

Untersuchung zum Zusammenhang zwischen
Wetterbedingungen, Pollenbelastung und Juckreiz bei Hunden
mit atopischer Dermatitis

von Laura Widorn

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

Untersuchung zum Zusammenhang zwischen
Wetterbedingungen, Pollenbelastung und Juckreiz bei Hunden
mit atopischer Dermatitis

von Laura Widorn
aus Bruck an der Mur

München 2025

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

Lehrstuhl für Innere Medizin der Kleintiere

Arbeit angefertigt unter der Leitung von: Univ.-Prof. Dr. Ralf S. Mueller

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

Dekan: Univ.-Prof. Dr. Reinhard K. Straubinger, Ph.D.

Berichterstatter: Univ.-Prof. Dr. Ralf S. Mueller

Korreferent: Priv.-Doz. Dr. Eva Lotta C. von Rüden, Ph.D.

Tag der Promotion: 26. Juli 2025

Für meinen Großvater

INHALTSVERZEICHNIS

I.	EINLEITUNG.....	1
II.	PUBLIKATION 1: ÜBERSICHTSARTIKEL CANINE ATOPISCHE DERMATITIS – EIN UPDATE.....	3
III.	PUBLIKATION 2: STUDIE.....	49
IV.	DISKUSSION.....	55
V.	ZUSAMMENFASSUNG	59
VI.	SUMMARY	61
VII.	LITERATURVERZEICHNIS.....	63
VIII.	DANKSAGUNG.....	91

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

Amb a1	Ambrosie 1, Hauptallergen
AD	Atopische Dermatitis
AIT	Allergen – Immuntherapie
cAD	Canine Atopische Dermatitis
Ct f 1	Ctenocephalides felis 1, Hauptallergen
Cry j1	Japanische Ceder 1, Hauptallergen
Cry j3	Japanische Ceder 3, Hauptallergen
Der f2	Hausstaubmilbe 2, Hauptallergen
Der f15	Hausstaubmilbe 15, Hauptallergen
Der f18	Hausstaubmilbe 18, Hauptallergen
IKT	Intrakutantest
ILIT	Intralymphatische Immuntherapie
IgE	Immunglobulin E
IL	Interleukin
JAK	Januskinase
SAT	Serumallergietest
SLIT	Sublinguale Immuntherapie
Spp.	Spezies (Plural)
Th	Helfer – T – Zelle
TSLP	Thymus-Stroma-Lymphopoetin
Zen 1	Hausstaubmilbe Zen 1, Hauptallergen

I. EINLEITUNG

Die canine atopische Dermatitis (cAD) ist ein klinisches Syndrom, welches durch eine Kombination von prädisponierenden, genetischen und Umweltfaktoren auftritt und sich als entzündliche und juckende Hauterkrankung manifestiert (MARSELLA, 2021). Die Krankheit ist ein häufiger Vorstellungsgrund in der Kleintierpraxis (HILLIER und GRIFFIN, 2001; KLINGER, 2016). Die Pathogenese ist komplex und bis heute nicht vollständig erklärt. Die individuelle immunologische Reaktion umfasst zellvermittelte und humorale Komponenten und ist in den meisten Fällen mit Immunglobulin (Ig)E-Antikörpern gegen Umweltallergene assoziiert, welche Staub- und Vorratsmilben sowie Schimmelpilzsporen und Pollen von Gräsern, Bäumen und Kräutern beinhalten. (HILL und DEBOER, 2001; OLIVRY et al., 2001). Neue Definitionen umfassen auch Futtermittelallergene als Trigger der cAD (OLIVRY et al., 2007; MARSELLA, 2021). Es gibt keine zuverlässigen diagnostische Testverfahren für diese Erkrankung, weshalb die Diagnose auf dem Ausschluss anderer möglicher Ursachen in Hinblick auf die detaillierte Anamnese des Patienten beruht. Zu möglichen Differentialdiagnosen gehören die Flohspeichelallergie, andere Ektoparasitosen, bakterielle Infektionen oder die Überwucherung von *Malassezien* (HENSEL et al., 2015b). Sobald die klinische Diagnose einer cAD gestellt wurde, stehen grundsätzlich zwei verschiedene Behandlungsoptionen zur Verfügung. Dazu zählt die symptomatische Behandlung mit juckreizlindernden und antientzündlichen Medikamenten und die ursächliche Behandlung, im Fall von Futterallergien die Vermeidung des relevanten Allergens, im Fall von Umweltallergen-bedingter atopischer Dermatitis die Allergen (-spezifische) Immuntherapie (AIT). Zum aktuellen Zeitpunkt gilt die AIT als einzige Therapiemöglichkeit mit dem Potential, den Verlauf der Erkrankung langfristig zu verändern, indem sie die individuelle Immunantwort auf die Allergene modifiziert. Die AIT gilt als sicher und effektiv in der Behandlung der cAD und wird bei gutem Erfolg lebenslang empfohlen (LOEWENSTEIN und MUELLER, 2009; OLIVRY et al., 2010b; HOBI und MUELLER, 2014; OLIVRY et al., 2015b). Die Auswahl der Allergene für die AIT wird mittels Intrakutantest (IKT) oder Serumallergietest auf allergen-spezifische IgE Antikörper und unter der Betrachtung der Patientenhistorie getroffen (MUELLER et al., 2018; MUELLER, 2019). Dies ist

besonders wichtig, da auch Hunde ohne klinische Symptome erhöhte IgE Titer oder Hautreaktionen auf Umweltallergene haben können und die Interpretation der Relevanz der Allergentestresultate komplex ist (CODNER und TINKER, 1995; HENSEL et al., 2009). Beide Testverfahren sind daher nicht zur Unterscheidung von allergischen und nicht-allergischen Patienten geeignet.

Pollenkonzentrationen von Gräsern, Bäumen und Kräutern in der Umwelt zeigen im Laufe des Jahres schwankende Muster. Diese Schwankungen sind das Ergebnis einer Reihe von Umweltfaktoren. In gemäßigten Klimazonen findet die primäre Pollenproduktion durch einzelne Pflanzen nur in bestimmten Zeiten des Jahres statt. Wichtige Faktoren sind jedoch auch lokale Wetterbedingungen, wie Temperatur und Regenfall (MCDONALD, 1962; DINGLE und GATZ, 1966; DAVIES und SMITH, 1973; LIEM, 1980; JÄGER et al., 1991; EMBERLIN et al., 1993; GALÁN et al., 1995; NORRIS-HILL, 1997). Weiters haben Studien gezeigt, dass Faktoren wie relative Luftfeuchtigkeit und Sonnenstunden die täglichen und sogar tageszeitlichen Schwankungen des Pollenflugs zusätzlich beeinflussen (NORRIS-HILL, 1997). Bis heute gibt es keine Studie, welche den Einfluss solcher Parameter auf die klinische Symptomatik von Patienten mit cAD evaluiert hat. Darum war das Ziel dieser Arbeit den Einfluss von lokalem Pollenflug und meteorologischen Faktoren auf die Juckreizsymptomatik von cAD-Patienten zu evaluieren. Darüber hinaus wurde versucht, eine mögliche Korrelation mit den Testergebnissen der Intradermaltests dieser Hunde festzustellen.

II. PUBLIKATION 1: ÜBERSICHTSARTIKEL CANINE ATOPISCHE DERMATITIS – EIN UPDATE

Canine Atopische Dermatitis – ein Update

Laura Widorn, Mag. med. vet.

Ralf S. Mueller, Prof. Dr. med. Vet., Dipl. ECVD (Dermatology), Dipl. ACVD (Dermatology), Fellow Australian and New Zealand College of Veterinary Scientists (Dermatology), Fachtierarzt für Kleintierdermatologie (Deutschland)

Center of Clinical Veterinary Medicine, LMU Munich, Veterinärstr. 13, Munich 80539, Germany

Kleintierpraxis, als Veröffentlichung akzeptiert 2025

Schlütersche Fachmedien GmbH

Canine Atopische Dermatitis – ein Update (Original-Manuskript)

Einführung

Dermatologische Symptome sind mit einer Prävalenz von bis zu 21 % einer der häufigsten Gründe, warum Hunde in der Tierarztpraxis vorgestellt werden. Gleichzeitig ist die häufigste gestellte Diagnose dieser Patienten die canine atopische Dermatitis (cAD) (KLINGER, 2016). Im folgenden Artikel werden neue Definitionen, verschiedenen Faktoren der Pathogenese der humanen und caninen atopischen Dermatitis sowie die Diagnose und Therapie detailliert diskutiert.

Humane atopische Dermatitis

Atopische Dermatitis (AD) oder Ekzem ist beim Menschen eine häufige, chronische, wiederkehrende entzündliche Hauterkrankung, welche vor allem in entwickelten Ländern bei mittlerweile 15–20 % der Bevölkerung vorkommt (DECKERS et al., 2012; BIEBER, 2017; WEIDINGER et al., 2018). Die Belastung durch die Erkrankung ist mit anderen chronischen Erkrankungen wie Epilepsie oder Diabetes mellitus vergleichbar und beeinträchtigt die Lebensqualität der Betroffenen (SILVERBERG et al., 2019). AD entwickelt sich meist während der Kindheit, und reicht von minimalen Erythemen an einzelnen Hautfalten bis hin zu starken Erythemen, Krustenbildung und Lichenifikation an > 90 % der Körperoberfläche (WEIDINGER et al., 2018; TORRES et al., 2019). Die meisten Fälle (80–90 %) treten vor dem fünften Lebensjahr auf (DECKERS et al., 2012; WALDMAN et al., 2018). Die Erkrankung kann für viele Jahre bestehen oder immer wieder schubweise auftreten (GARMHAUSEN et al., 2013). Die genaue Pathogenese von AD ist noch nicht geklärt. Man geht davon aus, dass die Erkrankung durch Umweltfaktoren bei genetisch prädisponierten Menschen ausgelöst wird (WEIDINGER et al., 2018). Zu den am besten untersuchten Risikofaktoren der Umwelt zählen ein urbaner Lebensstil in einer trockenen Region, die Ernährung mit hohem Zuckergehalt, wiederholte Aufnahme von

Antibiotika in den ersten fünf Lebensjahren und eine geringe Anzahl an Familienmitgliedern im Haushalt (ODHIAMBO et al., 2009; SCHRAM et al., 2010; FLOHR und MANN, 2014).

Genetik und Hautbarriere

Das AD-Risiko steigt für ein Kind um das Dreifache an, wenn ein Elternteil erkrankt ist, und sogar um das Fünffache, wenn beide Elternteile betroffen sind (WADONDA-KABONDO et al., 2004; APFELBACHER et al., 2011). Es wurden 34 spezifische Genomregionen identifiziert, welche bei der Auslösung der AD eine Rolle spielen können (HIROTA et al., 2012; ELLINGHAUS et al., 2013; HOFFJAN und STEMMLER, 2015). Der stärkste genetische Risikofaktor für AD bei Menschen ist eine Mutation des Filaggrin-Gens (IRVINE et al., 2011), die zu Defekten der Hautbarriere führt (MILDNER et al., 2010; GRUBER et al., 2011). Die Hautbarriere von Patienten mit AD kann auch sekundär aufgrund einer allergischen Entzündung der Haut gestört sein (COLE et al., 2014; SELTMANN et al., 2015).

Entzündung

Die Defekte der Hautbarriere fördern Entzündungen durch Dysregulation von immunmodulatorischen Proteinen (ELIAS et al., 2017). Eine defekte Hautbarriere und Gewebsschädigung hat zusätzlich die Freisetzung von bestimmten Proteinen, vor allem Alarminen wie Interleukin (IL)-1 beta; IL-25, IL-33 und thymic stromal lymphopoietin (TSLP) zur Folge, welche die Entzündungsreaktion weiter befeuern (OYOSHI et al., 2010). Die Aktivierung von dendritischen Zellen und einer Helfer – T – Zellen (Th) 2-Immunantwort führt besonders zur Freisetzung von IL-4 und IL-13 und sekundär zur Produktion von allergen-spezifischen IgE Molekülen (GANDHI et al., 2016). Während des akuten Entzündungsgeschehens werden neben Th2-Zytokinen auch Th22- und Th17-Zytokine vermehrt exprimiert. Th1- und Th17- Zytokine werden dann im chronischen Stadium von AD vermehrt exprimiert (GITTLER et al., 2012; COLE et al., 2014). Die meisten Patienten mit AD reagieren auf Umweltallergene, Lebensmittelproteine, mikrobielle Antigene und/oder Autoantigene, die von Keratinozyten stammen, mit einer spezifischen IgE

Hypersensitivitätsreaktion (TANG et al., 2012; WEIDINGER et al., 2018).

Juckreiz

Juckreiz ist ein Kardinalsymptom der AD und wird durch so genannte Pruritogene wie zum Beispiel Histamin (aus Mastzellen) und TSLP (aus Keratinozyten) induziert und über kutane primäre sensorische Nerven weitergeleitet (WEIDINGER et al., 2018). IL-31 ist ein Zytokin, das hauptsächlich von Th2-Zellen produziert wird und Juckreiz auslöst (DILLON et al., 2004). Patienten mit AD zeigen eine vermehrte Sensitivität, reagieren also mit Juckreiz auf minimale Stimuli. Die aufgezählten neuroimmunologischen Interaktionen können durch psychischen Stress intensiviert werden (SANDERS und AKIYAMA, 2018).

Pathogenese der caninen atopischen Dermatitis

Die canine atopische Dermatitis (cAD) ist eine erbliche, juckende und überwiegend durch T-Zellen vermittelte Entzündung der Haut, bei der Störungen der Hautbarriere, Sensibilisierung gegen Allergene und mikrobielle Dysbiose zusammenspielen (EISENSCHENK et al., 2024). Betroffene Patienten können eine Hypersensitivität gegen Umweltallergene, Futtermittelallergene oder Organismen wie *Malassezia pachydermatis* oder Staphylokokken zeigen (MARSELLA et al., 2012; NUTTALL et al., 2013; HENSEL et al., 2015a). Es gibt Hinweise für ursächliche Hautbarrieredefekte, sowie genetische und immunologische Abnormitäten (MARSELLA et al., 2011; SANTORO et al., 2024). Ähnlich der humanen atopischen Dermatitis wird die cAD durch eine Kombination aus Genetik und Umwelt beeinflusst (MARSELLA et al., 2012). Aufgrund der klinischen, immunologischen und histopathologischen Ähnlichkeiten zwischen der cAD und der humanen Form dieser Erkrankung, wird der Hund als Tiermodell für den Menschen angesehen (MARSELLA und GIROLOMONI, 2009). Von cAD sind ca. 10–15 % der gesamten Hundepopulation betroffen (WILLIAMS, 2001). Meist entwickelt sich die durch Umweltantigene vermittelte Krankheit zwischen dem ersten und dritten Lebensjahr der betroffenen Hunde und zeigt anfänglich eine saisonale Manifestation, welche mit zunehmender Chronizität verschwindet (HILLIER und GRIFFIN, 2001; OLIVRY et al., 2007). Im Kontrast dazu

präsentieren sich Futtermittelallergiker mit nicht saisonaler Symptomatik, welche durch Juckreiz, wiederkehrende Hautinfektionen und Otitis externa charakterisiert ist und daher identisch zur umweltbedingten atopischen Dermatitis ist (MUELLER und OLIVRY, 2017).

Genetik

Die klinischen Symptome und der Behandlungserfolg können zwischen Hunden stark variieren (BIZIKOVA et al., 2015) (CECCHI et al., 2018). Deutliche Rasseprädispositionen, die regional unterschiedlich sein können, sprechen für eine genetische Grundlage der cAD (JAEGER et al., 2010). Bei Labrador Retrievern und Golden Retrievern in Großbritannien geht man davon aus, dass knapp 50 % des AD-Risikos durch den individuellen Genotyp bestimmt und am höchsten ist, wenn beide Elterntiere von cAD betroffen sind (SHAW et al., 2004). Die Interaktion mit der Umgebung, vor allem die Exposition zu Allergenen und Schadstoffen, spielt eine entscheidende Rolle für das Risiko, an cAD zu erkranken (SHAW et al., 2004; JAEGER et al., 2010). Boxer, Bullterrier, Cairn Terrier, Chow Chow, Cocker Spaniel, Französische Bulldogge, Fox Terrier, Deutscher Schäferhund, Golden Retriever, Irish Setter, Labrador Retriever, Pudel, Rhodesien Ridgeback, Shar-Pei, Magyar Vizsla und West Highland White Terrier waren in verschiedenen Studien prädisponiert (MUELLER und BETTENAY, 1996; ZUR et al., 2002a; PICCO et al., 2008; JAEGER et al., 2010; MARSELLA et al., 2012).

Filaggrin, sowie Gene, welche die Konzentration von zirkulierendem Immunglobulin E, die Funktionen der Lymphozyten und thymic stromal lymphopoietin (TSLP) Rezeptoren beeinflussen, können alle eine Rolle in der Entwicklung der cAD spielen. TSLP wird von Keratinozyten produziert und trägt zur allergischen Entzündung bei (LIU, 2006; GANDHI et al., 2016). TSLP wird bei allen untersuchten Hunderassen mit cAD vermehrt von den Keratinozyten exprimiert (KLUKOWSKA-RÖTZLER et al., 2013). Die Genomanalyse wird wahrscheinlich einen bedeutenden Teil zur zukünftigen Diagnostik und Therapie der Patienten beitragen (NUTTALL et al., 2019).

Immunantwort

In der akuten Initialphase wird die abnormale Immunantwort durch Th2 Zellen und die Zytokine IL-4, IL-5, IL-6, IL-13 und IL-31 dominiert (MARSELLA et al., 2012; OLIVRY et al., 2016). Durch eine zunehmende Chronizität der Entzündung kommt es zu einer Kombination aus einer Th1-, Th2-, Th17- und Th22- Immunantwort (JASSIES-VAN DER LEE et al., 2014).

Umweltfaktoren

Sowohl in der Human- als auch Veterinärmedizin spielen Umweltfaktoren eine große Rolle in der Pathogenese der atopischen Dermatitis. Eine Umfragestudie mit über 8.643 Hunden kam zum Ergebnis, dass Hunde, die in einem Haus anstatt einer Wohnung leben, gemeinsam mit einem anderen Hund leben und immer noch im gleichen Haushalt sind, in dem sie geboren wurden, ein geringeres Risiko haben, an cAD zu erkranken (ANTURANIEMI et al., 2017). Kontakt zu anderen Haustieren und Großtieren, Leben in einer ländlichen Umgebung und Leben in einem großen Haushalt verringerte das Risiko in einer finnischen Studie (HAKANEN et al., 2018). Faktoren, die die AD-Entwicklung begünstigen, sind das Leben in einem besonders sauberen Haushalt, Schlafen auf Sofas und Betten und eine städtische Umgebung (ANTURANIEMI et al., 2017; HAKANEN et al., 2018; HARVEY et al., 2019). Ob diese signifikant mit AD assoziierten Faktoren ursächlich zur Krankheit beitragen oder sie sogar in einzelnen Patienten die alleinige Ursache sind, ist momentan unklar.

Allergene

Eine Vielzahl an Allergenen konnte in verschiedenen Studien mittels Intrakutantest (IKT), allergenspezifischer IgE Serologie, Elektrophorese, Immunoblotting oder dem Ansprechen auf die Immuntherapie mit cAD assoziiert werden. Da diese Testmethoden nicht standardisiert sind, bieten sie nur indirekte Hinweise auf relevante Allergene (HILL und DEBOER, 2001).

Hausstaubmilben (*Dermatophagoides spp.*) zählen zu den häufigsten Allergenen von Hunden und Menschen mit einer atopischen Dermatitis (THOMAS

und SMITH, 1999; HILL und DEBOER, 2001; MONTEALEGRE et al., 2004). Die Prävalenz der positiven Reaktionen im Intrakutantest oder der Serologie schwankt in den verschiedenen Studien zwischen 60% und 90% bei Hunden (DEBOER, 1989; HALBERT et al., 1995; ZUR et al., 2002a; CHERMPRAPAI und THENGCHAI SRI, 2020). Es ist jedoch zu beachten, dass bis zu 60 % aller gesunden Hunde auch positive Reaktionen auf Hausstaubmilben im Intrakutantest und bis zu 90 % in der Serologie haben können (CODNER und TINKER, 1995; HENSEL et al., 2009). Daher sind beide Testmethoden nicht zur Unterscheidung von allergischen und nicht-allergischen Patienten und damit auch nicht zur Diagnostik der Krankheit selber geeignet, sondern sollten nur bei Patienten durchgeführt werden, für die eine Allergen Immuntherapie in Betracht gezogen wird. Hunde mit cAD zeigen in > 45 % der Fälle eine Co-Sensibilisierung von Hausstaub- und Vorratsmilben wie *Tyrophagus putrescentiae* (SARIDOMICHELAKIS et al., 2008). Die hohe Rate an Kreuzreaktionen zwischen Hausstaubmilben, Vorratsmilben und anderen Ektoparasiten wie Sarkoptesmilben kann falsch positive Resultate in Allergietests erklären (SCHUMANN et al., 2001; SARIDOMICHELAKIS et al., 2008).

Pflanzliche Allergene haben eine unterschiedliche Prävalenz je nach geografischer Lokalisation und Jahreszeit (ZUR et al., 2002a). Beispielsweise verursachen Allergene der japanischen Zeder am zweithäufigsten Reaktionen bei atopischen Hunden in Japan (MASUDA et al., 2000). Selbst im selben Land kann es in unterschiedlichen Regionen zu unterschiedlichen Ergebnissen kommen (KANG et al., 2014; ADAM et al., 2022).

Schimmelpilze und Malassezien werden in verschiedenen Studien mit unterschiedlicher Prävalenz hinsichtlich der Rolle für die Sensibilisierung von atopischen Hunden diskutiert (ZUR et al., 2002b; KIM et al., 2011; KANG et al., 2014; ADAM et al., 2022). Ähnlich wie bei den pflanzlichen Allergenen scheinen klimatische und geografische Faktoren die Ergebnisse zu beeinflussen (HILL und DEBOER, 2001). *Malassezia pachydermatitis* ist Teil des gesunden Hautmikrobioms, kann allerdings eine Hypersensitivitätsreaktion bei atopischen Hunden auslösen (FARVER et al., 2005). Die Prävalenz liegt je nach Studie und Allergietest zwischen 21,9 % und 73 % (HAN et al., 2020; ISHIMARU et al., 2020).

Hauptallergene

Der Begriff der Hauptallergene beschreibt ein Allergen, welche bei > 50 % der Patienten eine Reaktion zeigt (OLIVRY et al., 2017; HENSEL et al., 2024). Während in der Humanmedizin schon eine Vielzahl an Hauptallergenen für Allergiker bekannt sind, ist die Anzahl bei Hunden aktuell limitiert und beinhaltet folgende Allergene: *D. farinae* (Der f2, Der f15, Der f18, Zen 1), *japanische Zeder* (Cry j1, Cry j3), *Ambrosie* (Amb a1), *Malassezia pachydermatis*, und *Ctenocephalides felis* (Cte f1) (MASUDA et al., 2000; MCDERMOTT et al., 2000; MCCALL et al., 2001; CHEN et al., 2002; WEBER et al., 2003; KUBOTA et al., 2012; OGNJENOVIC et al., 2013; OLIVRY et al., 2017).

Hautbarrierefunktion

Eine defekte Hautbarriere fördert die Penetration von allergenen Proteinen, eine mikrobielle Ansiedlung und eine abnormale Entzündungsreaktion (NUTTALL et al., 2019). Das Stratum corneum bei cAD zeigt im Vergleich zu gesunden Hunden eine Unterbrechung der Lipid-Lamellen (INMAN et al., 2001). Die Ceramid-Komposition in der cAD Haut trägt durch eine Desorganisation der Lipidhüllen von Keratinozyten zum Hautbarrieredefekt bei (REITER et al., 2009; CHERMPRAPAI et al., 2018). Daher wird davon ausgegangen, dass eine defekte Hautbarriere ein höheres Risiko für eine Allergensensibilisierung darstellt (MARSELLA und GIROLOMONI, 2009). Zusätzlich fördert die gestörte Hautbarrierefunktion die Entwicklung von Sekundärinfektionen, vorwiegend mit *Malassezia pachydermatis* oder Staphylokokken, insbesondere *Staphylococcus pseudintermedius* (MARSELLA et al., 2012; NUTTALL et al., 2013; HENSEL et al., 2015a). Filaggrin ist ein wichtiges Protein für die Hautbarrierefunktion und auch bei cAD reduziert. Eine lokale Allergenexposition bei atopischen Hunden führte nicht nur zu einer reversiblen Filaggrin Reduktion an der betreffenden Stelle, sondern auch zu Veränderungen an nicht provozierter Haut (OLIVRY et al., 2022).

