

Atopische Diathese bei Patienten mit Psoriasis:  
Klinische Befunde und atopierelevante Labordaten

Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades  
der Hohen Medizinischen Fakultät  
der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität  
Bonn

Kathrin Schröder geb. Widdenhöfer  
aus Bergisch Gladbach

2012

Angefertigt mit Genehmigung der  
Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachter: Prof. Dr. R. Bauer
2. Gutachter: Prof. Dr. U. Juergens

Tag der Mündlichen Prüfung: 10. Januar 2012

Aus der Klinik für Dermatologie und Allergologie, Universitätsklinikum Bonn  
Direktor der Klinik: Prof. Dr. med. Dr. ès sci. T. Bieber

*Meinen Eltern in Liebe gewidmet*



# INHALTSVERZEICHNIS

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	9
1. EINLEITUNG	10
1.1. PSORIASIS	10
1.1.1. DEFINITION	10
1.1.2. HISTORISCHE ENTWICKLUNG	10
1.1.3. EPIDEMIOLOGIE	10
1.1.4. MORPHOLOGIE	11
1.1.5. PSORIASISTYPEN	11
1.1.6. KLINISCHE MANIFESTATIONSFORMEN DER PSORIASIS VULGARIS	12
1.1.6.1. WEITERE PSORIASISFORMEN	13
1.1.7. HISTOLOGIE	15
1.1.8. TRIGGERFAKTOREN	16
1.1.9. GENETIK UND VERERBUNG	16
1.1.10. KOMORBIDITÄTEN	17
1.1.11. PATHOPHYSIOLOGIE	18
1.1.11.1. ZELLULÄRE VORGÄNGE	19
1.1.11.2. EPIDERMAL VORGÄNGE	20
1.1.12. EOSINOPHILE GRANULOZYTEN UND IHRE ROLLE BEI PSORIASIS	20
1.1.13. THERAPIE	21
1.1.14. PRURITUS BEI PSORIASIS	22
1.2. ATOPISCHE DERMATITIS	22
1.2.1. DEFINITION	22
1.2.2. EPIDEMIOLOGIE	22
1.2.3. ERLANGER ATOPIESCORE	23
1.2.3.1. ATOPISCHE FAMILIENANAMNESE	25
1.2.3.2. ATOPISCHE EIGENANAMNESE	25
1.2.3.3. ATOPISCHE MINIMALFORMEN	26
1.2.3.4. ATOPISCHE STIGMATA	27
1.2.3.5. DERMALES NEUROVEGETATIVUM	28
1.2.3.6. LABORWERTE	28
1.2.4. THERAPIE	29
1.3. LABORPARAMETER	29
1.3.1. EOSINOPHILES KATIONISCHES PROTEIN	29

1.3.2.	GESAMT IMMUNGLOBULIN E . . . . .	30
1.4.	FRAGESTELLUNG DER VORLIEGENDEN ARBEIT . . . . .	31
2.	METHODEN . . . . .	32
2.1.	UNTERSUCHUNGSaufbau . . . . .	32
2.2.	PSORIASIS AREA SEVERITY INDEX . . . . .	32
2.3.	ERFASSUNG DER ATOPISCHEN DIATHESE . . . . .	33
2.4.	LABORPARAMETER . . . . .	34
2.4.1.	IGE . . . . .	35
2.4.2.	ECP . . . . .	36
2.4.3.	LEUKOZYTEN . . . . .	36
2.4.4.	EOSINOPHILE GRANULOZYTEN . . . . .	37
2.5.	STATISTISCHE AUFBEREITUNG DER ERFASTEN DATEN . . . . .	37
3.	ERGEBNISSE . . . . .	38
3.1.	PATIENTENKOLLEKTIV . . . . .	38
3.2.	LABORPARAMETER . . . . .	39
3.2.1.	EOSINOPHILES KATIONISCHES PROTEIN . . . . .	40
3.2.2.	IMMUNGLOBULIN E . . . . .	42
3.3.	KLINISCHE ATOPIEPARAMETER . . . . .	45
3.3.1.	ALLERGIEN . . . . .	45
3.3.2.	FAMILIENANAMNESE . . . . .	45
3.3.3.	ATOPIE-SCORE . . . . .	46
3.3.4.	JUCKREIZ . . . . .	46
3.3.5.	HAAR- UND AUGENFARBE . . . . .	47
3.4.	PSORIATISCHE PARAMETER . . . . .	47
3.4.1.	ERSTMANIFESTATION . . . . .	47
3.4.2.	PASI . . . . .	47
3.4.3.	PSORIASIS PUSTULOSA PALMOPLANTARIS . . . . .	49
3.4.4.	PSORIASIS VULGARIS . . . . .	49
3.4.5.	ARTHRITISCHE BESCHWERDEN . . . . .	50
3.5.	KASUISTIK . . . . .	50
4.	DISKUSSION . . . . .	51
4.1.	DEMOGRAPHISCHE DATEN . . . . .	51
4.2.	SEROLOGISCHE PARAMETER . . . . .	51
4.2.1.	ECP . . . . .	52
4.2.2.	IGE . . . . .	54

4.3. KLINISCHE ATOPIEPARAMETER . . . . .	55
4.4. PSORIATISCHE PARAMETER . . . . .	56
4.5. KOEXISTENZ ATOPISCHE DERMATITIS UND PSORIASIS . . . . .	58
4.5.1. FAMILIENANAMNESE PSORIASIS UND ATOPIE . . . . .	60
4.5.2. ZUSAMMENFASSUNG . . . . .	60
5. ZUSAMMENFASSUNG	62
A. APPENDIX	64
A.1. ANAMNESEBOGEN . . . . .	64
ABBILDUNGSVERZEICHNIS	67
TABELLENVERZEICHNIS	68
LITERATURVERZEICHNIS	69
DANKSAGUNG	75

## ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

AD	Atopische Dermatitis
ECP	Eosinophiles kationisches Protein
IgE	Immunglobulin E
IL	Interleukin
PASI	Psoriasis area severity index
PPP	Psoriasis pustulosa palmoplantaris
PsV	Psoriasis vulgaris
sIL2R	löslicher Interleukin 2-Rezeptor
VAS	visuelle Analogskala



## 1. EINLEITUNG

### 1.1. PSORIASIS

#### 1.1.1. DEFINITION

Die Psoriasis ist eine genetisch geprägte, entzündlich-proliferative Erkrankung der Haut, die chronisch rezidivierend verläuft (Braun-Falco et al., 2005). Nach ICD-10 wird sie mit der Ziffer L40.- beschrieben (Graubner, 2008).

#### 1.1.2. HISTORISCHE ENTWICKLUNG

Erstmals schriftlich erwähnt wurde die Psoriasis im Alten Testament im dritten Buch Mose (Sabat et al., 2007). Die Erstbeschreibung der Erkrankung erfolgte 1799 durch Willan (1757-1812), der die Krankheit von der Lepra abgrenzte, jedoch auch andere Ekzemformen wie degenerativ-toxische Dermatitis in seiner Definition der Psoriasis einschloss (Braun-Falco et al., 2005). Der Wiener Arzt Ferdinand Hebra (1816-1880) lieferte die erste umfassende und präzise Beschreibung der Psoriasis. Zwei weitere Personen, die wichtige Daten über Psoriasis lieferten sollen hier Erwähnung finden: Heinrich Auspitz (1835-1886) führte die Begriffe Akanthose und Parakeratose ein; Heinrich Köbner (1834-1904) beschrieb das später nach ihm benannte Phänomen der psoriatischen Läsion an traumatischer Stelle (Farber et al., 1981).

#### 1.1.3. EPIDEMIOLOGIE

Nach Sabat et al. (2007) erkranken Männer und Frauen gleichermaßen an Psoriasis. Die Häufigkeit der Diagnosestellung nahm in den letzten 30 Jahren nicht zu. In Deutschland wird die Erkrankungsrate mit 2 % der Bevölkerung angegeben. Die weltweite Häufigkeit schwankt zwischen 0 % und 11,8 %, liegt im Mittel jedoch zwischen 0,5-2,5 %. In den USA liegt die Prävalenz bei 4,7 %, die der dunkelhäutigen Amerikaner jedoch nur bei 0,7 %. Man geht von 5,1 Mio. Betroffenen in Europa aus, wovon zwei Drittel eine leichte bis mittelschwere Psoriasis und ein Drittel schwere Symptome präsentieren (Christophers, 2001).

#### 1.1.4. MORPHOLOGIE

Mit 90 % ist die Psoriasis vulgaris die häufigste Form der Psoriasis. Morphologisch findet man bei dieser Form scharf begrenzte, erythematosquamöse Plaques. Diese roten oder lachsfarbenen Läsionen sind mit silbrig-weißen Schuppen belegt. Lokalisiert sind sie typischerweise an den Streckseiten der Knie und Ellbogen, auf der Kopfhaut sowie in der Lumbosakralgegend. Die Plaques sind zu Beginn klein und punktförmig, können aber an Größe zunehmen und unterschiedliche Formen annehmen. Der aktiv-entzündliche Bereich liegt in der Außenzone der Plaques.

Klinisch imponieren bei der Psoriasis vulgaris drei, im 19. Jahrhundert von Heinrich Auspitz entdeckte, sehr charakteristische Besonderheiten:

1. Kerzenwachsphänomen: Wenn mit einem Holzspatel über eine psoriatische Läsion gerieben wird, lösen sich weißliche Schuppen, die wie Kerzenwachs aussehen.
2. Phänomen des letzten Häutchens: Entfernt man die Schuppenauflagerung vollständig, wird darunter eine dünne Schicht sichtbar, die als letztes Häutchen bezeichnet wird.
3. Phänomen des blutigen Tau: Bei weiterer Manipulation erscheinen punktförmige Blutungen auf der Oberfläche (Christophers, 2002).

Die Ausprägung der Erkrankung ist variabel und reicht von wenigen Plaques bis zum Befall nahezu der gesamten Körperoberfläche (Griffiths and Barker, 2007).

**PASI** Der Psoriasis Area Severity Index, kurz PASI, stellt den gängigen Score zur Erfassung des Schweregrades der Psoriasis dar. Dieser Score wurde 1978 von Fredriksson and Pettersson (1978) zur Messung der Effizienz einer Psoriatheerapie eingeführt, im Beispiel Fredrikssons bei einer Studie zur Therapie mit Retinoinssäure. Der PASI berücksichtigt die Parameter Erythem, Induration bzw. Infiltration und Desquamation, die gemäß ihres Ausprägungsgrades Werte zwischen 0 (keine Beteiligung) und 4 (sehr starke Beteiligung) annehmen können. Eine weitere gängige Methode zur Erfassung der Schwere der Psoriasis ist die Abschätzung der betroffenen Körperoberfläche (body surface area = BSA), die Lebensqualität wird subjektiv durch den Patienten im DLQI = Dermatology Life Quality Index festgehalten (Ortonne, 2006). Die mehrfach intendierte Weiterentwicklung oder Vereinfachung des PASI hat sich bisher nicht durchgesetzt (Garduno et al., 2007).

#### 1.1.5. PSORIASISTYPEN

Henseler and Christophers (1985) beschreiben zwei Typen des Auftretens von Psoriasis: Der frühe Ausbruch der Psoriasis vulgaris vor dem 40. Lebensjahr wird auch als early-onset oder Typ I- Psoriasis beschrieben und betrifft 66 % der Frauen und 75 % der Männer. Das späte Auftreten der Erkrankung wird auch late-onset Psoriasis genannt. Die nachste-

	Typ I Psoriasis	Typ II Psoriasis
Erstmanifestation	vor dem 40.Lebensjahr	ab dem 40.Lebensjahr
Durchschnittliches Alter des Erstauftretens		
Männer	22 Jahre	57 Jahre
Frauen	16 Jahre	60 Jahre
HLA-Allele		
Cw6	85,40 %	14,60 %
DR7	70,00 %	30,00 %
weitere HLA- Allele	starke Assoziation zu B13 und B17	häufiges Auftreten von Cw2 und B27
Rezidivhäufigkeit	signifikant erhöht	niedrig
Befallene Körperoberfläche	ausgedehnt	Lokalisierte Plaques
Nagelbeteiligung	signifikant häufiger	selten
Familienanamnese	in 44 % mind. 1 Elternteil betroffen	meist negativ

**Tab. 1:** Merkmale der Psoriasisstypen nach Christophers (2001); Ghoreschi and Röcken (2003); Sabat et al. (2007)

hende Tabelle 1 zeigt verschiedene Merkmale auf, worin sich die beiden Psoriasisstypen unterscheiden.

Aus der Häufigkeits- und Altersverteilung der beiden Formen resultiert in der Gesamtheit der Psoriasisserkrankungen ein bimodaler Häufigkeitsgipfel mit einem Gipfel bei ca. 20 Jahren und einem kleineren Häufigkeitsgipfel gegen Ende des 6. Lebensjahrzehnts (Beer et al., 1992; Christophers, 2001; Ghoreschi and Röcken, 2003; Henseler and Christophers, 1985; Sabat et al., 2007).

#### 1.1.6. KLINISCHE MANIFESTATIONSFORMEN DER PSORIASIS VULGARIS

**PSORIASIS GUTTATA** Das Auftreten der Psoriasis guttata bei vorbestehender Psoriasis vulgaris tritt in bis zu 85 % nach kürzlich durchgemachter Streptokokkeninfektion, bevorzugt der oberen Atemwege auf. Bei dieser eruptiv auftretenden Manifestationsform imponieren linsengroße, rote, leicht schuppige Plaques am gesamten Integument (Christophers, 2002).

**NAGELPSORIASIS** Eine Nagelbeteiligung tritt in 10-50 % bei Psoriasis vulgaris auf, in 1-5 % der Fälle ist dies die einzige Manifestation. Klinisch fallen eine distale Onycholyse (76 %), Verfärbungen der Nagelplatte (67 %), Grübchenbildung (52 %), Nagelfalzerythem mit Schuppung (48 %) und Ölflecken, auch Salmon-Flecken genannt (14 %), auf. Eine

subunguale Hyperkeratose (33 %) tritt vorwiegend an den Fußnägeln auf.

Grover et al. (2005) fand bei 91 % der histologisch untersuchten Nagelbiopsien von Psoriasispatienten eine Hyperkeratose, sowie bei 81 % der Proben eine neutrophile Infiltration. Weiterhin zeigte sich eine Hyperplasie der Epidermis und die Erweiterung der Kapillaren in der papillären Dermis, beide Merkmale sind auch für psoriatische Haut typisch. Die wichtigste Differentialdiagnose bei Nagelläsionen ohne Hautbeteiligung ist die Onychomykose, die histologisch durch Auftreten von Pilzhyphen in der PAS Färbung oder durch Anlage einer Kultur abgegrenzt werden kann (Grover et al., 2005).

**PSORIASIS CAPILLITII** Bei 54 % der Patienten mit Psoriasis vulgaris findet sich eine Manifestation der Kopfhaut. Dies kann der alleinige Ort psoriatischer Läsionen sein oder auch, so wie oft bei Kindern, sich dort primär manifestieren. Die psychologische Beeinträchtigung dieser klinischen Form durch Schuppenbildung und Juckreiz ist ausgeprägt, insbesondere wenn die psoriatischen Plaques über den Haaransatz hinaus wachsen oder zu (reversibler) psoriatischer Alopezie führen (Christophers, 2002).

**PSORIASIS CUM PUSTULATIONE** Diese pustulöse Exazerbation einer vorbestehenden Psoriasis vulgaris wird oft durch die unten aufgeführten Triggerfaktoren, insbesondere durch interne Steroidgabe, hervorgerufen. Sterile Pusteln mit zunächst vitalen neutrophilen Granulozyten entstehen durch bisher unbekannte Mechanismen. Diese treten plötzlich und vor allem im Randbereich psoriatischer Plaques auf. Meist ist eine systemische Therapie erforderlich (Christophers, 2002).

