonisation Gruppe 2a: ≥11 Jahre

Die Altersgrenze von 11 Jahren wurde von uns aufgrund der Statistiken in Abschnitt 3.2.3 geschätzt und in der Nullhypothese 5 getestet.

### 3.2.5 Nasale Kolonisation des Gesamtkollektivs

Primär wurde in dieser Arbeit die kutane Kolonisation der Patienten mit *S.aureus* betrachtet. Nachfolgend soll der Vollständigkeit halber abschließend die nasale Kolonisation der 595 Probanden dargestellt werden.

Ein positiver nasaler Abstrich umfasst das Abstrichergebnis „Nase positiv“ sowie „Nase und Haut positiv“. Bei insgesamt 221 Kindern (37,2%) konnte eine Besiedlung mit *S. aureus* im Nasenvorhof nachgewiesen werden (s. Abb. 36). Ein wesentlicher Unterschied bezüglich des Geschlechts ergab sich hier nicht (Männliches Geschlecht 35,7%, weibliches Geschlecht 39%).



**Abbildung 35: Nasale *S. aureus* Kolonisation:**

Eine nasale Kolonisation ergab sich bei insgesamt 37,2% der Patienten ("Nase positiv" plus "Nase und Haut positiv")

Aufgeteilt in die fünf erläuterten Altersgruppen ergab sich auch hier eine auffallend hohe Prävalenz in Gruppe 4 (59,7%). Eine Übersicht innerhalb der Altersgruppen bietet nachfolgende Tabelle.

**Tabelle 9: Prävalenz nasale *S. aureus* Kolonisation innerhalb der Altersgruppen (Gesamtkollektiv)**

			Abstrichergebnis				Gesamtsumme
			Nase und Haut negativ	Nase positiv	Haut positiv	Nase und Haut positiv	
Altersgruppen	1 (0-1Jahr)	Anzahl	51	9	12	12	84
		Prozent	60,7%	<b>10,7%</b>	14,3%	<b>14,3%</b>	100,0%
	2 (2-5 Jahre)	Anzahl	133	39	41	42	255
		Prozent	52,2%	<b>15,3%</b>	16,1%	<b>16,5%</b>	100,0%
	3 (6-10 Jahre)	Anzahl	83	39	16	33	171
		Prozent	48,5%	<b>22,8%</b>	9,4%	<b>19,3%</b>	100,0%
	4 (11-15 Jahre)	Anzahl	19	12	8	28	67
		Prozent	28,4%	<b>17,9%</b>	11,9%	<b>41,8%</b>	100,0%
	5 (>15 Jahre)	Anzahl	9	2	2	5	18
		Prozent	50,0%	<b>11,1%</b>	11,1%	<b>27,8%</b>	100,0%
Gesamtsumme		Anzahl	295	101	79	120	595
		Prozent	49,6%	<b>17,0%</b>	13,3%	<b>20,2%</b>	100,0%

### 3.2.6 Untersuchung des statistischen Zusammenhangs zwischen Alter und Wahrscheinlichkeit einer *S.aureus* Kolonisation

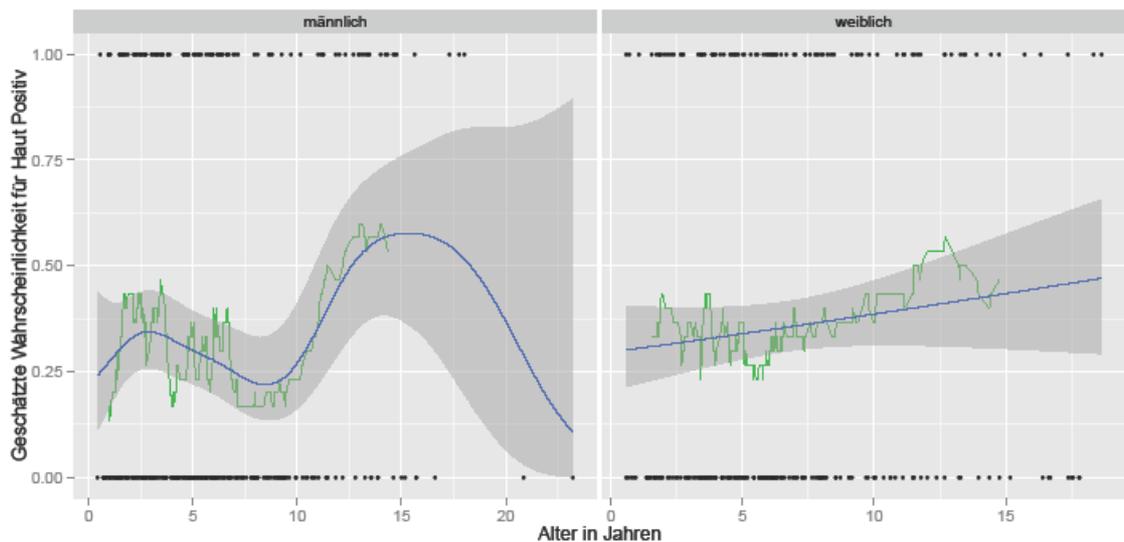
#### Analyse der Ergebnisse der Hautabstriche

Anschließend sollte das tatsächliche Alter, zu dem sich die Wahrscheinlichkeit für einen positiven Hautabstrich (=S.a. Kolonisation) ändert, mit einer statistischen Methode exakt eruiert werden.

Es wurde vermutet, dass sich die Wahrscheinlichkeit für „Haut positiv“ zum Eintritt in die Pubertät stark erhöht. Das Alter zu dem sich die Wahrscheinlichkeit für „Haut positiv“ ändert, sollte möglichst genau bestimmt werden. Dazu wurde angenommen, dass die Wahrscheinlichkeit für „Haut positiv“ jeweils vor und nach einem bestimmten – interessierenden - Alterszeitpunkt konstant ist und sich zu dem abzuschätzenden Alterszeitpunkt schlagartig ändert. Als statistische Methode wurde das von Bai & Perron

(1998) entwickelte Kleinste Quadrate-Verfahren für Strukturbruchmodelle verwendet. Hierbei werden, auch bei der Schätzung der Konfidenzintervalle, kaum Annahmen an die Verteilung der Daten gestellt, wodurch es trotz Verwendung der Kleinsten Quadrate-Minimierung auch für binäre Zielgrößen geeignet ist. Die Analyse wurde zunächst für Männer und Frauen getrennt durchgeführt.

Abbildung 36 zeigt die Ergebnisse einer deskriptiven Untersuchung des Zusammenhangs zwischen Alter und der Wahrscheinlichkeit für „Haut positiv“. Für Jungen ist etwa zu Beginn des zehnten Lebensjahres ein starker Anstieg der Wahrscheinlichkeit zu erkennen. Der beobachtete spätere Abfall ist sehr wahrscheinlich ein Relikt, was auch das in diesem Bereich sehr stark verbreiterte Konfidenzband suggeriert. Für Mädchen ist der Anstieg der Wahrscheinlichkeit weniger stark zu erkennen. Das Ergebnis der generalisierten additiven Regression würde hier einen stetigen Anstieg der Wahrscheinlichkeit vermuten lassen, wobei dieser Anstieg nicht signifikant ist. Demnach gäbe es also für Mädchen einen konstant wachsenden Anstieg, keinen sprunghaften Anstieg zu Beginn der Pubertät. Allerdings weisen die flexibleren, gleitenden Durchschnitte auch hier darauf hin, dass es solch einen sprunghaften Anstieg geben könnte – wenn auch weniger stark ausgeprägt.



**Abbildung 36: Untersuchung des Zusammenhangs zwischen Alter und Wahrscheinlichkeit für eine positiven Hautabstrich mit *S. aureus*:**

Die blauen Linien zeigen die geschätzten Wahrscheinlichkeiten, wozu generalisierte additive Modelle mit Thin Plate Regressionssplines verwendet wurden. Die grauen Bänder sind Konfidenzbänder, innerhalb derer sich die Kurven der wahren geschätzten Wahrscheinlichkeiten mit Wahrscheinlichkeit 0,95 befinden. Die grünen Linien zeigen gleitende Durchschnitte (Fensterbreite  $k = 30$ ) der 0-1-codierten „Haut positiv“-Werte, „0“ für negativ und „1“ für positiv. Die schwarzen Punkte zeigen die 0-1-codierten „Haut positiv“-Werte.

Die mit der Methode von Bai & Perron (1998) geschätzten Alterszeitpunkte, zu denen sich die Wahrscheinlichkeit ändert, waren 10,85 Jahre für Jungen und 10,82 Jahre für Mädchen. Aufgrund der Ähnlichkeit der geschätzten Alterszeitpunkte für Jungen und Mädchen wurde im Weiteren angenommen, dass der Alterszeitpunkt für Mädchen und Jungen gleich ist. Demnach wurde der gemeinsame Alterszeitpunkt noch einmal für Mädchen und Jungen zusammen genommen geschätzt. Es ergab sich ein gemeinsamer geschätzter Alterszeitpunkt von 10,85 mit einem 95%-Konfidenzintervall von [8,09; 13,90]. Das heißt, dieser Analyse zufolge befindet sich der tatsächliche Alterszeitpunkt mit einer Wahrscheinlichkeit von 0,95 in diesem Intervall. Zuletzt wurde getestet, ob es tatsächlich einen solchen Alterszeitpunkt gibt, zu dem sich die Wahrscheinlichkeit für „Haut positiv“ ändert. Hierzu wurde ein auf sogenannten „Generalized Maximally Selected Statistics“ basierendes Test-Framework verwendet, siehe Hothorn & Zeileis (2008). Es ergab sich ein p-Wert von 0,002, womit die Nullhypothese, dass es keinen

Alterszeitpunkt gäbe, zu dem sich die Wahrscheinlichkeit ändert, zum Signifikanzniveau 5% abzulehnen ist.