Kutanes Mikrobiom

Das Hautmikrobiom und die Veränderung seiner Zusammensetzung im Zusammenhang mit verschiedenen Krankheiten und deren Auswirkungen stehen

seit mehreren Jahren immer mehr im Fokus der Forschung. Eine Vielzahl an Studien konnte demonstrieren, dass sowohl Menschen als auch Hunde mit atopischer Dermatitis an einer kutanen Dysbiose leiden (RODRIGUES HOFFMANN et al., 2014; SANTORO et al., 2015; CHERMPRAPAI et al., 2019; RODRIGUEZ-CAMPOS et al., 2020; TANG et al., 2020; PARK et al., 2021; ROSTAHER et al., 2022; UCHIYAMA et al., 2022) , die in der Regel mit einer verminderten Vielfalt der Bakterien einhergeht. Es kommt zu einer Dominanz von *Staphylococcus pseudintermedius*, was die häufigen Hautinfektionen bei Hunden mit atopischer Dermatitis erklärt (FAZAKERLEY et al., 2010; WEESE, 2013). Noch ist allerdings nicht klar, ob diese Dysbiose Ursache oder Konsequenz der Erkrankung ist.

Lebensqualität

Die atopische Dermatitis geht bei Menschen als auch bei Hunden und deren Tierhalterinnen mit einer Einschränkung der Lebensqualität einher (CHAMLIN, 2006; LEWIS-JONES, 2006; LINEK und FAVROT, 2010). Die Mehrzahl der Tierhalterinnen gaben eine Reduktion der Lebensqualität aufgrund der Erkrankung ihres atopischen Hundes an (LINEK und FAVROT, 2010). Desweiteren gaben die meisten der Tierhalterinnen an, dass die Krankheit einen großen Einfluss auf das Wohlbefinden ihres Hundes hatte (LINEK und FAVROT, 2010).

Klinische Symptome

Bei durch Umweltantigene hervorgerufener atopischen Dermatitis entwickeln sich klinische Symptome typischerweise im Alter von sechs Monaten bis drei Jahren (GRIFFIN und DEBOER, 2001). Die klassische Primärläsion ist ein Erythem, Läsionen wie Alopezie, Exkorationen und Infektionen mit Papeln und Pusteln entstehen sekundär durch das mit dem Kardinalsymptom Juckreiz verbundene Kratzverhalten (GRIFFIN und DEBOER, 2001; FAVROT, 2015). Die am meisten betroffenen Regionen sind die distalen Extremitäten, die Achseln, das ventrale Abdomen, die medialen Aspekte der Pinnae sowie periokuläre, periorale und perianale Bereiche. Zusätzlich entwickelt fast die Hälfte der betroffenen Hunde eine Otitis externa (FAVROT, 2015). Hunde zeigen im Gegensatz zum Menschen keine

Entwicklung des sogenannten „Atopic March“, bei dem Hautveränderungen progressiv zu respiratorischen Symptomen und systemischen Hypersensitivitätsreaktionen führen (PUCHEU-HASTON, 2016). (Abb. 1-4)

Diagnose

Klinisch gesunde Hunde zeigen häufig positive Reaktionen bei Intradermaltests (MUELLER et al., 2005) und Serumallergietests (LIAN und HALLIWELL, 1998). Es gibt keinen Test, der allergische Hunde zuverlässig von Hunden mit nicht-allergischen juckenden Hautkrankheiten unterscheidet. Daher müssen alle für einen jeweiligen Patienten in Frage kommenden Differentialdiagnosen wie zum Beispiel Ektoparasitosen oder Infektionen ausgeschlossen werden (DEBOER und HILLIER, 2001).

Es ist aktuell nicht möglich, die klinischen Symptome einer umweltbedingten von einer futtermittelbedingten cAD zu unterscheiden. Zur Diagnosestellung einer Futtermittelallergie gibt es derzeit ebenfalls keinen kommerziellen und verlässlichen Test (MUELLER und OLIVRY, 2017). Daher sollten futterbedingte Symptome mittels Eliminationsdiät und anschließender Provokation mit dem bisher gefütterten Futtermittel ausgeschlossen werden (OLIVRY et al., 2007; PICCO et al., 2008; HENSEL et al., 2015a). Die Diät sollte strikt für sechs bis acht Wochen durchgeführt werden. 90 % der Hunde mit Futtermittelallergie zeigen nach dieser Zeit eine deutliche klinische Verbesserung (OLIVRY et al., 2015a). Obwohl die Gabe eines jeden Futtermittels potenziell in einer Futtermittelallergie resultieren kann, sind die häufigsten Futtermittelallergene beim Hund Rind, Milchprodukte, Huhn, Weizen und Lamm (MUELLER et al., 2016). Für die Eliminationsdiät eignen sich Protein- und Kohlehydratquellen, welche der Hund zuvor noch nie bekommen hat (KENNIS, 2006).

Patch Tests können für die Auswahl der Futterquellen in der Eliminationsdiät verwendet werden, wenn die bisherige Futteranamnese unklar ist. Wenn ein Antigen beim Patch Test keine Reaktion hervorruft, wird dieses in der Regel gut toleriert (BETHLEHEM et al., 2012). Im Gegensatz dazu sind positive Reaktionen nicht aussagekräftig. Dieser Test ist allerdings sehr aufwändig und wird in der Praxis nur selten verwendet.

Kommerzielle Futtermittel, welche nur eine einzige Proteinquelle enthalten sollen, sind häufig mit anderen Substanzen kontaminiert (RADITIC et al., 2011; RICCI et al., 2013; WILLIS-MAHN et al., 2014; HORVATH-UNGERBOECK et al., 2017). Als Alternative zu einer selbstgekochten Diät empfehlen die Autoren deshalb bei der diagnostischen Aufarbeitung eine Diät mit hydrolysierten Proteinen. Der Ausschluss einer futterbedingten Komponente der cAD ist bei den Patienten essenziell, bei denen die Behandlung der Ursache im Vordergrund steht. Bei Patienten, bei denen sich die Besitzer nach Aufklärung für symptomatische Therapie entscheiden, ist eine Diät nicht unbedingt notwendig.

Lymphozytenproliferationstests (LPT) messen mittels Flowzytometrie eine Typ-4 Hypersensitivitätsreaktion oder Spätreaktion im Blut durch Zählung aktivierter T-Helfer Zellen nach Stimulation mit Futtermittelallergenen. Studien zeigen bei Hunden, bei denen die Symptomatik mit leichter Verzögerung nach Provokation mit Futterantigenen auftritt, vielversprechende Resultate, dieser LPT ist derzeit noch nicht kommerziell erhältlich (ISHIDA et al., 2004; FUJIMURA et al., 2011; KAWANO et al., 2013; SUTO et al., 2015).

Sobald ein Hund durch Anamnese, klinische Symptome und den Ausschluss von den zuvor genannten Differentialdiagnosen mit umweltbedingter cAD diagnostiziert ist, kann eine Auswahl an Allergenen für eine Immuntherapie durch die Kombination aus Allergietestresultaten und Anamnese erfolgen. Dabei werden in der Regel Serumtests für allergen-spezifisches IgE sowie Intrakutantests verwendet. Während in der Humanmedizin Pricktests routinemäßig verwendet werden, hat sich der Intradermaltest bei Tieren aufgrund der Sicherheit und des niedrigen Risikos von Nebenwirkungen durchgesetzt (HILLIER und DEBOER, 2001). Basierend auf den publizierten Daten sind Serumallergietest für allergen-spezifische IgE Antikörper und Intradermaltests für die Auswahl der Allergene zur Immuntherapie gleichwertig und werden mittels Allergenextrakten durchgeführt. Im Vergleich dazu werden seit mehreren Jahren in der Humanmedizin auch Komponenten-basierte Tests wie der ImmunoCAP verwendet (JENSEN-JAROLIM et al., 2015). In der Tiermedizin ist mittlerweile auch ein solcher molekularer Test verfügbar (PAX = Pet Allergy Explorer, Nextmune, Sweden) (Abb. 5).

Therapie

Die Therapieauswahl hängt immer vom individuellen Patienten ab und muss regelmäßig an den jeweiligen Patienten angepasst werden. Neben der Allergenvermeidung (OLIVRY und MUELLER, 2003) gibt es zwei verschiedene Therapieansätze bei cAD: Allergen (-spezifische) Immuntherapie oder symptomatische Therapie mit verschiedenen Medikamenten. Eine Kombination aus verschiedenen Medikamenten kann den Therapieerfolg erhöhen (SARIDOMICHELAKIS und OLIVRY, 2016).

Kausale Therapie

Die Allergen Immuntherapie mit spezifisch ausgewählten Allergenen ist die einzige kurative Behandlungsform für umweltbedingte cAD (SARIDOMICHELAKIS und OLIVRY, 2016). Die Effektivität dieser Therapie liegt bei allergischen Hunden zwischen 50 und 70 % (WILLEMSE et al., 1984; SCHNABL et al., 2006; LOEWENSTEIN und MUELLER, 2009; HOBI und MUELLER, 2014; FISCHER et al., 2016). Der größte Vorteil der Allergen Immuntherapie (AIT) beruht auf der Sicherheit der Therapie und auf dem Potential, den Verlauf der Krankheit positiv zu verändern. Ein Nachteil der AIT ist der verzögerte Wirkungseintritt im Vergleich zu verschiedenen symptomatischen Behandlungsoptionen. Dennoch sollte die AIT aufgrund der guten Wirksamkeit bei gleichzeitiger großer Sicherheit immer in Betracht gezogen werden, da sie die einzige Behandlung ist, welche die Ursache der Krankheit beeinflussen und die überschießende Immunantwort normalisieren kann (OLIVRY und SOUSA, 2001b, 2001a). Bei gutem Erfolg wird eine lebenslange Therapie empfohlen (GRIFFIN und HILLIER, 2001; SARIDOMICHELAKIS und OLIVRY, 2016). Während in der Humanmedizin die beschleunigte „Rush“- Immuntherapie aufgrund des hohen Risikos von schweren Nebenwirkungen nicht bei allen Patienten empfohlen wird, ist diese Art der Desensibilisierung bei Hunden effektiv und mit keinem erhöhten Risiko von Nebenwirkungen verbunden (MUELLER und BETTENAY, 2001; HOBI und MUELLER, 2014; WEITZER und MUELLER, 2023). Die Erhaltungstherapie der subkutanen Immuntherapie sollte in Frequenz und Dosierung an den Patienten angepasst werden, eine gute Kommunikation mit dem Besitzer ist essentiell für den Therapieerfolg und muss oft von der Praxis ausgehen. Die Intralymphatische

Immuntherapie (ILIT) konnte beim Menschen nach acht Wochen die Symptomatik für mehr als zwei Jahre positiv beeinflussen (SENTI et al., 2009). ILIT wird auch in der Veterinärmedizin als erfolgreiche Therapiemöglichkeit verwendet, ein wie beim Menschen beobachteter Langzeiteffekt wurde bisher jedoch nicht bestätigt (TIMM et al., 2018). ILIT zeigte keine wesentlichen Vorteile gegenüber der Rush Immuntherapie (MUELLER et al., 2023). Zur sublingualen Immuntherapie (SLIT) gibt es in der Veterinärmedizin nur eine begrenzte Anzahl an veröffentlichten Daten (DEBOER et al., 2016; FISCHER et al., 2020). In einer Pilotstudie konnte SLIT die klinischen Symptome bei Beagle-Hunden mit Hausstaubmilbenallergie nicht verbessern (MARSELLA, 2010), auch bei einer Pilotstudie, bei der ILIT, SCIT und SLIT verglichen wurden, war die Wirksamkeit der SLIT deutlich geringer als die von SCIT und ILIT (Fischer et al. 2020). Epikutane Immuntherapie ist eine neue und weniger invasive Behandlungsmethode bei Hunden mit cAD. In einer Pilotstudie reduzierte EPIT den Juckreiz von atopischen Hunden um 73 % und die Hautläsionen um 67 % (PINTO et al., 2024). Es wurden keine lokalen oder systemischen Nebenwirkungen festgestellt.

Symptomatische Therapie

Mittlerweile stehen mehrere gut wirksame Medikamente zur symptomatischen Therapie der cAD zur Verfügung. Dabei kann man Medikamente mit hoher Wirksamkeit, die bei den meisten Hunden zur Besserung führen, von weniger zuverlässig wirksamen Medikamenten, die entweder nur in Einzelfällen oder in Kombination mit anderen Wirkstoffen Anwendung finden, unterscheiden. Neben Lokivetmab gehören zu den wirksamsten Medikamenten auch Glukokortikoide, Ciclosporin und Oclacitinib mit einer Erfolgsrate von 70–80 % (OLIVRY et al., 2010b; OLIVRY et al., 2015b; MOYAERT et al., 2017) (Tab. 1).

Lokivetmab

Lokivetmab ist ein monoklonaler caninisierte Antikörper gegen IL-31. Monoklonale Antikörper sind in der Humanmedizin viel verwendete und sehr spezifische Therapien. Sie blockieren Rezeptoren oder Zytokine und deren Zielmoleküle. IL-31 wurde 2004 entdeckt und wird von Th2 Zellen produziert

(MCCANDLESS et al., 2014). Die Bindung von IL-31 führt zu einer Vielzahl an proinflammatorischen Pathomechanismen und Juckreiz (BAĞCI und RUZICKA, 2018). Lokivetmab wird subkutan verabreicht und vermindert den Juckreiz bis zu vier Wochen lang (MICHELS et al., 2016), hat jedoch weniger starke Effekte auf die Entzündung und damit direkt auf die Hautläsionen betroffener Hunde (CALESSO et al., 2023). In unabhängigen Studien betrug die Erfolgsquote über 80 % (Kasper 2024, (SOUZA et al., 2018). Nebenwirkungen werden nur selten gesehen, am häufigsten sind Lethargie und Erbrechen zu beobachten (SOUZA et al., 2018). Desweiteren gibt es Hinweise, dass der Effekt von Lokivetmab bei einigen Hunden durch antimedikamentelle Antikörper, welche sich nach der ersten Injektion bilden können, reduziert wird (MICHELS et al., 2016; MOYAERT et al., 2017). Lokivetmab beeinflusst die Immunantwort nicht. Es wird in den Zellen zu Aminosäuren abgebaut und kann damit auch bei Patienten mit Komorbiditäten gleichzeitig mit anderen Medikamenten problemlos verabreicht werden.

Oclacitinib

Oclacitinib ist ein selektiver Janus-Kinase (JAK) -1-Hemmer, welcher die Signalweiterleitung verschiedener Rezeptoren insbesondere für IL-2, IL-4, IL-6, IL-13 und IL 31 blockiert (GONZALES et al., 2014) und für Hunde ab einem Alter von 12 Monaten zugelassen ist. Oclacitinib wirkt so gut und so schnell wie Glukokortikoide (COSGROVE et al., 2013; COSGROVE et al., 2015) (LITTLE et al., 2015). Das vermehrte Auftreten von Hautinfektionen und Histiozytomen wurde bei der Langzeitanwendung beschrieben (COSGROVE et al., 2013). Es konnte jedoch in einer Studie mit 660 atopischen Patienten kein signifikant erhöhtes Risiko für die Entstehung von bösartigen oder gutartigen Hauttumoren unter der langfristigen Behandlung mit Oclacitinib festgestellt werden (LANCELLOTTI et al., 2020). Die Kombination aus Omega-3-Fettsäuren und Oclacitinib erlaubt eine Dosisreduktion von Oclacitinib und reduziert zusätzlich den Juckreiz und die Hautläsionen (NISHIYAMA et al., 2023; SCHÄFER und THOM, 2024). Während Oclacitinib Juckreiz unter der Therapie lindern kann, ist jedoch ein sogenannter Rebound Effekt bei abruptem Absetzen oder einer Dosisreduktion des Medikaments beschrieben. Dieser Effekt führt zu kurzfristigem Anstieg des Juckreizes aufgrund eines Anstiegs an pruritogenen Zytokinen und einer raschen

peripheren Sensibilisierung (FUKUYAMA et al., 2017). Bei Patienten unter Langzeittherapie mit Oclacitinib wird eine jährliche Kontrolle der Hämatologie empfohlen, da ein milde Neutropenie und seltener eine Lymphopenie, als Nebenwirkung bekannt sind (MARSELLA et al., 2023).

Ciclosporin

Ciclosporin A ist ein Calcineurin-Hemmer mit einer hohen Erfolgsrate, die mit Glukokortikoiden vergleichbar ist (STEFFAN et al., 2005; NUTTALL et al., 2014), hat jedoch einen verzögerten Wirkungseintritt von ca. vier Wochen und eignet sich daher nicht zur Behandlung von akuten Symptomen (OLIVRY und BIZIKOVA, 2013). Zu Beginn der Therapie können gastrointestinale Nebenwirkungen wie Durchfall und Erbrechen auftreten, die Wahrscheinlichkeit kann durch eine graduelle Dosiserhöhung vermindert werden. In der Regel verschwinden diese milden Nebenwirkungen auch bei Fortsetzung der Therapie (KOVALIK et al., 2012). Diese Nebenwirkungen können auch dadurch verhindert werden, dass das Medikament vor der Gabe eingefroren wird (BACHTEL et al., 2015). Die initiale tägliche Dosis kann bei einem Großteil der Patienten auf jeden zweiten Tag und bei einem Viertel auf zweimal wöchentlich reduziert werden (STEFFAN et al., 2005; NUTTALL et al., 2014). Die Dosis kann durch die zusätzliche Gabe von essentiellen Fettsäuren reduziert werden (MÜLLER et al., 2016). Mit einer Dosisreduktion oder dem Absetzen der Therapie können die Nebenwirkungen Hirsutismus, Gingivalhyperplasie und hyperplastische Dermatitis in Remission gehen (NUTTALL et al., 2014). Andere mögliche Nebenwirkungen können unter anderem auch opportunistische Infektionen darstellen (NUTTALL et al., 2014).

Glukokortikoide

Die systemische Behandlung mit Glukokortikoiden reduziert Entzündungszellen und proinflammatorischen Mediatoren, welche bei akuter und chronischer cAD eine Rolle spielen (OLIVRY und SOUSA, 2001b; PUCHEU-HASTON et al., 2006). Aufgrund der vergleichsweisen unspezifischen Wirkung kommt es häufig zu einer oder mehreren Nebenwirkungen wie beispielsweise Polyurie, Polydipsie, Polyphagie, Muskelatrophie, Wesensveränderungen, bakterielle Infektionen,

Demodikose, Hautatrophie und iatrogenem Hyperadrenokortizismus (OLIVRY und MUELLER, 2003; OLIVRY und BIZIKOVA, 2013; GADEYNE et al., 2014). Da diese Nebenwirkungen häufiger mit höheren Dosierungen oder längeren Behandlungszeiten auftreten, sind Glukokortikoide besser zur kurzfristigen symptomatischen Therapie von akuten klinischen Symptomen der cAD geeignet. Bei Langzeittherapie sollten Glukokortikoide immer jeden zweiten Tag in der niedrigstmöglichen Dosierung und in Kombination mit Fettsäuren gegeben werden (SAEVIK et al., 2004).

Obwohl lokale Behandlungen aufwändiger sein können, werde sie verglichen mit der systemischen Verabreichung von Glukokortikoiden als deutlich sicherer angesehen (OLIVRY und MUELLER, 2003). Neben lokaler Hautatrophie können jedoch je nach Potenz des gewählten topischen Glukokortikoids auch systemische Nebenwirkungen auftreten (OLIVRY und SOUSA, 2001b; NUTTALL et al., 2009). Deswegen sollten vorzugsweise Präparate mit geringer systemischer Wirkung wie Hydrocortisonaceponat verwendet werden (Nuttall 2009).

Antihistaminika

Die Degranulation von IgE-sensitiven Mastzellen spielt eine große Rolle bei Typ 1 Hypersensitivitätsreaktionen, weshalb Antihistaminika als Antagonisten der Histaminrezeptoren die Freisetzung von Histamin und bei bestimmten Medikamenten auch die Mastzelldegranulation verhindern (DEBOER und GRIFFIN, 2001). In der Veterinärmedizin sind für Hunde zu Hydroxyzine (2mg/kg 2x täglich) und Cetirizine (1mg/kg 1x täglich) pharmakologische Daten verfügbar (BIZIKOVA et al., 2008). Eine Placebo-kontrollierte, überkreuzte Doppelblindstudie hat ferner die Wirkung von Histacalmine (Virbac, Frankreich), einer Kombination aus Chlorpheniramin und Hydroxyzin, sowie von Dimetinden bestätigt (Efficacy of dimetinden and hydroxyzine/chlorpheniramine in atopic dogs: a randomised, controlled, double-blinded trial. M Eichenseer, C Johansen, R S Mueller. Vet Rec 2013;173(17):423. doi: 10.1136/vr.101907). Der Einsatz von Antihistaminika kann bei atopischen Patienten mit geringer Schwere der Symptomatik oder auch zur Reduktion der notwendigen Glukokortikoiddosis genutzt werden (SARIDOMICHELAKIS und OLIVRY, 2016).

Essentielle Fettsäuren

Die Ergänzung der Diät von atopischen Hunden mit essenziellen Fettsäuren kann positive therapeutische Effekte haben. Essenzielle Fettsäuren können die Fellqualität verbessern, die Hautbarriere stärken und den transepidermalen Verlust von Wasser minimieren (BOND und LLOYD, 1992; OLIVRY et al., 2010a). Diese Supplementierung kann auch dazu führen, dass die Dosierung von Glukokortikoiden, Oclacitinib und Ciclosporin reduziert werden kann (SAEVIK et al., 2004; MÜLLER, 2015; MÜLLER et al., 2016; NISHIYAMA et al., 2023; SCHÄFER und THOM, 2024).

Patienten mit cAD profitieren aufgrund der veränderten Hautbarrierefunktion, welche unter anderem mit einer quantitativen und qualitativen Reduktion der Fettschutzschicht einhergeht, von der lokalen Behandlung mit Produkten, die Ceramide, freie Fettsäuren und Cholesterol enthalten (PIEKUTOWSKA et al., 2008; OLIVRY, 2011; POPA et al., 2012).

Lokale Therapie

Die Unterstützung der Hautbarriere ist bei vielen atopischen Patienten von großer Bedeutung. Die Rehydrierung der Haut soll die Entzündung und / oder den Juckreiz vermindern. Eine Verminderung des transepidermalen Wasserverlusts durch Inhaltsstoffe wie Öle oder Hafer ist die wichtigste Funktion der Feuchtigkeitspflege. Letzterer wirkt hygroskopisch, zieht also Wasser aus der Umgebung an (SANTORO, 2019). Eine Rehydrierung der Haut von atopischen Hunden vermindert den Juckreiz und die Notwendigkeit von juckreizlindernden Medikamenten signifikant (RÈME et al., 2003; LÖFLATH et al., 2007). Weiters kann auch die eine proaktive, lokale Behandlung mit Hydrocortisonaceponat bei lokalisiertem Juckreiz langfristig dazu beitragen, die Zeit zwischen Allergieschüben zu verlängern (LOURENÇO et al., 2016). Bei cAD Patienten mit Otitis externa ohne Sekundärinfektion und mit intaktem Trommelfell kann eine proaktive Behandlung mit Hydrocortisonaceponat zweimal wöchentlich ebenso effektiv sein. Die Notwendigkeit und Häufigkeit der Anwendung von Ohrreinigern muss individuell an den Status der Gehörgänge des Patienten angepasst werden.