**PSORIASIS INVERSA** Die intertriginöse Psoriasis befällt am häufigsten die Axillen, Analfalte, Inguinalfalten und Submammärregion. Da sich hier entsprechend der Okklusion keine Schuppen ausbilden finden sich hochrote, glänzende Plaques. Bei der analen Manifestation imponieren eine Rhagade in der Analfalte und eine scharf begrenzte Rötung (Braun-Falco et al., 2005; Christophers, 2002).

#### 1.1.6.1. WEITERE PSORIASISFORMEN

**PSORIASIS-ARTHROPATHIE** Die Psoriasis-Arthritis, nach ICD-10 mit der Ziffer L40.5 betitelt (Graubner, 2008), gehört nach Christophers (2006) zu den seronegativen Spondylarthritiden. Definitionsgemäß sind demnach keine Rheumafaktoren im Serum nachweisbar. Als serologischen Marker findet man jedoch gehäuft HLA-B27. Auch Assoziationen mit den HLA-Allelen Cw6, B13, B17 und DR7 sind bei der Psoriasis-Arthritis beschrieben. Die Häufigkeit der Gelenkbeschwerden wird in verschiedenen Quellen mit 5–30 % der Patienten mit Psoriasis vulgaris und 5 % der Patienten mit Psoriasis guttata angegeben. Meist

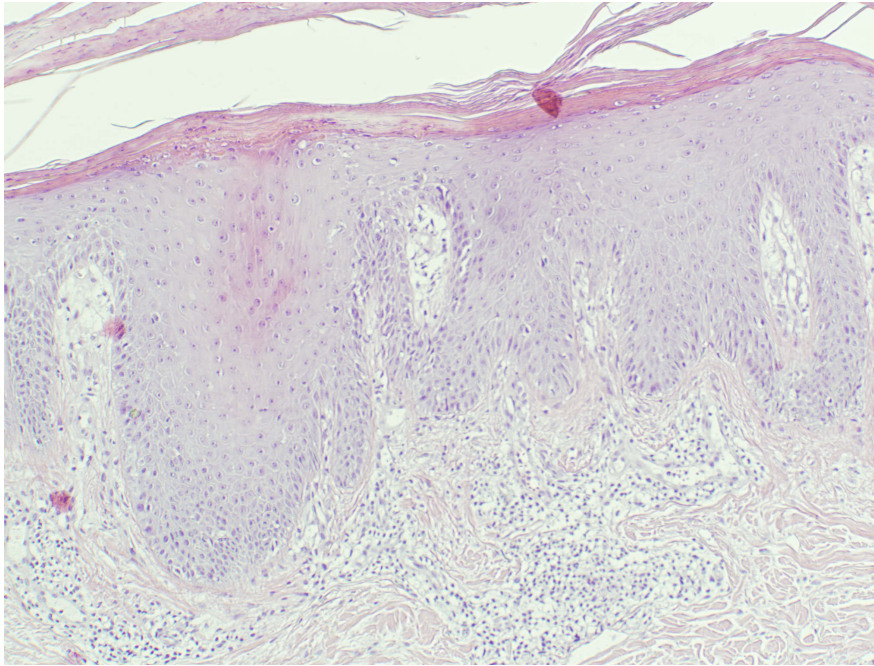
finden sich die ersten arthropathischen Symptome ca. zehn Jahre nach Beginn der Hautläsionen, jedoch können sich diese auch bereits 10–15 Jahre vor Auftreten von Hauterscheinungen einstellen oder komplett ohne Hautveränderungen bestehen (Christophers, 2006; Ghoreschi and Röcken, 2003; Jullien, 2006; Peters et al., 2000; Sibia, 2006).

Während Rheumafaktoren in 2–30 % bei Psoriasis-Arthritis nachgewiesen werden können, sind Antikörper gegen das zyklische zitruillierte Peptid (CCP-Ak) ein serologischer Parameter, der bei Patienten mit rheumatoider Arthritis häufig und bereits in einem frühen Stadium nachgewiesen werden kann. Bei Patienten mit Psoriasis Arthritis sind CCP-Ak nur selten nachweisbar und dienen somit der Differentialdiagnostik arthropathischer Beschwerden (Niewold et al., 2007; Sibia, 2006).

**PSORIASIS PUSTULOSA GENERALISATA** Diese beschreibt eine schwere Verlaufsform der Psoriasis mit Fieber und Schwäche, die nach der Erstbeschreibung 1910 durch Leo Ritter von Zumbusch benannt wurde und meist als rezidivierende Erkrankung bei den Patienten besteht. Psoriasis vulgaris assoziierte Marker des HLA-Systems kommen nicht vor. Die Erkrankung tritt 100-fach seltener auf als Psoriasis vulgaris.

Sie geht mit generalisierten, am Integument lokalisierten Pusteln einher und wird meist durch die typischen Triggerfaktoren verursacht. Zusätzlich tritt obligat eine dermatopathische Lymphadenopathie auf. Der Allgemeinzustand der Patienten ist durch Fieber, Schwäche und eine katabole Stoffwechsellage eingeschränkt. Die antipsoriatische Therapie dieser potenziell lebensbedrohlichen Erkrankung erfolgt deshalb oft stationär und systemisch (Braun-Falco et al., 2005; Christophers, 2002).

**PSORIASIS PUSTULOSA PALMOPLANTARIS** Diese in die Gruppe der pustulösen Erkrankungen gehörende lokalisierte Form der Psoriasis tritt an den Fußsohlen und Handinnenflächen auf. Frauen sowie Raucher sind häufiger betroffen. Die Erstmanifestation liegt häufig zwischen dem 30. und 50. Lebensjahr. Klinisch imponieren gerötete schuppende Haut mit variabler Anzahl steriler intraepidermaler Pusteln, nebeneinander existieren frische gelbliche und ältere braune Pusteln. Bei histologischer Untersuchung sind eosinophile und neutrophile Granulozyten erkennbar. Immunhistologisch fällt außerdem die gesteigerte Zahl von Mastzellen und Neutrophilen in der oberen Dermis sowie die histologisch nur schwer mögliche Abgrenzung zur allergischen Kontaktdermatitis auf (Cesinaro et al., 2009; Eriksson et al., 1998). Auffällig ist, dass bei Nakamura et al. (2000) 100 % der Patienten einen positiven Patchtest auf mindestens ein Metall zeigten und bei allen durch den Metallkontakt im Rahmen des Testes eine Exazerbation der Erkrankung hervorgerufen wurde.



**Abb. 1:** Histologische Darstellung der Psoriasis vulgaris, mit freundlicher Genehmigung der Dermatologie des Universitätsklinikums Bonn

**PSORIATISCHE ERYTHRODERMIE** Diese Maximalvariante ist durch die Ausbreitung der Psoriasis vulgaris über das gesamte Integument ohne unbefallene Hautbezirke charakterisiert. Sie kann mit einer stark ausgeprägten Schuppung einhergehen. Außerdem fällt eine durch die Entzündung hervorgerufene generalisierte Lymphadenopathie auf. Meist geht die Erkrankung mit Allgemeinsymptomen wie Abgeschlagenheit, Gewichtsverlust und Arthralgien einher (Christophers, 2002).

### 1.1.7. HISTOLOGIE

Die Histologie einer Stanzbiopsie eines betroffenen Hautareals ist abhängig vom Psoriasisstyp, sowie Größe, Alter, Lokalisation und Vortherapie der Läsion. Biopsien werden v.a. zur Abgrenzung von möglichen Differentialdiagnosen durchgeführt. Zur Diagnostikstellung werden lediglich HE und PAS-Färbung benötigt, um die meist sehr typischen Veränderungen darzustellen (Cribier, 2006):

Histologisch imponiert, wie auch Abbildung 1 zeigt, zunächst eine Entzündung mit perivaskulär und in der oberen retikulären Dermis gelegenen aktivierten Lymphozyten. Es finden sich weiterhin vermehrt Mastzellen und Makrophagen. Bei hoher Krankheitsaktivität wandern neutrophile Granulozyten in die oberen Schichten der Epidermis ein, die dann als Munro-Sabouraud-Mikroabszesse bezeichnet werden. Außerdem fallen die Ausbildung von elongierten Reteleisten einer verdickten Epidermis und ektatisch gewun-

denen Kapillaren in einer hyperplastischen papillären Dermis auf (Christophers, 2002).

Zu den epidermalen Veränderungen zählen der Verlust des Stratum granulosum sowie eine Verdickung des Stratum corneum (Hyperkeratose). Als Akanthose wird die Verdickung des Stratum spinosum bezeichnet, das eine erhöhte Zahl von stark proliferierenden Keratinozyten enthält. Parakeratose beschreibt den Zustand, dass kernhaltige Keratinozyten im Stratum corneum aufgrund einer Dysfunktion des „Kornifizierungsprozesses“ enthalten sind (Sabat et al., 2007).

### 1.1.8. TRIGGERFAKTOREN

Der isomorphe Reizeffekt, auch Köbner-Phänomen genannt, beschreibt die Tatsache, dass auf unbefallener Haut nach Verletzung, mechanischer Reizung, Austrocknung oder durch Kratzen neue Psoriasis-Effloreszenz entstehen. Durch die Schädigung der papillären Dermis kommt es zur Reizung inflammatorischer Zellen, so dass nach 7–14 Tagen an dieser Stelle Läsionen entstehen (Bos, 2007; Christophers, 2002).

Als wichtiger Trigger für die Exazerbation psoriatischer Läsionen sind Streptokokken-Infekte zu nennen. Ursächlich vermutet man hier eine Sequenzhomologie zwischen bestimmten M-Proteinen der Streptokokken und Determinanten von Keratinozyten. Akute virale Infekte oder das humane Immunschwächevirus (HIV) triggern ebenso psoriatische Läsionen.

Auch eine medikamentöse Therapie mit Betablockern oder Lithiumsalzen, das abrupte Absetzen einer systemischen Steroidtherapie, nichtsteroidale Antiphlogistika, Anti-Malariamittel und das immunstimulierende Interferon- $\alpha$  induzieren neue Plaques oder eine Exazerbation. Weiterhin können psychologischer Stress, hormonelle Veränderungen, Alkohol, Rauchen und Adipositas zum Genotyp-Phänotyp-Switch führen (Bos, 2007; Ghoreschi and Röcken, 2003; Peters et al., 2000).

### 1.1.9. GENETIK UND VERERBUNG

Die Aufklärung um die Entstehungsmechanismen der komplexen Erkrankung Psoriasis ist noch lange nicht abgeschlossen. Die Assoziation eines Gens mit Psoriasis wurde erstmals 1980 von Tiilikainen vermutet, der den heute als PSORS1 (Psoriasis-Suszeptibilitätslocus 1) bekannten Genort auf Chromosom 6q untersuchte. Heute ist die Existenz von Psoriasisgenen unumstritten: Bisher wurden 13 Suszeptibilitätsloci identifiziert, die in Tabelle 2 dargestellt sind. Zusätzlich zu den in der Tabelle genannten wurden weitere, insgesamt über 25 mit Psoriasis assoziierte Genorte gefunden. Ein Beispiel der gefundenen Gene ist das humane Leukozytenantigen Cw6 Gen (HLA-Cw6), das den Haupthistokompatibilitätskomplex I (MHC I) mitkodiert. Nach bisherigem Kenntnisstand reichen diese

Genname	Suszeptibilitätslocus
PSORS 1	6p21–3
PSORS 2	17q25
PSORS 3	4q35
PSORS 4	1q21
PSORS 5	3q21
PSORS 6	19p13
PSORS 7	1p35–37
PSORS 8	16q12–13
PSORS 9	4q31–34
PSORS 10	18p11
PSORS 11	5q31–q33
PSORS 12	20q13
PSORS 13	6q21

**Tab. 2:** Psoriasis Suszeptibilitätsloci nach Bos (2007); Braun-Falco et al. (2005); Ellinghaus et al. (2010); Hüffmeier et al. (2010); Rodríguez et al. (2011); Sibia (2006)

jedoch zur Krankheitsmanifestation nicht aus, sondern es sind zusätzliche Umweltfaktoren nötig (Capon et al., 2004, 2008; Christophers, 2003; Ghoreschi and Röcken, 2003; Nestle et al., 2009; Rodríguez et al., 2011).

Nach Sabat et al. (2007) und Peters et al. (2000) besteht für die Nachkommen von Psoriatikern ein 20–25 %-iges Risiko, wenn ein Elternteil an Psoriasis erkrankt ist, das Risiko beträgt ca. 50–75 % wenn beide Elternteile betroffen sind. Wenn ein monozygoter Zwilling betroffen ist, besteht eine mehr als 55 %-ige Wahrscheinlichkeit, dass sein Geschwister ebenfalls erkrankt. Das Erkrankungsrisiko bei betroffenen Geschwister steigt um das 4–6 fache.

All diese Angaben über die Psoriasis passen gut zu einer multifaktoriellen Genese (Capon et al., 2004). Es bleibt demnach trotz vieler potentieller Auslöser ungeklärt, welche und wie viele Faktoren in einer Person auftreten müssen um letztendlich Psoriasis auszulösen (Ghoreschi and Röcken, 2003).

#### 1.1.10. KOMORBIDITÄTEN

Nach Christophers (2006) entwickeln Patienten mit Morbus Crohn 7-mal häufiger psoriatische Läsionen. Hierfür ist möglicherweise die enge Nachbarschaft der Genlokalisierung eines Crohn Pathogenesegens und PSORS8 auf Chromosom 16q21 verantwortlich. Desweiteren findet sich bei Psoriatikern ein signifikant höheres Risiko für die Entwicklung eines Myokardinfarktes, sowie ein erhöhtes Risiko für das Auftreten eines metabolischen Syndroms.



### 1.1.11. PATHOPHYSIOLOGIE

Bisher ist es trotz intensiver Forschung nicht gelungen, den vollständigen der Psoriasis zugrundeliegenden Pathomechanismus zu klären (Christophers, 2002):

Bis circa 1980 ging man von einer primären Hyperproliferation der epidermalen Keratinozyten aus, die sekundär ein kutanes entzündliches Infiltrat hervorruft (Bos, 2007; Griffiths and Barker, 2007).

Derzeit geht die gängige Lehrmeinung davon aus, dass der Psoriasis eine T-Zell-vermittelte Autoimmunreaktion zugrunde liegt, die erst sekundär zur epidermalen Hyperplasie führt (Jullien, 2006; Nestle et al., 2009). Das oder die dafür verantwortlichen Autoantigene wurden jedoch bisher nicht identifiziert; diskutiert werden Streptokokken-Superantigene. Für die Tatsache, dass es sich um eine T-Zell-vermittelte Erkrankung handelt, spricht auch, dass die Verabreichung aktivierter T-Lymphozyten an immundefizienten Mäusen Psoriasis auslöst (Griffiths and Barker, 2007). Desweiteren übermittelt auch eine allogene Knochenmarktransplantation eines an Psoriasis erkrankten Spenders auf einen gesunden Menschen die Erkrankung (Bos, 2007; Christophers, 2002; Fritsch, 2004; Griffiths and Barker, 2007). Auch im Serum von Patienten mit aktiver Psoriasis konnten erhöhte Spiegel von inflammatorischen Parametern wie Tumornekrosefaktor  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), sowie Interleukin 18 (IL-18) und löslichem intercellular adhesion molecule (ICAM-1) nachgewiesen werden, was die These der Psoriasis als systemische Autoimmunerkrankung stützt (Ghoreschi and Röcken, 2003).

Sabat et al. (2007) stellen ein Schema der Entstehung psoriatischer Schübe mit den drei folgenden Phasen auf: Die Sensibilierungsphase, die nicht mit Hautveränderungen einhergeht, wird durch Antigen-Prozessierung und Präsentation durch dendritische Zellen und die daraus resultierende Entwicklung von Effektorzellen wie T1-Helferzellen und Th17-positive Zellen geprägt. Die darauf folgende Latenzphase ist von variabler Länge. Die abschließende Effektorphase geht einher mit einer Hautinfiltration von T-Lymphozyten, Makrophagen und neutrophilen Granulozyten. Diese aktivieren durch Chemokine die Keratinozyten, die dadurch vermehrt proliferieren und ihrerseits die vermehrte Infiltration von Immunzellen in die Haut fördern. So wird ein Kreislauf in Gang gesetzt, der durch eine Therapie durchbrochen werden kann.