### **Analyse der Ergebnisse der Abstriche der Nasenschleimhaut**

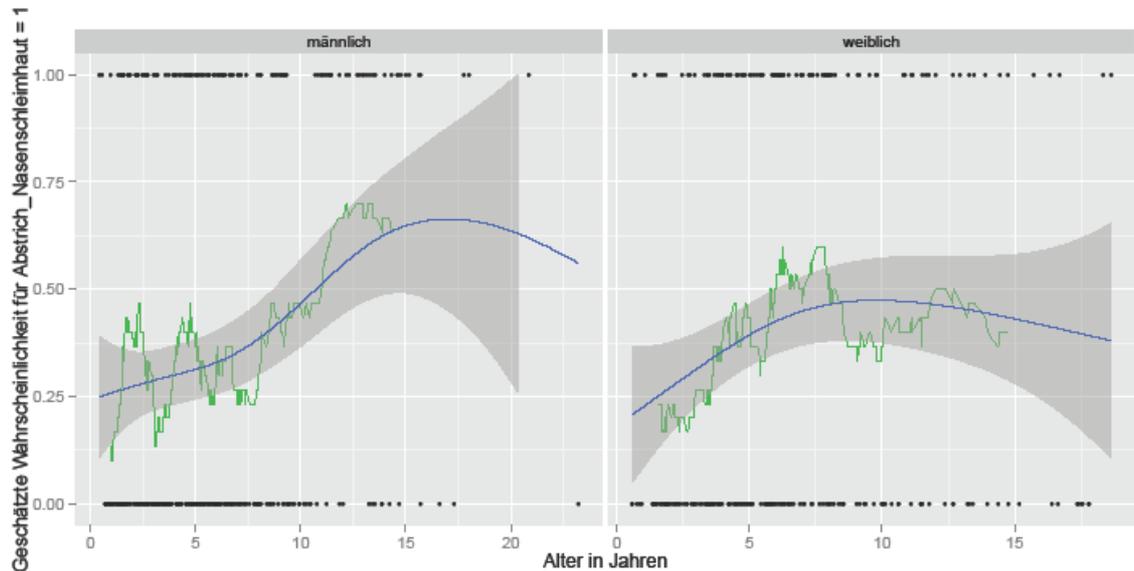
Eine analoge Analyse wurde für „Abstrich\_Nasenschleimhaut“ anstelle von „Haut positiv“ durchgeführt.

Abbildung 37 zeigt dementsprechend die Ergebnisse einer deskriptiven Untersuchung des Zusammenhangs zwischen Alter und der Wahrscheinlichkeit für einen positiven Nasenabstrich. Für Jungen lässt der Thin Plates Regressionspline einen stetigen Anstieg der Wahrscheinlichkeit vermuten. Allerdings lässt sich in den flexibleren gleitenden Durchschnitten ein sprunghafter Anstieg ab etwa dem zehnten Lebensjahr erkennen. Für Mädchen lässt der Thin Plates Regressionsspline einen zunächst stetigen Anstieg der Wahrscheinlichkeit vermuten, wobei diese in etwa ab dem Zeitpunkt der beginnenden Pubertät nicht weiter anzusteigen scheint.

Die deskriptive Analyse lässt also weniger stark einen sprunghaften Anstieg in der Wahrscheinlichkeit vermuten im Vergleich zu „Haut positiv“. Dennoch wurden mit dem von Bai & Perron (1998) entwickeltem Verfahren getrennt nach Geschlecht Strukturumbruchzeitpunkte geschätzt. Für Jungen ergab sich ein geschätzter Zeitpunkt von 10,49 mit einem 95%-Konfidenzintervall von [9,14; 12,67] und für Mädchen ein geschätzter Zeitpunkt von 3,90 mit einem 95%-Konfidenzintervall von [1,82; 5,07]. Im Gegensatz zur Analyse von „Haut positiv“ ergaben sich hier also stark unterschiedliche Zeitpunkte zwischen Jungen und Mädchen. Allerdings ließ die deskriptive Analyse vermuten, dass es für Mädchen wohl keinen Zeitpunkt gibt, an dem sich die Wahrscheinlichkeit schlagartig ändert. Auch im Falle von „Haut positiv“ war kein solcher Zeitpunkt zu erkennen. Dementsprechend könnte der geschätzte Strukturumbruchzeitpunkt von 3,90 ein Relikt sein, also keinem wahren Strukturumbruchzeit entsprechen.

Zuletzt wurden Tests auf die Existenz von Strukturumbruchzeitpunkten durchgeführt, anhand des Test-Frameworks von Hothorn & Zeileis (2008). Hier ergab sich ein p-Wert von 0,000005 für Jungen

und ein p-Wert von 0,013 für Mädchen. Man beachte, dass auch ein stetiger Anstieg zu einem signifikanten Testergebnis führen kann, sodass das signifikante Testergebnis bei Mädchen nicht bedeutet, dass der Anstieg zwangsläufig sprunghaft ist.



**Abbildung 37: Untersuchung des Zusammenhangs zwischen Alter und Wahrscheinlichkeit für eine positiven Nasenabstrich mit *S.aureus*:**

Die blauen Linien zeigen die geschätzten Wahrscheinlichkeiten, wozu generalisierte additive Modelle mit Thin Plate Regressionssplines verwendet wurden. Die grauen Bänder sind Konfidenzbänder, innerhalb derer sich die Kurven der wahren geschätzten Wahrscheinlichkeiten mit Wahrscheinlichkeit 0,95 befinden. Die grünen Linien zeigen gleitende Durchschnitte (Fensterbreite  $k = 30$ ) der 0-1-codierten „Abstrich\_Nasenschleimhaut“-Werte, „0“ für negativ und „1“ für positiv. Die schwarzen Punkte zeigen die 0-1-codierten „Abstrich\_Nasenschleimhaut“-Werte.

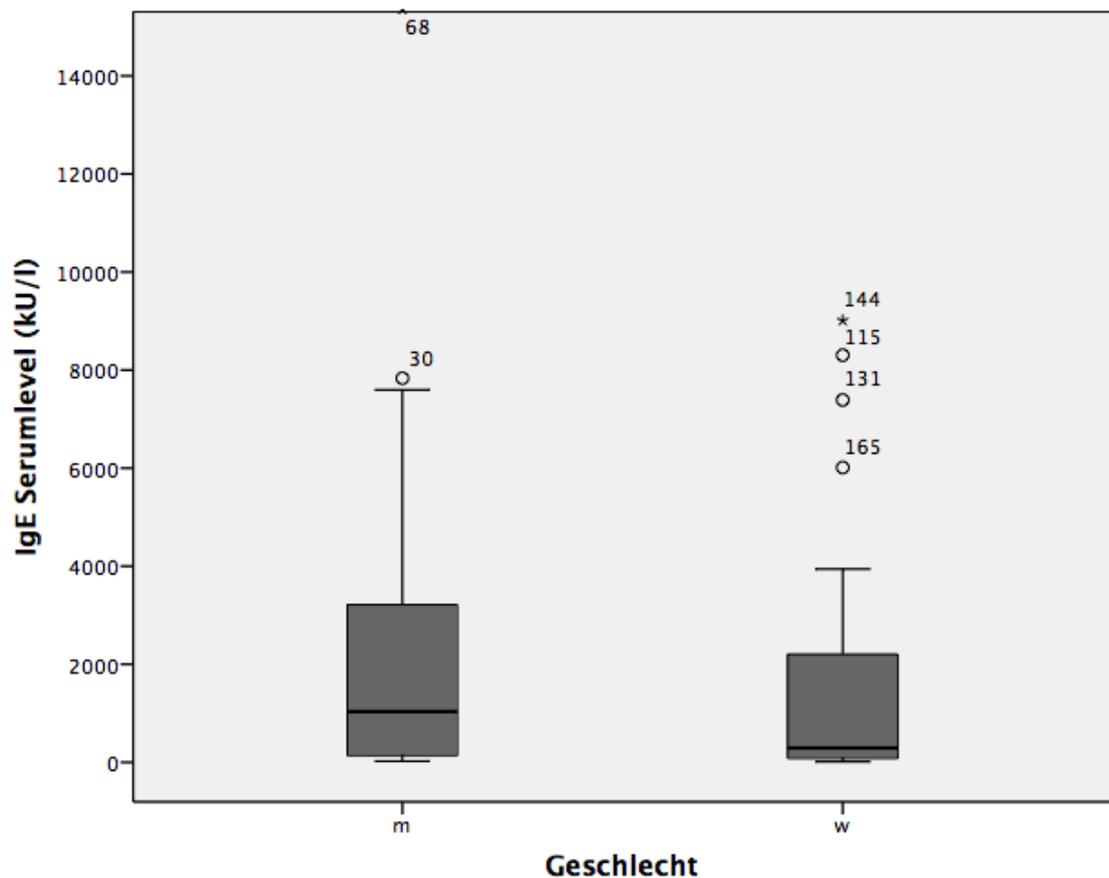
### 3.2.7 IgE Werte der Patienten mit *S.aureus* Kolonisation

Zudem wurde eine statistische Analyse der IgE Serumwerte der Patienten, die eine *S.a.* Kolonisation aufwiesen durchgeführt. Aufgrund des im vorherigen Abschnitts beschriebenen Erkenntnis zwischen Jungen und Mädchen interessierte uns besonders, ob hier ein Unterschied der IgE Level zwischen Jungen und Mädchen sichtbar war. Von insgesamt 171 Patienten konnte retrospektiv der Serum IgE Wert ermittelt werden, hiervon wiesen 58 Patienten einen positiven Abstrich mit *S.a.* Kolonisation auf. Der Median der *S.a.* –„Positiven“ Jungen betrug 1035 kU/L, bei den Mädchen ein deutlich niedriger

Median von 291 kU/l (vergleiche Tabelle 10, sowie Abbildung 38). Der Unterschied der Mittelwerte der IgE Serumspiegel zwischen Jungen und Mädchen war nicht statistisch signifikant ( $p = 0,149$ ).