Der Behandlungsplan eines Patienten mit cAD sollte immer individuell angepasst werden. In der Regel kann der größte Therapieerfolg mittels einer Kombination aus verschiedenen Behandlungsoptionen erzielt werden.

Fazit für die Praxis

Die canine atopische Dermatitis (cAD) ist per aktueller Definition eine erbliche, juckende und überwiegend durch T-Zellen vermittelte Entzündung der Haut, bei der Störungen der Hautbarriere, Sensibilisierung gegen Allergene und mikrobielle Dysbiose zusammenspielen. Die Diagnose wird immer klinisch, nach Ausschluss der anderen möglichen Differentialdiagnosen gestellt. Zum aktuellen Zeitpunkt gibt es keine zuverlässigen labordiagnostischen Testverfahren für die Diagnose oder den Ausschluss einer Futtermittelallergie, weshalb nach wie vor die strikte Eliminationsdiät über 6-8 Wochen mit unbekannten Futterquellen empfohlen wird. Für die cAD gibt es verschiedene Behandlungsmethoden, welche immer individuell an den Patienten angepasst werden sollten. Aufgrund der hohen Effektivität bei gleichzeitiger großer Sicherheit sollte eine Immuntherapie immer in Betracht gezogen werden, da sie die einzige Behandlung ist, welche den Verlauf der Erkrankung beeinflussen kann. Eine Immuntherapie ist auch der Grund, weshalb ein Intrakutantest oder ein Serumallergietest durchgeführt werden sollte. Die Immuntherapie zeigt den besten Effekt, wenn die Testergebnisse gemeinsam mit der klinischen Historie des Patienten interpretiert werden und das langfristige Behandlungsprotokoll individuell auf den Patienten abgestimmt wird. Das Zusammenspiel der verschiedenen Faktoren der Pathogenese erklärt, warum für den größten Therapieerfolg ein multimodales Management erforderlich ist. Da es sich bei cAD um eine chronische Erkrankung handelt, welche negativen Einfluss auf die Lebensqualität der Patienten und deren Tierhalterinnen hat, ist eine eingehende tierärztliche Beratung in Hinblick auf die Prognose und Erwartungshaltung im klinischen Alltag sehr wichtig, um die Compliance und damit den Behandlungserfolg zu fördern.

Zusammenfassung

Die canine atopische Dermatitis (cAD) ist per aktueller Definition eine erbliche, juckende und überwiegend durch T-Zellen vermittelte Entzündung der Haut, bei der Störungen der Hautbarriere, Sensibilisierung gegen Allergene und mikrobielle Dysbiose zusammenspielen. Die cAD ist mit einer Prävalenz von 10–15 % eine sehr häufige Erkrankung. Betroffene Hunde können sich mit Juckreiz, Erythem, Alopezie, Otitis externa und sekundären Hautinfektionen präsentieren. Die Diagnose wird immer klinisch nach Ausschluss aller möglichen Differentialdiagnosen gestellt. Zur Behandlung stehen verschiedene Medikamente zur Verfügung, welche individuell an den Patienten angepasst werden sollten. Aufgrund der guten Wirksamkeit bei gleichzeitiger großer Sicherheit sollte eine Allergen-Immuntherapie immer in Betracht gezogen werden, da sie die einzige Behandlung ist, welche die Ursache der Krankheit beeinflussen und die überschießende Immunantwort normalisieren kann. Das Zusammenspiel der verschiedenen Faktoren der Pathogenese erklärt, warum für den größten Therapieerfolg insbesondere bei schwer betroffenen Patienten ein multimodales Management erforderlich ist.

Summary

Canine atopic dermatitis (cAD) is currently defined as a hereditary, pruritic and predominantly T-cell-mediated inflammation of the skin, in which skin barrier defects, sensitization to allergens and microbial dysbiosis interact. CAD is a very common disease with a prevalence of 10–15%. Affected dogs may present with pruritus, erythema, alopecia, otitis externa and secondary skin infections. The diagnosis is always made clinically, after excluding other possible differential diagnoses. Various medications are available for treatment, which should be adapted to the individual patient. Allergen immunotherapy should always be considered due to its high efficacy and safety, as it is the only treatment that can influence the cause of the disease and normalize the immune response. The interaction of the various pathogenic factors explains why multimodal management is necessary for the best therapeutic success, particularly in severely affected patients.

Abbildungsverzeichnis:

Abbildung 1: ggr. Erythem interdigital und ggr. Leckverfärbung dorsal an der Vorderpfote



Abbildung 2: mgr Erythem, ggr. Multifokale Hyperpigmentierung, ggr. Krusten- und Schuppenbildung sowie Komedone interdigital plantar an der Hinterpfote



Abbildung 3: ggr. Erythem, multifokale Papelbildung und vereinzelte Erosionen mit ggr. Lichenifikation medial an der linken Pinna



Abbildung 4: mgr. Lichenifikation, Hyperpigmentierung und Erythem ventral abdominal und bilateral medial an den Oberschenkeln



Abbildung 5: Flowchart zur Aufarbeitung der cAD

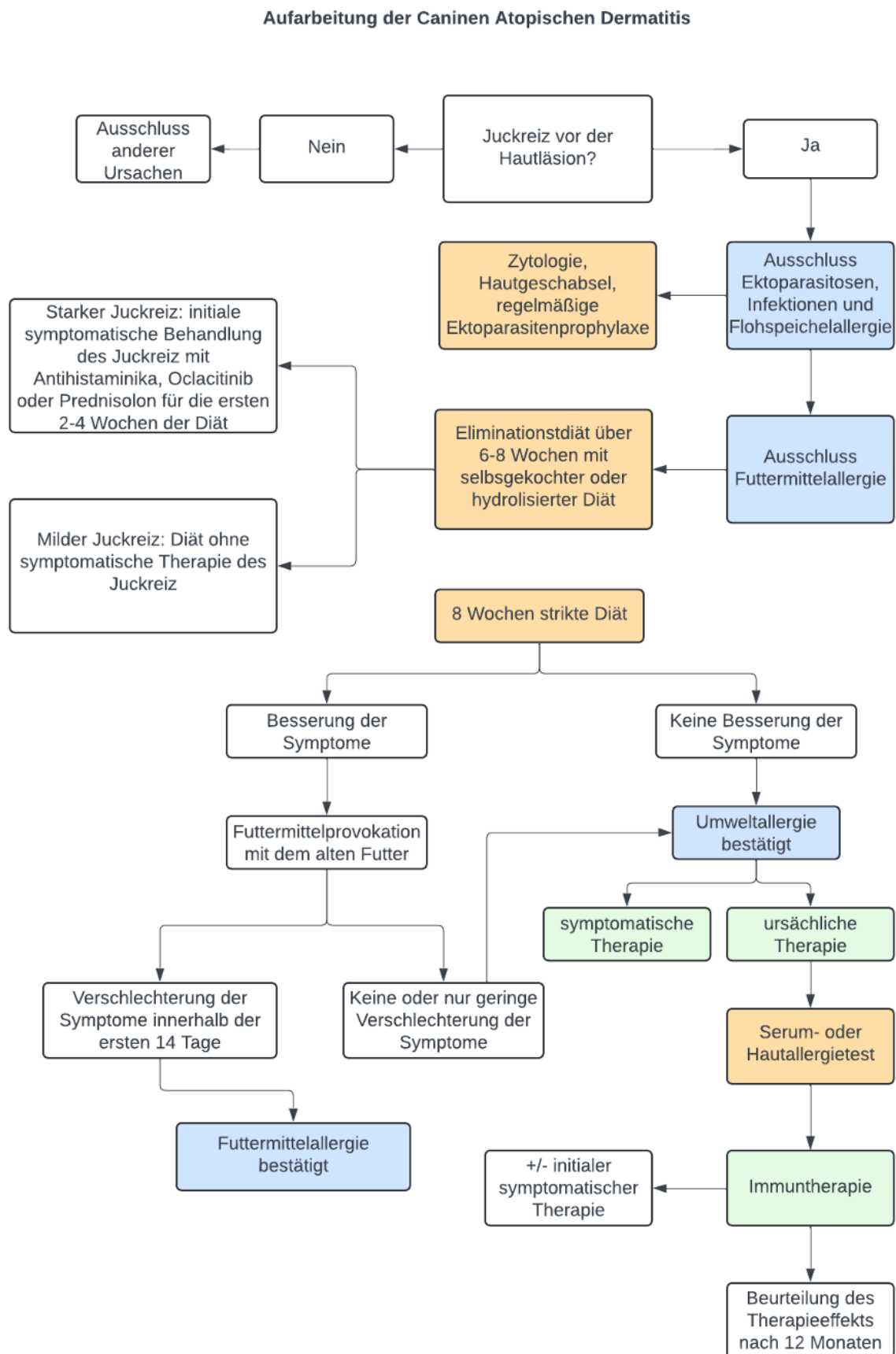


Tabelle 1: Übersicht der symptomatischen Therapeutika für die cAD

Wirkstoff	Dosierung	Mögliche Nebenwirkungen*	Kontraindikationen	Kommentare der Autorinnen
Lokivetmab	1mg/kg subkutan 1x monatlich	Durchfall, Erbrechen, Ataxie, Krämpfe, Überempfindlichkeit	Hunde < 3 kg, Trächtigkeit, Laktation	Effektiv über ca. 4 Wochen
Oclacitinib	0,4–0,6 mg/kg per os 1–2 x täglich	Durchfall, Erbrechen, Anorexie, Lethargie, Polydipsie	Hunde < 3kg KGW, Hunde < 12 Monaten, Maligne Neoplasie, Trächtigkeit, Laktation	Initial 2x täglich für 2 Wochen, anschließend 1x täglich. Monitoring Hämatologie bei Dauertherapie
Ciclosporin A	5 mg/kg per os 1x täglich	Erbrechen, Durchfall, Anorexie Papillomatose, verstärktes Haarwachstum, Gingivalhyperplasie, Infektionen	Leber- oder Nierenerkrankungen, Trächtigkeit, Laktation	Dosisreduktion nach 4-6 Wochen ggf. möglich
Prednisolon	0,5–1mg/kg per os 1x täglich	Polyphagie, Polyurie, Polydipsie Hyperadrenokortizismus, Hepatomegalie, Calcinosis cutis, Hautatrophie, Diabetes mellitus, Pankreatitis	Infektionen Ulzerationen des Magen-, Darmtrakts Kardiopathien Trächtigkeit, Laktation	Zur kurzfristigen Behandlung geeignet (z. B. bis der Effekt von Ciclosporin erreicht wird)

**Die Nebenwirkungen sind nicht auf die Auflistung beschränkt*

Literatur

Adam GO, Park Y-G, Cho J-H, Choi J, Oh H-G. Detecting common allergens in dogs with atopic dermatitis in South Korean Provinces using a serological immunoglobulin E-specific allergen test. *Veterinary World* 2022; 15: 1996.

Anturaniemi J, Uusitalo L, Hielm-Björkman A. Environmental and phenotype-related risk factors for owner-reported allergic/atopic skin symptoms and for canine atopic dermatitis verified by veterinarian in a Finnish dog population. *PLoS One* 2017; 12: e0178771.

Apfelbacher CJ, Diepgen TL, Schmitt J. Determinants of eczema: population-based cross-sectional study in Germany. *Allergy* 2011; 66: 206-13.

Bachtel JC, Pendergraft JS, Rosychuk RA, Gustafson DL, Hansen RJ, Lunghofer PJ. Comparison of the stability and pharmacokinetics in dogs of modified ciclosporin capsules stored at– 20 C and room temperature. *Veterinary dermatology* 2015; 26: 228-e50.

Bağci IS, Ruzicka T. IL-31: A new key player in dermatology and beyond. *J Allergy Clin Immunol* 2018; 141: 858-66.

Bethlehem S, Bexley J, Mueller RS. Patch testing and allergen-specific serum IgE and IgG antibodies in the diagnosis of canine adverse food reactions. *Vet Immunol Immunopathol* 2012; 145: 582-9.

Bieber T. How to Define Atopic Dermatitis? *Dermatol Clin* 2017; 35: 275-81.

Bizikova P, Papich MG, Olivry T. Hydroxyzine and cetirizine pharmacokinetics and pharmacodynamics after oral and intravenous administration of hydroxyzine to healthy dogs. *Veterinary dermatology* 2008; 19: 348-57.

Bizikova P, Pucheu-Haston CM, Eisenschenk MN, Marsella R, Nuttall T, Santoro D. Review: Role of genetics and the environment in the pathogenesis of canine atopic dermatitis. *Vet Dermatol* 2015; 26: 95-e26.

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

Calesso JR, Marques VS, de Carvalho OV, Costa-Val AP. Correlation between clinical efficacy on pruritus and serum interleukin-31 levels in dogs with atopic dermatitis treated with lokivetmab. *Pol J Vet Sci* 2023; 26: 231-8.

Cecchi L, D'Amato G, Annesi-Maesano I. External exposome and allergic respiratory and skin diseases. *J Allergy Clin Immunol* 2018; 141: 846-57.

Chamlin SL. The psychosocial burden of childhood atopic dermatitis. *Dermatol Ther* 2006; 19: 104-7.

Chen TA, Halliwell RE, Pemberton AD, Hill PB. Identification of major allergens of *Malassezia pachydermatis* in dogs with atopic dermatitis and *Malassezia* overgrowth. *Vet Dermatol* 2002; 13: 141-50.

Chermprapai S, Broere F, Gooris G, Schlotter YM, Rutten V, Bouwstra JA. Altered lipid properties of the stratum corneum in Canine Atopic Dermatitis. *Biochim Biophys Acta Biomembr* 2018; 1860: 526-33.

Chermprapai S, Ederveen THA, Broere F, Broens EM, Schlotter YM, van Schalkwijk S, Boekhorst J, van Hijum S, Rutten V. The bacterial and fungal microbiome of the skin of healthy dogs and dogs with atopic dermatitis and the impact of topical antimicrobial therapy, an exploratory study. *Vet Microbiol* 2019; 229: 90-9.

Chermprapai S, Thengchaisri N. A descriptive study of allergen-specific IgE serological tests for canine atopic dermatitis in Thailand. *BMC Vet Res* 2020; 16: 475.

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

Cole C, Kroboth K, Schurch NJ, Sandilands A, Sherstnev A, O'Regan GM, Watson RM, McLean WH, Barton GJ, Irvine AD, Brown SJ. Filaggrin-stratified transcriptomic analysis of pediatric skin identifies mechanistic pathways in patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2014; 134: 82-91.

Cosgrove SB, Wren JA, Cleaver DM, Walsh KF, Follis SI, King VI, Tena JK, Stegemann MR. A blinded, randomized, placebo-controlled trial of the efficacy and safety of the Janus kinase inhibitor oclacitinib (Apoquel®) in client-owned dogs with atopic dermatitis. *Vet Dermatol* 2013; 24: 587-97, e141-2.

Cosgrove SB, Cleaver DM, King VL, Gilmer AR, Daniels AE, Wren JA, Stegemann MR. Long-term compassionate use of oclacitinib in dogs with atopic and allergic skin disease: safety, efficacy and quality of life. *Vet Dermatol* 2015; 26: 171-9, e35.

DeBoer D, Griffin C. The ACVD task force on canine atopic dermatitis (XXI): antihistamine pharmacotherapy. *Veterinary immunology and immunopathology* 2001; 81: 323-9.

DeBoer DJ. Survey of intradermal skin testing practices in North America. *J Am Vet Med Assoc* 1989; 195: 1357-63.

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

DeBoer DJ, Verbrugge M, Morris M. Clinical and immunological responses of dust mite sensitive, atopic dogs to treatment with sublingual immunotherapy (SLIT). *Vet Dermatol* 2016; 27: 82-7e23.

Deckers IA, McLean S, Linssen S, Mommers M, van Schayck CP, Sheikh A. Investigating international time trends in the incidence and prevalence of atopic eczema 1990-2010: a systematic review of epidemiological studies. *PLoS One* 2012; 7: e39803.

Dillon SR, Sprecher C, Hammond A, Bilsborough J, Rosenfeld-Franklin M, Presnell SR, Haugen HS, Maurer M, Harder B, Johnston J, Bort S, Mudri S, Kuijper JL, Bukowski T, Shea P, Dong DL, Dasovich M, Grant FJ, Lockwood L, Levin SD, LeCiel C, Waggle K, Day H, Topouzis S, Kramer J, Kuestner R, Chen Z, Foster D, Parrish-Novak J, Gross JA. Interleukin 31, a cytokine produced by activated T cells, induces dermatitis in mice. *Nat Immunol* 2004; 5: 752-60.

Eisenschenk MC, Hensel P, Saridomichelakis MN, Tamamoto-Mochizuki C, Pucheu-Haston CM, Santoro D. Introduction to the ICADA 2023 canine atopic dermatitis pathogenesis review articles and updated definition. *Vet Dermatol* 2024; 35: 3-4.

Elias MS, Long HA, Newman CF, Wilson PA, West A, McGill PJ, Wu KC, Donaldson MJ, Reynolds NJ. Proteomic analysis of filaggrin deficiency identifies molecular signatures characteristic of atopic eczema. *J Allergy Clin Immunol* 2017; 140: 1299-309.

- Ellinghaus D, Baurecht H, Esparza-Gordillo J, Rodríguez E, Matanovic A, Marenholz I, Hübner N, Schaarschmidt H, Novak N, Michel S, Maintz L, Werfel T, Meyer-Hoffert U, Hotze M, Prokisch H, Heim K, Herder C, Hirota T, Tamari M, Kubo M, Takahashi A, Nakamura Y, Tsoi LC, Stuart P, Elder JT, Sun L, Zuo X, Yang S, Zhang X, Hoffmann P, Nöthen MM, Fölster-Holst R, Winkelmann J, Illig T, Boehm BO, Duerr RH, Büning C, Brand S, Glas J, McAleer MA, Fahy CM, Kabesch M, Brown S, McLean WH, Irvine AD, Schreiber S, Lee YA, Franke A, Weidinger S. High-density genotyping study identifies four new susceptibility loci for atopic dermatitis. *Nat Genet* 2013; 45: 808-12.
- Farver K, Morris D, Shofer F, Esch B. Humoral measurement of type-1 hypersensitivity reactions to a commercial *Malassezia* allergen. *Veterinary Dermatology* 2005; 16: 261-8.
- Favrot C. Clinical signs and diagnosis of canine atopic dermatitis. 2015;
- Fazakerley J, Williams N, Carter S, McEwan N, Nuttall T. Heterogeneity of *Staphylococcus pseudintermedius* isolates from atopic and healthy dogs. *Vet Dermatol* 2010; 21: 578-85.
- Fischer N, Rostaher A, Favrot C. [Intralymphatic immunotherapy: An effective and safe alternative route for canine atopic dermatitis]. *Schweiz Arch Tierheilkd* 2016; 158: 646-52.
- Fischer NM, Rostaher A, Favrot C. A comparative study of subcutaneous, intralymphatic and sublingual immunotherapy for the long-term control of dogs with nonseasonal atopic dermatitis. *Vet Dermatol* 2020; 31: 365-e96.
- Flohr C, Mann J. New insights into the epidemiology of childhood atopic dermatitis. *Allergy* 2014; 69: 3-16.
- Fujimura M, Masuda K, Hayashiya M, Okayama T. Flow cytometric analysis of lymphocyte proliferative responses to food allergens in dogs with food allergy. *J Vet Med Sci* 2011; 73: 1309-17.

Fukuyama T, Ganchingco JR, Bäumer W. Demonstration of rebound phenomenon following abrupt withdrawal of the JAK1 inhibitor oclacitinib. *Eur J Pharmacol* 2017; 794: 20-6.

Gadeyne C, Little P, King VL, Edwards N, Davis K, Stegemann MR. Efficacy of oclacitinib (Apoquel®) compared with prednisolone for the control of pruritus and clinical signs associated with allergic dermatitis in client-owned dogs in Australia. *Vet Dermatol* 2014; 25: 512-8, e86.

Gandhi NA, Bennett BL, Graham NM, Pirozzi G, Stahl N, Yancopoulos GD. Targeting key proximal drivers of type 2 inflammation in disease. *Nat Rev Drug Discov* 2016; 15: 35-50.

Garmhausen D, Hagemann T, Bieber T, Dimitriou I, Fimmers R, Diepgen T, Novak N. Characterization of different courses of atopic dermatitis in adolescent and adult patients. *Allergy* 2013; 68: 498-506.

Gittler JK, Shemer A, Suárez-Fariñas M, Fuentes-Duculan J, Gulewicz KJ, Wang CQ, Mitsui H, Cardinale I, de Guzman Strong C, Krueger JG, Guttman-Yassky E. Progressive activation of T(H)2/T(H)22 cytokines and selective epidermal proteins characterizes acute and chronic atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2012; 130: 1344-54.

Gonzales AJ, Bowman JW, Fici GJ, Zhang M, Mann DW, Mitton-Fry M. Oclacitinib (APOQUEL®) is a novel Janus kinase inhibitor with activity against cytokines involved in allergy. *J Vet Pharmacol Ther* 2014; 37: 317-24.

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

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

Gruber R, Elias PM, Crumrine D, Lin TK, Brandner JM, Hachem JP, Presland RB, Fleckman P, Janecke AR, Sandilands A, McLean WH, Fritsch PO, Mildner M, Tschachler E, Schmuth M. Filaggrin genotype in ichthyosis vulgaris predicts abnormalities in epidermal structure and function. *Am J Pathol* 2011; 178: 2252-63.

Hakanen E, Lehtimäki J, Salmela E, Tiira K, Anturaniemi J, Hielm-Björkman A, Ruokolainen L, Lohi H. Urban environment predisposes dogs and their owners to allergic symptoms. *Sci Rep* 2018; 8: 1585.

Halbert AR, Weston WL, Morelli JG. Atopic dermatitis: is it an allergic disease? *J Am Acad Dermatol* 1995; 33: 1008-18.

Han C, Chan W, Hill P. Prevalence of positive reactions in intradermal and IgE serological allergy tests in dogs from South Australia, and the subsequent outcome of allergen-specific immunotherapy. *Australian veterinary journal* 2020; 98: 17-25.

Harvey ND, Shaw SC, Craigon PJ, Blott SC, England GCW. Environmental risk factors for canine atopic dermatitis: a retrospective large-scale study in Labrador and golden retrievers. *Vet Dermatol* 2019; 30: 396-e119.

Hensel P, Bauer C, Austel M, Keys D. Serological and intradermal test reactivity patterns among six species of house dust and storage mites. *Vet Dermatol* 2009; 20: 10.1111.

Hensel P, Santoro D, Favrot C, Hill P, Griffin C. Canine atopic dermatitis: detailed guidelines for diagnosis and allergen identification. *BMC Vet Res* 2015; 11: 196.

Hensel P, Saridomichelakis M, Eisenschenk M, Tamamoto-Mochizuki C, Pucheu-Haston C, Santoro D. Update on the role of genetic factors, environmental factors and allergens in canine atopic dermatitis. *Vet Dermatol* 2024; 35: 15-24.

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

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

Hillier A, DeBoer DJ. The ACVD task force on canine atopic dermatitis (XVII): intradermal testing. *Veterinary immunology and immunopathology* 2001; 81: 289-304.

Hirota T, Takahashi A, Kubo M, Tsunoda T, Tomita K, Sakashita M, Yamada T, Fujieda S, Tanaka S, Doi S, Miyatake A, Enomoto T, Nishiyama C, Nakano N, Maeda K, Okumura K, Ogawa H, Ikeda S, Noguchi E, Sakamoto T, Hizawa N, Ebe K, Saeki H, Sasaki T, Ebihara T, Amagai M, Takeuchi S, Furue M, Nakamura Y, Tamari M. Genome-wide association study identifies eight new susceptibility loci for atopic dermatitis in the Japanese population. *Nat Genet* 2012; 44: 1222-6.

Hobi S, Mueller RS. Efficacy and safety of rush immunotherapy with alum-precipitated allergens in canine atopic dermatitis. *Tierarztl Prax Ausg K Kleintiere Heimtiere* 2014; 42: 167-73.