Bos (2007) postulierte, dass Psoriasis durch ein hypersensibles angeborenes Immunsystem verursacht wird. Er begründet seine Theorie auf der Tatsache, dass Psoriasis bei Inuit, Aborigines und anderen Eingeborenenstämmen, die seltener Epidemien ausgesetzt waren, auch seltener auftritt oder gar nicht vorkommt.

### 1.1.11.1. ZELLULÄRE VORGÄNGE

In psoriatischer Haut kommen neutrophile Granulozyten, Mastzellen, dendritische Zellen sowie natürliche Killerzellen und T-Lymphozyten gehäuft vor.

**LEUKOZYTEN** Histologisch geht die Psoriasis mit einer erhöhten Anzahl von T-Lymphozyten einher. Möglicherweise werden ebendiese T-Lymphozyten durch das bisher nicht bekannte Antigen aktiviert und triggern daraufhin eine Reihe weiterer Vorgänge.

Die zentrale Rolle der T-Lymphozyten zeigt sich auch in pharmakologischen Beobachtungen: Ciclosporin wirkt hauptsächlich über eine Hemmung der T-Lymphozyten-Aktivierung und wird seit langem zur antipsoriatischen Therapie eingesetzt. Auch die parenterale Gabe der Interleukine 4 bzw. 10, die eine Verschiebung des Zytokin-Musters zugunsten der T-Helfer-Zell-2 getriggerten Zytokine bewirken, bessern den Hautzustand (Nast et al., 2007).

In der Dermis herrschen  $CD4^+$ , in der Epidermis  $CD8^+$  T-Lymphozyten vor (Griffiths and Barker, 2007; Lowes et al., 2004). Die  $CD8^+$  zytotoxischen T-Lymphozyten spielen beim Entzündungsvorgang die entscheidende Rolle, reichen jedoch alleine zur Bildung psoriatischer Läsionen nicht aus (Jullien, 2006). Auch perivaskulär finden sich T-Lymphozyteninfiltrate (Veale et al., 2005).

In den psoriatischen Plaques werden, getriggert durch T-Lymphozyten,  $TNF-\alpha$ , Interferon- $\gamma$ , IL-6, IL-8 und IL-12 freigesetzt. Diese Zytokine entsprechen dem T-Helfer-Zell-1-Zytokin-Muster, das z.B. auch bei Typ 1-Diabetes und Multipler Sklerose vorliegt.  $TNF-\alpha$  wiederum triggert die Synthese von IL-1, IL-6 und IL-8 und aktiviert nukleäre Transkriptionsfaktoren wie der nukleäre Faktor kappa der B-Zellen ( $NF\kappa B$ ) (Gottlieb, 2004). IL-8 bedingt einen Einstrom von neutrophilen Granulozyten in die Epidermis, welche sich in Munro-Mikroabszessen (s. Kapitel Histologie) zusammenlagern (Christophers, 2002).

Die Rekrutierung der Leukozyten in die Haut geschieht folgendermaßen: Gedächtnis-T-Lymphozyten exprimieren mehrere Adhäsionsmoleküle und Chemokinrezeptoren. Das wichtigste darunter ist das kutane Lymphozyten-Antigen (CLA), ein Adhäsionsmolekül, das mit dem physiologisch an dermalen Kapillaren exprimierten E-Selektin interagiert. In psoriatischen Kapillaren ist E-Selektin jedoch überexprimiert. CLA-positive T-Lymphozyten rollen durch diese Adhäsion langsamer durch die in psoriatischer Haut zusätzlich verlängerten postkapillären Venolen, binden an Chemokinrezeptoren (u.a. CCR4 und CCR6) und migrieren aufgrund chemotaktischer Gradienten in die Haut. Die T-Lymphozyten produzieren in der Haut nun bei Antigenkontakt ihrerseits  $TNF-\alpha$  und Interferon- $\gamma$ , wodurch der Krankheitsprozess unterhalten wird (Griffiths and Barker, 2007; Jullien, 2006).

**DENDRITISCHE ZELLEN** Kutane dendritische Zellen kommen genau so oft oder sogar häufiger in der Haut vor als T-Lymphozyten. Die Untergruppen umfassen unreife und reife myeloide sowie plasmazytoide dendritische Zellen. Die dendritischen Zellen produzieren pro-inflammatorische Zytokine wie u.a. Interferon- $\gamma$ . Interferon führt über Haupt-histokompatibilitätskomplex-I-Moleküle (MHC-I) zur Aktivierung von T-Effektorzellen. Diskutiert wird, ob eine Fehlregulation der dendritischen Zellen zum Entstehungsprozess psoriatischer Plaques beiträgt (Jullien, 2006).

#### 1.1.11.2. EPIDERMAL VORGÄNGE

In der Epidermis ist vor allem die abnorme Differenzierung sowie Hyperproliferation der Keratinozyten auffällig (Jullien, 2006). Die mitotische Aktivität der Basalzellen ist auf das 40-fache beschleunigt, Apoptosevorgänge werden unterdrückt (Braun-Falco et al., 2005; Fritsch, 2004). Diese Vorgänge werden durch diverse inflammatorische Zytokine durch direkte und indirekte Wege getriggert. Auch die eingewanderten T-Lymphozyten deregulieren die epidermalen Wachstumsvorgänge. Die Keratinozyten wiederum produzieren eine Reihe von Mediatoren (v.a. Th1-moduliert), die ihrerseits zur Unterhaltung des Krankheitsprozesses beitragen (Jullien, 2006; Nestle et al., 2009).

Zusammenfassend findet sich eine Dysbalance zwischen löslichen Faktoren sowie verschiedene Zellgruppen, die gemeinsam zur komplexen Pathophysiologie der Psoriasis beitragen.

#### 1.1.12. EOSINOPHILE GRANULOZYTEN UND IHRE ROLLE BEI PSORIASIS

Eosinophile Granulozyten sind potente pro-inflammatorische Zellen, die durch verschiedene Zytokine und Interleukine chemotaktisch angelockt und aktiviert werden. Sie rufen dadurch verschiedene Symptome in allergischen Geschehen hervor (Lundin et al., 1990; Murat-Susic et al., 2006). Sie befinden sich beispielsweise 2–48 Stunden nach epikutaner Allergenexposition in den postkapillären Venolen (Gebhardt et al., 1997). Unter normalen Umständen jedoch zirkulieren weniger als 5 % der reifen eosinophilen Granulozyten, während der restliche Pool sich im Gewebe aufhält (Lundin et al., 1990).

Die in den eosinophilen Granulozyten vorhandenen Granula enthalten major basic protein (MBP), eosinophiles kationisches Protein (ECP), eosinophiles Protein X (EPX), welches dem eosinophil-derived Neurotoxin (EDN) entspricht und eosinophile Peroxidase (EPO) (Juhlin and Venge, 1991). Verschiedene Zytokine und inflammatorische Mediatoren sind in der Lage die Eosinophilen zu aktivieren, worauf diese mit der Degranulation ihrer Granula sowie mit der Exprimierung von Leukotrienen, Prostaglandinen und verschiedenen Zytokinen reagieren (Murat-Susic et al., 2006). Da die Ausschüttung der Granula

unter anderem auf allergische Trigger hin erfolgt, verwundert die häufig vorkommende Eosinophilie des Blutes atopischer Patienten nicht (Kapp et al., 1991; Murat-Susic et al., 2006).

Eine erhöhte Anzahl eosinophiler Granulozyten bei der Psoriasis wurde erstmals durch Schamber entdeckt, der bereits 1912 eine leichte Steigerung zirkulierender Eosinophiler bei Patienten mit chronischer, ausgeprägter Psoriasis, insbesondere bei Arthritis fand. Dieser Umstand konnte 1983 von Fräki, 1996 durch Michaelsson und durch weitere Studien bestätigt werden (Lundin et al., 1990; Michaelsson et al., 1996). Trotzdem bleibt der zugrundeliegende Mechanismus der Eosinophilie ungeklärt (Michaelsson et al., 1996).

### 1.1.13. THERAPIE

Da die Psoriasis vulgaris eine in den meisten Fällen chronisch verlaufende Erkrankung darstellt, unterscheidet man die initiale Therapie im Schub von der aufrechterhaltenden Therapie, die niedriger dosiert wird, aber oft lebenslang erforderlich ist. Die aktuelle S3-Leitlinie der Psoriasis-Therapie der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft vom November 2006 gibt Aufschluss über die topischen und systemischen Arzneimittelgruppen, die derzeit zur Verfügung stehen (Nast et al., 2007).

Bei einer betroffenen Körperoberfläche von weniger als 10 % bzw. einem PASI oder DLQI von <10 Punkten sollten zunächst topische Präparate wie Vitamin D3 Analoga, Glukokortikosteroide oder Calcineurininhibitoren wie beispielsweise Pimecrolimus angewendet werden (Nast et al., 2007).

Eine Beteiligung von mind. 5 % der Körperoberfläche wird zur Anwendung einer internen Therapie gefordert (Ortonne, 2006). Zur Verfügung stehen die Phototherapie (UVA, UVB) sowie die auf verschiedene Weise immunmodulierend bzw. antiproliferativ wirkenden Stoffe wie unter anderem Methotrexat, Fumarsäureester und Retinoide (Vitamin-A-Derivate) (Nast et al., 2007; Yamauchi et al., 2003). Weiterhin werden bei mittelschwerer bis schwerer Psoriasis gentechnisch hergestellte selektive Immunsuppressiva aus der Gruppe der disease modifying anti-rheumatic drugs (DMARD), auch Biological Products oder Biologics genannt, angewendet. Beispielhaft sollen hier Infliximab als chimärer monoklonaler Antikörper (Maus/Mensch) gegen TNF- $\alpha$  und Etanercept als humanes TNF- $\alpha$ -Rezeptor-Fusionsprotein genannt werden, die über Inhibierung pro-inflammatorische Zytokine wirksam werden (Gottlieb, 2003; Leonardi et al., 2003; Nast et al., 2007).

Als begleitende Therapie wird oft ergänzend die Klima- und Balneotherapie sowie die psychoziale Therapie eingesetzt (Gottlieb, 2003; Leonardi et al., 2003; Nast et al., 2007).

### 1.1.14. PRURITUS BEI PSORIASIS

Laut Christophers (2002) geben 60 % der Psoriasispatienten an, dass sie unter Juckreiz leiden. Jedoch beschreiben sie diesen nur selten als quälend. Pruritus tritt dann gehäuft auf, wenn eine UV-Lichttherapie nicht vertragen wird oder die Haut stark ausgetrocknet ist. In der atopischen Dermatitis spielt Juckreiz eine bedeutende Rolle bei der Aufrechterhaltung der Krankheit, u.a in Form des Juck-Kratz-Zyklus. Ausgeprägt ist dieses Merkmal bei sehr trockener Haut (Braun-Falco et al., 2005).

## 1.2. ATOPISCHE DERMATITIS

### 1.2.1. DEFINITION

Die atopische Dermatitis, für die synonym auch die Begriffe endogenes Ekzem, Neurodermitis oder Prurigo Besnier verwandt werden, wird nach ICD-10 mit der Ziffer L20.9 kodiert (Graubner, 2008).

Es handelt sich um eine oft im Säuglingsalter beginnende chronische Hauterkrankung, die meist mit starkem Juckreiz einhergeht, der vor allem nachts auftritt. Klinische Manifestationsorte zu Beginn der Erkrankung sind vor allem Gesicht und Windelbereich, während nach im Verlauf der Erkrankung vorwiegend die Beugeseiten der Extremitäten betroffen sind. Typisch bei Erwachsenen sind auch Handekzeme oder die head-and-neck-dermatitis als einzige Manifestationsform. Akut finden sich pruritische, erythematöse Hautveränderungen, die nach Exkoration ein seröses Exsudat absondern. In chronischen Läsionen imponieren Lichenifizierungen, Papeln und Exkorationen auf stark trockener Haut. Bisher wurden mindestens zwei Subtypen der atopischen Dermatitis beschrieben: die extrinsische Form mit IgE-Sensitivierung betrifft 70–80 % der Erkrankten, die intrinsische Form geht mit normalen IgE-Werten einher und affiziert 20–30 % der Neurodermitiker (Leung and Bieber, 2003).

Die Kriterien, die zur Diagnosestellung führen können, wurden erstmal 1980 von Hanifin und Rajka aufgestellt. Von den in Tabelle 3 genannten Kriterien müssen mindestens je drei Haupt- und drei Nebenkriterien erfüllt sein.

### 1.2.2. EPIDEMIOLOGIE

Im Vergleich zur Epidemiologie der Psoriasis stieg die Inzidenz der atopischen Dermatitis in den vergangenen drei Jahrzehnten um das zwei bis dreifache an, so dass die Lebenszeitprävalenz von Kindern bei 10-20 % liegt, die Prävalenz Erwachsener befindet sich zwischen 1–3 %. Die Erkrankung tritt häufiger in industrialisierten Ländern und städti-

diagnostische Kriterien	
Hauptkriterien	Juckreiz typische Morphologie und Verteilung Lichenifikation in den Beugen (Erwachsene) Lichenifikation an Gesicht und Streckseiten (Kinder) chronisch-rezidivierendes Ekzem Eigen- oder Familienanamnese atopischer Erkrankungen
Nebenkriterien	Sebostase, Ichthyosis, Ichthyosishand, Keratosis follicularis, erhöhtes Gesamt-IgE, weißer Dermographismus, Brustwarzenekzem, Typ-I-Sensibilisierung (Pricktest), früher Krankheitsbeginn, Neigung zu kutanen Infektionen (Staphylococcus aureus, HSV), Neigung zu unspezifischen Hand- und Fußekzemen, Pityrias alba, perifollikuläre Akzentuierung, Nahrungsmittelintoleranz, Fältelung des Nackens, Juckreiz bei Schwitzen, Gesichtserythrem, subkapsuläre Katarakt, periokulare Schatten, Gesichtblässe, Cheilitis, rezidivierende Konjunktivitis, Dennie-Morgan-Falte, Intoleranz von Wolle und Lösemitteln, Keratokonus, Abhängigkeit von Umwelt- und psychischen Faktoren

**Tab. 3:** Diagnostische Kriterien des atopischen Ekzems nach Hanifin und Rajka 1980, aus Braun-Falco et al. (2005)

schen Regionen sowie in höheren sozialen Schichten auf (Leung and Bieber, 2003; Moll, 2005).

### 1.2.3. ERLANGER ATOPIESCORE

Die Erlanger Kriterien zur Beurteilung einer atopischen Hautdiathese wurden entwickelt, um unabhängig von der aktuellen Hauterkrankung die atopische Diathese bezüglich des Zielorgans Haut zu erfassen. Wenn trotz subjektiver Beschwerdefreiheit mehrere der im Score enthaltenen Merkmale vorkommen weist dies auf eine später mögliche Entwicklung eines Ekzems hin, wenn weitere hautbelastende Faktoren hinzukommen. Diepgen verfolgte dieses Ziel unter anderem unter berufsdermatologischer Fragestellung, um der steigenden Zahl der Berufskrankheiten nach Nr. 5101 gerecht zu werden.

Dieser Score wird untergliedert in die folgenden 6 Bereiche der Atopiekriterien: atopische Familienanamnese, atopische Eigenanamnese, atopische Minimalformen, atopische Stigmata, dermales Neurovegetativum und Laborwerte. Diese Bereiche umfassen die in Tabelle 4 gelisteten Merkmale. Jedes Merkmal wird entsprechend der von Diepgen et al. (1991) postulierten Relevanz mit unterschiedlichen Punktzahlen gewertet, die eine Gesamtpunktzahl zwischen 0 und 32 ermöglichen. Die Beurteilung der erreichten Punktzahl kann Tabelle 5 entnommen werden. Bei unklaren oder schwach ausgeprägten Befunden

kann für das jeweilige Merkmal lediglich die halbe Punktzahl vergeben werden.