**Tabelle 10: IgE Serumspiegel**

<b>IgE Serumspiegel (kU/l)</b>	<b>Jungen</b>	<b>Mädchen</b>
Gesamt n=58	n=33	n=25
Mittelwert	2235,7	1832,5
Median	1035,0	291,0
Standardabweichung	3222,	2818,9
Minimum	25,0	12,0
Maximum	15360,0	9014,0



**Abbildung 38: IgE Serumspiegel der *S.aureus* besiedelten Patienten nach Geschlecht**

## 4 Diskussion

### 4.1 Vergleich der beobachteten *S. aureus* Prävalenz mit anderen Studien

In vielen Übersichtsartikeln zum Thema Atopische Dermatitis wird sehr oft von einer *S.a.* Besiedlung der Patienten von bis zu oder sogar über 90% gesprochen. Die Quellen dazu sind jedoch oftmals schon etwas älter, etwa aus den Jahren 1980-2000. Darüberhinaus wurden die Patienten meist als Gesamtkollektiv ohne Einteilung bezüglich des klinischen Schweregrades analysiert. Aktuellere Studien hingegen liegen meist deutlich unter den 90% und präzisieren die Auswertung durch Unterteilung in verschiedene Subgruppen (vgl. untenstehende Tabelle).

In Tabelle 10 sollen relevante, teilweise in vielen Artikeln zitierte, Studien zur *S.a.* - Besiedlung von AD-Patienten anhand von Patientenkollektiv (Größe des Kollektivs, Alter der Patienten, Einteilung der Patienten in Gruppen bezüglich Schwere der Krankheit, akute oder chronische Ekzeme, etc.) und ihrer Ergebnisse zur Prävalenz der *S.a.* Besiedlung vergleichend dargestellt werden.

**Tabelle 11 : Übersicht: Studien zur Atopischen Dermatitis und Kolonisation mit *Staphylococcus aureus***

Quelle	Population	Ergebnis <i>Staph.aureus</i> Kolonisation	Besonderheiten der Studie/der Patienten
<b>Aly R., Microbial Flora of Atopic Dermatitis (35)</b> 1977	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 39 Patienten</li> <li>▪ keine Kontrollgruppe</li> <li>▪ 4-52 Jahre (Median 16)</li> <li>▪ San Francisco</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Hautläsionen 93%</li> <li>▪ Nase 79%</li> <li>▪ Gesunde Haut 76%</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Bis auf zwei Ausnahmen waren die Läsionen der Patienten chronisch, lichenifiziert und nicht-exsudativ</li> </ul>
<b>Hoeger P., Staphylococcal skin colonization in Children with AD: Prevalence, Persistence, and Transmission of Toxicogenic and Nontoxicogenic Strains (37)</b> 1992	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 41 Kinder</li> <li>▪ 41 Kontrollen</li> <li>▪ 3 Monate – 16 Jahre (Durchschnitt 70 Monate)</li> <li>▪ Hamburg</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Nase oder Hautläsionen 93% („overall prevalence“)</li> <li>▪ Kontrollgruppe 32%</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Bewertung der Läsionen auf einer Skala von 1-5 bezüglich Ausdehnung und Schwere der Läsionen:</li> <li>▪ Mittelwert Ausdehnung: 2,4</li> <li>▪ Mittelwert Schweregrad: 2,8</li> </ul>

Quelle	Population	Ergebnis <i>Staph.aureus</i> Kolonisation	Besonderheiten der Studie/der Patienten
<b>Monti G., Staphylococcus aureus Skin Colonization in Infants with Atopic dermatitis (36) 1996</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 72 Kinder</li> <li>▪ 3-24 Monate (Median 8 Monate)</li> <li>▪ Italien</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Hautläsionen Gruppe 1: 46% Gruppe 2: 77% Gruppe 3: 89%</li> <li>▪ Gesunde Haut Gruppe 1: 20% Gruppe 2: 6,6% Gruppe 3: 25%</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Einteilung in drei Gruppen je nach Schweregrad der Läsionen: Erythem (A) Exkorationen (B) Exsudative Läsionen (C)  Gruppe 1: (A) Gruppe 2: (A) + (B) Gruppe 3: (A) + (B) + (C)</li> </ul>
<b>Park H. , Staphylococcus aureus Colonization in Acute and Chronic Skin Lesions of Patients with Atopic Dermatitis (34) 2013</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 687 Patienten (davon 455 Kinder)</li> <li>▪ 247 Kontrollen</li> <li>▪ 3 Monate – 56 Jahre (Median 11 Jahre)</li> <li>▪ Korea</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Akute Läsionen: Säuglinge 50% Kinder 80% Erwachsene 87,5% Gesamt 74%</li> <li>▪ Chronische Läsionen Säuglinge 18,5% Kinder 41,8% Erwachsene 48,9% Gesamt 37,9%</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Unterteilung in drei Altersgruppen: Säuglinge &lt;2 Jahre Kinder 3 - &lt;18 Jahre Erwachsene ab 18 Jahre</li> <li>▪ Unterteilung der Läsionen: Akut Chronisch</li> </ul>
<b>Gilaberte Y., Correlation Between Serum 25-Hydroxyvitamin D and Virulence Genes of Staphylococcus aureus Isolates Colonizing Children with Atopic Dermatitis (69) 2015</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 114 Patienten</li> <li>▪ 3 Monate – 14 Jahre (Median 5,7 +/- 4,1 Jahre)</li> <li>▪ Spanien</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Prävalenz Haut 28,3%</li> <li>▪ Prävalenz Nase 23,5%</li> <li>▪ Prävalenz Haut und Nase 6,2%</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Akute Ekzeme</li> <li>▪ Einteilung nach SCORAD: leicht: 7,1% mittel: 19,5% schwer: 71,4%</li> </ul>
<b>Hon K.L., Clinical features and Staph. Aureus colonization/infection in childhood atopic dermatitis (70) 2015</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 95 Patienten</li> <li>▪ 7-17 Jahre</li> <li>▪ China</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Am schwersten betroffene Stelle 31%</li> <li>▪ Beuge 16%</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Einteilung nach SCORAD:  Leicht: 4 Pat. Mittel: 56 Pat. Schwer: 35 Pat.</li> </ul>

Ein wesentlicher Aspekt, der unsere Studie von allen anderen in Tabelle 10 aufgeführten Studien unterscheidet, ist die Tatsache, dass unsere Ergebnisse von Patienten aus einer Rehabilitationsklinik stammen. Bei vielen der Patienten (mit Ausnahme der Säuglinge) handelt es sich demnach um Chroniker, oftmals mit einer bereits langen Krankenvorgeschichte und multiplen Vorbehandlungen. Da ein solcher Rehaaufenthalt lange im Voraus geplant und beantragt werden muss, fanden sich zum Zeitpunkt des Reha-Antritts in der Klinik nicht immer akut-floride Ekzemstellen. Der Abstrich auf *S.a.* wurde routinemäßig bei jedem Patienten mit der Diagnose Atopische Dermatitis genommen. Auch kommen die Patienten oft unter bestehenden Therapieregimes, die zwar im Rahmen des Reha-Aufenthaltes reevaluiert und optimiert werden, es jedoch nicht mit voller Sicherheit ausgeschlossen werden kann, dass dadurch die *S.a.* Isolation der Hautabstrichen beeinflusst wird.

In den Akutkrankenhäusern, in welchen die genannten Studien durchgeführt wurden, stellen sich viele akute Patienten mit floriden Ekzemen vor. Die Korrelation zwischen Schwere und Intensität der Ekzeme (meist ermittelt anhand des SCORAD) und der *S.a.* Prävalenz wurde in mehreren, unter anderem in den hier vorliegenden Studien postuliert und bestätigt (70-72) . Dies erklärt möglicherweise die insgesamt deutlich höheren Prävalenzen im Vergleich zu unserer Studie.

Nachfolgend sollen die in Tabelle 10 aufgeführten Studien detailliert dargestellt und mit unseren Ergebnissen kritisch verglichen werden:

❖ **Aly R., Microbial Flora of Atopic Dermatitis, 1977**

Eine in Studien sehr häufig zitierte Quelle zur Prävalenz einer *S.a.* Kolonisation bei Neurodermitis-Patienten ist die Studie von Aly et al. aus dem Jahr 1977. Die eher kleine Studie umfasste 39 Patienten im Alter von 4 - 52 Jahren. Sowohl auf den Ekzemarealen (93%), als auch auf gesunder Haut (76%) sowie im Nasenvorhof (79%), wurde hier erstmals systematisch der quantitative Nachweis von *S.a.* Bakterien dargestellt. Bis auf zwei Ausnahmen waren die Ekzeme der Patienten, von denen die Abstriche genommen wurden, chronisch, lichenifiziert und nicht-exsudativ. Die hohe Besiedlung mit *S.a.* auf den nicht-ekzematösen Hautarealen konnte von Aly et al. nicht ausreichend erklärt

werden. Man interpretierte die hohe *S.a.* Kolonisationsrate bei AD-Patienten vor allem als Risiko für die weitere Übertragung der potentiell-pathogenen *S.a.* Bakterien.

Entgegen der Annahme (s.u.), dass besonders auf akut-floriden Ekzemen und nicht so sehr auf chronischen, nicht-entzündeten Ekzemen die *S.a.* Kolonisationsrate stark erhöht ist, konnten Aly et al. bei der Mehrzahl ihrer Patienten eine sehr hohe Kolonisation mit *S.a.* nachweisen. Dieses Ergebnis kann bei Betrachtung einiger später nachfolgender Studien nicht mehr bestätigt werden.

Der Grund für die so hohe Prävalenz ist unklar. Eine antibiotische Behandlung war zu dieser Zeit fast ausschließlich impetiginisierten Ekzemen vorbehalten. Der damals eher noch seltene Einsatz von antibiotischen Therapien bei der Basistherapie der AD könnte eine mögliche Erklärung für die hohe Kolonisationsrate sein.

❖ **Hoeger P., Staphylococcal skin colonization in Children with AD: Prevalence, Persistence, and Transmission of Toxigenic and Nontoxigenic Strains, 1992**

In dieser deutschen Studie wurden 41 Kinder sowie 41 Kontrollen im Alter von 2 Monaten bis 16 Jahren in Hamburg untersucht. Die veröffentlichte Prävalenz von 93% scheint die Angaben von Aly et al. aus dem Jahr 1977 weiterhin zu bestätigen. Bei diesen 93% wird allerdings von einer „overall prevalence“ gesprochen, das heißt Kolonisation im Nasenvorhof und auf Ekzemen. Die Hautläsionen wurden bezüglich Schweregrad und Ausdehnung auf einer Skala von 1-5 bewertet, jedoch anhand dieser Kriterien nicht in Subgruppen unterteilt. Der Mittelwert lag jeweils bei 2,4 und 2,8, sodass weder besonders viele Kinder mit schweren Ekzemen, noch sehr viele mit sehr milden Ekzemen eingeschlossen waren. Dies erklärt also nicht die hohe Prävalenz unter Beachtung des Zusammenhangs Schweregrad der Ekzeme und vermehrte Kolonisation mit *Staphylococcus aureus*.