Hoffjan S, Stemmler S. Unravelling the complex genetic background of atopic dermatitis: from genetic association results towards novel therapeutic strategies. *Arch Dermatol Res* 2015; 307: 659-70.

Horvath-Ungerboeck C, Widmann K, Handl S. Detection of DNA from undeclared animal species in commercial elimination diets for dogs using PCR. *Vet Dermatol* 2017; 28: 373-e86.

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

Irvine AD, McLean WH, Leung DY. Filaggrin mutations associated with skin and allergic diseases. *N Engl J Med* 2011; 365: 1315-27.

Ishida R, Masuda K, Kurata K, Ohno K, Tsujimoto H. Lymphocyte blastogenic responses to inciting food allergens in dogs with food hypersensitivity. *J Vet Intern Med* 2004; 18: 25-30.

Ishimaru H, Okamoto N, Fujimura M, Miyaji K, Shimakura H, Takase Y, Mizukami K, Uchiyama J, DeBoer DJ, Sakaguchi M. IgE sensitivity to *Malassezia pachydermatis* and mite allergens in dogs with atopic dermatitis. *Veterinary immunology and immunopathology* 2020; 226: 110070.

Jaeger K, Linek M, Power HT, Bettenay SV, Zabel S, Rosychuk RA, Mueller RS. Breed and site predispositions of dogs with atopic dermatitis: a comparison of five locations in three continents. *Vet Dermatol* 2010; 21: 118-22.

Jassies-van der Lee A, Rutten VP, Bruijn J, Willemse T, Broere F. CD4+ and CD8+ skin-associated T lymphocytes in canine atopic dermatitis produce interleukin-13, interleukin-22 and interferon-gamma and contain a CD25+ FoxP3+ subset. *Vet Dermatol* 2014; 25: 456-e72.

Jensen-Jarolim E, Einhorn L, Herrmann I, Thalhammer JG, Panakova L. Pollen allergies in humans and their dogs, cats and horses: differences and similarities. *Clinical and translational allergy* 2015; 5: 1-9.

- Kang M-H, Kim H-J, Jang H-J, Park H-M. Sensitization rates of causative allergens for dogs with atopic dermatitis: detection of canine allergen-specific IgE. *Journal of veterinary science* 2014; 15: 545.
- Kawano K, Oumi K, Ashida Y, Horiuchi Y, Mizuno T. The prevalence of dogs with lymphocyte proliferative responses to food allergens in canine allergic dermatitis. *Pol J Vet Sci* 2013; 16: 735-9.
- Kennis RA. Food allergies: update of pathogenesis, diagnoses, and management. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 2006; 36: 175-84, vii-viii.
- Kim H-J, Kang M-H, Park H-M. Common allergens of atopic dermatitis in dogs: comparative findings based on intradermal tests. *Journal of veterinary science* 2011; 12: 287.
- Klinger CJ. Analyse des Fallaufkommens in deutschen Tierarztpraxen. Diss. med. vet. 2016. lmu.
- Klukowska-Rötzler J, Chervet L, Müller EJ, Roosje P, Marti E, Janda J. Expression of thymic stromal lymphopoietin in canine atopic dermatitis. *Vet Dermatol* 2013; 24: 54-9.e13-4.
- Kovalik M, Thoday KL, van den Broek AH. The use of ciclosporin A in veterinary dermatology. *Vet J* 2012; 193: 317-25.
- Kubota S, Miyaji K, Shimo Y, Shimakura H, Takase Y, Okamoto N, Kiuchi A, Fujimura M, Fujimura T, DeBoer DJ, Tsukui T, Sakaguchi M. IgE reactivity to a Cry j 3, an allergen of Japanese cedar (*Cryptomeria japonica*) pollen in dogs with canine atopic dermatitis. *Vet Immunol Immunopathol* 2012; 149: 132-5.

Lancellotti BA, Angus JC, Edginton HD, Rosenkrantz WS. Age-and breed-matched retrospective cohort study of malignancies and benign skin masses in 660 dogs with allergic dermatitis treated long-term with versus without oclacitinib. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 2020; 257: 507-16.

Lewis-Jones S. Quality of life and childhood atopic dermatitis: the misery of living with childhood eczema. *Int J Clin Pract* 2006; 60: 984-92.

Lian TM, Halliwell RE. Allergen-specific IgE and IgGd antibodies in atopic and normal dogs. *Vet Immunol Immunopathol* 1998; 66: 203-23.

Linek M, Favrot C. Impact of canine atopic dermatitis on the health-related quality of life of affected dogs and quality of life of their owners. *Vet Dermatol* 2010; 21: 456-62.

Little PR, King VL, Davis KR, Cosgrove SB, Stegemann MR. A blinded, randomized clinical trial comparing the efficacy and safety of oclacitinib and ciclosporin for the control of atopic dermatitis in client-owned dogs. *Vet Dermatol* 2015; 26: 23-30, e7-8.

Liu YJ. Thymic stromal lymphopoietin: master switch for allergic inflammation. *J Exp Med* 2006; 203: 269-73.

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

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

Lourenço AM, Schmidt V, São Braz B, Nóbrega D, Nunes T, Duarte-Correia JH, Matias D, Maruhashi E, Rème CA, Nuttall T. Efficacy of proactive long-term maintenance therapy of canine atopic dermatitis with 0.0584% hydrocortisone aceponate spray: a double-blind placebo controlled pilot study. *Vet Dermatol* 2016; 27: 88-92e25.

Marsella R, Girolomoni G. Canine models of atopic dermatitis: a useful tool with untapped potential. *J Invest Dermatol* 2009; 129: 2351-7.

Marsella R. Tolerability and clinical efficacy of oral immunotherapy with house dust mites in a model of canine atopic dermatitis: a pilot study. *Vet Dermatol* 2010; 21: 566-71.

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

Marsella R, Sousa CA, Gonzales AJ, Fadok VA. Current understanding of the pathophysiologic mechanisms of canine atopic dermatitis. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 2012; 241: 194-207.

Marsella R, Doerr K, Gonzales A, Rosenkrantz W, Schissler J, White A. Oclacitinib 10 years later: lessons learned and directions for the future. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 2023; 261: S36-S47.

Masuda K, Tsujimoto H, Fujiwara S, Kurata K, Hasegawa A, Taniguchi Y, Yamashita K, Yasueda H, DeBoer DJ, de Weck AL, Sakaguchi M. IgE-reactivity to major Japanese cedar (*Cryptomeria japonica*) pollen allergens (Cry j 1 and Cry j 2) by ELISA in dogs with atopic dermatitis. *Vet Immunol Immunopathol* 2000; 74: 263-70.

McCall C, Hunter S, Stedman K, Weber E, Hillier A, Bozic C, Rivoire B, Olivry T. Characterization and cloning of a major high molecular weight house dust mite allergen (Der f 15) for dogs. *Vet Immunol Immunopathol* 2001; 78: 231-47.

McCandless EE, Rugg CA, Fici GJ, Messamore JE, Aleo MM, Gonzales AJ. Allergen-induced production of IL-31 by canine Th2 cells and identification of immune, skin, and neuronal target cells. *Vet Immunol Immunopathol* 2014; 157: 42-8.

McDermott MJ, Weber E, Hunter S, Stedman KE, Best E, Frank GR, Wang R, Escudero J, Kuner J, McCall C. Identification, cloning, and characterization of a major cat flea salivary allergen (Cte f 1). *Mol Immunol* 2000; 37: 361-75.

Michels GM, Ramsey DS, Walsh KF, Martinon OM, Mahabir SP, Hoevers JD, Walters RR, Dunham SA. A blinded, randomized, placebo-controlled, dose determination trial of lokivetmab (ZTS-00103289), a caninized, anti-canine IL-31 monoclonal antibody in client owned dogs with atopic dermatitis. *Vet Dermatol* 2016; 27: 478-e129.

Mildner M, Jin J, Eckhart L, Kezic S, Gruber F, Barresi C, Stremnitzer C, Buchberger M, Mlitz V, Ballaun C, Sterniczky B, Födinger D, Tschachler E. Knockdown of filaggrin impairs diffusion barrier function and increases UV sensitivity in a human skin model. *J Invest Dermatol* 2010; 130: 2286-94.

Montealegre F, Meyer B, Chardon D, Vargas W, Zavala D, Hart B, Bayona M. Comparative prevalence of sensitization to common animal, plant and mould allergens in subjects with asthma, or atopic dermatitis and/or allergic rhinitis living in a tropical environment. *Clinical & Experimental Allergy* 2004; 34: 51-8.

Moyaert H, Van Brussel L, Borowski S, Escalada M, Mahabir SP, Walters RR, Stegemann MR. A blinded, randomized clinical trial evaluating the efficacy and safety of lokivetmab compared to ciclosporin in client-owned dogs with atopic dermatitis. *Vet Dermatol* 2017; 28: 593-e145.

Mueller R, Bettenay S. Long-term immunotherapy of 146 dogs with atopic dermatitis-a retrospective study. *Australian Veterinary Practitioner* 1996; 26: 128-32.

Mueller RS, Bettenay SV. Evaluation of the safety of an abbreviated course of injections of allergen extracts (rush immunotherapy) for the treatment of dogs with atopic dermatitis. *Am J Vet Res* 2001; 62: 307-10.

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

Mueller RS, Olivry T, Prélaud P. Critically appraised topic on adverse food reactions of companion animals (2): common food allergen sources in dogs and cats. *BMC Vet Res* 2016; 12: 9.

Mueller RS, Olivry T. Critically appraised topic on adverse food reactions of companion animals (4): can we diagnose adverse food reactions in dogs and cats with in vivo or in vitro tests? *BMC Vet Res* 2017; 13: 275.

Mueller RS, Zablotzki Y, Baumann K, Boehm T, Kasper B, Klinger C, Monke M, Udraite-Vovk L, Weitzer T, Gedon NKY. A randomised, double-blinded comparison between subcutaneous rush and intralymphatic allergen immunotherapy induction in atopic dogs. *Vet Dermatol* 2023; 34: 91-8.

Müller MR. Evaluierung des cyclosporinsparenden Effektes von mehrfach ungesättigten Fettsäuren bei der caninen atopischen Dermatitis. *Diss. med. vet.* 2015. Imu.

Müller MR, Linek M, Löwenstein C, Röthig A, Doucette K, Thorstensen K, Mueller RS. Evaluation of cyclosporine-sparing effects of polyunsaturated fatty acids in the treatment of canine atopic dermatitis. *Vet J* 2016; 210: 77-81.

Nishiyama T, Kusakabe M, Imanishi I, Hisano T, Fukamachi T, Taguchi N, Iyori K, Hsiao YH. A randomised, double-blinded, controlled trial to determine the efficacy of combined therapy of oclacitinib and marine oil extract PCSO-524 in dogs with atopic dermatitis. *Vet Dermatol* 2023; 34: 523-31.

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

Nuttall T, Uri M, Halliwell R. Canine atopic dermatitis - what have we learned? *Vet Rec* 2013; 172: 201-7.

Nuttall T, Reece D, Roberts E. Life-long diseases need life-long treatment: long-term safety of ciclosporin in canine atopic dermatitis. *Vet Rec* 2014; 174 Suppl 2: 3-12.

Nuttall TJ, Marsella R, Rosenbaum MR, Gonzales AJ, Fadok VA. Update on pathogenesis, diagnosis, and treatment of atopic dermatitis in dogs. *J Am Vet Med Assoc* 2019; 254: 1291-300.

Odhiambo JA, Williams HC, Clayton TO, Robertson CF, Asher MI. Global variations in prevalence of eczema symptoms in children from ISAAC Phase Three. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 124: 1251-8.e23.

Ognjenovic J, Milcic-Matic N, Smiljanic K, Vuckovic O, Burazer L, Popovic N, Stanic-Vucinic D, Velickovic TC. Immunoproteomic characterization of *Ambrosia artemisiifolia* pollen allergens in canine atopic dermatitis. *Vet Immunol Immunopathol* 2013; 155: 38-47.

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

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

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

Olivry T, Deboer DJ, Prelaud P, Bensignor E, International Task Force on Canine Atopic D. Food for thought: pondering the relationship between canine atopic dermatitis and cutaneous adverse food reactions. *Vet Dermatol* 2007; 18: 390-1.

Olivry T, DeBoer DJ, Favrot C, Jackson HA, Mueller RS, Nuttall T, Prelaud P, International Task Force on Canine Atopic D. Treatment of canine atopic dermatitis: 2010 clinical practice guidelines from the International Task Force on Canine Atopic Dermatitis. *Vet Dermatol* 2010a; 21: 233-48.

Olivry T, Foster AP, Mueller RS, McEwan NA, Chesney C, Williams HC. Interventions for atopic dermatitis in dogs: a systematic review of randomized controlled trials. *Vet Dermatol* 2010b; 21: 4-22.

Olivry T. Is the skin barrier abnormal in dogs with atopic dermatitis? *Vet Immunol Immunopathol* 2011; 144: 11-6.

Olivry T, Bizikova P. A systematic review of randomized controlled trials for prevention or treatment of atopic dermatitis in dogs: 2008-2011 update. *Vet Dermatol* 2013; 24: 97-117.e25-6.

-
- Olivry T, DeBoer DJ, Favrot C, Jackson HA, Mueller RS, Nuttall T, Prelaud P, International Committee on Allergic Diseases of A. Treatment of canine atopic dermatitis: 2015 updated guidelines from the International Committee on Allergic Diseases of Animals (ICADA). *BMC Vet Res* 2015a; 11: 210.
- Olivry T, Mueller RS, Prélaud P. Critically appraised topic on adverse food reactions of companion animals (1): duration of elimination diets. *BMC Vet Res* 2015b; 11: 225.
- Olivry T, Mayhew D, Paps JS, Linder KE, Peredo C, Rajpal D, Hofland H, Cote-Sierra J. Early Activation of Th2/Th22 Inflammatory and Pruritogenic Pathways in Acute Canine Atopic Dermatitis Skin Lesions. *J Invest Dermatol* 2016; 136: 1961-9.
- Olivry T, Dunston SM, Favrot C, Prélaud P, Tsukui T. The novel high molecular weight *Dermatophagoides farinae* protein Zen-1 is a major allergen in North American and European mite allergic dogs with atopic dermatitis. *Veterinary Dermatology* 2017; 28: 177-e38.
- Olivry T, Paps JS, Amalric N. Transient and reversible reduction of stratum corneum filaggrin degradation products after allergen challenge in experimentally mite-sensitised atopic dogs. *Vet Dermatol* 2022; 33: 62-e20.
- Oyoshi MK, Larson RP, Ziegler SF, Geha RS. Mechanical injury polarizes skin dendritic cells to elicit a T(H)2 response by inducing cutaneous thymic stromal lymphopoietin expression. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 126: 976-84, 84.e1-5.
- Park JY, Kim SM, Kim JH. Efficacy of Phototherapy With 308-nm Excimer Light for Skin Microbiome Dysbiosis and Skin Barrier Dysfunction in Canine Atopic Dermatitis. *Front Vet Sci* 2021; 8: 762961.

Picco F, Zini E, Nett C, Naegeli C, Bigler B, Rufenacht S, Roosje P, Gutzwiller ME, Wilhelm S, Pfister J, Meng E, Favrot C. A prospective study on canine atopic dermatitis and food-induced allergic dermatitis in Switzerland. *Vet Dermatol* 2008; 19: 150-5.

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

Pinto M, Gil S, Ramió-Lluch L, Schmidt VM, Pereira HML, Fernandes BAP, Camões AFB, Morais-Almeida M, São Braz B, Marto JM, Lourenço A. Challenging the norm: Epicutaneous immunotherapy for canine atopic dermatitis. *Allergy* 2024; 79: 255-7.

Popa I, Remoue N, Osta B, Pin D, Gatto H, Haftek M, Portoukalian J. The lipid alterations in the stratum corneum of dogs with atopic dermatitis are alleviated by topical application of a sphingolipid-containing emulsion. *Clin Exp Dermatol* 2012; 37: 665-71.

Pucheu-Haston CM, Shuster D, Olivry T, Brianceau P, Lockwood P, McClanahan T, de Waal Malefyt R, Mattson JD, Hammerberg B. A canine model of cutaneous late-phase reactions: prednisolone inhibition of cellular and cytokine responses. *Immunology* 2006; 117: 177-87.

Pucheu-Haston CM. Atopic dermatitis in the domestic dog. *Clinics in dermatology* 2016; 34: 299-303.

Raditic DM, Remillard RL, Tater KC. ELISA testing for common food antigens in four dry dog foods used in dietary elimination trials. *J Anim Physiol Anim Nutr (Berl)* 2011; 95: 90-7.

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

Rème C, Cadot P, Holzapfel G, Jasmin P. Efficacy of combined topical therapy with keratoregulating shampoo and lotion in the management of keratoseborrhoeic disorders associated with *Malassezia* proliferation in dogs. *Vet Dermatol* 2003; 14: 264.

Ricci R, Granato A, Vascellari M, Boscarato M, Palagiano C, Andrighetto I, Diez M, Mutinelli F. Identification of undeclared sources of animal origin in canine dry foods used in dietary elimination trials. *J Anim Physiol Anim Nutr (Berl)* 2013; 97 Suppl 1: 32-8.

Rodrigues Hoffmann A, Patterson AP, Diesel A, Lawhon SD, Ly HJ, Elkins Stephenson C, Mansell J, Steiner JM, Dowd SE, Olivry T, Suchodolski JS. The skin microbiome in healthy and allergic dogs. *PLoS One* 2014; 9: e83197.

Rodriguez-Campos S, Rostaher A, Zwickl L, Fischer N, Brodard I, Vidal S, Brandt BW, Favrot C, Perreten V. Impact of the early-life skin microbiota on the development of canine atopic dermatitis in a high-risk breed birth cohort. *Sci Rep* 2020; 10: 1044.

Rostaher A, Morsy Y, Favrot C, Unterer S, Schnyder M, Scharl M, Fischer NM. Comparison of the Gut Microbiome between Atopic and Healthy Dogs- Preliminary Data. *Animals (Basel)* 2022; 12

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

Sanders KM, Akiyama T. The vicious cycle of itch and anxiety. *Neurosci Biobehav Rev* 2018; 87: 17-26.

Santoro D, Marsella R, Pucheu-Haston CM, Eisenschenk MN, Nuttall T, Bizikova P. Review: Pathogenesis of canine atopic dermatitis: skin barrier and host-micro-organism interaction. *Vet Dermatol* 2015; 26: 84-e25.

Santoro D. Therapies in canine atopic dermatitis: an update. *Veterinary Clinics: Small Animal Practice* 2019; 49: 9-26.

Santoro D, Saridomichelakis M, Eisenschenk M, Tamamoto-Mochizuki C, Hensel P, Pucheu-Haston C. Update on the skin barrier, cutaneous microbiome and host defence peptides in canine atopic dermatitis. *Vet Dermatol* 2024; 35: 5-14.

Saridomichelakis MN, Marsella R, Lee KW, Esch RE, Farmaki R, Koutinas AF. Assessment of cross-reactivity among five species of house dust and storage mites. *Vet Dermatol* 2008; 19: 67-76.

Saridomichelakis MN, Olivry T. An update on the treatment of canine atopic dermatitis. *Vet J* 2016; 207: 29-37.

Schäfer L, Thom N. A placebo-controlled, double-blind study evaluating the effect of orally administered polyunsaturated fatty acids on the oclacitinib dose for atopic dogs. *Vet Dermatol* 2024; 35: 408-17.

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

Schram ME, Tedja AM, Spijker R, Bos JD, Williams HC, Spuls PI. Is there a rural/urban gradient in the prevalence of eczema? A systematic review. *Br J Dermatol* 2010; 162: 964-73.

Schumann RJ, Morgan MS, Glass R, Arlian LG. Characterization of house dust mite and scabiesmite allergens by use of canine serum antibodies. *American Journal of Veterinary Research* 2001; 62: 1344-8.

- Seltmann J, Roesner LM, von Hesler FW, Wittmann M, Werfel T. IL-33 impacts on the skin barrier by downregulating the expression of filaggrin. *J Allergy Clin Immunol* 2015; 135: 1659-61.e4.
- Senti G, Johansen P, Kündig TM. Intralymphatic immunotherapy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2009; 9: 537-43.
- Shaw SC, Wood JL, Freeman J, Littlewood JD, Hannant D. Estimation of heritability of atopic dermatitis in Labrador and Golden Retrievers. *Am J Vet Res* 2004; 65: 1014-20.
- Silverberg JI, Gelfand JM, Margolis DJ, Boguniewicz M, Fonacier L, Grayson MH, Ong PY, Fuxench ZC, Simpson EL. Health Utility Scores of Atopic Dermatitis in US Adults. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2019; 7: 1246-52.e1.
- Souza CP, Rosychuk RA, Contreras ET, Schissler JR, Simpson AC. A retrospective analysis of the use of lokivetmab in the management of allergic pruritus in a referral population of 135 dogs in the western USA. *Veterinary dermatology* 2018; 29: 489-e164.
- Steffan J, Parks C, Seewald W. Clinical trial evaluating the efficacy and safety of cyclosporine in dogs with atopic dermatitis. *J Am Vet Med Assoc* 2005; 226: 1855-63.
- Suto A, Suto Y, Onohara N, Tomizawa Y, Yamamoto-Sugawara Y, Okayama T, Masuda K. Food allergens inducing a lymphocyte-mediated immunological reaction in canine atopic-like dermatitis. *J Vet Med Sci* 2015; 77: 251-4.

- Tang S, Prem A, Tjokrosurjo J, Sary M, Van Bel MA, Rodrigues-Hoffmann A, Kavanagh M, Wu G, Van Eden ME, Krumbeck JA. The canine skin and ear microbiome: A comprehensive survey of pathogens implicated in canine skin and ear infections using a novel next-generation-sequencing-based assay. *Vet Microbiol* 2020; 247: 108764.
- Tang TS, Bieber T, Williams HC. Does "autoreactivity" play a role in atopic dermatitis? *J Allergy Clin Immunol* 2012; 129: 1209-15.e2.
- Thomas WR, Smith W. Towards defining the full spectrum of important house dust mite allergens. *Clin Exp Allergy* 1999; 29: 1583-7.
- Timm K, Mueller RS, Nett-Mettler CS. Long-term effects of intralymphatic immunotherapy (ILIT) on canine atopic dermatitis. *Vet Dermatol* 2018; 29: 123-e49.
- Torres T, Ferreira EO, Gonçalo M, Mendes-Bastos P, Selores M, Filipe P. Update on Atopic Dermatitis. *Acta Med Port* 2019; 32: 606-13.
- Uchiyama J, Osumi T, Mizukami K, Fukuyama T, Shima A, Unno A, Takemura-Uchiyama I, Une Y, Murakami H, Sakaguchi M. Characterization of the oral and faecal microbiota associated with atopic dermatitis in dogs selected from a purebred Shiba Inu colony. *Lett Appl Microbiol* 2022; 75: 1607-16.
- Wadonda-Kabondo N, Sterne JA, Golding J, Kennedy CT, Archer CB, Dunnill MG. Association of parental eczema, hayfever, and asthma with atopic dermatitis in infancy: birth cohort study. *Arch Dis Child* 2004; 89: 917-21.
- Waldman AR, Ahluwalia J, Udkoff J, Borok JF, Eichenfield LF. Atopic Dermatitis. *Pediatr Rev* 2018; 39: 180-93.

Weber E, Hunter S, Stedman K, Dreitz S, Olivry T, Hillier A, McCall C.

Identification, characterization, and cloning of a complementary DNA encoding a 60-kd house dust mite allergen (Der f 18) for human beings and dogs. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 112: 79-86.

Weese JS. The canine and feline skin microbiome in health and disease. *Vet Dermatol* 2013; 24: 137-45.e31.

Weidinger S, Beck LA, Bieber T, Kabashima K, Irvine AD. Atopic dermatitis. *Nat Rev Dis Primers* 2018; 4: 1.