Kategorie	Merkmal	Punkte
Familienanamnese	Ekzeme	2
	Rhinitis/ Asthma bronchiale	1
Eigenanamnese	Rhinitis/ Konjunktivitis	1
	Asthma allergicum	1
	Milchschorf	1
	Juckreiz auf unbefallener Haut	3
	Textilunverträglichkeit	3
	Metallunverträglichkeit	1
	Photophobia	1
Minimalformen	Xerosis	3
	Ohrrhagaden	2
	Dyshidrose	2
	Pityriasis alba	2
	Pulpitis sicca	2
	Brustwarzenekzem	2
	Perlèche	1
	Stigmata	palmare Hyperlinearität
	Hertoghe-Zeichen	2
	„dirty neck“	2
	Keratosis pilaris	1
Neurovegetativum	weißer Dermographismus	3
	Akrozyanose	1
Laborwerte	IgE > 100U/ml	1
	IgE > 400U/ml	2
	positiver Phadiatop	1
Gesamtpunkte		32

**Tab. 4:** Bewertung der Atopie-Merkmale nach Diepgen et al. (1991)

Atopie-Punkte	Beurteilung
0-3	keine atopische Hautdiathese
4-7	atopische Hautdiathese unwahrscheinlich
8-9	atopische Hautdiathese unklar
10-14	atopische Hautdiathese
15-19	deutliche atopische Hautdiathese
ab 20	sehr starke atopische Hautdiathese

**Tab. 5:** Atopie-Beurteilung nach Diepgen et al. (1991)

### 1.2.3.1. ATOPISCHE FAMILIENANAMNESE

Bei der Befragung werden die Verwandten ersten Grades des Patienten berücksichtigt. Unterschieden wird in eine atopische Diathese bezüglich des Zielorgans Haut, manifestiert als Ekzeme bzw. Handekzeme und der Schleimhaut in Form von allergischer Rhinitis und/oder Asthma bronchiale. Eine in der Familie vorbestehende Hautmanifestation der atopischen Dermatitis birgt ein höheres Risiko der atopischen Dermatitis für den Patienten und wird deshalb mit zwei Punkten bewertet. Die Schleimhautatopie hingegen nur mit einem Punkt. Wenn lediglich ein Verwandter betroffen ist, wird nur die halbe Punktzahl vergeben, also 1 Punkt bei atopischer Hauterkrankung sowie 0,5 Punkte bei Schleimhautatopie in der Familie.

**EKZEME** Die oben beschriebenen Kriterien der atopischen Dermatitis nach Hanifin und Rajka führen zur Diagnosestellung derselben. Wenn beide Elternteile betroffen sind beträgt das Risiko für die Kinder 60-80 % bis zum 12. Lebensjahr ebenfalls zu erkranken. Bei einem erkrankten Elternteil liegt die Häufigkeit bei 30-40 % (Braun-Falco et al., 2005).

**RHINITIS/ ASTHMA BRONCHIALE** Wenn beide Elternteile an allergischem Asthma bronchiale erkrankt sind, liegt das Risiko für deren Kinder ebenfalls ein Asthma bronchiale zu entwickeln bei 60-80 % (Herold, 2007).

### 1.2.3.2. ATOPISCHE EIGENANAMNESE

**RHINITIS/KONJUNKTIVITIS** Etwa 10-20 % der Bevölkerung in den industrialisierten Ländern leiden an der allergischen Rhinokonjunktivitis, einer durch Soforttypreaktion über IgE-Antikörper vermittelten Allergie. Die klinische Symptomatik der Pollinosis ist durch Niesreiz, Juckreiz, wässrige Sekretion und nasale Obstruktion gekennzeichnet. Die WHO unterscheidet eine intermittierende Form von weniger als vier Wochen Dauer, die u.a. bei saisonalen Pollenallergikern vorkommt, von einer persistierenden Rhinitis mit mehr als vier Wochen Dauer, die z.B. bei Hausstaubmilbenallergikern auftritt. Die Therapie besteht, wenn möglich, in Allergenkarrenz. Da dies jedoch oft nicht realisiert werden kann, therapiert man kausal in Form von Hyposensibilisierung und symptomatisch mit Antihistaminika, nasalen Glukokortikoiden oder Anticholinergika. Die allergische Rhinitis stellt oft die Vorstufe zum allergischen Asthma bronchiale dar (Braun-Falco et al., 2005).

**ASTHMA ALLERGICUM** Die Prävalenz des Asthma bronchiale liegt bei 5 % der erwachsenen Bevölkerung, jedoch leiden davon nur 10 % an rein allergischem Asthma, das vor



allem bei Kindern und Jugendlichen auftritt, 80 % sind Mischformen zwischen allergischem (extrinsischem) und nicht-allergischem (intrinsischem) Asthma, die verbleibenden 10 % werden dem rein intrinsischen Asthma zugerechnet. Klinisch findet sich eine IgE-vermittelte, durch spezifische Allergene ausgelöste, Typ-I-Immunreaktion, die durch Degranulation von Mastzellen und somit Ausschüttung von Mediatorstoffen wie u.a. Histamin zur endobronchialen Obstruktion führt. Auch IgG-vermittelte Spätreaktionen nach 6–12 Stunden kommen vor. Therapeutisch kommen zusätzlich zu Allergenkarenz und Hyposensibilisierung vor allem kurz- und langwirksame  $\beta_2$ -Mimetika und inhalative Glukokortikoide zum Einsatz (Herold, 2007).

**MILCHSCHORF** Dieses Merkmal stellt oft die erste Manifestation einer atopischen Erkrankung dar. Es äußert sich im Säuglingsalter am behaarten Kopf in Form festhaftender gelblicher oder bräunlicher Schuppen (Moll, 2005).

**VERSTÄRKTER JUCKREIZ BEIM SCHWITZEN** Dieses Kriterium bezieht sich auf unbefallene, ekzempfreie Haut, die beim Schwitzen, wie u.a. durch Sport verstärkt, juckt (Diepgen et al., 1991).

**TEXTILUNVERTRÄGLICHKEIT** Ein typisches Merkmal atopischer Haut ist nach Kontakt mit Textilien aus bestimmten Materialien wie u.a. Wolle auftretender Juckreiz (Braun-Falco et al., 2005).

**METALLUNVERTRÄGLICHKEIT** Bei diesem Merkmal handelt es sich um eine allergische Reaktion vom Typ IV. Diese Erkrankung ist eine allergische Kontaktdermatitis und wird durch Metalle wie Nickel oder Kobalt verursacht (Graubner, 2008).

**PHOTOPHOBIA** Hiermit ist die eigenanamnestische Angabe über verstärkte Lichtscheu gemeint. Die betroffenen Patienten fühlen sich leicht geblendet und tragen häufig eine Sonnenbrille (Diepgen et al., 1991).

#### 1.2.3.3. ATOPISCHE MINIMALFORMEN

**XEROSIS** Ein sehr typisches Merkmal atopischer Haut ist die gestörte Barrierefunktion der Haut, die klinisch als Trockenheit imponiert. Dieses Merkmal beinhaltet mehrere histologische und physikalische Phänomene: Im Vergleich zu gesunder Haut sind der transepidermale Wasserverlust gesteigert, die Feuchtigkeit der Hornschicht sowie die Oberflächenlipide vermindert, die Talgdrüsen verkleinert und oft finden sich unter dem Mikroskop entzündliche Hautveränderungen (Braun-Falco et al., 2005).

**OHRRHAGADEN** Hierbei handelt es sich um eine am Ansatz des Ohrläppchens oder retroaurikulär befindliche Rhagade, die häufig auch gerötet oder krustig belegt ist. Gelegentlich superinfizieren diese Einrisse bakteriell (Braun-Falco et al., 2005).

**DYSHIDROSE** Diese Form der Dermatitis tritt meist im mittleren Lebensalter ausschließlich an den Handinnenflächen und Fußsohlen in Form unterschiedlich großer Blasen mit wasserklarem Inhalt auf. Oft ist dieses juckende Krankheitsbild mit einer Hyperhidrosis assoziiert und kommt deshalb gehäuft in warmen Gebieten bzw. im Sommer vor. Wenn eine ätiologische Therapie im Sinne einer Allergenkarenz nicht möglich ist, eignen sich symptomatisch topische Zinkpräparate und topische sowie orale Glukokortikoide (Braun-Falco et al., 2005).

**PITYRIASIS ALBA** An lichtexponierten Stellen atopischer Haut wird in leicht schuppigen Herden das UV-Licht oberflächlich absorbiert und führt somit dort nicht zu einer Hypopigmentierung, die oft fleckförmig konfiguriert ist. Dieses Phänomen nennt sich Pityriasis alba oder Pseudoleucoderma atopicum (Braun-Falco et al., 2005).

**PULPITIS SICCA/WINTERFUSS** Eine Manifestationsform, die vorwiegend bei Kleinkindern im Winter auftritt. Es handelt sich um ein an den Finger- und Zehenkuppen auftretendes Ekzem. Die Haut ist pergamentartig und gerötet, außerdem finden sich festhaftende Schuppen (Braun-Falco et al., 2005).

**BRUSTWARZENEKZEM** Mögliche Minimalmanifestation der atopischen Dermatitis, die, wenn vorhanden, meist beidseitig auftritt (Braun-Falco et al., 2005).

**PERLÈCHE** Hierunter versteht man eine meist doppelseitig auftretende Entzündung der Mundwinkel. Diese sind dann gerötet, brennen und zeigen kleine Rhagaden (Diepgen et al., 1991).

#### 1.2.3.4. ATOPISCHE STIGMATA

Dieser Begriff umfasst klinisch sichtbare Merkmale, die gehäuft bei Atopikern auftreten.

**PALMARE HYPERLINEARITÄT** Die verstärkte vertikale und/oder horizontale Zeichnung der Handlinien findet sich vor allem im Bereich des Thenars und Hypothenars. Sie tritt laut Diepgen et al. (1991) unabhängig von der autosomal dominanten Ichthyosis vulgaris auf.

**HERTOGHE-ZEICHEN** Das Hertoghe-Zeichen meint eine ausgeprägte Ausdünnung der lateralen Augenbrauenpartie, die nach Diepgen et al. (1991) bei Atopikern teils sehr deutlich vorkommt.

**SOG. „DIRTY NECK“** Als ein seltenes, aber spezifisches Atopiemerkmal ist eine graubraune Verfärbung im Halsbereich der Patienten auffällig. Der dirty neck wurde erstmals 1987 von Colver beschrieben und wird durch eine retikuläre Pigmentierung verursacht (Diepgen et al., 1991).

**KERATOSIS PILARIS** Hiermit werden kleine, hyperkeratotische Papeln, die multipel follikulär an den Streckseiten der Extremitäten auftreten können, bezeichnet. Sie imponieren palpatorisch ähnlich einem „Reibeisen“ (Diepgen et al., 1991).

#### 1.2.3.5. DERMALES NEUROVEGETATIVUM

**WEISSER DERMOGRAPHISMUS** Eine strichförmige Reibung erythematös veränderter Areale führt als physiologische Reaktion zu einer Rötung durch lokale Vasodilatation, stattdessen kommt es bei positivem weißen Dermographismus zu einer weißen Hautreaktion. Nach der Szentivanyi-Hypothese, die Moll (2005) beschreibt, liegt dem eine veränderte Funktion der Adrenorezeptoren der Haut, speziell eine partielle Hemmung der  $\beta$ -Rezeptoren zugrunde. Dieses Merkmal wurde in der vorliegenden Untersuchung klinisch getestet.

**AKROZYANOSE** Als Akrozyanose bezeichnet man das Auftreten fleckiger, blauroter Verfärbungen der Akren nach Kälteexposition. Dem liegt eine Funktionsstörung des Gefäßtonus, im besonderen ein Arteriolen-spasmus zugrunde. Subjektiv imponieren kalte Hände und Füße. Diagnostisch wegweisend ist, dass nach Druckexposition die anämische Stelle nicht gleichmäßig sondern vom Rand ausgehend wieder durchblutet wird (Irisblendenphänomen). Die Akrozyanose tritt auch bei Herzvitien, Morbus Raynaud oder Sklerodermie auf (Moll, 2005).

#### 1.2.3.6. LABORWERTE

Die beiden im folgenden genannten Laboruntersuchungen sind nur optionaler Bestandteil des Atopiescores.

**IGE** Diepgen et al. (1991) unterscheidet bei dem bereits in Kapitel 1 beschriebenen Gesamt-Immunglobulin E Werte über 150 U/ml von solchen über 400 U/ml, die mit einem

beziehungsweise zwei Punkten bewertet werden.

**IMMUNOCAP PHADIATOP** Dieser serologische Test der Firma Phadia weist spezifische IgE-Antikörper auf inhalative Antigene nach und unterscheidet somit bei Vorliegen einer Symptomatik zwischen atopischer und nicht-atopischer Genese.

#### 1.2.4. THERAPIE

Zur topischen Therapie der atopischen Dermatitis stehen die beiden bereits oben genannten Wirkstoffgruppen der Glukokortikosteroide und der Calcineurininhibitoren mit Pimecrolimus und Tacrolimus zur Verfügung. Weiterhin können gegen Staphylokokken wirksame topische oder systemische Antibiotika bei bakterieller Superinfektion indiziert sein. Die Phototherapie umfasst verschiedene Schemata mit UVA oder UVB-Strahlen. Die systemische Therapie der atopischen Dermatitis besteht aus Antihistaminika um den Juck-Kratz-Zyklus zu durchbrechen, wegen des Reboundphänomens selten indizierten systemischen Glukokortikosteroiden, aber auch Ciclosporin und Antimetaboliten wie Mycophenolat-mofetil, Methotrexat und Azathioprin (Leung and Bieber, 2003). Zusammenfassend kann man sagen, dass viele Therapeutika der atopischen Dermatitis auch in der Psoriasisstherapie eingesetzt werden, die Psoriasisstherapie jedoch ein größeres Spektrum umfasst.

#### 1.3. LABORPARAMETER

Bisher existieren nur wenige laborchemische Screeningparameter für eine atopische Diathese. Die im folgenden näher beschriebenen Laborparameter eosinophiles kationisches Protein und Gesamt-Immunglobulin E sind die derzeit existierenden wichtigsten Screeningparameter, erhöhte Serumwerte der genannten gelten als Marker für atopische Erkrankungen, insbesondere für die atopische Dermatitis (Gebhardt et al., 1997).

##### 1.3.1. EOSINOPHILES KATIONISCHES PROTEIN

Das eosinophile kationische Protein (ECP) ist ein einkettiges, stark basisches Protein aus 133 Aminosäuren. Das Molekulargewicht beträgt aufgrund mindestens drei Formen unterschiedlicher Glykosylierung zwischen 18,5 und 22 kilo-Dalton (kD). Es ist in der Matrix der Granula von Eosinophilen Granulozyten enthalten, sowie auch in geringerem Maße in Basophilen, Neutrophilen und Monozyten. Durch die kationische Ladung wirkt es toxisch auf Helminthen, Protozoen, Bakterien und Säugetierzellen. Mit seiner prokoagulatorischen Eigenschaft neutralisiert es Heparin, inaktiviert Thrombomodulin und aktiviert

Thrombozyten sowie Neutrophile, die daraufhin IL-8 exprimieren und verursacht eine Histaminfreisetzung aus Basophilen. Seine Wirkung entfaltet es durch Ausbildung transmembranöser Kanäle. ECP hat potente Neurotoxizität, es weist außerdem eine schwache RNase-Aktivität und die Fähigkeit zur Fibrinolysemodulierung auf. Diskutiert wird, ob ECP bei der Juckreizvermittlung eine Rolle spielt (Freedberg et al., 2003; Gebhardt et al., 1997; Kapp et al., 1991; Kim et al., 1997).