Bei der Kontrollgruppe ergab sich eine Prävalenz von 32%, was im Vergleich zu anderen Studien mit entsprechenden Prävalenzangaben verhältnismäßig hoch ist (3,2% (34), 8%, (73), 10,2% (74)). Warum Hoeger et.al. in ihrer Studie sowohl bei den AD-Patienten als auch bei den Kontrollen eine so hohe Kolonisationsprävalenz feststellten,

kann nicht ausreichend erklärt werden. Festhalten lässt sich, dass es sich bei dieser Studie um ein eher kleines Patientenkollektiv handelte.

Ein interessanter Aspekt, der darüberhinaus in dieser Studie gezeigt werden konnten, ist die Persistenz von *S.a.* in 70% der Fälle. Ob dabei wie von Hoeger et al. formuliert, von einer dauerhaften Kolonisation gesprochen werden kann ist fraglich, da aus der Studie nicht hervorgeht, zu welchem Zeitpunkt das Follow-up statt fand. Um von einer dauerhaften Besiedelung zu sprechen, sollten Follow-ups zu mehreren Zeitpunkten durchgeführt werden.

#### ❖ **Monti G., Staphylococcus Aureus Skin Colonization in Infants with Atopic Dermatitis, 1996**

In einer weiteren interessanten Studie aus Italien untersuchten Monti et al. die *S.a.* Prävalenz bei 72 Kleinkindern im Alter von 3-24 Monaten. Es erfolgte eine Einteilung in drei Gruppen, je nach Schweregrad der vorhandenen Ekzeme. Die Gesamtkolonisation mit *S.a.* Bakterien auf Ekzemen lag bei 57%, auf gesunden Hautstellen bei 21%. Die Prävalenz stieg von Gruppe eins bis drei, korrelierend mit der ansteigenden Schwere der Ekzeme. Diese aus dem Jahr 1996 stammende Studie lag mit ihren Werten bereits deutlich unter denen von Aly et al. aus dem Jahr 1977. Lediglich bei separater Betrachtung der Gruppe drei erlangt die Kolonisationsrate mit 89% einen ähnlich hohen Wert wie bei Aly et al.. Interessant ist, dass sich die Kolonisation mit *S.a.* auf gesunden Hautarealen in allen drei Gruppen nicht signifikant unterscheidet.

Bis zu diesem Zeitpunkt wurden kaum Studien zur *S.a.* Kolonisation bei AD- Patienten unter zwei Lebensjahren durchgeführt. Die Studie von Monti et al. konnte die bis dahin in der Literatur zitierten hohen Prävalenzangaben allgemein bei Kleinkindern nicht bestätigen, da die Werte weitaus niedriger lagen.

In unserer Studie waren insgesamt 140 Kleinkinder ( $\leq 23$  Monate, entspricht der Altersgruppe „0-2 Jahre“) eingeschlossen. Analysiert man die *S.a.* Prävalenz innerhalb dieser Subgruppe, beträgt die Prävalenz 32% und liegt damit noch unter der von Monti et al. ermittelten Prävalenz der *S.a.* Kolonisation der Hautläsionen.

Eine Erklärung für die insgesamt deutlich niedrigeren Kolonisationsraten bei Kleinkindern im Vergleich zu bekannten Kolonisationsraten bei Erwachsenen konnte bislang

nicht ausreichend gefunden werden. Die Feststellung, dass die bisher veröffentlichten Prävalenzen von Erwachsenen für Kleinkinder so nicht zutreffen, spiegelt sich in unserer Studie wider. Es konnte gezeigt werden, dass die Wahrscheinlichkeit einer *S.a.* Kolonisation mit dem Alter ansteigt, dies gilt auch bereits für das Kleinkindalter.

Warum die von Monti et al. ermittelte Prävalenz deutlich über der hier in dieser Arbeit präsentierten Prävalenz liegt, kann nicht ausreichend erklärt werden. Wie zu Beginn des Diskussionssteils beschrieben, wurden von allen Kindern einheitlich ein Hautabstrich auf *S.a.* vorgenommen, ohne Beachtung des aktuellen Hautzustandes.

Retrospektiv betrachtet, wäre eine Einteilung unserer Patienten in Subgruppen gemäß Ekzemschwere sinnvoll gewesen, um die Ergebnisse detaillierter vergleichen und erklären zu können.

❖ **Park H., Staphylococcus Aureus Colonization in Acute and Chronic Skin Lesions of patients with Atopic Dermatitis, 2013**

Park et al. unterteilten in ihrer Studie ihr Patientenkollektiv in Fälle mit akuten Läsionen und Fälle mit chronischen Läsionen. Es zeigte sich in der Gruppe mit akuten, floriden Läsionen eine deutlich höhere Isolationsrate von *S.a.* Bakterien (74%) als in der Gruppe mit chronischen Läsionen (38%). Diese Ergebnisse unterstützen die bereits im ersten Teil der Diskussion erwähnte Tendenz deutlich häufiger *S.a.* Bakterien auf akuten Ekzemen hoher Intensität isolieren zu können. Eine plausible Erklärung stellt die defekte Hautbarriere dar, die insbesondere bei akut aufflammenden Ekzemen als Problem im Vordergrund steht. Im Sinne der „Outside-Inside-Hypothese“ können Erreger wie *S.a.* die gestörte Integrität der Haut nutzen, um einzudringen und sich an diesen Stellen massenhaft anzusiedeln.

Da retrospektiv betrachtet ein Großteil unserer Patienten der Rehabilitationsklinik Santa Maria bei solch einer Einteilung in akute und chronische Läsionen in die Gruppe chronischer Läsionen fallen würde, erklärt möglicherweise die annähernd ähnliche Prävalenz von 38% bei Park et al. im Vergleich zu unserer Gesamtprävalenz (33,4%).

Ein weiterer Aspekt, der die insgesamt höhere Prävalenz erklären könnte, stellt die Tatsache dar, dass in dieser Studie auch Erwachsene untersucht und eingeschlossen wurden. Park et al. erhielten bei der Auswertung nach Altersgruppen in der Gruppe der Er-

wachsenen (>18J.) die höchste Prävalenz mit 87,5%. Eine mögliche Überlegung wäre, dass die höheren Prävalenzen in der Literatur stark beeinflusst vom Anteil der erwachsenen Probanden wird, die laut dieser Studie am häufigsten eine Kolonisation mit *S.a.* aufweisen. Auch in den Studien von Aly et al. waren Patienten >18J. eingeschlossen und könnten der für die hohe Prävalenz maßgebliche Anteil sein.

Aufgrund unserer geringen Fallzahlen ab ca. dem 15. Lebensjahr können wir dieser Vermutung nicht weiter nachgehen oder vergleichend analysieren. Unsere Beobachtung, dass mit Beginn der Pubertät die *S.a.* Kolonisation ansteigt, schließt nicht aus, dass beispielsweise durch den veränderten Hormonstatus die AD- Patienten auch im Erwachsenenalter häufig weiterhin *S.a.* - Träger sein könnten. Interessant wäre deshalb besonders, wie sich die *S.a.* Kolonisation im Übergang der Pubertät vom jugendlichen zum erwachsenen Alter verhält.

Das von Park et al. präsentierte Ergebnis, dass in der Gruppe mit chronischen Läsionen eine *S.a.* Kolonisation mit einem erhöhten Serum-IgE-Spiegel korreliert, lässt für chronische Ekzeme eher an primär interne, immunologische Fehlregulationen mit sekundärer Störung der Hautbarriere und nachfolgender bakterieller Besiedlung der Haut denken, im Sinne der „Inside-Outside-Hypothese“.

Aufgrund der Ergebnisse von Park et al. wird ein additiver oder synergistischer Effekt von erhöhten IgE-Spiegeln und *S.a.* Kolonisation angenommen. Der Leitartikel unserer Arbeit von Nakamura et al. erklärt erstmals diesen vermuteten synergistischen Effekt indem sie herausfanden, dass die durch  $\delta$ -Toxin induzierte Mastzelldegranulation durch IgE gesteigert wird (32).

❖ **Gilaberte Y., Correlation Between Serum 25-Hydroxyvitamin D and Virulence Genes of Staphylococcus Aureus Isolates Colonizing Children with Atopic Dermatitis, 2014**

Die Prävalenz der kutanen *S.a.* Kolonisation betrug bei dieser Studie im Gesamtkollektiv 28,3%. Die Prävalenz dieser Studie liegt im Vergleich zu den bisher genannten Studien in einem ähnlichen Bereich wie unsere Ergebnisse.

Ebenso wie in unserer Studie konnte kein signifikanter Unterschied der Kolonisation mit *S.a.* zwischen männlichem und weiblichem Geschlecht festgestellt werden.

Gilaberte et al. erklären die im Vergleich zu anderen Studien deutlich niedrigere Prävalenz von 28,3% bei ihren Patienten dadurch, dass die *S.a.* Kolonisation mit dem Schweregrad der AD bekanntlich korreliert. In ihrer Studie wurden Patienten mit allen Schweregraden eingeschlossen. Betrachtet man lediglich die Patienten mit einer schweren AD (SCORAD  $\geq 40$ ), lag die Prävalenz der *S.a.* Kolonisation bei ihnen ebenfalls deutlich höher (71,4%).

Die Berechnung der *S.a.* Prävalenz unserer Patienten, die den Kriterien einer schweren AD entsprachen (SCORAD  $\geq 40$ ), ergab ebenso eine deutlich höhere Prävalenz als im Gesamtkollektiv mit allen Schweregraden der AD (49,1%). Allerdings liegt diese immer noch deutlich unter der angegebenen Prävalenz von Gilaberte et al. bei ihren Patienten mit SCORAD  $\geq 40$ . Die Korrelation zwischen Schweregrad der Ekzemstellen und *S.a.* Kolonisation wird insgesamt jedoch auch durch unsere Studie bestätigt.