Weitzer T, Mueller R. The safety of rush immunotherapy in the management of canine atopic dermatitis-230 cases. *Vet Dermatol* 2023; 34: 385-92.

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

Williams H. Disease definition and measures of disease frequency. *J Am Acad Dermatol* 2001; 45: S33-6.

Willis-Mahn C, Remillard R, Tater K. ELISA testing for soy antigens in dry dog foods used in dietary elimination trials. *J Am Anim Hosp Assoc* 2014; 50: 383-9.

Zur G, Ihrke PJ, White SD, Kass PH. Canine atopic dermatitis: a retrospective study of 266 cases examined at the University of California, Davis, 1992–1998. Part I. Clinical features and allergy testing results. *Veterinary Dermatology* 2002a; 13: 89-102.

Zur G, Ihrke PJ, White SD, Kass PH. Canine atopic dermatitis: a retrospective study of 266 cases examined at the University of California, Davis, 1992–1998. Part I. Clinical features and allergy testing results. *Vet Dermatol* 2002b; 13: 89-102.

III. PUBLIKATION 2: STUDIE



Received: 4 November 2023 | Accepted: 20 May 2024

DOI: 10.1111/vde.13268

ORIGINAL ARTICLE

Veterinary Dermatology

A prospective study evaluating the correlation between local weather conditions, pollen counts and pruritus of dogs with atopic dermatitis

L. Widorn | Y. Zabolotski | Ralf S. Mueller

Center for Clinical Veterinary Medicine,
LMU Munich, Munich, Germany

Correspondence

Laura Widorn, Center for Clinical
Veterinary Medicine, LMU Munich,
Veterinaerstr. 13, Munich 80539,
Germany.
Email: l.widorn@medizinische-
kleintierklinik.de

Abstract

Background: Canine atopic dermatitis (cAD) is a hereditary, generally pruritic and predominantly T-cell-driven inflammatory skin disease, involving an interplay between skin barrier abnormalities, allergen sensitisation and microbial dysbiosis. The individual immunological response is predominantly against environmental allergens, including mite antigens; mould spores; and pollen from grasses, trees and weeds. Airborne pollens show fluctuating patterns during the year.

Objective: The aim of this prospective study was to evaluate the influence of local pollen concentrations and weather conditions on the clinical signs of atopic dogs, and to investigate any possible correlations with the results of intradermal testing (IDT).

Materials and Methods: Thirty-seven privately owned atopic dogs in Bavaria were surveyed from 1 April to 30 November 2021. Owners were asked to record pruritus using a validated Visual Analog Scale (PVAS) score and the weekly medication of their dog. Furthermore, weather data, including pollen count, rainfall, relative humidity, hours of sunshine and temperature from the dog's location were collected daily.

Results: Of the evaluated parameters, only humidity and medication scores correlated positively with the PVAS scores of the atopic dogs. There was no correlation between specific pollen counts and PVAS scores of dogs with positive IDT reactions to that pollen.

Conclusion and Clinical Relevance: The outcome of this study highlights the importance of a careful interpretation of positive IDT results in dogs with cAD and questions the validity of airborne pollen trap methodology in representing pollen exposure for dogs at ground level.

KEYWORDS

allergens, allergy, canine, intradermal test, weather

INTRODUCTION

Canine atopic dermatitis (cAD) is a clinical syndrome which as a result of predisposing genetic factors and environmental conditions manifests as an inflammatory and pruritic skin disease.¹ The individual immunological response comprises cell-mediated and humoral components, and in most cases is associated with immunoglobulin (Ig)E antibodies against

environmental allergens, including dust and storage mites; mould spores; and pollens from grasses, trees and weeds.^{2,3} Canine atopic dermatitis may also be triggered by food allergens.¹ Cutaneous hypersensitivity is influenced by the balance between a variety of T-cell responses and inflammatory mediators, such as T-helper 2 (Th2), Th1, Th17 and regulatory cytokines.^{4,5} In the acute stages of cAD, a Th2 response seems to predominate; however, in the chronic

Study presentation: This study was presented at the 34th European Veterinary Dermatology Congress on 1 September 2023, Gothenburg, Sweden.

This is an open access article under the terms of the [Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivs](#) License, which permits use and distribution in any medium, provided the original work is properly cited, the use is non-commercial and no modifications or adaptations are made.
© 2024 The Author(s). *Veterinary Dermatology* published by John Wiley & Sons Ltd on behalf of ESVD and ACVD.

stages, there is a mixed reaction with the addition of Th1 and Th17 cytokine activation.⁵

To date, there is no reliable diagnostic test for cAD. The diagnosis of cAD is based on a detailed history, clinical examination and exclusion of other differential diagnoses, such as flea allergy dermatitis (FAD) or infestation with other ectoparasites, food allergy, bacterial infections and *Malassezia* overgrowth.⁶ Once a clinical diagnosis of cAD has been made, two treatment options are available: symptomatic therapy with antipruritic drugs or allergen immunotherapy (AIT). Currently, AIT is the only available allergen-specific treatment for cAD and is considered a safe and effective treatment option that can modify the individual's immune response.^{7–10} Allergens to be included in the immunotherapy extract are identified by intradermal testing (IDT) or serum allergen-specific IgE testing (SAT) and selected in the context of the patient's history.^{11,12}

Airborne pollens show fluctuating patterns during the year. These fluctuations are the result of a number of environmental factors. In temperate climates, primary pollen production by individual plants occurs only during certain times of the year. Other important factors refer to the local weather conditions,¹³ such as temperature and rainfall.^{14–20} Further meteorological parameters such as relative humidity and sunshine hours also influence daily and diurnal variation of environmental pollen concentration.¹⁶ To the best of the authors' knowledge, the influence of such parameters have not been evaluated in cAD.

The aim of this study was to evaluate the impact of local pollen concentrations and weather conditions on the clinical signs of atopic dogs and to investigate whether there was a correlation with the results of intradermal testing in these cases.

MATERIALS AND METHODS

Ethics

According to German law, this study is an observational study without direct interventions possibly causing harm to the participating dogs, and consequently did not need formal approval. We obtained informed consent from participating owners, and all data were anonymised.

Patient selection

For this prospective study, 37 dogs previously diagnosed with AD by clinical examination, history and ruling out differential diagnoses at the University of Munich's Centre for Clinical Veterinary Medicine were followed from 1 April to 30 November 2021. Nonskin-related comorbidities were permitted. All participating dogs were on routine ectoparasite control. The involvement of food allergens was ruled out by the lack of a response to an elimination diet with a commercial hydrolysed or home-cooked novel protein

diet over a period of at least 8 weeks. Dogs that were positive on a food challenge were excluded from the study.

Assessment of clinical signs and weather data

For the evaluation of the impact of local pollen concentrations and weather conditions on the clinical signs of atopic dogs, owners of the enrolled atopic dogs were surveyed by phone every 7 days to determine the subjective mean pruritus score using a validated pruritus Visual Analog Scale (PVAS),^{21,22} and to record the current topical and systemic treatment for each week. If dogs were on allergen-specific immunotherapy they had to be treated for >1 year on a stable protocol that was not changed during the study. These data were used to calculate a weekly medication score as reported previously (Table 1).^{23–25}

Weather data were collected daily from the weather station nearest to the individual dog's location and a mean weekly value for each of the parameters was calculated, including pollen count, rainfall, relative humidity, hours of sunshine and temperature. All weather data were calculated for each week, which was collected online from the German Meteorological Service, except the pollen count of individual plants which were provided by the Bavarian government (Bayrisches Landesamt für Gesundheit und Lebensmittelsicherheit).

Intradermal testing

Before the study, IDT was performed during a flare of clinical signs for each individual dog. Intradermal testing was performed and interpreted as described

TABLE 1 Medication score.

Treatment	Points
No medication	0
Topical medication (except tacrolimus and hydrocortisone aceponate)	5
Antihistamines and essential fatty acids	10
Oral antibiotics	30
Glucocorticoids >1 mg/kg daily	40
Glucocorticoids 0.5–1 mg/kg daily	30
Glucocorticoids 0.2–0.5 mg/kg daily	20
Glucocorticoids or topical hydrocortisone aceponate <0.2 mg/kg daily	10
Ciclosporin >5 mg/kg daily	40
Ciclosporin 2.5–5 mg/kg daily	30
Ciclosporin 1.25–2.5 mg/kg daily	20
Topical tacrolimus or ciclosporin <1.25 mg/kg daily	10
Lokivetmab injection	40
Oclacitinib 0.4–0.6 mg/kg twice daily	40
Oclacitinib 0.4–0.6 mg/kg daily	30
Oclacitinib <0.4–0.6 mg/kg daily	20

previously.²⁶ For this study, results ≥ 2 were included as positive for each specific allergen.

Injectable glucocorticoids were withdrawn for ≥ 6 weeks and oral glucocorticoids and ciclosporin for ≥ 4 weeks before IDT to minimise drug influence on test results. Topical glucocorticoids, oclacitinib and oral antihistamines were withdrawn 2 weeks before intradermal testing. Lokivetmab was not withdrawn.

Statistical methods

The D'Agostino test of skewness was used to check the normality of distribution of PVAS scores. In addition, a Shapiro–Wilk Normality Test was used to check the normality of residual distribution in the multivariable ordinary least squares model. Owing to the skewed distribution of PVAS scores (skew=0.49271, p -value <0.001) and non-normally distributed residuals (p <0.001), the relationship between PVAS scores and predictors (humidity, hours of sunshine, pollen counts and rainfall) was studied via multivariable median-based regression. False discovery rate correction of p -values for multiple testing was applied, and only FDR-corrected p -values were considered. The PVAS scores of dogs with positive IDT reactions to a specific pollen allergen were correlated with the pollen concentration of that specific pollen.

RESULTS

Initially, 37 dogs were included in the study. Of these, four dogs were subsequently excluded from the study owing to low compliance, and three dogs were euthanised during the study owing to unrelated conditions. One of these dogs was euthanised during the last 4 weeks of the study, and data collected until this time were included, leading to a total number of 32 dogs.

In total, 17 female dogs (12 spayed) and 15 male dogs (eight neutered) with the diagnosis of cAD were included in the study. Their age ranged from 3 to 15 years, with a mean of 5 years. Breeds included were French bulldog ($n=5$), Labrador retriever ($n=4$), Golden retriever, German shepherd dog ($n=2$ each), continental bulldog, Boxer, Rottweiler, shi tzu, Boston terrier, Berger Blanc Suisse, pug, Bracco Italiano, English setter, Griffon Fauve de Bretagne and miniature poodle ($n=1$ each), as well as mixed-breed dogs ($n=8$). Weather data as well as pruritus and medication scores are listed in Table S1 in Supporting information. Results of the intradermal tests are given in Table S2.

Airborne grass, weed and tree pollen concentrations had no correlation with PVAS scores of atopic dogs sensitised to each specific pollen, as presented in Table 2. Among the collected weather parameters, only humidity had a significant positive correlation with pruritus ($\beta=0.07$ [95% CI=0.03–0.10], $p<0.001$). Medication scores also correlated significantly with PVAS scores ($\beta=0.03$ [0.01–0.05], $p=0.001$).

TABLE 2 Results of the multivariable median-based regression.

Predictor	Beta	95% CI	p -value	q -value ^a
Relative humidity	0.07	0.03, 0.10	<0.001	0.006
Medication	0.03	0.01, 0.05	0.001	0.007
<i>Ambrosia elatior</i>	−2.8	−5.0, −0.51	0.016	0.070
<i>Fagus</i>	0.24	0.03, 0.45	0.027	0.088
Temperature	0.05	0.00, 0.11	0.073	0.2
<i>Rumex acetosa</i>	−0.53	−1.2, 0.13	0.12	0.3
Hours of sunshine	0.09	−0.03, 0.21	0.2	0.3
<i>Artemisia vulgaris</i>	0.20	−0.32, 0.72	0.5	0.7
Rainfall	0.02	−0.03, 0.06	0.5	0.7
Grass mix	0.02	−0.03, 0.06	0.5	0.7
<i>Corylus</i>	0.05	−0.42, 0.52	0.8	>0.9
<i>Chenopodium album</i>	−0.55	−6.4, 5.3	0.9	>0.9
<i>Populus</i>	0.00	−0.01, 0.01	>0.9	>0.9

Abbreviation: CI, confidence interval.

^aFalse discovery rate correction for multiple testing.

DISCUSSION

In this study, we analysed the relationship between mean weekly atmospheric pollen concentrations, environmental factors and their impact on pruritus of dogs with cAD presumably sensitised to these pollens, as indicated by positive IDT results to specific pollen allergens. The number of positive IDT results in the present study was similar to those reported in other larger studies reporting IDT results.^{27,28} Pruritus, considered a major sign of cAD, was present in all dogs.^{29,30} Consequently, it was chosen as a reliable parameter to monitor the severity of cAD in individual dogs alongside the medication scores.

We found that of the environmental parameters evaluated, only relative humidity was correlated with the pruritus scores of affected dogs, this is in concordance with a previous report in humans sensitised to grass pollen.³¹ Relative humidity can play a significant role in aeroallergen release. The thin and delicate pollen wall of Poaceae pollen grains can easily burst as a result of high atmospheric humidity and release allergenic proteins.^{32,33} Conflicting results have been found about whether outdoor humidity is positively or inversely associated with AD prevalence in humans and mice. Higher humidity may increase trans-epidermal water loss in atopic skin.³⁴ A murine model showed that low humidity can induce epidermal DNA synthesis and mast cell degranulation leading to epidermal hyperplasia in response to barrier disruption.³⁵ By contrast, air temperature, rainfall and hours of sunshine had no impact on the pruritus of the dogs with cAD in our study, even though they are reported influential meteorological factors for atmospheric pollen concentration. Air temperature for example is important for anther opening, pollen release and atmospheric pollen dispersal.³⁶ It has also been found that daily rainfall did not significantly influence the occurrence of pollen grains in the atmosphere.³⁷ These factors may be less effective in increasing the concentration of airborne allergens and consequently

may not trigger clinical signs as readily as atmospheric humidity in dogs. Climate change and global warming contribute to increasingly extended pollination seasons resulting in wide overlaps between seasons, which can lead to difficulties in identifying the specific pollen to be included in the allergen extract for immunotherapy. At the same time, climate change leads to increased air pollution with carbon dioxide, which alters plant growth and the timing of pollen release. Urban carbon dioxide concentrations are approximately 30% higher compared with rural areas,³⁸ which may explain why dogs in urban areas react more strongly to pollen allergens in intradermal tests.²⁶

Pruritus scores correlated with medication scores in our study, which was expected owing to the fact that all selected medications listed in the used scoring system have been reported as successful treatment options for pruritus in atopic dogs.^{8,10,39} Consequently, increased pruritus led to increased administration of antipruritic medication.

We were not able to demonstrate a correlation between mean weekly atmospheric pollen concentrations and pruritus of dogs with cAD, and furthermore, there was no direct correlation between elevations in specific pollen counts and individual sensitivities as indicated by positive IDT. This is in contrast to what has been reported previously in humans.³¹ However, the correlation between atmospheric pollen concentration and manifestation of allergic disease in humans was not consistently evident,^{33,40,41} and is often reported as lower than expected.^{32,42–45} Another possible explanation may be that the positive reactions to seasonal allergens in our study population may represent subclinical sensitisation or false positive IDT results, even though the time of testing of the dogs in our study was chosen during their allergic flares. Additionally, pollen concentrations are usually measured with pollen traps located on roofs, as occurred in our study, and therefore may not reflect the true pollen exposure of atopic dogs on the ground. Pollen concentrations on the feet of people walking in an urban area were four-fold higher than on the shoulders, back and legs.⁴⁶

Allergenic activity of pollens has also been found outside the pollination period which has led to the suggestion that the pollen trap count is not a reliable measure of the total allergen exposure.^{47–49} Small aero carriers loaded with allergens can remain airborne longer than intact pollen grains, that are detected by classical pollen traps.⁵⁰ Cabrera et al. observed more occurrences of high Phl p1 concentrations (a Timothy grass pollen allergen) when pollen counts were low outside the grass pollen season, which could explain why even low levels of 2–9 pollen grains/m³ can result in clinical signs of atopic disease.³¹ Additionally, high levels of Phl p5 were detected in indoor dust outside the grass pollen season; the authors hypothesised that pollen allergens were carried indoors via footwear.⁵¹ This could contribute to the fact that indoor life is one of the main predisposing factors for the development of cAD.³⁰ With severe clinical signs all year round resulting from, for example, a hypersensitivity against

dust mite antigens, seasonal peaks may not be observed as easily. In addition, not every positive reaction on an allergen test has clinical relevance for the individual atopic dog. In a French study, there was no evidence for a link between sensitisation to grass pollen and seasonality of clinical signs of atopic dogs.⁵² Only 16.5% of atopic dogs suffered from seasonal pruritus and of those between 0% and 20% reacted to grass pollen. By contrast, 208 dogs included in that study had no seasonal pruritus and between 12.2% and 31.1% of those were sensitised to grass pollen.⁵² In another more recent study, a poor correlation was found between the IDT results of dogs and their clinical history. However, the assessed parameters, such as pruritus and seasonality, were identified retrospectively and a prospective study was recommended to confirm those findings.²⁶

This study has a few limitations. We did not include the first months of the year, and therefore, we were not able to detect pollen counts of trees such as hazel, which are already detectable in the early months of the year. Another limitation is the recruitment of dogs living in Bavaria only. Different geographical locations exhibit different weather conditions, which influence atmospheric pollen concentration. We included pollen and weather data from weather stations situated as close as possible to the dogs' home to evaluate the most relevant data for each individual dog, yet the pollen counts in the dogs' backyards or walking areas may have differed to a degree from the pollen counts measured in the nearest pollen traps a few kilometres away. This may have been particularly important for tree pollens that are not carried as far by the wind as grass or weed pollens. Further studies are needed to evaluate the real pollen exposure of dogs.

CONCLUSION

This study showed a significant correlation between relative humidity and PVAS of dogs with cAD. However, we did not demonstrate a significant correlation between airborne pollen concentrations and PVAS of dogs with cAD sensitised to the specific pollen allergens as indicated by IDT. The outcome of our study highlights the importance of a careful interpretation of IDT results and questions the value of airborne pollen capture systems representing the real pollen exposure in dogs sensitised to those pollens.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

L. Widorn: Writing – original draft; data curation; investigation; project administration; writing – review and editing. **Y. Zabolotski:** Formal analysis; software; visualization; validation. **Ralf S. Mueller:** Conceptualization; methodology; supervision; writing – review and editing.

ACKNOWLEDGEMENTS

We would like to thank the owners of all dogs included in the study for providing us with weekly data over the study duration. Open Access funding enabled and organized by Projekt DEAL.

FUNDING INFORMATION


Self-funded.

CONFLICT OF INTEREST STATEMENT

No conflicts of interest have been declared.

ORCID

L. Widorn  <https://orcid.org/0009-0003-9088-7994>

Ralf S. Mueller  <https://orcid.org/0000-0001-5835-5910>

REFERENCES

- Marsella R. Advances in our understanding of canine atopic dermatitis. *Vet Dermatol*. 2021;32:547–e151.
- Olivry T, DeBoer DJ, Griffin CE, Halliwell RE, Hill PB, Marsella R, et al. The ACVD task force on canine atopic dermatitis: forewords and lexicon. *Vet Immunol Immunopathol*. 2001;81:143–6.
- Hill PB, DeBoer DJ. The ACVD task force on canine atopic dermatitis (IV): environmental allergens. *Vet Immunol Immunopathol*. 2001;81:169–86.
- Pucheu-Haston CM, Bizikova P, Eisenschenk MNC, Santoro D, Nuttall T, Marsella R. Review: the role of antibodies, auto-antigens and food allergens in canine atopic dermatitis. *Vet Dermatol*. 2015;26:115–e130.
- Pucheu-Haston CM, Bizikova P, Marsella R, Santoro D, Nuttall T, Eisenschenk NCM. Review: lymphocytes, cytokines, chemokines and the T-helper 1-T-helper 2 balance in canine atopic dermatitis. *Vet Dermatol*. 2015;26:124–e132.
- Hensel P, Santoro D, Favrot C, Hill P, Griffin C. Canine atopic dermatitis: detailed guidelines for diagnosis and allergen identification. *BMC Vet Res*. 2015;11:196.
- Loewenstein C, Mueller RS. A review of allergen-specific immunotherapy in human and veterinary medicine. *Vet Dermatol*. 2009;20:84–98.
- Olivry T, DeBoer DJ, Favrot C, Jackson HA, Mueller RS, Nuttall T, et al. Treatment of canine atopic dermatitis: 2015 updated guidelines from the international committee on allergic diseases of animals (ICADA). *BMC Vet Res*. 2015;11:210.
- Hobi S, Mueller RS. Efficacy and safety of rush immunotherapy with alum-precipitated allergens in canine atopic dermatitis. *Tierarztl Prax Ausg K Kleintiere Heimtiere*. 2014;42:167–73.
- Olivry T, Foster AP, Mueller RS, McEwan NA, Chesney C, Williams HC. Interventions for atopic dermatitis in dogs: a systematic review of randomized controlled trials. *Vet Dermatol*. 2010;21:4–22.
- Mueller RS. Update on allergen immunotherapy. *Vet Clin North Am Small Anim Pract*. 2019;49:1–7.
- Mueller RS, Jensen-Jarolim E, Roth-Walter F, Marti E, Janda J, Seida AA, et al. Allergen immunotherapy in people, dogs, cats and horses – differences, similarities and research needs. *Allergy*. 2018;73:1989–99.
- Jäger S, Spieksma ETM, Noland N. Fluctuations and trends in airborne concentrations of some abundant pollen types, monitored at Vienna, Leiden, and Brussels. *Grana*. 1991;30:309–12.
- McDonald JE. Collection and washout of airborne pollens and spores by raindrops. *Science*. 1962;135:435–7.
- Dingle AN, Gatz DF. Air cleaning by convective rains. *J Appl Meteorol Climatol*. 1966;5:160–8.
- Norris-Hill J. The influence of ambient temperature on the abundance of Poaceae pollen. *Aerobiologia*. 1997;13:91–7.
- Galán C, Emberlin J, Domínguez E, Bryant RH, Villamandos F. A comparative analysis of daily variations in the Gramineae pollen counts at Córdoba, Spain and London, UK. *Grana*. 1995;34:189–98.
- Liem AS. Effects of light and temperature on anthesis of *Holcus lanatus*, *Festuca rubra* and *Poa annua*. *Grana*. 1980;19:21–9.
- Davies RR, Smith LP. Forecasting the start and severity of the hay fever season. *Clin Allergy*. 1973;3:263–7.
- Emberlin J, Savage M, Jones S. Annual variations in grass pollen seasons in London 1961–1990: trends and forecast models. *Clin Exp Allergy*. 1993;23:911–8.
- Hill PB, Lau P, Rybníček J. Development of an owner-assessed scale to measure the severity of pruritus in dogs. *Vet Dermatol*. 2007;18:301–8.
- Rybníček J, Lau-Gillard PJ, Harvey R, Hill PB. Further validation of a pruritus severity scale for use in dogs. *Vet Dermatol*. 2009;20:115–22.
- Litzlbauer P, Weber K, Mueller RS. Oral and subcutaneous therapy of canine atopic dermatitis with recombinant feline interferon omega. *Cytokine*. 2014;66:54–9.
- Mueller RS, Fieseler KV, Fettman MJ, Rosychuk RAW, Oglivie GK, Greenwalt TL. Effect of omega-3 fatty acids on canine atopic dermatitis. *J Small Anim Pract*. 2004;45:293–7.
- Hobi S, Klinger C, Classen J, Mueller RS. The effects of a topical lipid complex therapy on dogs with atopic dermatitis: a double blind, randomized, placebo-controlled study. *Vet Dermatol*. 2017;28:369–e384.
- Mallmann S, Klinger C, Claßen J, Wagner I, Klima A, Castelletti N, et al. Clinical relevance of intradermal test results in atopic dogs. *Tierarztl Prax Ausg K Kleintiere Heimtiere*. 2021;49:349–56.
- Mueller R, Bettenay S, Tideman L. Aero-allergens in canine atopic dermatitis in southeastern Australia based on 1000 intradermal skin tests. *Aust Vet J*. 2000;78:392–9.
- Saridomichelakis MN, Koutinas AF, Gioulekas D, Leontidis L. Canine atopic dermatitis in Greece: clinical observations and the prevalence of positive intradermal test reactions in 91 spontaneous cases. *Vet Immunol Immunopathol*. 1999;69:61–73.
- Bizikova P, Santoro D, Marsella R, Nuttall T, Eisenschenk MNC, Pucheu-Haston CM. Review: clinical and histological manifestations of canine atopic dermatitis. *Vet Dermatol*. 2015;26:79–e24.
- Favrot C, Steffan J, Seewald W, Picco F. A prospective study on the clinical features of chronic canine atopic dermatitis and its diagnosis. *Vet Dermatol*. 2010;21:23–31.
- Cabrera M, Subiza J, Fernández-Caldas E, Garcia BG, Moreno-Grau S, Subiza JL. Influence of environmental drivers on allergy to pollen grains in a case study in Spain (Madrid): meteorological factors, pollutants, and airborne concentration of aeroallergens. *Environ Sci Pollut Res Int*. 2021;28:53614–28.
- Buters J, Prank M, Sofiev M, Pusch G, Albertini R, Annesi-Maesano I, et al. Variation of the group 5 grass pollen allergen content of airborne pollen in relation to geographic location and time in season. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;136:87–95.e6.
- D'Amato G, Cecchi L, D'Amato M, Liccardo G. Urban air pollution and climate change as environmental risk factors of respiratory allergy: an update. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2010;20:95–102.
- Kantor R, Silverberg JI. Environmental risk factors and their role in the management of atopic dermatitis. *Expert Rev Clin Immunol*. 2017;13:15–26.
- Denda M, Sato J, Tsuchiya T, Elias PM, Feingold KR. Low humidity stimulates epidermal DNA synthesis and amplifies the hyperproliferative response to barrier disruption: implication for seasonal exacerbations of inflammatory dermatoses. *J Invest Dermatol*. 1998;111:873–8.
- Fernández-González D, Rodríguez Rajo FJ, González Parrado Z, Valencia-Barrera RM, Jato V, Moreno GS. Differences in atmospheric emissions of Poaceae pollen and Lol p 1 allergen. *Aerobiologia*. 2011;27:301–9.
- Bartíková-Ščevková J. The influence of temperature, relative humidity and rainfall on the occurrence of pollen allergens (*Betula*, *Poaceae*, *Ambrosia artemisiifolia*) in the atmosphere of Bratislava (Slovakia). *Int J Biometeorol*. 2003;48:1–5.
- Barnes CS. Impact of climate change on pollen and respiratory disease. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2018;18:59.
- Michels GM, Ramsey DS, Walsh KF, Martinon OM, Mahabir SP, Hoeyers JD, et al. A blinded, randomized, placebo-controlled, dose determination trial of lokivetmab (ZTS-00103289), a caninized, anti-canine IL-31 monoclonal antibody in client owned dogs with atopic dermatitis. *Vet Dermatol*. 2016;27:478–e129.
- Beggs PJ. Pollen and pollen antigen as triggers of asthma—what to measure? *Atmos Environ*. 1998;32:1777–83.
- Burr ML, Emberlin JC, Treu R, Cheng S, Pearce NE, ISAAC Phase One Study Group. Pollen counts in relation to the