Ausgeschüttet wird es von aktivierten Eosinophilen bei allergischen und inflammatorischen Geschehen. Erhöhte ECP-Werte repräsentieren ein erhöhtes „turnover“ und/oder eine erhöhte Aktivität der Eosinophilen (Lundin et al., 1990). Eben diese erhöhten ECP-Werte im Serum und anderen Medien sind bei atopischen Patienten bereits seit längerem bekannt. Diskutiert wird seither seine mögliche Markerfunktion der eosinophilen Aktivierung bei atopischer Dermatitis. Kim et al. (1997) postulierten das ECP als zusätzliche Möglichkeit zum Monitoring inflammatorischer und allergischer Aktivität und somit auch der Effektivität von Therapeutika. Murat-Susic et al. (2006) fanden zwar erhöhte ECP-Werte bei atopischer Dermatitis, jedoch korrelierten die Werte nicht mit dem klinischen Ausprägungsgrad der Erkrankung.

Gebhardt et al. (1997) fand neben erhöhten Werten bei Atopikern auch bei Psoriatikern erhöhte Serumlevel des ECP im Vergleich zu Normalpersonen. Diese waren sowohl vor als auch nach der Therapie nachweisbar. In histologischen Hautpräparaten war das ECP v.a. im oberen Drittel der Epidermis von progressiven Läsionen nachzuweisen. Auch in „blister fluid“ akuter psoriatischer Läsionen war die ECP-Konzentration signifikant höher als in der Haut von Kontrollpersonen sowie auch im Vergleich zu nicht läSIONALER Haut der gleichen Person (Lundin et al., 1990). Juhlin and Venge (1991) fanden bei psoriatischen Patienten, die erhöhte ECP-Werte aufweisen allerdings keine anderen klinischen Zeichen als bei Psoriatikern mit normalwertigem ECP.

### 1.3.2. GESAMT IMMUNGLOBULIN E

Die Bestimmung der Gesamt-Immunglobulin E-Konzentration im Serum dient als Screeninguntersuchung bei Verdacht auf eine atopische Erkrankung. IgE bindet im Rahmen der allergischen Reaktion an hochaffine IgE-Rezeptoren, welche sich auf der Oberfläche von Mastzellen, basophilen und eosinophilen Granulozyten, Monozyten, B-Zellen oder Langerhans-Zellen befinden. Die Synthese des IgE wird durch Interleukin 4 gefördert, welches von T-Helfer-Typ II-Zellen sezerniert wird (Braun-Falco et al., 2005; Müller et al., 1991).

Die Normalwerte liegen bei Erwachsenen unter 100kU/l, bei darüber liegenden Werten wird eine Atopie angenommen (Fritsch, 2004). Die höchsten IgE-Konzentrationen wer-

den bei Erkrankungen des atopischen Formenkreises sowie bei allergischen Reaktionen vom Soforttyp und bei Skabies gefunden (Przybilla et al., 1986). Das Serum IgE-Level fanden Müller et al. (1991) bei 43-80 % der Neurodermitiker erhöht. Bereits in den 1980er Jahren fand man signifikant höhere Gesamt-IgE-Spiegel bei Psoriasispatienten als bei Kontrollpersonen (Chen et al., 1985; Przybilla et al., 1986).

#### 1.4. FRAGESTELLUNG DER VORLIEGENDEN ARBEIT

Psoriasis und atopische Dermatitis gehören zu den häufigsten chronisch-rezidivierenden inflammatorischen Hauterkrankungen. Christophers (2001) befindet, dass bei Psoriasispatienten weniger häufig Allergien und atopische Dermatitis auftreten. Diese Aussage wird von Braun-Falco et al. (2005) noch präzisiert in der Angabe, dass Psoriatiker 50-mal weniger häufig unter atopischer Dermatitis leiden als die Normalbevölkerung. Auch Fritsch (2004) erwähnt, dass die atopische Dermatitis als TH2-induzierte Reaktion „kaum je gemeinsam“ mit der Psoriasis als TH-1- modulierte Entzündung auftritt. An anderer Stelle heißt es jedoch, dass die Inzidenz des simultanen Vorliegens beider Erkrankungen zuzunehmen scheint, man spricht dann vom psoriasiformen Ekzem oder ekzematisierter Psoriasis (Braun-Falco et al., 2005). Auch wurden in jüngerer Zeit überlappende Genloci beider Erkrankungen gefunden (Hoffjan and Epplen, 2005; Rodríguez et al., 2011), die gemeinsame Pathomechanismen nahelegen könnten.

Vor dem Hintergrund der vorgenannten gegensätzlichen Aussagen erscheint eine systematische Untersuchung atopischer Merkmale bei Psoriasispatienten nötig. Es ergibt sich hieraus die Fragestellung, ob es möglich ist, ein Teilkollektiv der Psoriasispatienten, bei denen eine atopische Diathese vorliegt, zu identifizieren. Gibt es Merkmale, die bei Psoriatikern mit atopischer Diathese gehäuft vorkommen und ist es möglich, diese herauszufiltern?

Zu diesem Zweck erfolgte in vorliegender Arbeit eine systematische klinische, allgemeinanamnestische und familienanamnestische Befragung. Zusätzlich wurde die Bestimmung der Erlanger Atopiekriterien nach Diepgen bei Patienten mit Psoriasis durchgeführt, um Hinweise auf eine ggf. bestehende atopische Diathese zu erhalten. Außerdem wurden die beiden serologischen Parameter ECP und IgE bei den Psoriatikern bestimmt.

## 2. METHODEN

### 2.1. UNTERSUCHUNGSaufbau

Es wurden ambulante und stationäre Patienten mit Psoriasis in der Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie der Universität Bonn nach Genehmigung des betreffenden Antrages bei der zuständigen Ethikkommission untersucht.

Bei allen Teilnehmern war die Diagnose der Psoriasis seit mindestens sechs Monaten bekannt und hautfachärztlich gesichert. Die Auswahl der Patienten erfolgte unabhängig von der klinischen Form der Psoriasis und davon ob atopische Kriterien bestanden. Auch waren Nebenerkrankungen, interne Therapie, Lebensalter und Ausprägungsgrad der Psoriasis keine Ausschlusskriterien.

Zunächst erfolgte die Erstellung eines standardisierten Fragebogens (siehe Appendix A.1), der bei allen Befragungsteilnehmern angewandt wurde. Die Untersuchung wurde durchgängig von demselben Untersucher durchgeführt.

Sie begann mit der Erfassung der psoriasispezifischen Anamnese, welche die Frage nach Erstmanifestation, aktueller und bisheriger Therapie der Erkrankung umfasste. Berücksichtigt wurden topische, Licht- und interne Therapieformen sowie die Frage nach Gelenksbeschwerden und ggf. welche Gelenke betroffen sind. Auch wurde dokumentiert, ob eine Nagelbeteiligung vorhanden ist und ob Verwandte 1. Grades ebenso von der Erkrankung betroffen sind.

Ergänzend erfolgte eine allgemeine Anamnese bezüglich der Nebenerkrankungen des Patienten, gegliedert in neoplastische, kardiovaskuläre, endokrine, pulmonale, renale, hepatische, gastrointestinale und sonstige Erkrankungen.

Außerdem wurden Haar- und Augenfarbe des Patienten sowie die eigenanamnestische Angabe über Allergien und Asthmasymptome dokumentiert.

### 2.2. PSORIASIS AREA SEVERITY INDEX

Der Psoriasis Area Severity Index (PASI) dient der Erfassung des Schweregrades bzw. der Aktivität der Psoriasis zum Zeitpunkt der Befragung. Hierfür wurden die drei bereits beschriebenen Symptome Erythem, Induration bzw. Infiltration und Desquamation erfasst. Das Erythem beispielsweise wird mit 0 = kein Erythem , 1 = leicht , 2 = moderat, 3 = schwer oder 4 = sehr starke Rötung bewertet.

Der Körper wird zur genauen Erfassung des Ausprägungsgrades in die Regionen Kopf, obere Extremität, Rumpf und untere Extremität gegliedert und diese werden gemäß dem

Körperregion	KOF <sup>1</sup>	Erythem <sup>2</sup>	Infiltration <sup>2</sup>	Desquamation <sup>2</sup>	Befall <sup>3</sup>	Regionsindex
Kopf	0,1	4	4	4	6	7,2
Arme	0,2	4	4	4	6	14,4
Rumpf	0,3	4	4	4	6	21,6
Beine	0,4	4	4	4	6	28,8
maximal möglicher PASI						72

<sup>1</sup>Oberfläche der Region als Anteil am Gesamtkörper

<sup>2</sup>Erythem, Infiltration, Desquamation: 0 = keine, 1 = gering, 2 = mittel, 3 = stark, 4 = sehr stark

<sup>3</sup>Befall des Körperabschnitts: 0 = 0 %, 1 = <10 %, 2 = 10-30 %, 3 = 30-50 %, 4 = 50-70 %, 5 = 70-90 %, 6 = 90-100 %

**Tab. 6:** Maximal möglicher PASI als Summe der regionalen Indices

prozentualen Anteil an der Körperoberfläche mit einem Index multipliziert (Kopf x 0,1; obere Extremität x 0,2; Rumpf x 0,3; untere Extremität x 0,4). Der Ausdehnung der Schuppenflechte für den jeweiligen Körperabschnitt werden numerische Werte zwischen 0 und 6 zugeordnet. Wie Tabelle 6 zeigt, kann der PASI Werte zwischen 0 und 72 annehmen. Im Falle der Psoriasis pustulosa palmoplantaris wurden die Pusteln unter die Messgröße Infiltration subsummiert.

### 2.3. ERFASSUNG DER ATOPISCHEN DIATHESE

Die Anamnese der atopischen Diathese beinhaltete zunächst die Frage nach bestehendem Juckreiz, da dieser bei atopischer Dermatitis eine bedeutende Rolle spielt. Das subjektive Juckreizempfinden wurde mittels einer visuellen Analogskala erfasst. Der Fragebogen enthielt eine Linie von 10cm Länge, auf welcher die Patienten den Wert selbstständig eintrugen. Im Anschluss an die Befragung wurde der Eintrag des Patienten mit stets demselben Lineal ausgemessen.

Abschließend wurde der für die Erfassung der Atopischen Hautdiathese gängige Score nach Diepgen et al. (1991) eruiert, welcher bereits in Kapitel 1 ausführlich beschrieben wurde. Die einzelnen Kriterien wurden wie folgt erhoben:

**FAMILIENANAMNESE** Gefragt wurde nach Erkrankungen Verwandter ersten Grades an Ekzemen sowie Rhinitis und Asthma bronchiale.

**EIGENANAMNESE** Die atopische Eigenanamnese begann mit der Frage nach häufig auftretenden Bindehautentzündungen sowie rhinitischen Beschwerden. Bei der Eruiierung, ob die Patienten als Kleinkind unter Milchschorf litten, wurde, wenn möglich, eine Fremdanamnese durch die Eltern erhoben, da es für die Patienten selbst oft nicht erinnerbar war.



Weiterhin wurde gefragt, ob bei Sport oder Anstrengung Juckreiz auf unbefallener Haut auftritt. Erhoben wurde auch, ob alle Textilien inklusive Wolle vertragen werden und ob jemals eine Hautreaktion auf Schmuck oder sonstiges Metall bei direktem Hautkontakt rememberlich ist. Zudem beantworteten die Patienten die Frage, ob sie häufiger eine Sonnenbrille tragen oder sich leichter geblendet fühlen als ihre Mitmenschen.

**ATOPISCHE MINIMALFORMEN** Die Xerosis wurde erfasst, indem man den Patienten fragte, ob die Haut spannt, wenn sie nicht regelmäßig eingecremt wird. Ob Ohrrhagaden vorhanden waren, wurde bei den Patienten klinisch untersucht. Klinisch sowie eigenanamnestisch wurde das Bestehen einer Pityriasis alba eruiert. Die Handinnenflächen und Fußsohlen wurden hinsichtlich einer bestehenden Dyshidrose untersucht. Außerdem wurden die Patienten gefragt, ob bei Ihnen jemals ein Ekzem der Brustwarzen aufgetreten ist. In Bezug auf Perlèche wurden die Patienten gefragt, ob ihre Mundwinkel häufig einreißen und sich entzünden.

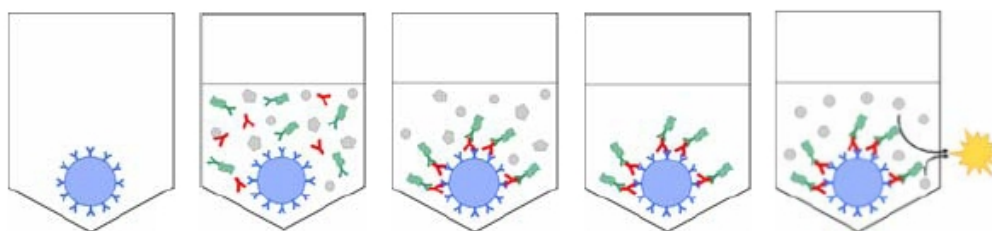
**STIGMATA** Das Bestehen von palmarer Hyperlinearität, eines Hertoghe-Zeichens, eines „dirty neck“ sowie einer Keratosis pilaris wurden durch die körperliche Untersuchung eruiert.

**DERMALES NEUROVEGETATIVUM** Die Angabe über Akrozyanose erfolgte anamnestisch und klinisch. Ob beim jeweiligen Patienten ein weißer Dermographismus besteht, wurde mittels eines Holzspatels getestet.

**LABORWERTE** Da die Erhebung der Laborwerte für den Erlanger Atopiescore optional ist, wurde der ImmunoCAP Phadiatop in dieser Untersuchung vernachlässigt. Das IgE wurde wie unten beschrieben aus dem Patientenserum bestimmt.

## 2.4. LABORPARAMETER

Nach Abschluss der im Rahmen der Untersuchung stattfindenden Befragung wurde dem Patienten ein Serumröhrchen und ein EDTA-Röhrchen venöses Blut entnommen. Das Serumröhrchen wurde nach 60-120 minütiger Gerinnungszeit bei 20-24° Celsius für 10 Minuten bei 4.000 Umdrehungen/Minute zentrifugiert. Aus dem Serum wurde eine quantitative Bestimmung des Gesamt-IgE und des ECP vorgenommen. Aus der mit EDTA versetzten Blutprobe wurden die Leukozyten sowie die Eosinophilen Granulozyten bestimmt.



**Abb. 2:** Schematischer Ablauf der IgE-Bestimmung nach [www.dpc-buehlmann.at/html/pdf/l2kat.pdf](http://www.dpc-buehlmann.at/html/pdf/l2kat.pdf)

### 2.4.1. IGE

Beschreibung	Inhalt
TIE-Kugelcontainer	200 Kugeln, beschichtet mit IgE-Antikörper (monoklonal, Maus)
TIE-Reagenzcontainer	11,5 ml IgE-Antikörper (polyklonal, Ziege), konjugiert mit alkalischer Phosphatase
TIE-Kalibratoren	2 Fläschchen (niedrig, hoch) mit je 2,5 ml humanem IgE in nichthumaner Serum-Puffermatrix
TIE-Verdünnungspuffer	
TIE-Kontrollen	
Chemilumineszenz-Substrat	
Waschpuffer-Modul	
Reinigungs-Modul	

**Tab. 7:** Bestandteile des IgE-Testsystems

Im serologischen Labor wurde die Analyse nach IMMULITE 2000 Gesamt-IgE der Firma Diagnostic Products Corporation (DPC) vorgenommen (Abbildung 2). Die bereits in der Küvette befindliche Kugel ist mit monoklonalen IgE-Antikörpern beschichtet. Hierzu werden 5  $\mu$ l Serum und das luminogene Reagenz mit polyklonalen Ziegen-Antikörpern hinzugegeben. Dieses wird für 30 Minuten bei 37° Celsius inkubiert. Während der Inkubation bindet das in der Probe vorhandene Immunglobulin E im Rahmen eines Sandwich-Assay sowohl an die monoklonalen IgE-Antikörper als auch an die polyklonalen Ziegen-Antikörper, die mit alkalischer Phosphatase markiert wurden. Nach einer Waschprozedur wird die alkalische Phosphatase durch Zugabe des lumineszenten Stoffes Adamantylidioxetanphosphat sichtbar gemacht. Das Lumineszenzsignal ist direkt proportional zur Menge des IgE im Serum. Der Median für Erwachsene liegt laut Laborangaben bei 20,4 IU/ml. Die Bestandteile des Testsystems sind Tabelle 7 zu entnehmen.