#### **Untergruppe Schwere AD (=SCORAD $\geq 40$ )**

			Positive Haut gesamt		Gesamt
			negativer Abstrich Haut	positiver Abstrich Haut	
SCORAD leicht bis 15	Anzahl	13	1	14	
	% innerhalb von SCORAD	92,9%	7,1%	100,0%	
mittelschwer 16-40	Anzahl	127	24	151	
	% innerhalb von SCORAD	84,1%	15,9%	100,0%	
schwer >40	Anzahl	113	109	222	
	% innerhalb von SCORAD	50,9%	49,1%	100,0%	
Gesamt	Anzahl	253	134	387	
	% innerhalb von SCORAD	65,4%	34,6%	100,0%	

Aufgrund der Tatsache, dass wir ein relativ großes Patientenkollektiv in unserer Studie betrachtet haben, bei Gilaberte et al. jedoch eine deutlich geringere Fallzahl von nur 20 Personen analysiert wurden, könnte die scheinbar höhere Prävalenz dieser Studie erklärt werden.

❖ **Hon K.L., Clinical features and *Staphylococcus Aureus* colonization/infection in childhood atopic dermatitis, 2015**

In dieser Studie wurden Abstriche zum einen von der am stärksten betroffenen Ekzemstelle genommen, zum anderen aus der Ellenbeuge, unabhängig davon, ob diese betroffen war oder nicht. Auch unsere Patienten kamen zum Teil im Rahmen ihrer oft lange vorher beantragten Rehabilitation ohne akute Ekzemstellen. Dennoch wurde trotz der manchmal fehlenden floriden Ekzeme ein Abstrich der Haut vorgenommen. Dies erklärt möglicherweise die niedrigere Prävalenz sowohl bei unserem Patientenkollektiv (33,4%), als auch bei dem chinesischen Patientenkollektiv der Autoren (16%). Ein weiterer Grund für die hier deutlich niedrigere Prävalenz könnte sein, dass die Patienten in dieser, 2015 erhobenen, Studie zum Zeitpunkt des Abstriches teilweise topische antibiotische Salben in ihrem Therapieregime anwendeten.

Wie Hon et al. offen legen, war das untersuchte Patientenkollektiv (n=95) eher klein. Doch auch in ihrer Studie beschreiben die Autoren den Zusammenhang zwischen Schweregrad der AD und kutaner Kolonisation mit *S.a.* Dieser Zusammenhang könnte als Prädiktor für eine kalkulierte antiseptische Therapie in Betracht gezogen werden, bevor das tatsächliche Abstrichergebnis aus dem Labor vorliegt. Die Wahrscheinlichkeit, dass ein Patient, der gemäß SCORAD unter einer schweren AD leidet, eine *S.a.* Kolonisation an den betroffenen Ekzemstellen aufweist, ist hoch und suggeriert die Frage, wie sinnvoll und erfolgsversprechend es ist, bei schweren Fällen von AD, noch vor Erhalt des Abstrichergebnisses (aus Zeit- und Kostengründen) eine antibiotische Therapie zu beginnen. Übereinstimmend mit den Autoren dieser Studie sind weitere Studien, welche die Indikation und den konkreten Erfolg antibiotischer Cremes oder Salben bei AD-Patienten mit *S.a.* Kolonisation evaluieren, unserer Meinung nach nötig.

Ein weiterer interessanter Aspekt ist der Hinweis von Hon et al., statt den Bezeichnungen *S.a.* „Kolonisation“ und „Infektion“, besser von einer *S.a.* „Isolation“ mit Angabe des Ausmaßes zu sprechen. Dadurch wird vermieden das beobachtete Auftreten von *S.a.* Bakterien auf Ekzemstellen bei AD lediglich als sekundäre Superinfektion einzuschätzen. Vielmehr wird man dadurch dem aktuellen Forschungsstand hierzu gerecht, den Nakamura et al. 2013 postulierten, *S.a.* als wesentlichen, pathogenen Mechanismus in der komplexen Entstehung der AD einzuordnen (32).

Ein kürzlich veröffentlichter, systematischer Review Artikel von Totté et al. beschäftigte sich mit derselben Fragestellung wie die in der hier vorliegenden Diskussion: Die stark variierenden Prävalenzangaben in bisher veröffentlichten Studien zum Thema der *S.a.* Kolonisation bei AD-Patienten (72). Die Zusammenfassung der 95 eingeschlossenen, internationalen Studien ergab eine gemittelte Prävalenz von 70% für Ekzemstellen, 39% für gesunde Hautareale, sowie 62% im Nasenvorhof. Die von mir in Tabelle 9 aufgeführten Studien wurden, mit Ausnahme der aktuellsten Studie von Hon et al. aus dem Jahr 2015, ebenso in diesem systematischen Review Artikel von Totté et al. eingeschlossen und ausgewertet.

Totté et al. bestätigen die hier bereits beschriebene starke Variationsbreite in den Prävalenzen (28-99% bei Ekzemstellen, 3-79% bei gesunden Hautarealen) und vermuten dieselben Gründe wie oben genannt. Die Tatsache, dass *S.a.* die der AD zugrunde liegenden Pathomechanismen verstärkt oder möglicherweise erst initiiert, begründet die Wichtigkeit der Kenntnis der *S.a.* Prävalenz. Der Benefit einer Reduzierung der kutanen Bakterienlast konnte bislang durch antibiotische oder antiseptische Therapien nicht genug Evidenz erlangen. Der jedoch mehrfach nachgewiesene Zusammenhang zwischen *S.a.* Kolonisation und Schweregrad der Ekzeme, lässt einen positiven Effekt einer solchen antistaphylogenen Therapie weiterhin vermuten und erfordert noch mehr detaillierte Studien mit klar definiertem Therapiearm und Kontrollgruppen.

Die Gründe für die von mir getroffene Auswahl der in Tabelle 10 aufgeführten Studien waren je nach Studie: häufige Angabe als Quelle in anderen Studien, großes Patientenkollektiv, pädiatrische Patienten, Aktualität oder gute Beschreibung der Differenzierung in Subgruppen je nach Schwere der Ekzeme.

---

Zusammenfassung Prävalenz der Kolonisation mit *Staphylococcus aureus*

Bei Betrachtung einiger aktueller, hier in Punkt 4 aufgeführten Studien zum Thema *S.a.* Besiedlung bei AD-Patienten, und aufgrund der präsentierten Ergebnisse unserer vorliegenden Studie, sollte die oft noch in der Literatur zitierte Prävalenz einer *S.a.* Besiedlung von 80-100% eher zurückhaltend so übernommen werden. Diese angegebene hohe Prävalenz stammt aus vielen älteren Artikeln ohne Differenzierung zwischen Ekzemstellen und nicht-betroffenen Hautarealen vor dem Jahr 2000. Aktuellere Studien können diese hohe Prävalenz oft nicht mehr, oder nur für akut-floride Ekzemstellen bestätigen. Eine Differenzierung bzw. exaktere Beschreibung des Patientenkollektivs bezüglich der Ekzemale, von denen die Hautabstriche auf *S.a.* genommen werden, sollte unbedingt in zukünftigen Studien erfolgen.

Zusammenfassend liegt die Prävalenz der *S.a.* Besiedlung gemäß unseren Analysen bei nicht ekzematösen Hautarealen zwischen 20-40%, bei akut-floriden Ekzemen zwischen 30-90%, gut korrelierend mit dem SCORAD, d.h. bei niedrigem SCORAD bis etwa 50%, bei höherem SCORAD zwischen 50-90%. Diese Prävalenzen bestätigt der aktuellste systematische Review Artikel, veröffentlicht im März 2016 (72).

#### ***4.2 Bedeutung des nachgewiesenen Zusammenhangs Alter und *S. aureus* Kolonisation***

Der in unserer Studie erstmals statistisch nachgewiesene Zusammenhang zwischen dem Alter des Patienten und der erhöhten Wahrscheinlichkeit für einen positiven Abstrich mit *S.a.* lässt folgende Überlegungen diskutieren:

Das ermittelte Alter von 10,85 Jahren, ab welchem die Wahrscheinlichkeit, bei der Abnahme eines Hautabstrichs *S.a.* Bakterien nachzuweisen, stark ansteigt, könnte eine Art Alters-Cutpoint für die Indikation eines Hautabstrichs darstellen. Ab dem vollendeten 10. Lebensjahr scheint es also sinnvoll, Hautabstriche für die Testung auf eine *S.a.* Besiedlung zu machen. Aufgrund des bereits mehrmals erwähnten Zusammenhangs zwischen Schwere der Ekzeme bzw. hohem SCORAD und Nachweis von *S.a.* Bakterien, sollte besonders bei der Konstellation >10 Jahre plus schwerer bzw. mittelschwerer SCORAD ein Hautabstrich zur Testung auf *S.a.* unbedingt in Erwägung gezogen werden. Unabhängig von diesem Alters-Cutpoint kann jedoch natürlich bei schwerem SCORAD zu jedem Alterszeitpunkt ein Hautabstrich auf *S.a.* Kolonisation sinnvoll sein.

Unsere Vermutung ist, dass das ermittelte Alter von 10,85 Jahren mit dem Beginn der Pubertät zusammenfällt. Wie genau die pubertätsbedingte Hormonänderung und damit mögliche Veränderung der Hautflora zu einer erhöhten Wahrscheinlichkeit einer *S.a.* Besiedlung führt, muss in weiteren Studien genauer untersucht werden.

Es konnte kein signifikanter Unterschied der geschätzten Wahrscheinlichkeiten zwischen Jungen und Mädchen festgestellt werden. (vgl. 3.2.6) Der Pubertätsbeginn liegt bekanntermaßen bei Mädchen meist etwas früher als bei Jungen. Dieser frühere Pubertätsbeginn konnte jedoch nicht mit einer entsprechenden *S.a.* Besiedlung zu einem früheren Alterszeitpunkt bei den Mädchen in Verbindung gebracht werden. Möglicherweise ist der Unterschied des Pubertätsbeginns zwischen Mädchen und Jungen zu gering, um sich statistisch signifikant als Unterschied eines „positiven“ Hautabstrichs mit *S.a.* Nachweis widerzuspiegeln.