- prevalence of allergic rhinoconjunctivitis, asthma and atopic eczema in the international study of asthma and allergies in childhood (ISAAC). *Clin Exp Allergy*. 2003;33:1675–80.
42. Marks GB, Colquhoun JR, Girgis ST, Koski MH, Treloar AB, Hansen P, et al. Thunderstorm outflows preceding epidemics of asthma during spring and summer. *Thorax*. 2001;56:468–71.
 43. Cecchi L. From pollen count to pollen potency: the molecular era of aerobiology. *Eur Respir J*. 2013;42:898–900.
 44. Porcel Carreño S, Gómez Nieves E, Fernández-Caldas E, Abel Fernandez E, Cases B, Tudela JI, et al. Immunochemical and physical quantitation of grass and olive pollen allergens: correlation with asthma admissions in Cáceres, Spain. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2020;30:334–9.
 45. Caillaud DM, Martin S, Segala C, Besancenot J-P, Clot B, Thibaudon M, et al. Nonlinear short-term effects of airborne Poaceae levels on hay fever symptoms. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;130:812–814.e1.
 46. Ishibashi Y, Ohno H, Oh-ishi S, Matsuoka T, Kizaki T, Yoshizumi K. Characterization of pollen dispersion in the neighborhood of Tokyo, Japan in the spring of 2005 and 2006. *Int J Environ Res Public Health*. 2008;5:76–85.
 47. Rodríguez-Rajo FJ, Jato V, González-Parrado Z, Elvira-Rendueles B, Moreno-Grau S, Vega-Maray A, et al. The combination of airborne pollen and allergen quantification to reliably assess the real pollinosis risk in different bioclimatic areas. *Aerobiologia*. 2011;27:1–12.
 48. González-Parrado Z, Fernández-González D, Camazón B, Valencia-Barrera RM, Vega-Maray AM, Asturias JA, et al. Molecular aerobiology – Plantago allergen Pla I 1 in the atmosphere. *Ann Agric Environ Med*. 2014;21:282–9.
 49. Ščevková J, Vašková Z, Sepšiová R, Dušička J, Kováč J. Relationship between Poaceae pollen and Phl p 5 allergen concentrations and the impact of weather variables and air pollutants on their levels in the atmosphere. *Heliyon*. 2020;6:e04421.
 50. Taylor PE, Flagan RC, Valenta R, Glovsky MM. Release of allergens as respirable aerosols: a link between grass pollen and asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2002;109:51–6.
 51. Fahlbusch B, Hornung D, Heinrich J, Dahse HM, Jäger L. Quantification of group 5 grass pollen allergens in house dust. *Clin Exp Allergy*. 2000;30:1645–52.
 52. Griffin CE, DeBoer DJ. The ACVD task force on canine atopic dermatitis (XIV): clinical manifestations of canine atopic dermatitis. *Vet Immunol Immunopathol*. 2001;81:255–69.

SUPPORTING INFORMATION

Additional supporting information can be found online in the Supporting Information section at the end of this article.

How to cite this article: Widorn L, Zabolotski Y, Mueller RS. A prospective study evaluating the correlation between local weather conditions, pollen counts and pruritus of dogs with atopic dermatitis. *Vet Dermatol*. 2024;35:500–507. <https://doi.org/10.1111/vde.13268>

Zusammenfassung

Hintergrund: Die canine atopische Dermatitis (cAD) ist eine vererbliche, allgemein juckende und vor allem T-Zell getriebene entzündliche Hauterkrankung, die ein Zusammenspiel fehlerhafter Hautbarriere, Allergensensibilisierung und mikrobieller Dysbiose darstellt. Die individuelle immunologische Antwort ist vor allem gegen Umweltallergene gerichtet, welche Hausstaubmilben, Schimmelpilzsporen und Pollen von Gräsern, Bäumen und Unkräutern inkludieren. Die Pollen in der Luft zeigen im Verlauf des Kalenderjahres fluktuierende Muster.

Ziele: Das Ziel dieser prospektiven Studie war eine Evaluierung des Einflusses lokaler Pollenkonzentration sowie der Wetterbedingungen auf die klinischen Zeichen von atopischen Hunden. Eine mögliche Korrelation dieser Ergebnisse mit dem Intradermaltest (IDT) sollte untersucht werden.

Materialien und Methoden: Siebenunddreißig atopische Hunde in Privatbesitz in Bayern wurden von 1. April bis 30. November 2021 überwacht. Die BesitzerInnen wurden aufgefordert den Juckreiz mittels validierter Visual Analog Scale (PVAS) und die wöchentliche Medikation ihres Hundes festzuhalten. Weiters wurden Wetterdaten, inklusive Pollenkalkulation, Regen, relative Luftfeuchtigkeit, Sonnenscheinstunden und die Temperaturen der Lokalisation des Hundes täglich festgehalten.

Ergebnisse: Von den evaluierten Parametern korrelierten nur die Feuchtigkeit und die medizinischen Werte positiv mit den PVAS-Werten der atopischen Hunde. Es bestand keine Korrelation zwischen den spezifischen Pollenwerten und den PVAS-Werten von Hunden mit positiven IDT-Reaktionen auf diese Pollen.

Schlussfolgerungen und klinische Bedeutung: Das Ergebnis dieser Studie beleuchtet die Wichtigkeit der vorsichtigen Interpretation der positiven IDT-Ergebnisse bei Hunden mit cAD und es stellt sich die Frage der Validität der Methodik der Pollenbestimmung in der Luft und ob diese dieselben Pollen auf dem Boden repräsentieren, denen Hunde ausgesetzt sind.

摘要

背景: 犬特异性皮炎 (cAD) 是一种遗传性炎性皮肤病, 通常伴有瘙痒, 且主要由 T 细胞驱动, 涉及皮肤屏障异常、过敏原致敏和微生物失调之间的相互作用。个体免疫反应主要针对环境过敏原, 包括螨虫抗原、霉菌孢子以及草、树和杂草的花粉。空气中的花粉在一年中呈现出波动模式。

目的: 这项前瞻性研究的目的是评估当地花粉浓度和天气条件对犬临床症状的影响, 并调查与皮内测试 (IDT) 结果的任何可能相关性。

材料与方法: 对2021年4月1日至11月30日期间巴伐利亚州37只私人饲养的特异性犬进行了调查。要求主人使用经过验证的视觉模拟量表(PVAS)评分记录其犬的瘙痒症状及每周用药情况。此外, 每天收集犬所在位置的天气数据, 包括花粉计数、降雨量、相对湿度、日照时间和温度。

结果: 在评估的参数中, 只有湿度和用药评分与犬的PVAS评分正相关。对于对特定花粉IDT结果呈阳性的犬, 其特定花粉计数与PVAS评分之间没有相关性。

IV. DISKUSSION

Die cAD ist eine komplexe Erkrankung und die Interpretation von Allergietestergebnissen und die Auswahl von Umweltallergenen für die AIT kann in der Praxis eine Herausforderung darstellen. Da auch klinisch gesunde Hunde positive Reaktionen auf Umweltallergene im IKT oder Serumallergietest (SAT) haben können (CODNER und TINKER, 1995; HENSEL et al., 2009), sind die Testergebnisse immer im Kontext mit der Anamnese des Patienten zu interpretieren.

Die Anzahl an positiven Testresultaten des IKT in dieser Studie ist ähnlich wie in bisherigen Studien (SARIDOMICHELAKIS et al., 1999; MUELLER et al., 2000). Alle Hunde in dieser Studie zeigten das Leitsymptom der cAD, Juckreiz, weshalb die Intensität des Juckreizes als zuverlässiger Parameter für die klinische Symptomatik gewählt wurde.

In dieser Studie konnte kein Zusammenhang mit dem regionalen Pollenflug und den Symptomen betroffener Hunde festgestellt werden, obwohl diese Hunde positive Reaktionen auf die überprüften Pollen im IKT hatten. Der Pollenflug hatte auch keine Auswirkungen auf den Medikamentenscore der einzelnen Hunde, welcher indirekt als Indikator für vermehrte Symptomatik herangezogen wurde, da Hunde mit vermehrter Symptomatik eher behandelt werden.

Weitere gemessenen Umweltfaktoren wie Sonnenstunden, Niederschlag und Temperatur hatten auch keinen Einfluss auf Juckreiz oder Medikamentenscore, obwohl diese als wichtige Faktoren auf den Pollenflug beschrieben sind.

Einzig die relative Luftfeuchtigkeit und der Medikamentenscore waren mit verstärkter Juckreizsymptomatik assoziiert. Letzteres Ergebnis war zu erwarten, da alle gelisteten Medikamente im Medikamentenscore Juckreiz wirksam behandeln (OLIVRY et al., 2015b) und stärker juckende Hunde wahrscheinlicher behandelt werden als nur schwach juckende Patienten. Die Korrelation von relativer Luftfeuchtigkeit und Juckreiz wurde bereits in der Humanmedizin bei Patienten mit Graspollenallergie festgestellt (CABRERA et al., 2021). Die Luftfeuchtigkeit spielt eine Rolle bei Freisetzung von Aeroallergenen. Bei Süßgräsern platzt die dünne Pollenwand durch die erhöhte Luftfeuchtigkeit leicht und die Allergene werden freigesetzt (D'AMATO et al., 2010; BUTERS et al., 2015). Es gibt jedoch

widersprüchliche Ergebnisse dazu, ob die eine erhöhte atmosphärische Luftfeuchtigkeit positiv oder negativ mit der Prävalenz von atopischer Dermatitis bei Menschen und Mäusen assoziiert wird. In einer Studie war erhöhte Luftfeuchtigkeit mit einem erhöhten transepidermalen Wasserverlust von atopischer Haut assoziiert (KANTOR und SILVERBERG, 2017), während an einem Mausmodel gezeigt werden konnte, dass eine niedrige Luftfeuchtigkeit epidermale DNA Synthese induziert und infolge zu einer Hyperplasie der Epidermis führt (DENDA et al., 1998).

Andere Umweltfaktoren wie Temperatur, welche beispielsweise wichtig für die Öffnung der Staubbeutel und somit für die Freisetzung der Pollen ist (FERNÁNDEZ-GONZÁLEZ et al., 2011), oder Niederschlag, welcher Einfluss auf die Konzentration der Pollen in der Atmosphäre hat (BARTKOVÁ-ŠČEVKOVÁ, 2003), hatten in dieser Studie keine Auswirkung auf die klinische Symptomatik von atopischen Hunden. Es erscheint daher so, als würden diese Faktoren die Konzentration der Aeroallergene weniger stark erhöhen und daher bei Hunden nicht so leicht klinische Symptome auslösen.

Grundsätzlich darf nicht vergessen werden, dass sich durch die zunehmende globale Erwärmung die Bestäubungszeiten immer weiter verlängern. Dadurch kann es zu größeren Überschneidungen zwischen den Jahreszeiten kommen, was wiederum Schwierigkeiten bei der Identifizierung der spezifischen Pollen mit sich bringen kann, wenn es um die Auswahl der Allergene für die AIT geht. Weiters führt der Klimawandel zu einer erhöhten Luftverschmutzung mit Kohlendioxid, was das Pflanzenwachstum und den Zeitpunkt der Pollenfreisetzung verändern kann. Die Kohlendioxidkonzentration ist in Städten im Vergleich zu ländlichen Gebiet um etwa 30% höher (BARNES, 2018). Dieses Phänomen kann womöglich erklären, warum Hunde in urbanen Regionen stärker auf Pollenallergene im IKT reagieren (MALLMANN et al., 2021) und ein urbaner Lebensstil mit einem erhöhten cAD Risiko assoziiert ist (ODHIAMBO et al., 2009).

In dieser Studie konnte keine Korrelation zwischen den durchschnittlichen wöchentlichen atmosphärischen Pollenkonzentrationen und dem Pruritus von Hunden mit cAD nachgewiesen werden. Zudem bestand keine direkte Korrelation zwischen erhöhten spezifischen Pollenzahlen und individuellen Sensitivitäten, wie sie durch positive intrakutane Tests (IKT) angezeigt wurden. Dies steht im

Gegensatz zu früheren Berichten über Menschen (CABRERA et al., 2021). Allerdings war die Korrelation zwischen atmosphärischer Pollenkonzentration und der Manifestation allergischer Erkrankungen beim Menschen nicht durchgängig nachweisbar (BEGGS, 1998; BURR et al., 2003; D'AMATO et al., 2010) und wurde oft als geringer als erwartet beschrieben (MARKS et al., 2001; BUTERS et al., 2015; CECCHI et al., 2018). Eine mögliche Erklärung könnte sein, dass die positiven Reaktionen auf saisonale Allergene in unserer Studienpopulation subklinische Sensibilisierungen oder falsch positive IKT-Ergebnisse darstellen, obwohl die Hunde während ihrer allergischen Schübe getestet wurden.

Zusätzlich werden Pollenkonzentrationen üblicherweise mit Pollenfallen gemessen, die sich auf Dächern befinden – so auch in unserer Studie. Daher spiegeln diese Messwerte möglicherweise nicht die tatsächliche Pollenexposition atopischer Hunde am Boden wider. Beispielsweise waren die Pollenkonzentrationen an den Füßen von Menschen, die in einem städtischen Gebiet unterwegs waren, viermal so hoch wie in der Luft (ISHIBASHI et al., 2008). Die allergene Aktivität von Pollen wurde auch außerhalb der Bestäubungsperiode nachgewiesen, was zu der Annahme geführt hat, dass die Pollenzahl aus Pollenfallen kein zuverlässiges Maß für die gesamte Allergenexposition ist. Kleine luftgetragene Partikel, die mit Allergenen beladen sind, können länger in der Luft bleiben als intakte Pollenkörner, die von klassischen Pollenfallen erfasst werden (TAYLOR et al., 2002). Weiters konnten hohe Mengen von Phl p5 im Hausstaub außerhalb der Gräserpollensaison nachgewiesen werden (FAHLBUSCH et al., 2000). Die Autorinnen vermuteten, dass Pollenallergene über Schuhwerk in Innenräume getragen wurden. Dies könnte dazu beitragen, dass das Leben in Innenräumen einer der Hauptprädispositionsfaktoren für die Entwicklung der cAD ist (FAVROT et al., 2010).

Bei schweren klinischen Symptomen, die das ganze Jahr über auftreten, beispielsweise aufgrund einer Überempfindlichkeit gegenüber Hausstaubmilben-Antigenen, sind saisonale Spitzen bei Patienten mit cAD möglicherweise schwerer für die Tierhalterinnen zu erkennen. Zudem hat nicht jede positive Reaktion in einem Allergietest eine klinische Relevanz für den einzelnen atopischen Hund. Falsch positive Reaktionen im IKT sind beschrieben, welche durch irritierende Allergenextrakte (Kontamination, zu hohe Konzentration), inadäquate Technik

oder irritierte Haut resultieren können (REEDY et al., 1997). Sollten trotz korrekter Durchführung des IKT, Reaktionen auftreten, welche nicht mit der Historie des Patienten vereinbar sind, geht man von Irritationen aus. Es wurde auch diskutiert, ob solche Reaktionen auch subklinische Hypersensitivitätsreaktionen sind (DREBORG, 1993; PASTORELLO, 1993). Positive IKT Ergebnisse gegen die amerikanische Hausstaubmilbe (*Dermatophyoides farinae*) sind in Studien bei 36% und 75% von gesunden Hunden ohne atopische Dermatitis beschrieben (HALLIWELL et al., 1998; HILLIER et al., 2000). In einer aktuelleren Studie wurde ein Zusammenhang zwischen den IKT-Ergebnissen der Hunde und ihrer klinischen Vorgeschichte festgestellt. Allerdings wurden die bewerteten Parameter, wie Pruritus und Saisonalität, retrospektiv erfasst, und eine prospektive Studie wurde empfohlen, um diese Ergebnisse zu bestätigen (MALLMANN et al., 2021).

Die hier durchgeführte Studie weist einige Limitationen auf. Die ersten Monate des Jahres wurden nicht einbezogen und konnten daher keine Pollenzahlen von Bäumen wie der Hasel erfassen, deren Pollen bereits in den frühen Monaten des Jahres nachweisbar sind. Eine weitere Einschränkung ist die Rekrutierung von Hunden ausschließlich aus Bayern. Unterschiedliche geografische Regionen weisen unterschiedliche Wetterbedingungen auf, die die atmosphärische Pollenkonzentration beeinflussen. Weiters wurden Pollen- und Wetterdaten von Wetterstationen verwendet, die so nah wie möglich am Wohnort der Hunde lagen, um die relevantesten Daten für jedes einzelne Tier zu ermitteln. Dennoch konnten die Pollenzahlen in den Gärten oder Spaziergebieten der Hunde von den Messwerten der nächstgelegenen Pollenfallen, die einige Kilometer entfernt lagen, abgewichen sein. Dies könnte insbesondere für Baumpollen von Bedeutung gewesen sein, da diese vom Wind nicht so weit getragen werden wie Gräser- oder Unkrautpollen.

Die Resultate dieser Studie konnten erneut bestätigen, dass nicht alle positiven Reaktion des Intradermaltests bei Hunden mit cAD klinisch relevant sind und die Ergebnisse immer im Zusammenhang mit der klinischen Historie des Patienten interpretiert werden müssen. Weitere Studien zur tatsächlichen Pollenexposition von Hunden sollten durchgeführt werden, um die Korrelation zwischen IKT-Ergebnissen und der klinischen Symptomatik von Hunden mit cAD besser überprüfen zu können.

V. ZUSAMMENFASSUNG

Diese prospektive Studie untersucht die Beziehung zwischen lokalen Wetterbedingungen, Pollenzahlen und der klinischen Symptomatik von Hunden mit atopischer Dermatitis (cAD). Obwohl alle Hunde in der Studie positive Reaktionen auf Umweltallergene im intradermalen Test (IKT) zeigten, konnte kein direkter Zusammenhang zwischen den lokalen Pollenkonzentrationen und der klinischen Symptomatik, einschließlich Juckreiz, festgestellt werden. Weitere Umweltfaktoren wie Sonnenstunden, Niederschlag und Temperatur beeinflussten weder die Symptomatik noch den Medikamentenscore der Hunde. Lediglich eine höhere relative Luftfeuchtigkeit war mit verstärktem Juckreiz und einem erhöhten Medikamentenscore assoziiert.

Ein weiteres Ergebnis dieser Studie war, dass nicht alle positiven IKT-Ergebnisse klinische Relevanz für die einzelnen Hunde hatten, was die Herausforderung bei der Auswahl von Allergenen für die Immuntherapie (AIT) verdeutlicht. Dies steht im Einklang mit früheren Studien, die zeigten, dass auch klinisch gesunde Hunde positive Allergietestergebnisse zeigen können.

Die atmosphärische Pollenkonzentration ist möglicherweise kein zuverlässiger Indikator für die Allergenexposition von Hunden, da Pollenfallen oft auf Dächern installiert sind, während die tatsächliche Exposition der Hunde am Boden abweichen kann. Auch das häufige Vorkommen von Pollenallergenen in Innenräumen, etwa durch das Eindringen über Schuhwerk, könnte zu einer höheren Allergenbelastung führen und die klinische Symptomatik beeinflussen.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Ergebnisse der Studie die Notwendigkeit weiterer Forschungen unterstreichen, um die tatsächliche Pollenexposition von Hunden und ihre Auswirkungen auf die klinische Symptomatik besser zu verstehen. Ein besseres Verständnis der Umweltfaktoren, die Juckreiz und andere Symptome bei Hunden mit atopischer Dermatitis auslösen, könnte helfen, die Diagnose und Therapie der Erkrankung zu verbessern.

VI. SUMMARY

This prospective study examines the relationship between local weather conditions, pollen counts, and the clinical signs of dogs with atopic dermatitis (cAD), particularly pruritus. Although all dogs in the study showed positive reactions to environmental allergens on intradermal testing (IKT), no direct correlation between local pollen concentrations and clinical signs, including pruritus, could be established. Other environmental factors, such as hours of sunshine, precipitation, and temperature, had no impact on clinical signs or the medication score of the dogs. Only higher relative humidity was associated with increased pruritus and a higher medication score.

Another key finding of this study was that not all positive IKT results were clinically relevant for individual dogs, highlighting the challenge of selecting allergens for allergen-specific immunotherapy (AIT). This aligns with previous studies showing that even clinically healthy dogs can test positive for allergies.

Atmospheric pollen concentrations may not be a reliable indicator of allergen exposure in dogs, as pollen traps are often installed on rooftops, whereas the actual exposure of dogs at ground level may differ. Additionally, the frequent presence of pollen allergens indoors—introduced via footwear, for example—could contribute to higher allergen loads and influence clinical symptoms.