### 2.4.2. ECP

Die Bestimmung des ECP wurde unter Anwendung des ImmunoCAP ECP Fluoroenzymimmunoassay der Firma Phadia AB vorgenommen. Monoklonale Anti-ECP-Mausantikörpern binden kovalent an das im Patientenserum vorhandene ECP, welches erst während der 60–120 minütigen Gerinnungszeit bei 20–24° Celsius freigesetzt wird. Weitere enzymmarkierte Anti-ECP-Antikörper binden im angewandten Sandwich-Immunoassay ebenfalls an ECP. Durch eine Fluoreszenzmarkierung wird wiederum die ausgesandte Lichtmenge gemessen, welche proportional zur Menge des ECP im Patientenserum ist. Das geometrische Mittel wird von der Firma Phadia AB mit 5,5 µg/l angegeben, die 90. und 95. Perzentile mit 11,1 bzw. 13,3 µg/l. Die Bestandteile des Testsystems sind Tabelle 8 zu entnehmen.

Beschreibung	Inhalt
ECP Konjugat	2,8 ml Anti-ECP-β-Galactosidase (Maus monoklonale Antikörper) 1,5 µg/ml
ECP Kurvenkontrolle	0,2 ml humanes ECP in Puffer
Anti-ECP-ImmunoCAP	3 Träger Maus monoklonale Antikörper
ECP Kalibrator	0,2 ml humanes ECP in Puffer Konzentration 2; 5; 15; 100 und 200 µg/l
Entwicklungslösung	6 ml 4-Methylumbelliferyl-β-D-galactosidase 0,01 %
Stopplösung	65 ml Natriumkarbonat 4 %

**Tab. 8:** Bestandteile des ECP-Testsystems

### 2.4.3. LEUKOZYTEN

Im Basokanal des Differenzierautomat XE-2100 der Firma Sysmex erfolgt die quantitative Bestimmung der weißen Blutkörperchen. Hierzu werden in der Vollblut-EDTA-Probe die Leukozyten mit dem Stromatolyser-FB versetzt. Dieser Fluoreszenzfarbstoff färbt und lysiert die Leukozyten-Populationen, die Struktur der basophilen Granulozyten bleibt jedoch erhalten. In der Reaktionskammer wird die lysierte Probe im Verhältnis 1:50 verdünnt und anschließend mittels Flowzytometrie im Messblock gezählt und im Scattergramm aufgezeichnet. Hier bilden die lysierten Leukozyten eine gemeinsame Wolke, während die strukturerhaltenen basophilen Granulozyten eine davon abgegrenzte Wolke darstellen.

#### 2.4.4. EOSINOPHILE GRANULOZYTEN

Der Differenzierautomat XE-2100 der Firma Sysmex steht ebenfalls für die Bestimmung der eosinophilen Granulozyten zur Verfügung. Hierzu wird die EDTA-Probe mit dem Lysereagenz Stromatolyser-4DL im Verhältnis 1:50 verdünnt. Das Färbereagenz Stromatolyser-4DS, mit dem die lysierte Probe versetzt wird, enthält 96,9 % Ethylenglykol, 3,0 % Methanol und 0,002 % Polymethin-Farbstoff. Die Messung der Eosinophilen Granulozyten sowie auch der anderen Leukozytenpopulationen erfolgt durchflusszytometrisch durch Analyse des Streulichtverhaltens und der Fluoreszenzintensität. Es werden sowohl der absolute wie der prozentuale Anteil ermittelt.

#### 2.5. STATISTISCHE AUFBEREITUNG DER ERFASSTEN DATEN

Die erhobenen Daten wurden mit Hilfe des Programms Calc von OpenOffice.org Version 2.1 und SPSS Version 14.0 erfasst und verarbeitet.

Zur statistischen Auswertung wurde für quantitative Parameter der Mann-Whitney-U-Test für unabhängige Stichproben, auch Wilcoxon-Rangsummentest genannt, verwendet. Als Erweiterung des Mann-Whitney-U-Test wurde bei Varianzanalysen für mehr als zwei Stichproben der Kruskal-Wallis-Test angewendet. Qualitative Parameter wurden mittels des exakten Tests auf Unabhängigkeit nach Fisher untersucht, die Berechnung der statistischen Signifikanz von Korrelationen erfolgte nach Spearman. Für sämtliche Tests wurden p-Werte  $< 0,05$  als statistisch signifikant definiert.

### 3. ERGEBNISSE

#### 3.1. PATIENTENKOLLEKTIV

Untersucht wurden 101 ambulante und stationäre Patienten mit klinisch manifester Psoriasis in der Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie der Universität Bonn. Das durchschnittliche Alter der Patienten lag bei  $51,3 \pm 15,7$  Jahren. Der jüngste Patient war zum Zeitpunkt der Befragung 18 Jahre alt, der älteste Untersuchungsteilnehmer war 88 Jahre alt.

38 der 101 der befragten Psoriasispatienten (37,6 %) waren weiblichen, 63 (62,4 %) männlichen Geschlechts.

91 der 101 befragten Patienten litten an einer Psoriasis vulgaris (Tabelle 9). Neun Patienten wiesen eine Psoriasis pustulosa palmoplantaris auf und ein Patient litt sowohl an Psoriasis vulgaris als auch an Psoriasis pustulosa palmoplantaris.

Patientenkollektiv			
Diagnose			
Psoriasis vulgaris	91 (90 %)		
Psoriasis pustulosa palmoplantaris	9 (8,9 %)		
beide Erkrankungen	1 (1 %)		
Familienanamnese Psoriasis	positiv 53 (52,5 %)	negativ 46 (45,5 %)	unbekannt 2 (2 %)
Gelenkbeteiligung (Psoriasis arthritis)	positiv 36 (35,6 %)	negativ 65 (64,4 %)	unbekannt 0
PASI	Mittelwert 11,6	Spannweite 1–43,8	Standardabweichung 8,7
Erstmanifestationsalter	Mittelwert 31,6 wa	Spannweite 0,2–70	Standardabweichung 16,9

Zahlen gerundet

**Tab. 9:** Übersichtstabelle des Patientenkollektivs

52,5 % der Patienten gaben an, dass mindestens ein Familienmitglied ersten Grades ebenfalls an Psoriasis erkrankt ist. Zwei Prozent konnten hierüber keine Angabe machen, bei den verbleibenden 45,5 % der untersuchten Patienten war die Familienanamnese negativ. Gelenkbeschwerden wurden von 35,6 % der Untersuchungsteilnehmer angegeben.

Bei den übrigen 64,4 % fanden sich keine Hinweise auf eine arthritische Erkrankung.

Zum Zeitpunkt der Befragung erhielten 49 der 101 Patienten eine systemische antipso-riatische Therapie: 29 Patienten erhielten Fumarsäure, 13 Patienten Methotrexat und 10 Patienten, zum Teil in Kombination, ein immunmodulierendes Biological product. Drei Patienten erhielten eine Lichttherapie mit UVB-Strahlen. Zusätzlich oder ausschließlich erhielten 85 Patienten topische Steroide oder Vitamin D-Analoga, bei den übrigen 16 Pa-tienten war dies nicht der Fall.

### 3.2. LABORPARAMETER

Eine Übersicht über die in den folgenden Abschnitten näher beschriebenen Laborparame-ter Leukozyten, Eosinophile, eosinophilen kationisches Protein und Gesamt-IgE ist Tabel-le 10 zu entnehmen:

Parameter	Mittelwert	Median	Spannweite	Standardabweichung
Leukozyten in G/l	7,1	7,0	1,6 - 12,1	2,0
Eosinophile (%)	2,1	2,5	0 - 10,8	1,8
ECP in ng/ml	25,9	21,2	3,2 - 95,0	17,5
IgE in kU/l	235,8	48,7	1 - 5542,0	682,5

Zahlen gerundet

**Tab. 10:** Übersicht der Laborparameter des Patientenkollektivs

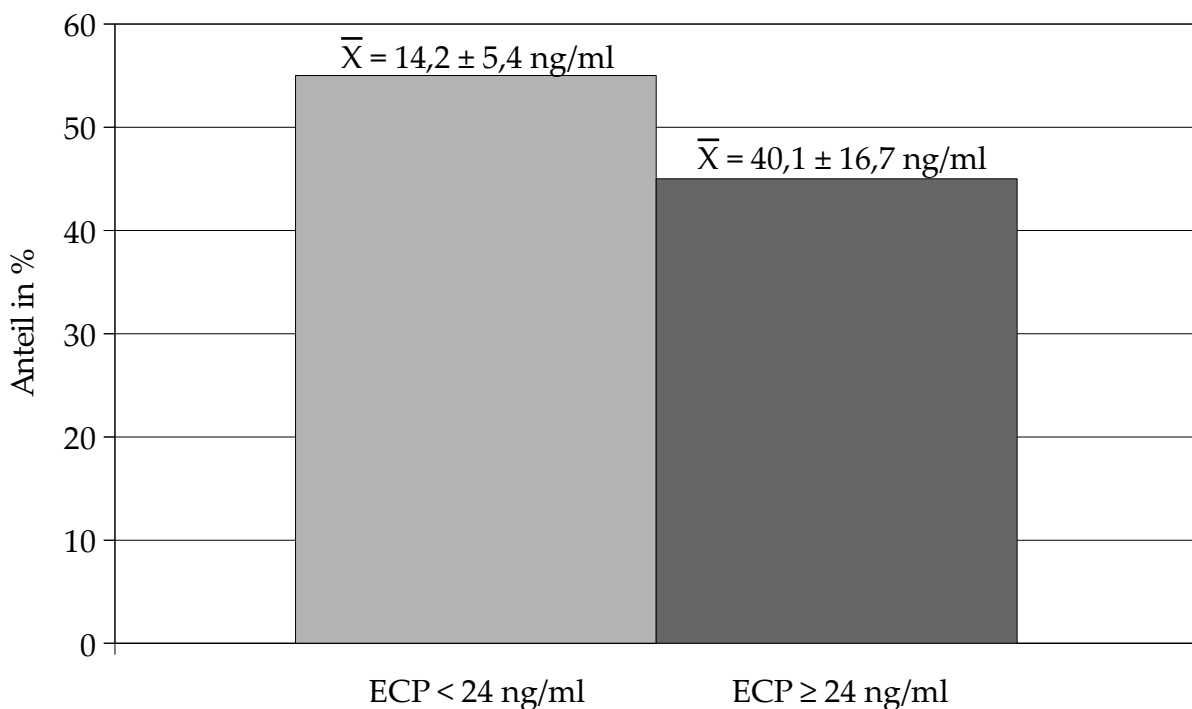
Die Leukozytenzahl gilt ab einem Wert von 10,5 G/l als erhöht. Dies war lediglich bei drei von 97 erhobenen Befunden der Fall. Bei einem dieser Patienten mit leichter Leu-kozytose in Höhe von 11,3 G/l lag eine Exazerbation in Form einer Psoriasis vulgaris cum pustulatione vor, getriggert durch einen Virusinfekt mit allgemeinen, unspezifischen Krankheitssymptomen. Bei der zweiten Person ist die Leukozytose in Höhe von 10,9 G/l einer Therapie mit dem mittlerweile nicht mehr zugelassenem Biologicum Efalizumab (Raptiva®) zuzuordnen. Bei dem dritten Patienten (Leukozyten 12,1 G/l) bestand zum Zeitpunkt der Befragung, die im stationären Rahmen stattfand, ein Pyoderma gangrae-nosum am linken Unterschenkel, das nach Schnittverletzung mit Wundheilungsstörung aufgetreten war und mit systemischen sowie lokalen Entzündungsprozessen einhergeht.

Der Eosinophilenanteil an der Gesamtleukozytenzahl im Differentialblutbild wurde bei 93 Patienten bestimmt. Die absolute Eosinophilenzahl gilt als erhöht, wenn mehr als 0,45 G/l nachgewiesen werden. Dies war bei sieben Patienten der Fall. Eine zum Zeitpunkt der Untersuchung stattfindende systemische Psoriasisstherapie mit Fumarsäureester (Fu-maderm®) wirkte sich nicht auf den absoluten Eosinophilenwert aus ( $p = 0,51$ ): Der Mit-telwert ohne Fumadermtherapie (72 Patienten) lag bei  $0,21 \pm 0,14$  G/l, während einer

Fumadermtherapie (29 Patienten) lag dieser bei  $0,22 \pm 0,24$  G/l.

### 3.2.1. EOSINOPHILES KATIONISCHES PROTEIN

In unserem Untersuchungskollektiv finden sich ECP-Werte zwischen 3,2 und 95 ng/ml, im Durchschnitt wurde ein ECP-Wert von  $25,9 \pm 17,5$  ng/ml gemessen. Das eosinophile kationische Protein ist ab einem Wert von mind. 24 ng/ml als erhöht anzusehen. Dies trifft im befragten Kollektiv auf 45 % zu, bei 55 % liegt das ECP unter 24 ng/ml (Abbildung 3).