In Kapitel eins wird ein Shift der physiologischen Hautflora während der Pubertät zu einem lipophilen Mikromilieu mit Dominanz der lipophilen Bakterienspezies der Corynebakterien und Propionibakterien beschrieben. Dies erscheint im ersten Augenblick widersprüchlich zu unseren Ergebnissen einer erhöhten Besiedlung der Haut mit *S.a.* mit Beginn der geschlechtlichen Entwicklung. Beachtet man jedoch die Tatsache, dass eine gestörte Hautbarriere sowie weitere pathologische Veränderungen der Haut wesentliche Faktoren bei der Entstehung einer AD sind, liegt die Vermutung nahe, dass diese beschriebene physiologische Veränderung der Hautflora deshalb bei der AD nicht stattfinden kann. Das Vorherrschen von *Staphylococcus aureus* statt der erwarteten Corynebakterien und Propionibakterien kann Ausdruck krankhafter Prozesse im Rahmen der AD sein.

### ***4.3 Therapeutische Relevanz einer nachgewiesenen kutanen S. aureus Kolonisation***

Es stellt sich zum einen nicht nur die Frage nach der Notwendigkeit der Durchführung eines solchen Hautabstrichs auf *S.a.* Bakterien, sondern ebenso die Bedeutung eines „positiven“ Ergebnisses und damit Nachweis von *S.a.* Bakterien für die Therapie.

In einem systematischen Review Artikel von Bath-Hextall et al. wurde untersucht, ob durch den Einsatz von Staphylokokken-wirksamen Mitteln eine klinische Verbesserung des atopischen Ekzems erzielt werden kann (75). Es wurden 26 Studien in diesen Review eingeschlossen, jedoch alles Kurzzeit-Studien von eher geringer Qualität. Es konnte bisher kein signifikanter klinischer Benefit für antistaphylogene Substanzen bei klinisch nicht-entzündeten Ekzemen identifiziert werden. Das bedeutet, der alleinige Nachweis einer Besiedlung mit *S.a.*, ohne sekundäre klinische Entzündung der betroffenen Ekzemstellen, stellt laut dieser Studie nicht unbedingt eine Indikation für den Einsatz Staphylokokken-wirksamer Medikamente oder Topika dar. Es konnte zwar in einzelnen Studien eine signifikante Reduktion der *S.a.* Besiedlung erreicht werden (durch Behandlung mit beispielsweise Fusidinsäure, Neomycin, Mupirocin oder Povidon-Iod), jedoch bisher ohne signifikanten Nachweis einer korrelierenden klinischen Verbesserung der Symptome. Anhand der analysierten Studien, die jedoch bezüglich

der Kontrollgruppen oft nur schlecht berichtet waren, es zudem meist sehr kleine Patientenkollektive waren und keine Langzeitergebnisse vorliegen, lässt sich die Aussage treffen, dass bisher keine signifikanten positiven Effekte auf die Klinik eines Patienten mit AD unter antistaphylogener Therapie im Vergleich zu Placebo-Gruppen ohne antistaphylogene Zusätze berichtet werden konnten. Trotzdem ist laut der Autoren ein positiver Effekt denkbar, weshalb weitere Langzeitstudien mit größerem Patientenkollektiv und klarer Kontrollgruppe notwendig sind.

In einem weiteren systematischen Review von Hoare et al. wurden neun RCTs auf die Wirksamkeit und den Benefit einer antimikrobiellen oder antiseptischen Therapie untersucht (76). Nur vereinzelt konnten positive Effekte berichtet werden, wobei die meisten Studien aufgrund äußerst geringer Patientenzahlen, sowie schlecht berichteter Studiendesigns von eher geringer Qualität waren. Insgesamt sprechen auch die Ergebnisse dieses systematischen Reviews gegen einen grundsätzlichen Einsatz antibakterieller/antiseptischer Mittel, besonders bei nicht klinisch-infiziertem Atopischem Ekzem.

Ein positiver Effekt und damit sinnvoller Einsatz antistaphylogener Substanzen bei sekundär klinisch-infizierten Ekzemen wird angenommen. Jedoch geht in der Literatur nicht klar hervor, was unter dem verwendeten Begriff „clinically infected“ definiert ist.

Laut der aktuellen Leitlinie „Neurodermitis“ sollten antibiotische Topika grundsätzlich zurückhaltend und wenn, keinesfalls aus Dauertherapie eingesetzt werden (33).

Positive Effekte konnten vereinzelt in kleinen Kurzzeitstudien für folgende Stoffe gezeigt werden: Povidon-Iod, Mupirocin Salbe, Gentiana-Violett, Chlorhexidin Salbe, Triclosan 1%-ig, Octenidin, Retapamulin (77-82).

Zu beachten ist jedoch, dass, wie oben bereits erwähnt, viele der Studien nur mit einem sehr kleinen Patientenkollektiv durchgeführt wurden. Außerdem wurden oft Kombinationstherapien (z.B. plus Glucocortikoide, plus orales Antibiotikum) angewandt, ohne klare Differenzierung der Einzeleffekte der verschiedenen Substanzen. Zu erwähnen ist darüberhinaus, dass es nach Therapieende zu einem späteren Zeitpunkt teilweise wieder zu einer kutanen Rekolonisation mit *S.a.* gekommen war.

Der Einsatz oraler Antibiotika wie beispielsweise Cephalosporine wurde ebenso untersucht und sollte gemäß den offiziellen Empfehlungen klinisch infizierten Ekzemen ganz klar vorbehalten sein (33).

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass eine antiseptische und/oder antibiotische Therapie positive Effekte auf die kutane *S.a.* Besiedlung, sowie den klinischen Schweregrad der Ekzeme haben kann. Eine klare, evidenzbasierte Therapieempfehlung, besonders für nicht klinisch infizierte Ekzeme, fehlt jedoch.

#### ***4.4 Erläuterung zu den Fallzahlen***

Unter den 595 Patienten, die in der hier vorliegenden Studie eingeschlossen und ausgewertet wurden, finden sich zehn Patienten, die doppelt in den erhobenen Daten erscheinen. Es handelt sich hier um unterschiedliche Zeitpunkte, d.h. diese zehn Patienten stellten sich innerhalb des untersuchten Zeitraums zweimal, zu verschiedenen Zeitpunkten, in der Alpenklinik Santa Maria vor, sodass auch zweimal ein Hautabstrich auf *S. aureus* vorgenommen wurde, die als unabhängig in die statistische Auswertung aufgenommen wurden.

Diese Fallzahl weicht von der Fallzahl in möglicherweise veröffentlichten Artikeln ab.

## 5 Zusammenfassung

Die Atopische Dermatitis stellt neben Asthma die häufigste chronische Erkrankung im Kindesalter dar und betrifft 10-30% der Kinder in industrialisierten Ländern. Die Assoziation zwischen der AD und einer gehäuft vorkommenden Besiedlung mit dem Bakterium *Staphylococcus aureus* ist schon seit vielen Jahren bekannt. Die genauen Pathomechanismen und die konkrete Rolle, die eine *S.a.* Kolonisation bei der Krankheitsentstehung oder –manifestation spielt, konnte noch nicht vollständig geklärt werden. Klar ist, dass eine solche bakterielle Besiedlung der Haut und der Nasenvorhöfe deutlich häufiger nachzuweisen ist im Vergleich zu gesunden Kindern. Die Prävalenzangaben der verschiedenen Studien, die zu dieser Thematik existieren, variieren sehr stark und bewegen sich zwischen 18,5 -93%.

Die vorliegende Arbeit hatte das Ziel, ein großes Patientenkollektiv mit der Diagnose Atopische Dermatitis auf die kutane Besiedlung mit dem Bakterium *Staphylococcus aureus* zu testen und die Ergebnisse mit der Prävalenz aktueller oder relevanter Studien zu vergleichen. In unsere Studie wurden insgesamt 595 Kinder einer Rehabilitationsklinik in Oberjoch im Alter zwischen 5 Monaten und 23 Jahren getestet. Bei insgesamt 33,4% konnte eine *S.a.* Besiedlung nachgewiesen werden. Es ergab sich hierbei kein Unterschied zwischen männlichem und weiblichem Geschlecht. Auffällig war die deutlich höhere Prävalenz von 53,7% in der Altersgruppe 4 (11-15 Jahre). Aufgrund dieses hervorstechenden Wertes wurde eine statistische Analyse vorgenommen, um das Alter, ab dem sich die Wahrscheinlichkeit für einen positiv getesteten Abstrich auf *S.a.* erhöht, exakt bestimmen zu können. Hierbei ergab sich ein Alter von 10,85 Jahren für Jungen und 10,82 Jahren für Mädchen. Ein Zusammenhang zwischen dem ermittelten Alter, ab dem die Wahrscheinlichkeit für eine *S.a.* Besiedlung ansteigt, und dem Eintritt in die Pubertät wird vermutet. Welche Faktoren im Rahmen der Pubertät diesen Anstieg möglicherweise bewirken muss noch weiter erforscht werden.

Auf Basis des ermittelten Alters-Cutpoint für einen positiven Hautabstrich auf *S.a.* sollte besonders bei Patienten ab diesem Alter die Durchführung eines Hautabstriches mit anschließender Untersuchung auf *S.a.* Besiedlung in Erwägung gezogen werden. Eine Verstärkung der Indikation für den Abstrich hierfür stellt ein hoher SCORAD Wert des Patienten dar, da bekanntermaßen ein hoher SCORAD Wert mit erhöhter Wahrscheinlichkeit einer *S.a.* Besiedlung einhergeht.

Die anschließend adaptierte Therapie einer nachgewiesenen *S.a.* Besiedlung lässt einen vielversprechenden positiven Effekt auf die objektive und subjektive Symptomverbesserung der Ekzeme erhoffen. Die genaue Evaluation von Nutzen, Effektivität und Ergebnissen einer antibakteriell adaptierten Therapie bedarf noch intensiver Studien, mit klar definiertem Therapieschema und entsprechender Kontrollgruppe.