In conclusion, the study's findings emphasize the need for further research to better understand the actual pollen exposure of dogs and its effects on clinical signs. A deeper understanding of the environmental factors triggering pruritus and other symptoms in dogs with atopic dermatitis could help improve the diagnosis and treatment of the disease.

VII. LITERATURVERZEICHNIS

Adam GO, Park Y-G, Cho J-H, Choi J, Oh H-G. Detecting common allergens in dogs with atopic dermatitis in South Korean Provinces using a serological immunoglobulin E-specific allergen test. *Veterinary World* 2022; 15: 1996.

Anturaniemi J, Uusitalo L, Hielm-Björkman A. Environmental and phenotype-related risk factors for owner-reported allergic/atopic skin symptoms and for canine atopic dermatitis verified by veterinarian in a Finnish dog population. *PLoS One* 2017; 12: e0178771.

Apfelbacher CJ, Diepgen TL, Schmitt J. Determinants of eczema: population-based cross-sectional study in Germany. *Allergy* 2011; 66: 206-13.

Bachtel JC, Pendergraft JS, Rosychuk RA, Gustafson DL, Hansen RJ, Lunghofer PJ. Comparison of the stability and pharmacokinetics in dogs of modified ciclosporin capsules stored at– 20 C and room temperature. *Veterinary dermatology* 2015; 26: 228-e50.

Bağci IS, Ruzicka T. IL-31: A new key player in dermatology and beyond. *J Allergy Clin Immunol* 2018; 141: 858-66.

Barnes CS. Impact of climate change on pollen and respiratory disease. *Current allergy and asthma reports* 2018; 18: 1-11.

Bartková-Ščevková J. The influence of temperature, relative humidity and rainfall on the occurrence of pollen allergens (*Betula*, *Poaceae*, *Ambrosia artemisiifolia*) in the atmosphere of Bratislava (Slovakia). *International Journal of Biometeorology* 2003; 48: 1-5.

Beggs PJ. Pollen and pollen antigen as triggers of asthma—what to measure? *Atmospheric Environment* 1998; 32: 1777-83.

Bethlehem S, Bexley J, Mueller RS. Patch testing and allergen-specific serum IgE and IgG antibodies in the diagnosis of canine adverse food reactions. *Vet Immunol Immunopathol* 2012; 145: 582-9.

Bieber T. How to Define Atopic Dermatitis? *Dermatol Clin* 2017; 35: 275-81.

Bizikova P, Papich MG, Olivry T. Hydroxyzine and cetirizine pharmacokinetics and pharmacodynamics after oral and intravenous administration of hydroxyzine to healthy dogs. *Veterinary dermatology* 2008; 19: 348-57.

Bizikova P, Pucheu-Haston CM, Eisenschenk MN, Marsella R, Nuttall T, Santoro D. Review: Role of genetics and the environment in the pathogenesis of canine atopic dermatitis. *Vet Dermatol* 2015; 26: 95-e26.

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

Burr ML, Emberlin J, Treu R, Cheng S, Pearce N, Group IPOS. Pollen counts in relation to the prevalence of allergic rhinoconjunctivitis, asthma and atopic eczema in the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). *Clinical & Experimental Allergy* 2003; 33: 1675-80.

Buters J, Prank M, Sofiev M, Pusch G, Albertini R, Annesi-Maesano I, Antunes C, Behrendt H, Berger U, Brandao R. Variation of the group 5 grass pollen allergen content of airborne pollen in relation to geographic location and time in season. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2015; 136: 87-95. e6.

Cabrera M, Subiza J, Fernández-Caldas E, Garzón García B, Moreno-Grau S, Subiza JL. Influence of environmental drivers on allergy to pollen grains in a case study in Spain (Madrid): Meteorological factors, pollutants, and airborne concentration of aeroallergens. *Environmental Science and Pollution Research* 2021; 28: 53614-28.

Calesso JR, Marques VS, de Carvalho OV, Costa-Val AP. Correlation between clinical efficacy on pruritus and serum interleukin-31 levels in dogs with atopic dermatitis treated with lokivetmab. *Pol J Vet Sci* 2023; 26: 231-8.

Cecchi L, D'Amato G, Annesi-Maesano I. External exposome and allergic respiratory and skin diseases. *J Allergy Clin Immunol* 2018; 141: 846-57.

Chamlin SL. The psychosocial burden of childhood atopic dermatitis. *Dermatol Ther* 2006; 19: 104-7.

Chen TA, Halliwell RE, Pemberton AD, Hill PB. Identification of major allergens of *Malassezia pachydermatis* in dogs with atopic dermatitis and *Malassezia* overgrowth. *Vet Dermatol* 2002; 13: 141-50.

Chermprapai S, Broere F, Gooris G, Schlotter YM, Rutten V, Bouwstra JA. Altered lipid properties of the stratum corneum in Canine Atopic Dermatitis. *Biochim Biophys Acta Biomembr* 2018; 1860: 526-33.

Chermprapai S, Ederveen THA, Broere F, Broens EM, Schlotter YM, van Schalkwijk S, Boekhorst J, van Hijum S, Rutten V. The bacterial and fungal microbiome of the skin of healthy dogs and dogs with atopic dermatitis and the impact of topical antimicrobial therapy, an exploratory study. *Vet Microbiol* 2019; 229: 90-9.

Chermprapai S, Thengchaisri N. A descriptive study of allergen-specific IgE serological tests for canine atopic dermatitis in Thailand. *BMC Vet Res* 2020; 16: 475.

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

Cole C, Kroboth K, Schurch NJ, Sandilands A, Sherstnev A, O'Regan GM, Watson RM, McLean WH, Barton GJ, Irvine AD, Brown SJ. Filaggrin-stratified transcriptomic analysis of pediatric skin identifies mechanistic pathways in patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2014; 134: 82-91.

Cosgrove SB, Wren JA, Cleaver DM, Walsh KF, Follis SI, King VI, Tena JK, Stegemann MR. A blinded, randomized, placebo-controlled trial of the efficacy and safety of the Janus kinase inhibitor oclacitinib (Apoquel®) in client-owned dogs with atopic dermatitis. *Vet Dermatol* 2013; 24: 587-97, e141-2.

Cosgrove SB, Cleaver DM, King VL, Gilmer AR, Daniels AE, Wren JA, Stegemann MR. Long-term compassionate use of oclacitinib in dogs with atopic and allergic skin disease: safety, efficacy and quality of life. *Vet Dermatol* 2015; 26: 171-9, e35.

D'Amato G, Cecchi L, D'amato M, Liccardi G. Urban air pollution and climate change as environmental risk factors of respiratory allergy: an update. *Journal of Investigational Allergology and Clinical Immunology* 2010; 20: 95-102.

Davies R, Smith L. Forecasting the start and severity of the hay fever season. *Clinical & Experimental Allergy* 1973; 3: 263-7.

DeBoer D, Griffin C. The ACVD task force on canine atopic dermatitis (XXI): antihistamine pharmacotherapy. *Veterinary immunology and immunopathology* 2001; 81: 323-9.

DeBoer DJ. Survey of intradermal skin testing practices in North America. *J Am Vet Med Assoc* 1989; 195: 1357-63.

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

DeBoer DJ, Verbrugge M, Morris M. Clinical and immunological responses of dust mite sensitive, atopic dogs to treatment with sublingual immunotherapy (SLIT). *Vet Dermatol* 2016; 27: 82-7e23.

Deckers IA, McLean S, Linssen S, Mommers M, van Schayck CP, Sheikh A. Investigating international time trends in the incidence and prevalence of atopic eczema 1990-2010: a systematic review of epidemiological studies. *PLoS One* 2012; 7: e39803.

Denda M, Sato J, Tsuchiya T, Elias PM, Feingold KR. Low humidity stimulates epidermal DNA synthesis and amplifies the hyperproliferative response to barrier disruption: implication for seasonal exacerbations of inflammatory dermatoses. *J Invest Dermatol* 1998; 111: 873-8.

Dillon SR, Sprecher C, Hammond A, Bilsborough J, Rosenfeld-Franklin M, Presnell SR, Haugen HS, Maurer M, Harder B, Johnston J, Bort S, Mudri S, Kuijper JL, Bukowski T, Shea P, Dong DL, Dasovich M, Grant FJ, Lockwood L, Levin SD, LeCiel C, Waggle K, Day H, Topouzis S, Kramer J, Kuestner R, Chen Z, Foster D, Parrish-Novak J, Gross JA. Interleukin 31, a cytokine produced by activated T cells, induces dermatitis in mice. *Nat Immunol* 2004; 5: 752-60.

Dingle AN, Gatz DF. Air Cleaning by Convective Rains. *Journal of Applied Meteorology and Climatology* 1966; 5: 160-8.

Dreborg S. 4. Standardization of allergenic preparations by in vitro and in vivo methods. *Allergy* 1993; 48

Eisenschenk MC, Hensel P, Saridomichelakis MN, Tamamoto-Mochizuki C, Pucheu-Haston CM, Santoro D. Introduction to the ICADA 2023 canine atopic dermatitis pathogenesis review articles and updated definition. *Vet Dermatol* 2024; 35: 3-4.

Elias MS, Long HA, Newman CF, Wilson PA, West A, McGill PJ, Wu KC, Donaldson MJ, Reynolds NJ. Proteomic analysis of filaggrin deficiency identifies molecular signatures characteristic of atopic eczema. *J Allergy Clin Immunol* 2017; 140: 1299-309.

Ellinghaus D, Baurecht H, Esparza-Gordillo J, Rodríguez E, Matanovic A, Marenholz I, Hübner N, Schaarschmidt H, Novak N, Michel S, Maintz L, Werfel T, Meyer-Hoffert U, Hotze M, Prokisch H, Heim K, Herder C, Hirota T, Tamari M, Kubo M, Takahashi A, Nakamura Y, Tsoi LC, Stuart P, Elder JT, Sun L, Zuo X, Yang S, Zhang X, Hoffmann P, Nöthen MM, Fölster-Holst R, Winkelmann J, Illig T, Boehm BO, Duerr RH, Büning C, Brand S, Glas J, McAleer MA, Fahy CM, Kabesch M, Brown S, McLean WH, Irvine AD, Schreiber S, Lee YA, Franke A, Weidinger S. High-density genotyping study identifies four new susceptibility loci for atopic dermatitis. *Nat Genet* 2013; 45: 808-12.

Emberlin J, Savage M, Jones S. Annual variations in grass pollen seasons in London 1961–1990: trends and forecast models. *Clinical & Experimental Allergy* 1993; 23: 911-8.

Fahlbusch B, Hornung D, Heinrich J, Dahse HM, Jäger L. Quantification of group 5 grass pollen allergens in house dust. *Clin Exp Allergy* 2000; 30: 1645-52.

Farver K, Morris D, Shofer F, Esch B. Humoral measurement of type-1 hypersensitivity reactions to a commercial *Malassezia* allergen. *Veterinary Dermatology* 2005; 16: 261-8.

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

Favrot C. Clinical signs and diagnosis of canine atopic dermatitis. 2015;

Fazakerley J, Williams N, Carter S, McEwan N, Nuttall T. Heterogeneity of *Staphylococcus pseudintermedius* isolates from atopic and healthy dogs. *Vet Dermatol* 2010; 21: 578-85.

Fernández-González D, Rodríguez Rajo FJ, González Parrado Z, Valencia Barrera RM, Jato V, Moreno Grau S. Differences in atmospheric emissions of Poaceae pollen and Lol p 1 allergen. *Aerobiologia* 2011; 27: 301-9.

Fischer N, Rostaher A, Favrot C. [Intralymphatic immunotherapy: An effective and safe alternative route for canine atopic dermatitis]. *Schweiz Arch Tierheilkd* 2016; 158: 646-52.

Fischer NM, Rostaher A, Favrot C. A comparative study of subcutaneous, intralymphatic and sublingual immunotherapy for the long-term control of dogs with nonseasonal atopic dermatitis. *Vet Dermatol* 2020; 31: 365-e96.

Flohr C, Mann J. New insights into the epidemiology of childhood atopic dermatitis. *Allergy* 2014; 69: 3-16.

Fujimura M, Masuda K, Hayashiya M, Okayama T. Flow cytometric analysis of lymphocyte proliferative responses to food allergens in dogs with food allergy. *J Vet Med Sci* 2011; 73: 1309-17.

Fukuyama T, Ganchingco JR, Bäumer W. Demonstration of rebound phenomenon following abrupt withdrawal of the JAK1 inhibitor oclacitinib. *Eur J Pharmacol* 2017; 794: 20-6.

Gadeyne C, Little P, King VL, Edwards N, Davis K, Stegemann MR. Efficacy of oclacitinib (Apoquel®) compared with prednisolone for the control of pruritus and clinical signs associated with allergic dermatitis in client-owned dogs in Australia. *Vet Dermatol* 2014; 25: 512-8, e86.

Galán C, Emberlin J, Domínguez E, Bryant RH, Villamandos F. A Comparative Analysis of Daily Variations in the Gramineae Pollen Counts at Córdoba, Spain and London, UK. *Grana* 1995; 34: 189-98.

Gandhi NA, Bennett BL, Graham NM, Pirozzi G, Stahl N, Yancopoulos GD. Targeting key proximal drivers of type 2 inflammation in disease. *Nat Rev Drug Discov* 2016; 15: 35-50.

Garmhausen D, Hagemann T, Bieber T, Dimitriou I, Fimmers R, Diepgen T, Novak N. Characterization of different courses of atopic dermatitis in adolescent and adult patients. *Allergy* 2013; 68: 498-506.

Gittler JK, Shemer A, Suárez-Fariñas M, Fuentes-Duculan J, Gulewicz KJ, Wang CQ, Mitsui H, Cardinale I, de Guzman Strong C, Krueger JG, Guttman-Yassky E. Progressive activation of T(H)2/T(H)22 cytokines and selective epidermal proteins characterizes acute and chronic atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2012; 130: 1344-54.

Gonzales AJ, Bowman JW, Fici GJ, Zhang M, Mann DW, Mitton-Fry M. Oclacitinib (APOQUEL®) is a novel Janus kinase inhibitor with activity against cytokines involved in allergy. *J Vet Pharmacol Ther* 2014; 37: 317-24.

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

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

Gruber R, Elias PM, Crumrine D, Lin TK, Brandner JM, Hachem JP, Presland RB, Fleckman P, Janecke AR, Sandilands A, McLean WH, Fritsch PO, Mildner M, Tschachler E, Schmuth M. Filaggrin genotype in ichthyosis vulgaris predicts abnormalities in epidermal structure and function. *Am J Pathol* 2011; 178: 2252-63.

Hakanen E, Lehtimäki J, Salmela E, Tiira K, Anturaniemi J, Hielm-Björkman A, Ruokolainen L, Lohi H. Urban environment predisposes dogs and their owners to allergic symptoms. *Sci Rep* 2018; 8: 1585.

Halbert AR, Weston WL, Morelli JG. Atopic dermatitis: is it an allergic disease? *J Am Acad Dermatol* 1995; 33: 1008-18.

Halliwell, Gilbert, Lian M. Induced and spontaneous IgE antibodies to *Dermatophagoides farinae* in dogs and cats: evidence of functional heterogeneity of IgE. *Veterinary Dermatology* 1998; 9: 179-84.

Han C, Chan W, Hill P. Prevalence of positive reactions in intradermal and IgE serological allergy tests in dogs from South Australia, and the subsequent outcome of allergen-specific immunotherapy. *Australian veterinary journal* 2020; 98: 17-25.

Harvey ND, Shaw SC, Craigon PJ, Blott SC, England GCW. Environmental risk factors for canine atopic dermatitis: a retrospective large-scale study in Labrador and golden retrievers. *Vet Dermatol* 2019; 30: 396-e119.

Hensel P, Bauer C, Austel M, Keys D. Serological and intradermal test reactivity patterns among six species of house dust and storage mites. *Vet Dermatol* 2009; 20: 10.1111.

Hensel P, Santoro D, Favrot C, Hill P, Griffin C. Canine atopic dermatitis: detailed guidelines for diagnosis and allergen identification. *BMC Vet Res* 2015a; 11: 196.

Hensel P, Santoro D, Favrot C, Hill P, Griffin C. Canine atopic dermatitis: detailed guidelines for diagnosis and allergen identification. *BMC veterinary research* 2015b; 11: 1-13.

Hensel P, Saridomichelakis M, Eisenschenk M, Tamamoto-Mochizuki C, Pucheu-Haston C, Santoro D. Update on the role of genetic factors, environmental factors and allergens in canine atopic dermatitis. *Vet Dermatol* 2024; 35: 15-24.

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

Hillier A, Kwochka KW, Pinchbeck LR. Reactivity to intradermal injection of extracts of *Dermatophagoides farinae*, *Dermatophagoides pteronyssinus*, house dust mite mix, and house dust in dogs suspected to have atopic dermatitis: 115 cases (1996–1998). *Journal of the American Veterinary Medical Association* 2000; 217: 536-40.

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

Hillier A, DeBoer DJ. The ACVD task force on canine atopic dermatitis (XVII): intradermal testing. *Veterinary immunology and immunopathology* 2001; 81: 289-304.

Hirota T, Takahashi A, Kubo M, Tsunoda T, Tomita K, Sakashita M, Yamada T, Fujieda S, Tanaka S, Doi S, Miyatake A, Enomoto T, Nishiyama C, Nakano N, Maeda K, Okumura K, Ogawa H, Ikeda S, Noguchi E, Sakamoto T, Hizawa N, Ebe K, Saeki H, Sasaki T, Ebihara T, Amagai M, Takeuchi S, Furue M, Nakamura Y, Tamari M. Genome-wide association study identifies eight new susceptibility loci for atopic dermatitis in the Japanese population. *Nat Genet* 2012; 44: 1222-6.

Hobi S, Mueller RS. Efficacy and safety of rush immunotherapy with alum-precipitated allergens in canine atopic dermatitis. *Tierarztl Prax Ausg K Kleintiere Heimtiere* 2014; 42: 167-73.

Hoffjan S, Stemmler S. Unravelling the complex genetic background of atopic dermatitis: from genetic association results towards novel therapeutic strategies. *Arch Dermatol Res* 2015; 307: 659-70.

Horvath-Ungerboeck C, Widmann K, Handl S. Detection of DNA from undeclared animal species in commercial elimination diets for dogs using PCR. *Vet Dermatol* 2017; 28: 373-e86.

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

Irvine AD, McLean WH, Leung DY. Filaggrin mutations associated with skin and allergic diseases. *N Engl J Med* 2011; 365: 1315-27.

Ishibashi Y, Ohno H, Oh-ishi S, Matsuoka T, Kizaki T, Yoshizumi K. Characterization of pollen dispersion in the neighborhood of Tokyo, Japan in the spring of 2005 and 2006. *International journal of environmental research and public health* 2008; 5: 76-85.

Ishida R, Masuda K, Kurata K, Ohno K, Tsujimoto H. Lymphocyte blastogenic responses to inciting food allergens in dogs with food hypersensitivity. *J Vet Intern Med* 2004; 18: 25-30.

Ishimaru H, Okamoto N, Fujimura M, Miyaji K, Shimakura H, Takase Y, Mizukami K, Uchiyama J, DeBoer DJ, Sakaguchi M. IgE sensitivity to *Malassezia pachydermatis* and mite allergens in dogs with atopic dermatitis. *Veterinary immunology and immunopathology* 2020; 226: 110070.

Jaeger K, Linek M, Power HT, Bettenay SV, Zabel S, Rosychuk RA, Mueller RS. Breed and site predispositions of dogs with atopic dermatitis: a comparison of five locations in three continents. *Vet Dermatol* 2010; 21: 118-22.

Jäger S, Spieksma ETM, Nolard N. Fluctuations and trends in airborne concentrations of some abundant pollen types, monitored at Vienna, Leiden, and Brussels. *Grana* 1991; 30: 309-12.

Jassies-van der Lee A, Rutten VP, Bruijn J, Willemse T, Broere F. CD4+ and CD8+ skin-associated T lymphocytes in canine atopic dermatitis produce interleukin-13, interleukin-22 and interferon-gamma and contain a CD25+ FoxP3+ subset. *Vet Dermatol* 2014; 25: 456-e72.

Jensen-Jarolim E, Einhorn L, Herrmann I, Thalhammer JG, Panakova L. Pollen allergies in humans and their dogs, cats and horses: differences and similarities. *Clinical and translational allergy* 2015; 5: 1-9.

Kang M-H, Kim H-J, Jang H-J, Park H-M. Sensitization rates of causative allergens for dogs with atopic dermatitis: detection of canine allergen-specific IgE. *Journal of veterinary science* 2014; 15: 545.

Kantor R, Silverberg JI. Environmental risk factors and their role in the management of atopic dermatitis. *Expert Rev Clin Immunol* 2017; 13: 15-26.

Kawano K, Oumi K, Ashida Y, Horiuchi Y, Mizuno T. The prevalence of dogs with lymphocyte proliferative responses to food allergens in canine allergic dermatitis. *Pol J Vet Sci* 2013; 16: 735-9.

Kennis RA. Food allergies: update of pathogenesis, diagnoses, and management. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 2006; 36: 175-84, vii-viii.

Kim H-J, Kang M-H, Park H-M. Common allergens of atopic dermatitis in dogs: comparative findings based on intradermal tests. *Journal of veterinary science* 2011; 12: 287.

Klinger CJ. Analyse des Fallaufkommens in deutschen Tierarztpraxen. Diss. med. vet. 2016. lmu.

Klukowska-Rötzler J, Chervet L, Müller EJ, Roosje P, Marti E, Janda J. Expression of thymic stromal lymphopoietin in canine atopic dermatitis. *Vet Dermatol* 2013; 24: 54-9.e13-4.

Kovalik M, Thoday KL, van den Broek AH. The use of ciclosporin A in veterinary dermatology. *Vet J* 2012; 193: 317-25.

Kubota S, Miyaji K, Shimo Y, Shimakura H, Takase Y, Okamoto N, Kiuchi A, Fujimura M, Fujimura T, DeBoer DJ, Tsukui T, Sakaguchi M. IgE reactivity to a Cry j 3, an allergen of Japanese cedar (*Cryptomeria japonica*) pollen in dogs with canine atopic dermatitis. *Vet Immunol Immunopathol* 2012; 149: 132-5.

Lancellotti BA, Angus JC, Edginton HD, Rosenkrantz WS. Age-and breed-matched retrospective cohort study of malignancies and benign skin masses in 660 dogs with allergic dermatitis treated long-term with versus without oclacitinib. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 2020; 257: 507-16.

Lewis-Jones S. Quality of life and childhood atopic dermatitis: the misery of living with childhood eczema. *Int J Clin Pract* 2006; 60: 984-92.

Lian TM, Halliwell RE. Allergen-specific IgE and IgGd antibodies in atopic and normal dogs. *Vet Immunol Immunopathol* 1998; 66: 203-23.

Liem AS. Effects of light and temperature on anthesis of *Holcus lanatus*, *Festuca rubra* and *Poa annua*. *Grana* 1980; 19: 21-9.

Linek M, Favrot C. Impact of canine atopic dermatitis on the health-related quality of life of affected dogs and quality of life of their owners. *Vet Dermatol* 2010; 21: 456-62.

Little PR, King VL, Davis KR, Cosgrove SB, Stegemann MR. A blinded, randomized clinical trial comparing the efficacy and safety of oclacitinib and ciclosporin for the control of atopic dermatitis in client-owned dogs. *Vet Dermatol* 2015; 26: 23-30, e7-8.

Liu YJ. Thymic stromal lymphopoietin: master switch for allergic inflammation. *J Exp Med* 2006; 203: 269-73.

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

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

Lourenço AM, Schmidt V, São Braz B, Nóbrega D, Nunes T, Duarte-Correia JH, Matias D, Maruhashi E, Rème CA, Nuttall T. Efficacy of proactive long-term maintenance therapy of canine atopic dermatitis with 0.0584% hydrocortisone aceponate spray: a double-blind placebo controlled pilot study. *Vet Dermatol* 2016; 27: 88-92e25.

Mallmann S, Klinger CJ, Claßen J, Wagner I, Klima A, Castelletti N, Müller RS. Clinical relevance of intradermal test results in atopic dogs. *Tierarztl Prax Ausg K Kleintiere Heimtiere* 2021; 49: 349-56.