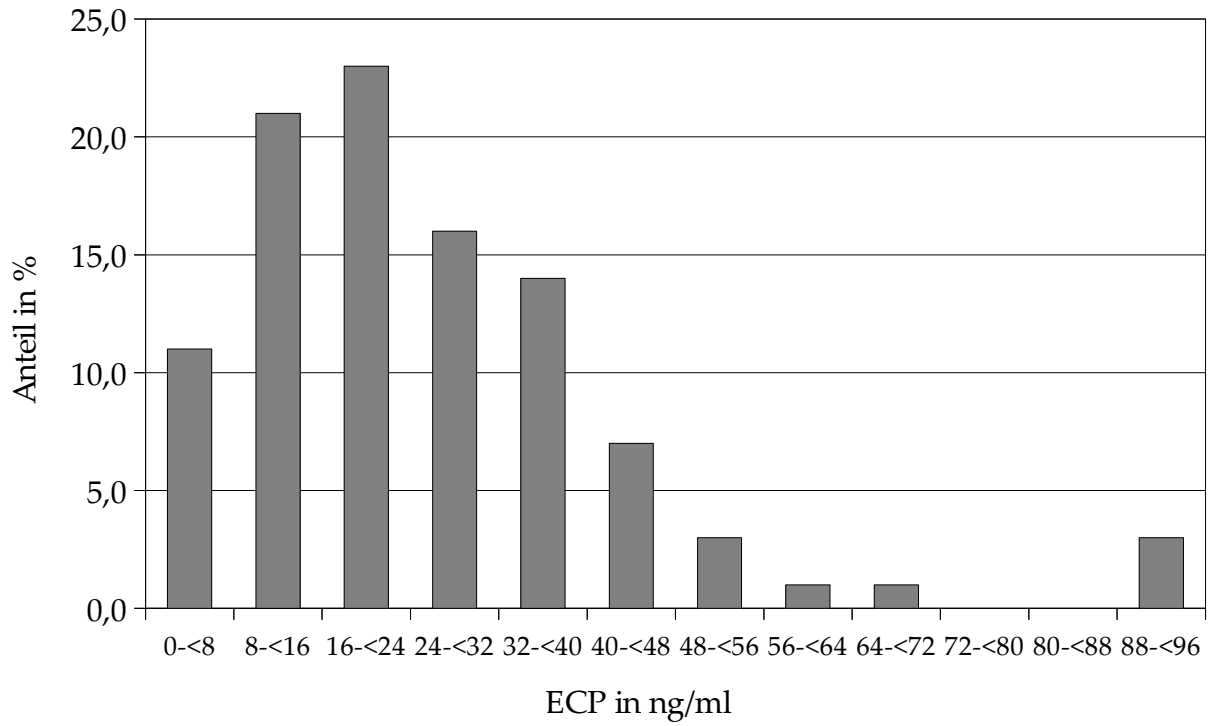


**Abb. 3:** Anteil der Patienten mit erhöhtem vs. normwertigen ECP-Werten bei 24 ng/ml

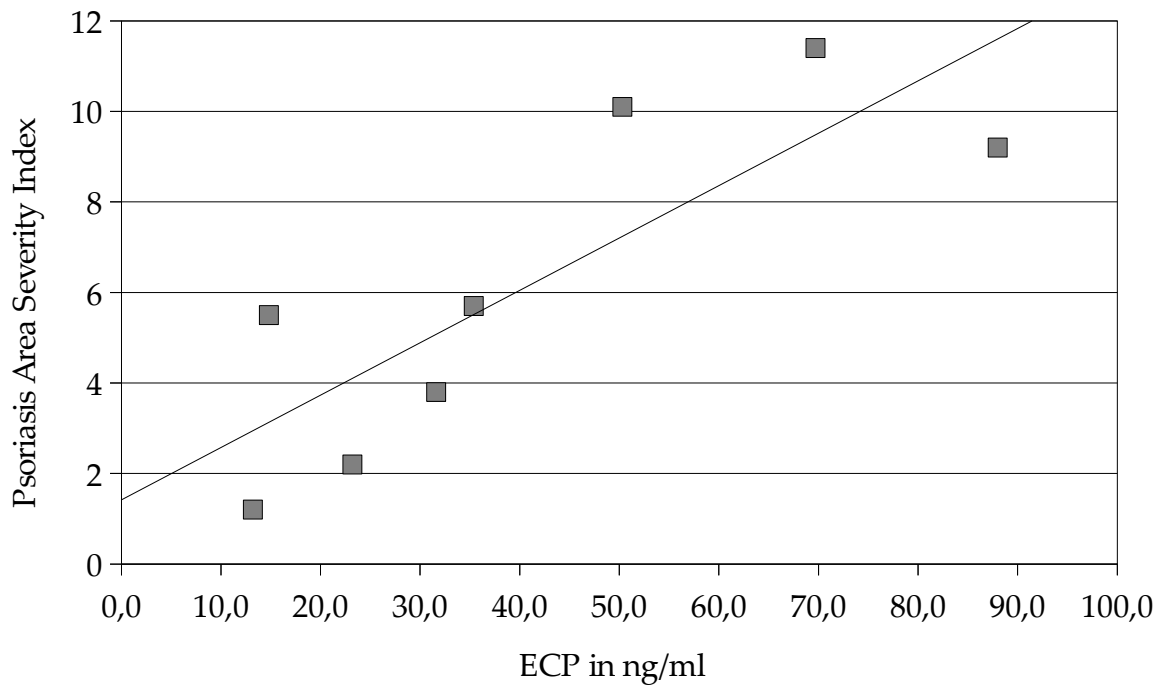
Die Verteilung der ECP-Werte in Gruppen ist Abbildung 4 zu entnehmen, dabei fällt auf, dass immerhin 8 % der Patienten über dem doppelten Normalwert von 48 ng/ml liegen.

Bei einer Korrelationsanalyse des ECP in diesem Kollektiv ergibt sich kein statistischer Zusammenhang mit dem Gesamt-IgE-Wert ( $p = 0,98$ ,  $r = 0,00$ ) oder dem PASI ( $p = 0,87$ ,  $r = 0,02$ ). Es ist eine signifikante Korrelation zum Eosinophilenanteil der Leukozyten nachzuweisen ( $p = 0,00$ ), der Korrelationskoeffizient beträgt 0,49.

Bei einer Betrachtung alleine der Subgruppe der Patienten mit Psoriasis pustulosa palmoplantaris korreliert der im Blut nachgewiesene ECP-Wert signifikant mit der Schwere der Psoriasis in Form des PASI-Wertes ( $p = 0,00$ ) (Abbildung 5), der Korrelationskoeffizient beträgt 0,90.



**Abb. 4:** Verteilung des ECP in der Untersuchungspopulation



**Abb. 5:** Korrelation von PASI und ECP bei Psoriasis pustulosa palmoplantaris



Weiterhin ergibt sich in dieser Subgruppe der Patienten mit Psoriasis pustulosa palmoplantaris ein Mittelwert des ECP von  $40,5 \pm 25,1$  ng/ml. Im Vergleich zu den Patienten mit Psoriasis vulgaris mit  $24,1 \pm 16,6$  ng/ml ergibt sich hieraus ein signifikant erhöhter ECP-Level ( $p = 0,04$ ) bei der Psoriasis pustulosa palmoplantaris. Eine Übersichtstabelle der relevanten Parameter im Vergleich bei Psoriasis vulgaris und Psoriasis pustulosa palmoplantaris ist Tabelle 11 zu entnehmen.

	Psoriasis vulgaris	Psoriasis pustulosa palmoplantaris	p-Wert
ECP in ng/ml	$24,1 \pm 16,6$	$40,5 \pm 25,1$	0,04
IgE in kU/l	$253,4 \pm 735,2$	$50,8 \pm 54,5$	0,26
Atopie-Score	$7,3 \pm 4,8$	$12,6 \pm 4,31$	0,00
Juckreiz (VAS)	$3,9 \pm 3,3$	$6,0 \pm 3,4$	0,07

Daten als Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung; Zahlen gerundet  
p-Werte: zweiseitiger Wilcoxon-Mann-Whitney Test

**Tab. 11:** Vergleich der Laborparameter bei Psoriasis vulgaris und Psoriasis pustulosa palmoplantaris

Bei einem Gruppenvergleich der Patienten mit normalwertigem ECP versus erhöhtem ECP treten arthritische Beschwerden signifikant häufiger bei Patienten mit erhöhtem ECP auf ( $p = 0,02$ ) (Tabelle 12).

	ECP normalwertig	ECP erhöht	p-Wert
keine Arthritis	42 (75 %)	23 (51 %)	0,02
Arthritis	14 (25 %)	22 (49 %)	

p-Werte: exakter Test auf Unabhängigkeit nach Fisher

**Tab. 12:** Zusammenhang zwischen arthritischen Beschwerden und erhöhtem ECP

Die absoluten Eosinophilenwerte zeigen bei erhöhtem ECP signifikant höhere Werte ( $p = 0,00$ ). Bezüglich der Kriterien IgE, Atopie-Score, Erstmanifestationsalter und PASI konnten im ECP-Gruppenvergleich keine Unterschiede festgestellt werden (Tabelle 13).

### 3.2.2. IMMUNGLOBULIN E

Die Gesamt-IgE-Werte im befragten Kollektiv lagen zwischen 1 und 5542 kU/l, durchschnittlich wurden  $235,8 \pm 682,5$  kU/l gemessen. Ab einem IgE-Wert von 100 kU/l wird dieser als erhöht bezeichnet, dies war bei 30 % der Patienten der Fall. Die Verteilung des Gesamt-IgE in der Untersuchungspopulation ist Abbildung 6 zu entnehmen. Die Gruppierung erfolgte analog des vom Labor angegebenen Grenzwertes für das Vorhandensein

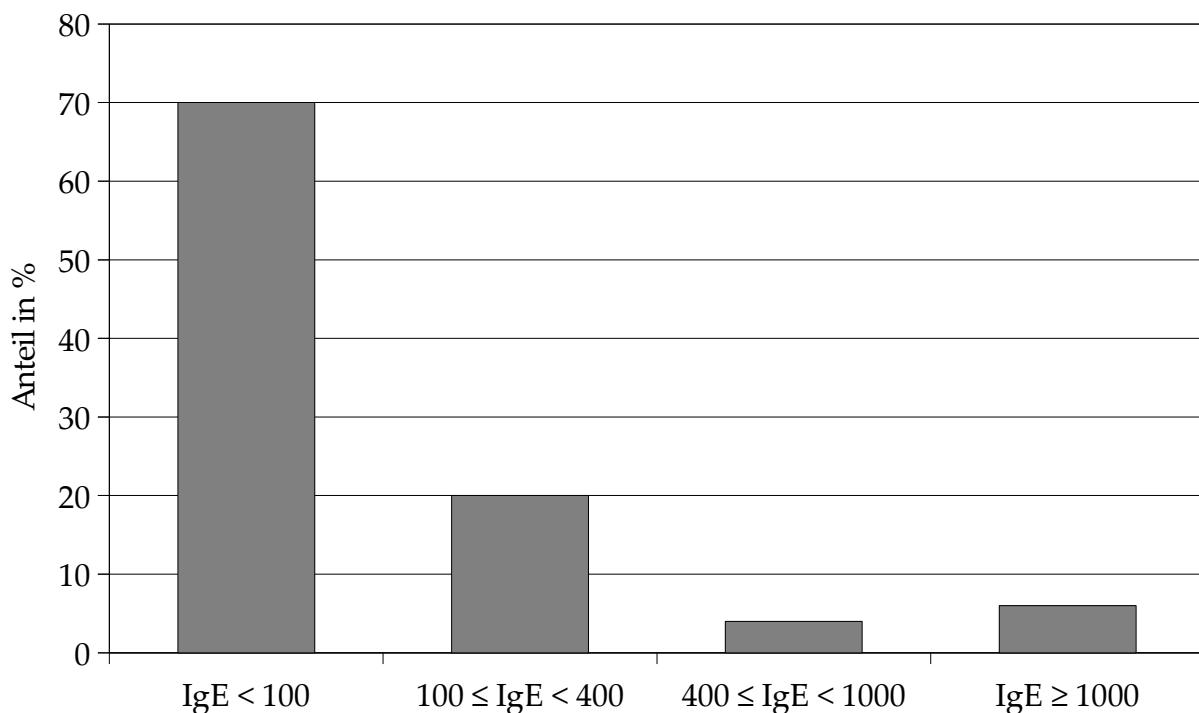
	ECP < 24 ng/ml	ECP ≥ 24 ng/ml	p-Wert
absolute Eosinophile	0,16 ± 0,13	0,28 ± 0,21	0,00
PASI	12,3 ± 10,0	10,7 ± 6,9	0,81
Atopie-Score	7,7 ± 4,9	7,7 ± 5,1	0,86
IgE	181,2 ± 444,0	302,6 ± 893,3	0,35
Erstmanifestationsalter	31,7 ± 16,9	31,5 ± 17,1	0,96

Daten als Mittelwert ± Standardabweichung; Zahlen gerundet

p-Werte: zweiseitiger Wilcoxon-Mann-Whitney Test

**Tab. 13:** Gruppenvergleich ausgewählter Parameter bei normwertigem vs. erhöhtem ECP

einer Atopie bei 100 kU/l sowie des von Diepgen et al. (1991) zusätzlich aufgestellten Grenzwertes bei 400 kU/l, der Grenzwert von 1000 kU/l wurde ergänzt, um sehr hohe IgE-Werte zu unterscheiden.



**Abb. 6:** Verteilung des Gesamt-IgE in der befragten Population

Es ergibt sich eine statistisch signifikante Korrelation ( $p = 0,00$ ,  $r = 0,32$ ) des Gesamt-IgE-Wertes mit dem PASI, also der Schwere der psoriatischen Erkrankung: Eine schwerwiegende Form der Schuppenflechte geht somit mit einem höheren Serum-IgE einher (Tabelle 14). Bei einer Aufteilung des Patientenkollektivs in Gruppen von IgE über 100, 400 und 1000 kU/l ist ebendieser Zusammenhang erneut darstellbar: In der statistischen Analyse mithilfe des Kruskal-Wallis-Test zeigt sich dieser Zusammenhang mit  $p = 0,02$  statistisch

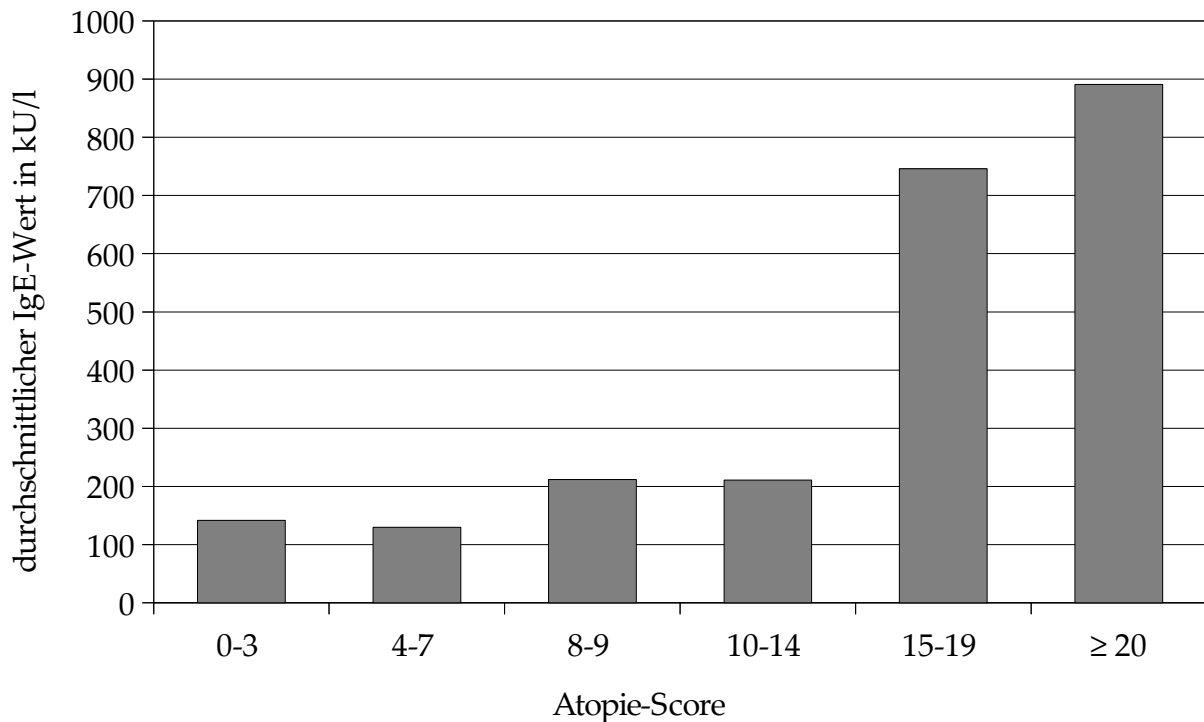
signifikant. Bei einer Analyse des Juckreizwertes (ermittelt durch visuelle Analogskala) mit den zuvor genannten IgE-Gruppen fällt ein statistisch signifikanter Zusammenhang im Kruskal-Wallis-Test auf ( $p = 0,03$ ).

IgE in kU/l	Anzahl Patienten	PASI	Juckreiz (VAS in cm)
< 100	70	10,1 ± 8,2	4,0 ± 3,4
100 - < 400	20	13,4 ± 7,9	3,4 ± 3,1
400 - < 1000	4	14,0 ± 9,2	5,6 ± 4,0
ab 1000	6	20,6 ± 12,1	7,9 ± 2,0

Daten als Mittelwert ± Standardabweichung; Zahlen gerundet

**Tab. 14:** Vergleich der IgE-Gruppen mit PASI sowie Juckreizangabe

Der Atopie-Score korreliert mit der Höhe des IgE-Spiegels, dieser Zusammenhang ist jedoch statistisch nicht signifikant ( $p = 0,07$ ,  $r = 0,18$ ) (Abbildung 7). Da der IgE-Spiegel jedoch mit 0-2 Punkte einen Bestandteil des Atopie-Scores darstellt ist dieser Zusammenhang nur bedingt aussagekräftig.