## 6 Literaturverzeichnis

1. Bos JD, Brenninkmeijer EE, Schram ME, Middelkamp-Hup MA, Spuls PI, Smitt JH. Atopic eczema or atopiform dermatitis. *Experimental dermatology*. 2010;19(4):325-31.
2. Johansson SG, Bieber T, Dahl R, Friedmann PS, Lanier BQ, Lockey RF, et al. Revised nomenclature for allergy for global use: Report of the Nomenclature Review Committee of the World Allergy Organization, October 2003. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2004;113(5):832-6.
3. Williams H, Flohr C. How epidemiology has challenged 3 prevailing concepts about atopic dermatitis. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2006;118(1):209-13.
4. Palmer CN, Irvine AD, Terron-Kwiatkowski A, Zhao Y, Liao H, Lee SP, et al. Common loss-of-function variants of the epidermal barrier protein filaggrin are a major predisposing factor for atopic dermatitis. *Nature genetics*. 2006;38(4):441-6.
5. Kay J, Gawkrödger DJ, Mortimer MJ, Jaron AG. The prevalence of childhood atopic eczema in a general population. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 1994;30(1):35-9.
6. Schmitz R, Atzpodien K, Schlaud M. Prevalence and risk factors of atopic diseases in German children and adolescents. *Pediatric allergy and immunology : official publication of the European Society of Pediatric Allergy and Immunology*. 2012;23(8):716-23.
7. Bieber T. Atopic dermatitis. *The New England journal of medicine*. 2008;358(14):1483-94.
8. Schultz Larsen F. Atopic dermatitis: a genetic-epidemiologic study in a population-based twin sample. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 1993;28(5 Pt 1):719-23.
9. Schnyder UW. [Neurodermitis-Asthma-Rhinitis. A genetic-allergological study]. *International archives of allergy and applied immunology*. 1960;17(Suppl):1-106.
10. Schnyder UW, Klunker W. [Phenotypical familial pathological reactions of atopic disorders (constitutional neurodermatitis, bronchial asthma, rhinitis allergica)]. *Der Hautarzt; Zeitschrift für Dermatologie, Venerologie, und verwandte Gebiete*. 1957;8(11):510-1.
11. Kjellman NI. Atopic disease in seven-year-old children. Incidence in relation to family history. *Acta paediatrica Scandinavica*. 1977;66(4):465-71.
12. Strachan DP, Ait-Khaled N, Foliaki S, Mallol J, Odhiambo J, Pearce N, et al. Siblings, asthma, rhinoconjunctivitis and eczema: a worldwide perspective from the International Study of Asthma and Allergies in Childhood. *Clinical and experimental allergy : journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology*. 2015;45(1):126-36.
13. Hoffjan S, Stemmler S. Unravelling the complex genetic background of atopic dermatitis: from genetic association results towards novel therapeutic strategies. *Archives of dermatological research*. 2015.
14. Ahmad-Nejad P, Mrabet-Dahbi S, Breuer K, Klotz M, Werfel T, Herz U, et al. The toll-like receptor 2 R753Q polymorphism defines a subgroup of patients with atopic dermatitis having severe phenotype. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2004;113(3):565-7.
15. Nestle FO, Di Meglio P, Qin JZ, Nickoloff BJ. Skin immune sentinels in health and disease. *Nature reviews Immunology*. 2009;9(10):679-91.

16. Beiersdorf AG. Aufbau und Funktion der Haut 2015 [17.08.2015]. Available from: <http://www.eucerin.de/ueber-die-haut/die-haut-grundlagen/aufbau-und-funktion-der-haut>.
17. Howell MD, Kim BE, Gao P, Grant AV, Boguniewicz M, DeBenedetto A, et al. Cytokine modulation of atopic dermatitis filaggrin skin expression. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2009;124(3 Suppl 2):R7-r12.
18. van Drongelen V, Haisma EM, Out-Luiting JJ, Nibbering PH, El Ghalbzouri A. Reduced filaggrin expression is accompanied by increased *Staphylococcus aureus* colonization of epidermal skin models. *Clinical and experimental allergy : journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology*. 2014;44(12):1515-24.
19. Bieber T, Cork M, Reitamo S. Atopic dermatitis: a candidate for disease-modifying strategy. *Allergy*. 2012;67(8):969-75.
20. Wuethrich B, Baumann E, Fries RA, Schnyder UW. Total and specific IgE (RAST) in atopic twins. *Clinical allergy*. 1981;11(2):147-54.
21. Wuethrich B, Benz A, Skvaril F. IgE and IgG4 levels in children with atopic dermatitis. *Dermatologica*. 1983;166(5):229-35.
22. Illi S, von Mutius E, Lau S, Nickel R, Gruber C, Niggemann B, et al. The natural course of atopic dermatitis from birth to age 7 years and the association with asthma. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2004;113(5):925-31.
23. Mothes N, Niggemann B, Jenneck C, Hagemann T, Weidinger S, Bieber T, et al. The cradle of IgE autoreactivity in atopic eczema lies in early infancy. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2005;116(3):706-9.
24. Schmid-Grendelmeier P, Fluckiger S, Disch R, Trautmann A, Wuthrich B, Blaser K, et al. IgE-mediated and T cell-mediated autoimmunity against manganese superoxide dismutase in atopic dermatitis. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2005;115(5):1068-75.
25. Strachan DP. Lifestyle and atopy. *Lancet*. 1999;353(9163):1457-8.
26. Strachan DP. Family size, infection and atopy: the first decade of the "hygiene hypothesis". *Thorax*. 2000;55 Suppl 1:S2-10.
27. Strachan DP. Hay fever, hygiene, and household size. *BMJ (Clinical research ed)*. 1989;299(6710):1259-60.
28. von Mutius E. Allergies, infections and the hygiene hypothesis--the epidemiological evidence. *Immunobiology*. 2007;212(6):433-9.
29. Gibbs S, SurrIDGE H, Adamson R, Cohen B, Bentham G, Reading R. Atopic dermatitis and the hygiene hypothesis: a case-control study. *International journal of epidemiology*. 2004;33(1):199-207.
30. Travers JB. Toxic interaction between Th2 cytokines and *Staphylococcus aureus* in atopic dermatitis. *The Journal of investigative dermatology*. 2014;134(8):2069-71.
31. Brauweiler AM, Goleva E, Leung DY. Th2 cytokines increase *Staphylococcus aureus* alpha toxin-induced keratinocyte death through the signal transducer and activator of transcription 6 (STAT6). *The Journal of investigative dermatology*. 2014;134(8):2114-21.
32. Nakamura Y, Oscherwitz J, Cease KB, Chan SM, Munoz-Planillo R, Hasegawa M, et al. *Staphylococcus delta-toxin* induces allergic skin disease by activating mast cells. *Nature*. 2013;503(7476):397-401.
33. Thomas W, Werner A, Frank A, Matthias A, Tilo B, Thomas D, et al. Leitlinie Neurodermitis [atopisches Ekzem; atopische Dermatitis]. *Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft = Journal of the German Society of Dermatology : JDDG*. 2016;14(1):e1-e75.

34. Park HY, Kim CR, Huh IS, Jung MY, Seo EY, Park JH, et al. Staphylococcus aureus Colonization in Acute and Chronic Skin Lesions of Patients with Atopic Dermatitis. *Annals of dermatology*. 2013;25(4):410-6.
35. Aly R, Maibach HI, Shinefield HR. Microbial flora of atopic dermatitis. *Archives of dermatology*. 1977;113(6):780-2.
36. Monti G, Tonetto P, Mostert M, Oggero R. Staphylococcus aureus skin colonization in infants with atopic dermatitis. *Dermatology (Basel, Switzerland)*. 1996;193(2):83-7.
37. Hoeger PH, Lenz W, Boutonnier A, Fournier JM. Staphylococcal skin colonization in children with atopic dermatitis: prevalence, persistence, and transmission of toxigenic and nontoxigenic strains. *The Journal of infectious diseases*. 1992;165(6):1064-8.
38. Rudikoff D, Lebwohl M. Atopic dermatitis. *Lancet*. 1998;351(9117):1715-21.
39. Leung DY, Harbeck R, Bina P, Reiser RF, Yang E, Norris DA, et al. Presence of IgE antibodies to staphylococcal exotoxins on the skin of patients with atopic dermatitis. Evidence for a new group of allergens. *The Journal of clinical investigation*. 1993;92(3):1374-80.
40. Giai C, Gonzalez C, Ledo C, Garofalo A, Di Genaro MS, Sordelli DO, et al. Shedding of tumor necrosis factor receptor 1 induced by protein A decreases tumor necrosis factor alpha availability and inflammation during systemic Staphylococcus aureus infection. *Infection and immunity*. 2013;81(11):4200-7.
41. Travers JB, Kozman A, Mousdicas N, Saha C, Landis M, Al-Hassani M, et al. Infected atopic dermatitis lesions contain pharmacologic amounts of lipoteichoic acid. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2010;125(1):146-52.e1-2.
42. Peacock SJ, Foster TJ, Cameron BJ, Berendt AR. Bacterial fibronectin-binding proteins and endothelial cell surface fibronectin mediate adherence of Staphylococcus aureus to resting human endothelial cells. *Microbiology (Reading, England)*. 1999;145 ( Pt 12):3477-86.
43. Reginald K, Westritschnig K, Linhart B, Focke-Tejkl M, Jahn-Schmid B, Eckl-Dorna J, et al. Staphylococcus aureus fibronectin-binding protein specifically binds IgE from patients with atopic dermatitis and requires antigen presentation for cellular immune responses. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2011;128(1):82-91.e8.
44. Cavalcante FS, Abad ED, Lyra YC, Saintive SB, Ribeiro M, Ferreira DC, et al. High prevalence of methicillin resistance and PVL genes among Staphylococcus aureus isolates from the nares and skin lesions of pediatric patients with atopic dermatitis. *Brazilian journal of medical and biological research = Revista brasileira de pesquisas medicas e biologicas / Sociedade Brasileira de Biofisica [et al]*. 2015;48(7):588-94.
45. Miedzobrodzki J, Kaszycki P, Bialecka A, Kasprowicz A. Proteolytic activity of Staphylococcus aureus strains isolated from the colonized skin of patients with acute-phase atopic dermatitis. *European journal of clinical microbiology & infectious diseases : official publication of the European Society of Clinical Microbiology*. 2002;21(4):269-76.
46. Ezepechuk YV, Leung DY, Middleton MH, Bina P, Reiser R, Norris DA. Staphylococcal toxins and protein A differentially induce cytotoxicity and release of tumor necrosis factor-alpha from human keratinocytes. *The Journal of investigative dermatology*. 1996;107(4):603-9.
47. Neuber K, König W. Effects of Staphylococcus aureus cell wall products (teichoic acid, peptidoglycan) and enterotoxin B on immunoglobulin (IgE, IgA, IgG)

synthesis and CD23 expression in patients with atopic dermatitis. *Immunology*. 1992;75(1):23-8.