Marks G, Colquhoun J, Girgis S, Koski MH, Treloar A, Hansen P, Downs S, Car N. Thunderstorm outflows preceding epidemics of asthma during spring and summer. *Thorax* 2001; 56: 468-71.

Marsella R, Girolomoni G. Canine models of atopic dermatitis: a useful tool with untapped potential. *J Invest Dermatol* 2009; 129: 2351-7.

Marsella R. Tolerability and clinical efficacy of oral immunotherapy with house dust mites in a model of canine atopic dermatitis: a pilot study. *Vet Dermatol* 2010; 21: 566-71.

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

Marsella R, Sousa CA, Gonzales AJ, Fadok VA. Current understanding of the pathophysiologic mechanisms of canine atopic dermatitis. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 2012; 241: 194-207.

Marsella R. Advances in our understanding of canine atopic dermatitis. *Vet Dermatol* 2021; 32: 547-e151.

Marsella R, Doerr K, Gonzales A, Rosenkrantz W, Schissler J, White A. Oclacitinib 10 years later: lessons learned and directions for the future. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 2023; 261: S36-S47.

Masuda K, Tsujimoto H, Fujiwara S, Kurata K, Hasegawa A, Taniguchi Y, Yamashita K, Yasueda H, DeBoer DJ, de Weck AL, Sakaguchi M. IgE-reactivity to major Japanese cedar (*Cryptomeria japonica*) pollen allergens (Cry j 1 and Cry j 2) by ELISA in dogs with atopic dermatitis. *Vet Immunol Immunopathol* 2000; 74: 263-70.

McCall C, Hunter S, Stedman K, Weber E, Hillier A, Bozic C, Rivoire B, Olivry T. Characterization and cloning of a major high molecular weight house dust mite allergen (Der f 15) for dogs. *Vet Immunol Immunopathol* 2001; 78: 231-47.

McCandless EE, Rugg CA, Fici GJ, Messamore JE, Aleo MM, Gonzales AJ. Allergen-induced production of IL-31 by canine Th2 cells and identification of immune, skin, and neuronal target cells. *Vet Immunol Immunopathol* 2014; 157: 42-8.

McDermott MJ, Weber E, Hunter S, Stedman KE, Best E, Frank GR, Wang R, Escudero J, Kuner J, McCall C. Identification, cloning, and characterization of a major cat flea salivary allergen (Cte f 1). *Mol Immunol* 2000; 37: 361-75.

McDonald JE. Collection and Washout of Airborne Pollens and Spores by Raindrops. *Science* 1962; 135: 435-7.

Michels GM, Ramsey DS, Walsh KF, Martinon OM, Mahabir SP, Hoevers JD, Walters RR, Dunham SA. A blinded, randomized, placebo-controlled, dose determination trial of lokivetmab (ZTS-00103289), a caninized, anti-canine IL-31 monoclonal antibody in client owned dogs with atopic dermatitis. *Vet Dermatol* 2016; 27: 478-e129.

Mildner M, Jin J, Eckhart L, Kezic S, Gruber F, Barresi C, Stremnitzer C, Buchberger M, Mlitz V, Ballaun C, Sterniczky B, Födinger D, Tschachler E. Knockdown of filaggrin impairs diffusion barrier function and increases UV sensitivity in a human skin model. *J Invest Dermatol* 2010; 130: 2286-94.

Montealegre F, Meyer B, Chardon D, Vargas W, Zavala D, Hart B, Bayona M. Comparative prevalence of sensitization to common animal, plant and mould allergens in subjects with asthma, or atopic dermatitis and/or allergic rhinitis living in a tropical environment. *Clinical & Experimental Allergy* 2004; 34: 51-8.

Moyaert H, Van Brussel L, Borowski S, Escalada M, Mahabir SP, Walters RR, Stegemann MR. A blinded, randomized clinical trial evaluating the efficacy and safety of lokivetmab compared to ciclosporin in client-owned dogs with atopic dermatitis. *Vet Dermatol* 2017; 28: 593-e145.

Mueller R, Bettenay S. Long-term immunotherapy of 146 dogs with atopic dermatitis-a retrospective study. *Australian Veterinary Practitioner* 1996; 26: 128-32.

Mueller R, Bettenay S, Tideman L. Aero-allergens in canine atopic dermatitis in southeastern Australia based on 1000 intradermal skin tests. *Australian veterinary journal* 2000; 78: 392-9.

Mueller RS, Bettenay SV. Evaluation of the safety of an abbreviated course of injections of allergen extracts (rush immunotherapy) for the treatment of dogs with atopic dermatitis. *Am J Vet Res* 2001; 62: 307-10.

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

Mueller RS, Olivry T, Prélaud P. Critically appraised topic on adverse food reactions of companion animals (2): common food allergen sources in dogs and cats. *BMC Vet Res* 2016; 12: 9.

Mueller RS, Olivry T. Critically appraised topic on adverse food reactions of companion animals (4): can we diagnose adverse food reactions in dogs and cats with in vivo or in vitro tests? *BMC Vet Res* 2017; 13: 275.

Mueller RS, Jensen-Jarolim E, Roth-Walter F, Marti E, Janda J, Seida AA, DeBoer D. Allergen immunotherapy in people, dogs, cats and horses - differences, similarities and research needs. *Allergy* 2018; 73: 1989-99.

Mueller RS. Update on allergen immunotherapy. *Veterinary Clinics: Small Animal Practice* 2019; 49: 1-7.

Mueller RS, Zablotzki Y, Baumann K, Boehm T, Kasper B, Klinger C, Monke M, Udraite-Vovk L, Weitzer T, Gedon NKY. A randomised, double-blinded comparison between subcutaneous rush and intralymphatic allergen immunotherapy induction in atopic dogs. *Vet Dermatol* 2023; 34: 91-8.

Müller MR. Evaluierung des cyclosporinsparenden Effektes von mehrfach unges  tigten Fettsäuren bei der caninen atopischen Dermatitis. *Diss. med. vet.* 2015. lmu.

- Müller MR, Linek M, Löwenstein C, Röthig A, Doucette K, Thorstensen K, Mueller RS. Evaluation of cyclosporine-sparing effects of polyunsaturated fatty acids in the treatment of canine atopic dermatitis. *Vet J* 2016; 210: 77-81.
- Nishiyama T, Kusakabe M, Imanishi I, Hisano T, Fukamachi T, Taguchi N, Iyori K, Hsiao YH. A randomised, double-blinded, controlled trial to determine the efficacy of combined therapy of oclacitinib and marine oil extract PCSO-524 in dogs with atopic dermatitis. *Vet Dermatol* 2023; 34: 523-31.
- Norris-Hill J. The influence of ambient temperature on the abundance of Poaceae pollen. *Aerobiologia* 1997; 13: 91.
- Nuttall T, Mueller R, Bensignor E, Verde M, Noli C, Schmidt V, Rème C. Efficacy of a 0.0584% hydrocortisone aceponate spray in the management of canine atopic dermatitis: a randomised, double blind, placebo-controlled trial. *Vet Dermatol* 2009; 20: 191-8.
- Nuttall T, Uri M, Halliwell R. Canine atopic dermatitis - what have we learned? *Vet Rec* 2013; 172: 201-7.
- Nuttall T, Reece D, Roberts E. Life-long diseases need life-long treatment: long-term safety of ciclosporin in canine atopic dermatitis. *Vet Rec* 2014; 174 Suppl 2: 3-12.
- Nuttall TJ, Marsella R, Rosenbaum MR, Gonzales AJ, Fadok VA. Update on pathogenesis, diagnosis, and treatment of atopic dermatitis in dogs. *J Am Vet Med Assoc* 2019; 254: 1291-300.
- Odhiambo JA, Williams HC, Clayton TO, Robertson CF, Asher MI. Global variations in prevalence of eczema symptoms in children from ISAAC Phase Three. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 124: 1251-8.e23.

Ognjenovic J, Milcic-Matic N, Smiljanic K, Vuckovic O, Burazer L, Popovic N, Stanic-Vucinic D, Velickovic TC. Immunoproteomic characterization of *Ambrosia artemisiifolia* pollen allergens in canine atopic dermatitis. *Vet Immunol Immunopathol* 2013; 155: 38-47.

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

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

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

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

Olivry T, Deboer DJ, Prelaud P, Bensignor E, International Task Force on Canine Atopic D. Food for thought: pondering the relationship between canine atopic dermatitis and cutaneous adverse food reactions. *Vet Dermatol* 2007; 18: 390-1.

Olivry T, DeBoer DJ, Favrot C, Jackson HA, Mueller RS, Nuttall T, Prelaud P, International Task Force on Canine Atopic D. Treatment of canine atopic dermatitis: 2010 clinical practice guidelines from the International Task Force on Canine Atopic Dermatitis. *Vet Dermatol* 2010a; 21: 233-48.

Olivry T, Foster AP, Mueller RS, McEwan NA, Chesney C, Williams HC. Interventions for atopic dermatitis in dogs: a systematic review of randomized controlled trials. *Vet Dermatol* 2010b; 21: 4-22.

Olivry T. Is the skin barrier abnormal in dogs with atopic dermatitis? *Vet Immunol Immunopathol* 2011; 144: 11-6.

Olivry T, Bizikova P. A systematic review of randomized controlled trials for prevention or treatment of atopic dermatitis in dogs: 2008-2011 update. *Vet Dermatol* 2013; 24: 97-117.e25-6.

Olivry T, Mueller RS, Prélaud P. Critically appraised topic on adverse food reactions of companion animals (1): duration of elimination diets. *BMC Vet Res* 2015a; 11: 225.

Olivry T, DeBoer DJ, Favrot C, Jackson HA, Mueller RS, Nuttall T, Prélaud P, International Committee on Allergic Diseases of A. Treatment of canine atopic dermatitis: 2015 updated guidelines from the International Committee on Allergic Diseases of Animals (ICADA). *BMC Vet Res* 2015b; 11: 210.

Olivry T, Mayhew D, Paps JS, Linder KE, Peredo C, Rajpal D, Hofland H, Cote-Sierra J. Early Activation of Th2/Th22 Inflammatory and Pruritogenic Pathways in Acute Canine Atopic Dermatitis Skin Lesions. *J Invest Dermatol* 2016; 136: 1961-9.

Olivry T, Dunston SM, Favrot C, Prélaud P, Tsukui T. The novel high molecular weight *Dermatophagoides farinae* protein Zen-1 is a major allergen in North American and European mite allergic dogs with atopic dermatitis. *Veterinary Dermatology* 2017; 28: 177-e38.

Olivry T, Paps JS, Amalric N. Transient and reversible reduction of stratum corneum filaggrin degradation products after allergen challenge in experimentally mite-sensitized atopic dogs. *Vet Dermatol* 2022; 33: 62-e20.

Oyoshi MK, Larson RP, Ziegler SF, Geha RS. Mechanical injury polarizes skin dendritic cells to elicit a T(H)2 response by inducing cutaneous thymic stromal lymphopoietin expression. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 126: 976-84, 84.e1-5.

Park JY, Kim SM, Kim JH. Efficacy of Phototherapy With 308-nm Excimer Light for Skin Microbiome Dysbiosis and Skin Barrier Dysfunction in Canine Atopic Dermatitis. *Front Vet Sci* 2021; 8: 762961.

Pastorello E. 3. Skin tests for diagnosis of IgE-mediated allergy. *Allergy* 1993; 48

Picco F, Zini E, Nett C, Naegeli C, Bigler B, Rufenacht S, Roosje P, Gutzwiller ME, Wilhelm S, Pfister J, Meng E, Favrot C. A prospective study on canine atopic dermatitis and food-induced allergic dermatitis in Switzerland. *Vet Dermatol* 2008; 19: 150-5.

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

Pinto M, Gil S, Ramió-Lluch L, Schmidt VM, Pereira HML, Fernandes BAP, Camões AFB, Morais-Almeida M, São Braz B, Marto JM, Lourenço A. Challenging the norm: Epicutaneous immunotherapy for canine atopic dermatitis. *Allergy* 2024; 79: 255-7.

Popa I, Remoue N, Osta B, Pin D, Gatto H, Haftek M, Portoukalian J. The lipid alterations in the stratum corneum of dogs with atopic dermatitis are alleviated by topical application of a sphingolipid-containing emulsion. *Clin Exp Dermatol* 2012; 37: 665-71.

Pucheu-Haston CM, Shuster D, Olivry T, Brianceau P, Lockwood P, McClanahan T, de Waal Malefyt R, Mattson JD, Hammerberg B. A canine model of cutaneous late-phase reactions: prednisolone inhibition of cellular and cytokine responses. *Immunology* 2006; 117: 177-87.

Pucheu-Haston CM. Atopic dermatitis in the domestic dog. *Clinics in dermatology* 2016; 34: 299-303.

Raditic DM, Remillard RL, Tater KC. ELISA testing for common food antigens in four dry dog foods used in dietary elimination trials. *J Anim Physiol Anim Nutr (Berl)* 2011; 95: 90-7.

Reedy LMQLM, Miller WHQWH, Willemse TQT (1997) Allergic skin diseases of dogs and cats, 2. edn. London [u.a.] : Baillière Tindall. 267 S., Ill., graph. Darst.

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

Rème C, Cadot P, Holzapfel G, Jasmin P. Efficacy of combined topical therapy with keratoregulating shampoo and lotion in the management of keratoseborrhoeic disorders associated with *Malassezia* proliferation in dogs. *Vet Dermatol* 2003; 14: 264.

Ricci R, Granato A, Vascellari M, Boscarato M, Palagiano C, Andrighetto I, Diez M, Mutinelli F. Identification of undeclared sources of animal origin in canine dry foods used in dietary elimination trials. *J Anim Physiol Anim Nutr (Berl)* 2013; 97 Suppl 1: 32-8.

Rodrigues Hoffmann A, Patterson AP, Diesel A, Lawhon SD, Ly HJ, Elkins Stephenson C, Mansell J, Steiner JM, Dowd SE, Olivry T, Suchodolski JS. The skin microbiome in healthy and allergic dogs. *PLoS One* 2014; 9: e83197.

Rodriguez-Campos S, Rostaher A, Zwickl L, Fischer N, Brodard I, Vidal S, Brandt BW, Favrot C, Perreten V. Impact of the early-life skin microbiota on the development of canine atopic dermatitis in a high-risk breed birth cohort. *Sci Rep* 2020; 10: 1044.

Rostaher A, Morsy Y, Favrot C, Unterer S, Schnyder M, Scharl M, Fischer NM. Comparison of the Gut Microbiome between Atopic and Healthy Dogs- Preliminary Data. *Animals (Basel)* 2022; 12

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

Sanders KM, Akiyama T. The vicious cycle of itch and anxiety. *Neurosci Biobehav Rev* 2018; 87: 17-26.

Santoro D, Marsella R, Pucheu-Haston CM, Eisenschenk MN, Nuttall T, Bizikova P. Review: Pathogenesis of canine atopic dermatitis: skin barrier and host-micro-organism interaction. *Vet Dermatol* 2015; 26: 84-e25.

Santoro D. Therapies in canine atopic dermatitis: an update. *Veterinary Clinics: Small Animal Practice* 2019; 49: 9-26.

Santoro D, Saridomichelakis M, Eisenschenk M, Tamamoto-Mochizuki C, Hensel P, Pucheu-Haston C. Update on the skin barrier, cutaneous microbiome and host defence peptides in canine atopic dermatitis. *Vet Dermatol* 2024; 35: 5-14.

Saridomichelakis M, Koutinas A, Gioulekas D, Leontidis L. Canine atopic dermatitis in Greece: clinical observations and the prevalence of positive intradermal test reactions in 91 spontaneous cases. *Veterinary immunology and immunopathology* 1999; 69: 61-73.

Saridomichelakis MN, Marsella R, Lee KW, Esch RE, Farmaki R, Koutinas AF. Assessment of cross-reactivity among five species of house dust and storage mites. *Vet Dermatol* 2008; 19: 67-76.

Saridomichelakis MN, Olivry T. An update on the treatment of canine atopic dermatitis. *Vet J* 2016; 207: 29-37.

Schäfer L, Thom N. A placebo-controlled, double-blind study evaluating the effect of orally administered polyunsaturated fatty acids on the oclacitinib dose for atopic dogs. *Vet Dermatol* 2024; 35: 408-17.

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

Schram ME, Tedja AM, Spijker R, Bos JD, Williams HC, Spuls PI. Is there a rural/urban gradient in the prevalence of eczema? A systematic review. *Br J Dermatol* 2010; 162: 964-73.

Schumann RJ, Morgan MS, Glass R, Arlian LG. Characterization of house dust mite and scabiesmite allergens by use of canine serum antibodies. *American Journal of Veterinary Research* 2001; 62: 1344-8.

Seltmann J, Roesner LM, von Hesler FW, Wittmann M, Werfel T. IL-33 impacts on the skin barrier by downregulating the expression of filaggrin. *J Allergy Clin Immunol* 2015; 135: 1659-61.e4.

Senti G, Johansen P, Kündig TM. Intralymphatic immunotherapy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2009; 9: 537-43.

Shaw SC, Wood JL, Freeman J, Littlewood JD, Hannant D. Estimation of heritability of atopic dermatitis in Labrador and Golden Retrievers. *Am J Vet Res* 2004; 65: 1014-20.

Silverberg JI, Gelfand JM, Margolis DJ, Boguniewicz M, Fonacier L, Grayson MH, Ong PY, Fuxench ZC, Simpson EL. Health Utility Scores of Atopic Dermatitis in US Adults. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2019; 7: 1246-52.e1.

Souza CP, Rosychuk RA, Contreras ET, Schissler JR, Simpson AC. A retrospective analysis of the use of lokivetmab in the management of allergic pruritus in a referral population of 135 dogs in the western USA. *Veterinary dermatology* 2018; 29: 489-e164.

Steffan J, Parks C, Seewald W. Clinical trial evaluating the efficacy and safety of cyclosporine in dogs with atopic dermatitis. *J Am Vet Med Assoc* 2005; 226: 1855-63.

Suto A, Suto Y, Onohara N, Tomizawa Y, Yamamoto-Sugawara Y, Okayama T, Masuda K. Food allergens inducing a lymphocyte-mediated immunological reaction in canine atopic-like dermatitis. *J Vet Med Sci* 2015; 77: 251-4.

Tang S, Prem A, Tjokrosurjo J, Sary M, Van Bel MA, Rodrigues-Hoffmann A, Kavanagh M, Wu G, Van Eden ME, Krumbeck JA. The canine skin and ear microbiome: A comprehensive survey of pathogens implicated in canine skin and ear infections using a novel next-generation-sequencing-based assay. *Vet Microbiol* 2020; 247: 108764.

Tang TS, Bieber T, Williams HC. Does "autoreactivity" play a role in atopic dermatitis? *J Allergy Clin Immunol* 2012; 129: 1209-15.e2.

Taylor PE, Flagan RC, Valenta R, Glovsky MM. Release of allergens as respirable aerosols: A link between grass pollen and asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 109: 51-6.

Thomas WR, Smith W. Towards defining the full spectrum of important house dust mite allergens. *Clin Exp Allergy* 1999; 29: 1583-7.

Timm K, Mueller RS, Nett-Mettler CS. Long-term effects of intralymphatic immunotherapy (ILIT) on canine atopic dermatitis. *Vet Dermatol* 2018; 29: 123-e49.

Torres T, Ferreira EO, Gonçalo M, Mendes-Bastos P, Selores M, Filipe P. Update on Atopic Dermatitis. *Acta Med Port* 2019; 32: 606-13.

Uchiyama J, Osumi T, Mizukami K, Fukuyama T, Shima A, Unno A, Takemura-Uchiyama I, Une Y, Murakami H, Sakaguchi M. Characterization of the oral and faecal microbiota associated with atopic dermatitis in dogs selected from a purebred Shiba Inu colony. *Lett Appl Microbiol* 2022; 75: 1607-16.

Wadonda-Kabondo N, Sterne JA, Golding J, Kennedy CT, Archer CB, Dunnill MG. Association of parental eczema, hayfever, and asthma with atopic dermatitis in infancy: birth cohort study. *Arch Dis Child* 2004; 89: 917-21.

Waldman AR, Ahluwalia J, Udkoff J, Borok JF, Eichenfield LF. Atopic Dermatitis. *Pediatr Rev* 2018; 39: 180-93.

Weber E, Hunter S, Stedman K, Dreitz S, Olivry T, Hillier A, McCall C. Identification, characterization, and cloning of a complementary DNA encoding a 60-kd house dust mite allergen (Der f 18) for human beings and dogs. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 112: 79-86.

Weese JS. The canine and feline skin microbiome in health and disease. *Vet Dermatol* 2013; 24: 137-45.e31.

Weidinger S, Beck LA, Bieber T, Kabashima K, Irvine AD. Atopic dermatitis. *Nat Rev Dis Primers* 2018; 4: 1.

Weitzer T, Mueller R. The safety of rush immunotherapy in the management of canine atopic dermatitis-230 cases. *Vet Dermatol* 2023; 34: 385-92.

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

Williams H. Disease definition and measures of disease frequency. *J Am Acad Dermatol* 2001; 45: S33-6.

Willis-Mahn C, Remillard R, Tater K. ELISA testing for soy antigens in dry dog foods used in dietary elimination trials. *J Am Anim Hosp Assoc* 2014; 50: 383-9.

Zur G, Ihrke PJ, White SD, Kass PH. Canine atopic dermatitis: a retrospective study of 266 cases examined at the University of California, Davis, 1992–1998. Part I. Clinical features and allergy testing results. *Veterinary Dermatology* 2002a; 13: 89-102.

Zur G, Ihrke PJ, White SD, Kass PH. Canine atopic dermatitis: a retrospective study of 266 cases examined at the University of California, Davis, 1992-1998. Part I. Clinical features and allergy testing results. *Vet Dermatol* 2002b; 13: 89-102.

VIII. DANKSAGUNG

Mit dem Abschluss dieser Dissertation endet eine intensive und prägende Zeit – eine Zeit, die ohne den Rückhalt und die Unterstützung vieler Menschen nicht möglich gewesen wäre.

Mein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater, **Prof. Dr. Ralf S. Mueller**, für seine wertvolle wissenschaftliche Begleitung, seine konstruktiven Anregungen und die Möglichkeit, diese Arbeit in einem inspirierenden Umfeld durchzuführen. Dieses Umfeld hat meine Faszination für die Dermatologie entfacht und meinen gesamten beruflichen Werdegang maßgeblich geprägt. Mein Dank gilt ebenso dem gesamten **Team der Abteilung Dermatologie** für den fachlichen Austausch, die Unterstützung im Arbeitsalltag und die stets angenehme Zusammenarbeit. Besonders danken möchte ich **Dr. Sonya Bettenay** und **Dr. Laura Udraite-Vovk**, die mich bis heute sowohl fachlich als auch persönlich begleiten.

Von Herzen danke ich meinem Ehemann **Felix Widorn**, der mich für diese Chance nach München begleitet hat und mit unermüdlicher Geduld und Verständnis an meiner Seite stand. Sein Rückhalt ist für mich von unschätzbarem Wert.

Meiner **Familie** – im Herzen wie im Namen - danke ich für ihren beständigen Beistand auf meinem Bildungsweg. Besonders meinen Großeltern, **Ilse und Lorenz Schäffer**, verdanke ich die prägenden Erlebnisse, die meinen Wunsch, Tierärztin zu werden, geweckt haben. Die unzähligen Stunden auf ihrem Hof haben meine Liebe zu Tieren und meinen Berufswunsch tief verwurzelt. Als Erste in meiner Familie, die diesen wissenschaftlichen Abschluss erreicht, war der Weg mit Herausforderungen verbunden – doch das Vertrauen meiner Familie in mich hat mich stets getragen und gestärkt.

Abschließend gilt mein Dank allen Freundinnen und Weggefährten, die mich auf diesem Weg begleitet haben. Jede Form der Ermutigung und Unterstützung hat dazu beigetragen, dieses Ziel zu erreichen