48. Mempel M, Voelcker V, Kollisch G, Plank C, Rad R, Gerhard M, et al. Toll-like receptor expression in human keratinocytes: nuclear factor kappaB controlled gene activation by *Staphylococcus aureus* is toll-like receptor 2 but not toll-like receptor 4 or platelet activating factor receptor dependent. *The Journal of investigative dermatology*. 2003;121(6):1389-96.

49. The DermQuest Editorial Board. [02.04.2016]. Available from: [https://www.dermquest.com/library/Images/tlc/TS\\_articles/ts\\_nov2011\\_19\\_Atopic-dermatitis\\_8-52.jpg](https://www.dermquest.com/library/Images/tlc/TS_articles/ts_nov2011_19_Atopic-dermatitis_8-52.jpg).

50. Novak N, Bieber T. *Ärzteblatt- Pathophysiologie der atopischen Dermatitis* 2004 [21.07.2015]. Available from: <http://www.aerzteblatt.de/pdf/101/3/a108.pdf>.

51. Yaghmaie P, Koudelka CW, Simpson EL. Mental health comorbidity in patients with atopic dermatitis. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2013;131(2):428-33.

52. Williams HC, Burney PG, Hay RJ, Archer CB, Shipley MJ, Hunter JJ, et al. The U.K. Working Party's Diagnostic Criteria for Atopic Dermatitis. I. Derivation of a minimum set of discriminators for atopic dermatitis. *The British journal of dermatology*. 1994;131(3):383-96.

53. European Task Force. Severity scoring of atopic dermatitis: the SCORAD index. Consensus Report of the European Task Force on Atopic Dermatitis. 1993 1018-8665 (Print)

1018-8665 Contract No.: 1.

54. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. Leitlinie Neurodermitis. 2011.

55. Ring J, Alomar A, Bieber T, Deleuran M, Fink-Wagner A, Gelmetti C, et al. Guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) part I. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV*. 2012;26(8):1045-60.

56. Ring J, Alomar A, Bieber T, Deleuran M, Fink-Wagner A, Gelmetti C, et al. Guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) Part II. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV*. 2012;26(9):1176-93.

57. Werfel T, Schwerk N, Hansen G, Kapp A. The diagnosis and graded therapy of atopic dermatitis. *Deutsches Ärzteblatt international*. 2014;111(29-30):509-20, i.

58. Kissling S, Wuthrich B. [Follow-up of atopic dermatitis after early childhood]. *Der Hautarzt; Zeitschrift für Dermatologie, Venerologie, und verwandte Gebiete*. 1993;44(9):569-73.

59. Pajno GB, Peroni DG, Barberio G, Pietrobelli A, Boner AL. Predictive features for persistence of atopic dermatitis in children. *Pediatric allergy and immunology : official publication of the European Society of Pediatric Allergy and Immunology*. 2003;14(4):292-5.

60. Ehlken B, Mohrenschlager M, Kugland B, Berger K, Quednau K, Ring J. [Cost-of-illness study in patients suffering from atopic eczema in Germany]. *Der Hautarzt; Zeitschrift für Dermatologie, Venerologie, und verwandte Gebiete*. 2005;56(12):1144-51.

61. Santer M, Burgess H, Yardley L, Ersser SJ, Lewis-Jones S, Muller I, et al. Managing childhood eczema: qualitative study exploring carers' experiences of barriers and facilitators to treatment adherence. *Journal of advanced nursing*. 2013;69(11):2493-501.

62. Lewis-Jones S. Quality of life and childhood atopic dermatitis: the misery of living with childhood eczema. *International journal of clinical practice*. 2006;60(8):984-92.
63. The Human Microbiome Project Consortium. A framework for human microbiome research. *Nature*. 2012;486(7402):215-21.
64. Grice EA, Kong HH, Conlan S, Deming CB, Davis J, Young AC, et al. Topographical and temporal diversity of the human skin microbiome. *Science (New York, NY)*. 2009;324(5931):1190-2.
65. Grice EA, Segre JA. The skin microbiome. *Nature reviews Microbiology*. 2011;9(4):244-53.
66. Costello EK, Lauber CL, Hamady M, Fierer N, Gordon JI, Knight R. Bacterial community variation in human body habitats across space and time. *Science (New York, NY)*. 2009;326(5960):1694-7.
67. Oh J, Conlan S, Polley EC, Segre JA, Kong HH. Shifts in human skin and nares microbiota of healthy children and adults. *Genome medicine*. 2012;4(10):77.
68. Kunz B, Oranje AP, Labreze L, Stalder JF, Ring J, Taieb A. Clinical validation and guidelines for the SCORAD index: consensus report of the European Task Force on Atopic Dermatitis. *Dermatology (Basel, Switzerland)*. 1997;195(1):10-9.
69. Gilaberte Y, Sanmartin R, Aspiroz C, Hernandez-Martin A, Benito D, Sanz-Puertolas P, et al. Correlation Between Serum 25-Hydroxyvitamin D and Virulence Genes of Staphylococcus aureus Isolates Colonizing Children with Atopic Dermatitis. *Pediatric dermatology*. 2015;32(4):506-13.
70. Hon KL, Tsang YC, Pong NH, Ng C, Ip M, Leung TF. Clinical features and Staphylococcus aureus colonization/infection in childhood atopic dermatitis. *The Journal of dermatological treatment*. 2015:1-6.
71. Tauber M, Balica S, Hsu CY, Jean-Decoster C, Lauze C, Redoules D, et al. Staphylococcus aureus density on lesional and nonlesional skin is strongly associated with disease severity in atopic dermatitis. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2015.
72. Totte JE, van der Feltz WT, Hennekam M, van Belkum A, van Zuuren EJ, Pasmans SG. Prevalence and odds of Staphylococcus aureus carriage in atopic dermatitis: a systematic review and meta-analysis. *The British journal of dermatology*. 2016.
73. Williams JV, Vowels BR, Honig PJ, Leyden JJ. S. aureus isolation from the lesions, the hands, and the anterior nares of patients with atopic dermatitis. *Pediatric dermatology*. 1998;15(3):194-8.
74. Matsui K, Nishikawa A, Suto H, Tsuboi R, Ogawa H. Comparative study of Staphylococcus aureus isolated from lesional and non-lesional skin of atopic dermatitis patients. *Microbiology and immunology*. 2000;44(11):945-7.
75. Bath-Hextall FJ, Birnie AJ, Ravenscroft JC, Williams HC. Interventions to reduce Staphylococcus aureus in the management of atopic eczema: an updated Cochrane review. *The British journal of dermatology*. 2010;163(1):12-26.
76. Hoare C, Li Wan Po A, Williams H. Systematic review of treatments for atopic eczema. *Health technology assessment (Winchester, England)*. 2000;4(37):1-191.
77. Hizawa T, Sano H, Endo K. Is povidone-iodine effective to the lesions of atopic dermatitis. *Skin Res*. 1998;40 (Suppl. 20):134-9.
78. Lever R, Hadley K, Downey D, Mackie R. Staphylococcal colonization in atopic dermatitis and the effect of topical mupirocin therapy. *The British journal of dermatology*. 1988;119(2):189-98.

- 
79. Brockow K, Grabenhorst P, Abeck D, Traupe B, Ring J, Hoppe U, et al. Effect of gentian violet, corticosteroid and tar preparations in Staphylococcus-aureus-colonized atopic eczema. *Dermatology (Basel, Switzerland)*. 1999;199(3):231-6.
  80. Breuer K, S HA, Kapp A, Werfel T. Staphylococcus aureus: colonizing features and influence of an antibacterial treatment in adults with atopic dermatitis. *The British journal of dermatology*. 2002;147(1):55-61.
  81. Tan WP, Suresh S, Tey HL, Chiam LY, Goon AT. A randomized double-blind controlled trial to compare a triclosan-containing emollient with vehicle for the treatment of atopic dermatitis. *Clinical and experimental dermatology*. 2010;35(4):e109-12.
  82. Thum D, Seidl HP, Hein R, Ring J, Andres C, Mempel M. Current resistance patterns of Staphylococcus aureus towards topical antibiotics and relevant antiseptics in patients with atopic dermatitis and impetigo. *Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft = Journal of the German Society of Dermatology : JDDG*. 2013;11(9):875-8.

## **7 Danksagung**

An erster Stelle möchte ich mich ganz herzlich bei Herrn Prof. Dr. med. Joseph Rosen-ecker für den Themenvorschlag, für die so nette Aufnahme in die Klinik in Oberjoch und die großartige, stets sehr freundliche Betreuung während all der Zeit bedanken.

Bedanken möchte ich mich des Weiteren bei Herrn Roman Hornung für die permanen-te, äußerst freundliche und hervorragende Unterstützung bei dem statistischen Teil mei-ner Arbeit.

Ein großer Dank gilt auch dem gesamten Team der Klinik Santa Maria in Oberjoch, die immer sehr hilfsbereit offen standen für meine Anliegen und mich so freundlich in ihrer Klinik aufgenommen haben.

Mein ganz besonderer Dank gilt meiner Familie und den mir wichtigen Personen, die mich all die Zeit, sowohl während meines ganzen Studiums, als auch während meiner Doktorarbeit stets motiviert und unterstützt haben und immer an mich geglaubt haben.

## 8 Eidesstattliche Erklärung

Ich, **Janina Beck**, erkläre hiermit an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema

**Prävalenz von *Staphylococcus aureus* Kolonisation bei Kindern und Jugendlichen mit Atopischer Dermatitis**

selbstständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

Regensburg, 19.12.2017

Janina Beck