**Abb. 7:** Patientenkollektiv gruppiert nach Atopie-Score mit IgE-Mittelwert

### 3.3. KLINISCHE ATOPIEPARAMETER

#### 3.3.1. ALLERGIEN

Eine Allergie vom Typ I oder IV nach Gell und Combs wurde eigenanamnestisch von 52,5 % der Patienten angegeben, bei 47,5 % waren keine Allergien vorbekannt. Es wurden vorwiegend pollenhaltige Allergene wie Gräser- und Baumpollen sowie Hausstaubmilben- und Tierhaarallergien als nicht-pollenhaltige Allergien genannt. Bei der Typ IV Sensibilisierung wurden zumeist Metallunverträglichkeiten (v.a. Nickel) von den untersuchten Patienten angegeben. Die Diagnose Asthma bronchiale war bei 15,8 % der Patienten vor dem Zeitpunkt der Befragung gestellt worden (Tabelle 15).

Atopie-Parameter			
Haarfarbe	blond 50 (49,5 %)	braunhaarig 36 (35,6 %)	schwarzhaarig 15 (14,9 %)
Augenfarbe	blau 41 (40,6 %)	grün 24 (23,8 %)	braun 36 (35,6 %)
Eigenanamnese	positiv	negativ	unbekannt
Allergien	53 (52,2 %)	48 (47,5 %)	0
Asthma bronchiale	16 (15,8 %)	84 (83,2 %)	1 (1 %)
Familienanamnese	positiv	negativ	unbekannt
Pollinosis	25 (24,8 %)	76 (75,2 %)	0
Asthma bronchiale	21 (20,8 %)	80 (79,2 %)	0
atopische Dermatitis	14 (13,9 %)	84 (83,2 %)	3 (3 %)
Juckreiz (VAS in cm)	Mittelwert 4,2	Spannweite 0–10	Standardabweichung 3,4
Atopie-Score	Mittelwert 7,7	Spannweite 0–23,5	Standardabweichung 4,9

Zahlen gerundet

**Tab. 15:** Übersichtstabelle Atopieparameter

#### 3.3.2. FAMILIENANAMNESE

In der Familienanamnese fanden sich bei 25 % eine Pollinosis, bei 13,9 % eine atopische Dermatitis und in 21 % der Fälle ein Asthma bronchiale bei mindestens einem Familienmitglied ersten Grades.

### 3.3.3. ATOPIE-SCORE

Eine atopische Diathese nach den Erlanger Kriterien wird ab einem Score von 10 Punkten nach den Erlanger Kriterien gestellt. Im Untersuchungskollektiv nahm der Atopiescore Werte zwischen 0 und 23,5 Punkten an. Im Durchschnitt lag er bei  $7,7 \pm 4,9$  Punkten. Wie aus Tabelle 16 ersichtlich, ergibt sich bei Analyse unseres Kollektivs bei 27,6 % eine eindeutige atopische Diathese.

Atopie-Punkte	Anteil der Patienten in %	Beurteilung
0-3	16,8	keine atopische Hautdiathese
4-7	36,6	atopische Hautdiathese unwahrscheinlich
8-9	18,8	atopische Hautdiathese unklar
10-14	16,8	atopische Hautdiathese
15-19	7,9	deutliche atopische Hautdiathese
ab 20	2,9	sehr starke atopische Hautdiathese

**Tab. 16:** Atopie-Beurteilung des Patientenkollektivs

Eine Korrelation des Atopie-Scores mit dem serologischen ECP-Wert im Gesamtkollektiv ist statistisch nicht signifikant ( $p = 0,44$ ,  $r = 0,08$ ). Bei Betrachtung der Patienten mit deutlicher atopischer Diathese (Atopie-Score mindestens 15 Punkte), bei denen der IgE-Wert ebenfalls deutlich erhöht war, zeigt der ECP-Wert mit durchschnittlich  $35,8 \pm 24,8$  ng/ml deutlich höhere Werte als in der Gruppe mit niedrigem Atopie-Score ( $24,6 \pm 16,2$  ng/ml). Dieser Zusammenhang ist jedoch im Mann-Whitney-Test nicht signifikant ( $p = 0,16$ ).

Es finden sich keine signifikanten Korrelationen des Atopie-Scores zum Alter der Patienten, Gesamt-IgE, Leukozyten, einer Fumadermtherapie, Juckreiz oder dem Manifestationsalter.

### 3.3.4. JUCKREIZ

Von 99 Patienten, die über den subjektiv empfundenen Juckreiz eine Aussage machten, gaben nur 18 an, dass Sie überhaupt keinen Juckreiz verspüren, dementsprechend litten 81,8 % zum Zeitpunkt der Befragung unter Juckreiz. Von den befragten wurde mit Werten von 0 bis 10 cm die gesamte Skala ausgeschöpft. Der Mittelwert der visuellen Analogskala lag bei  $4,2 \pm 3,4$  von 10 cm.

### 3.3.5. HAAR- UND AUGENFARBE

Von den 101 Befragten waren 50 blond, 36 braunhaarig und 15 hatten schwarze Haare. Bei bereits ergrauten Haaren wurde die frühere Haarfarbe berücksichtigt. 41 Patienten hatten blaue Augen, 36 braune und bei 24 war die Augenfarbe grün.

Blonde Psoriatiker haben im Vergleich zur Gruppe der braun- und schwarzhaarigen einen etwas niedrigeren PASI und ein etwas späteres Manifestationsalter, dieser Unterschied ist jedoch nicht signifikant.

Weiterhin fällt im Mann-Whitney-U-Test eine höhere Allergierate unter blonden Psoriatikern auf, doch auch dieses Merkmal ist statistisch nicht signifikant ( $p = 0,06$ ).

## 3.4. PSORIATISCHE PARAMETER

### 3.4.1. ERSTMANIFESTATION

Das Erstmanifestationsalter der Psoriasis lag zwischen zwei Monaten und 70 Jahren. Im Durchschnitt erkrankten die Patienten mit  $31,6 \pm 16,9$  Jahren. Eine Aufteilung des Erstmanifestationsalter in Dekaden ist Abbildung 8 zu entnehmen. Unter Berücksichtigung der Psoriasistypen nach Henseler entsprechen 66 Patienten (65,3 %) einer Typ I Psoriasis mit Manifestation der Erkrankung vor dem 40. Lebensjahr. 35 Patienten (34,7 %) gaben an, ab bzw. nach dem 40. Lebensjahr erkrankt zu sein, das heißt es lag eine Typ-II-Psoriasis vor. Beim Gruppenvergleich der beiden Psoriasistypen ergaben sich keine signifikanten Unterschiede bezüglich des ECP, PASI, Atopie-Scores oder des IgE-Wertes. (Tabelle 17).

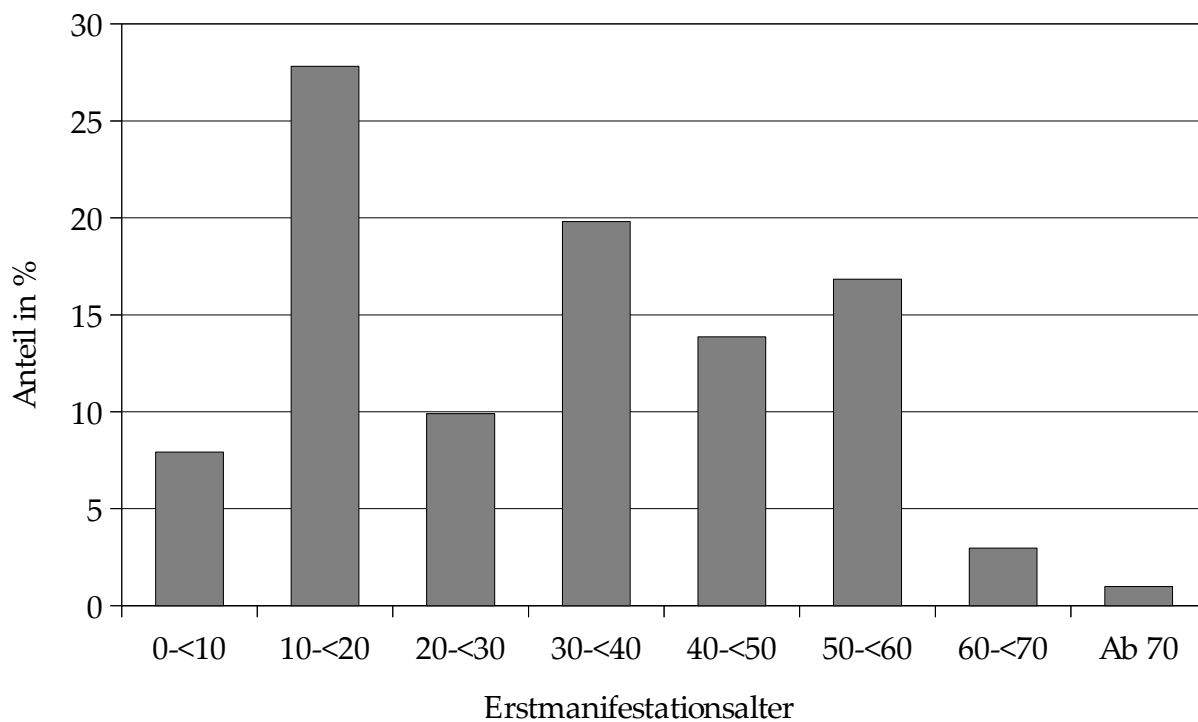
	Typ I Psoriasis	Typ II Psoriasis	p-Wert
ECP in ng/ml	$23,5 \pm 15,3$	$30,4 \pm 20,7$	0,15
IgE in kU/l	$270,6 \pm 802,8$	$168,4 \pm 347,7$	0,64
PASI	$12,2 \pm 9,0$	$10,6 \pm 8,1$	0,49
Atopie-Score	$7,2 \pm 4,5$	$8,7 \pm 5,6$	0,22

Daten als Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung; Zahlen gerundet.  
p-Werte: zweiseitiger Wilcoxon-Mann-Whitney Test.

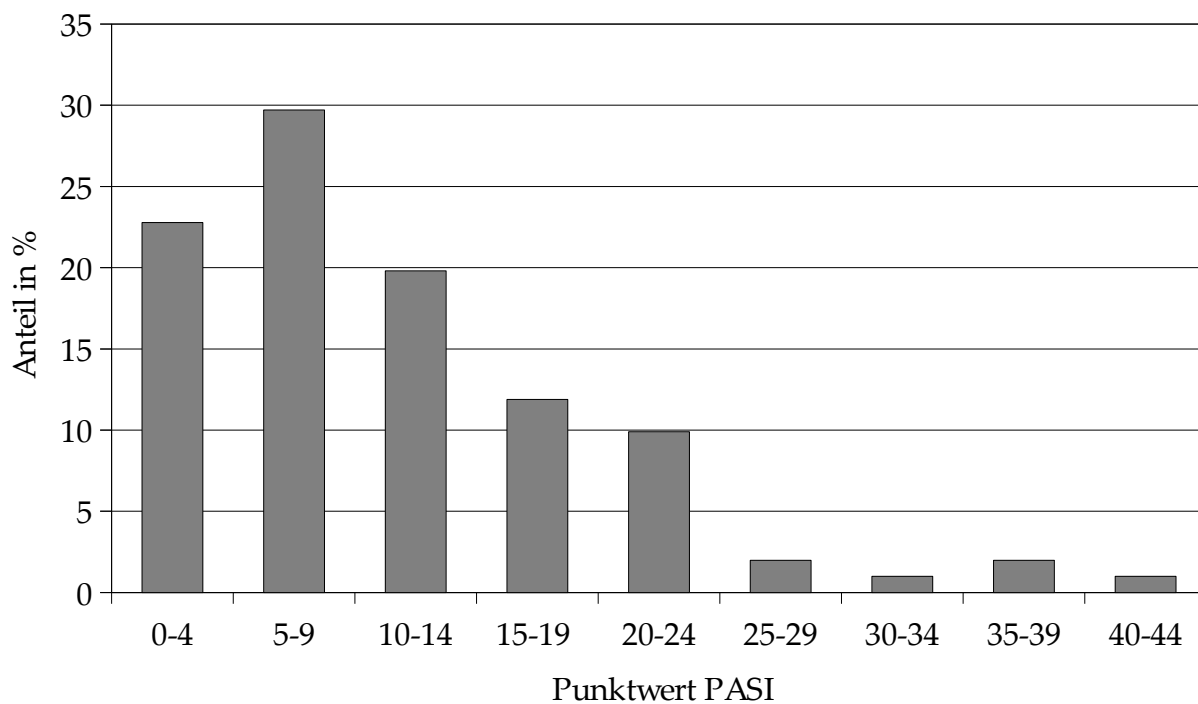
**Tab. 17:** Vergleich der Laborparameter nach Psoriasistyp

### 3.4.2. PASI

Wie Abbildung 9 zeigt, nahm der PASI im Untersuchungsklientel Werte zwischen 1 und 43,8 an. Im Mittel lag er bei  $11,6 \pm 8,7$  von 72 möglichen Punkten.



**Abb. 8:** Erstmanifestationsalter der Psoriasis im Patientenkollektiv



**Abb. 9:** Psoriasis Area Severity Index des Patientenkollektivs

### 3.4.3. PSORIASIS PUSTULOSA PALMOPLANTARIS

In der Subgruppe der Patienten mit Psoriasis pustulosa palmoplantaris liegt das ECP im Mittel wie bereits erwähnt signifikant ( $p = 0,04$ ) höher als bei den Patienten mit Psoriasis vulgaris.

Bei den neun Patienten des Untersuchungskollektivs, die an einer Psoriasis pustulosa palmoplantaris erkrankt sind, korreliert die Höhe des Atopie-Scores signifikant mit der im Blut nachgewiesenen Anzahl von Eosinophilen ( $p = 0,00$ ,  $r = 0,94$ ). Ein statistischer Zusammenhang des Atopie-Scores mit dem ECP-Wert ist darstellbar, jedoch nicht signifikant ( $p = 0,07$ ,  $r = 0,63$ ). Außerdem findet sich, wie bereits oben erwähnt, in dieser Subgruppe eine signifikante Korrelationen des PASI-Scores mit dem ECP-Wert ( $p = 0,00$ ,  $r = 0,90$ ) (Abbildung 5, Seite 41). Ebenfalls im vorherigen Abschnitt erwähnt wurde bereits die bei PPP signifikant höheren ECP-Mittelwerte im Vergleich zu Patienten mit Psoriasis vulgaris.

Ebenso war der Atopie-Score in der Gruppe der PPP-Patienten mit  $p = 0,00$  signifikant höher:  $12,6 \pm 4,3$  vs.  $7,3 \pm 4,8$  (Tabelle 11, Seite 42). Auch die Allergien waren bei dieser Form der Psoriasis mit 8 von 9 betroffenen Patienten signifikant ( $p = 0,03$ ) häufiger vertreten als bei den Patientrn mit einer Psoriasis vulgaris (Tabelle 18).

	keine Allergie	Allergie	p-Wert
Psoriasis vulgaris	44 (53,0 %)	39 (47,0 %)	
Psoriasis pustulosa palmoplantaris	1 (11,1 %)	8 (88,9 %)	0,03

p-Werte: exakter Test auf Unabhängigkeit nach Fisher

**Tab. 18:** Vergleich der Prävalenz von Allergien bei Psoriasis vulgaris und Psoriasis pustulosa palmoplantaris

Zusätzlich liegt der auf der visuellen Analogskala von den Patienten eingetragene Wert des empfundenen Juckreizes mit 6,0 vs. 4,0 im Vergleich zu Patienten mit Psoriasis vulgaris signifikant höher.

### 3.4.4. PSORIASIS VULGARIS

Bei Berücksichtigung der Subgruppe der Psoriasis vulgaris Patienten finden sich signifikante Korrelationen des ECP-Wertes zu den Eosinophilen Granulozyten ( $p = 0,00$ ,  $r = 0,51$ ). Weiterhin korreliert der Atopie-Score mit dem IgE ( $p = 0,02$ ,  $r = 0,26$ ). Auch zwischen dem PASI-Score und dem Laborparameter IgE fand sich, ebenso wie im Gesamtkollektiv, ein mit  $p = 0,00$  und  $r = 0,39$  signifikanter Zusammenhang.

Die sowohl an Psoriasis vulgaris als auch an einer Psoriasis pustulosa palmoplantaris erkrankte Person wurde in der oben genannten Aufteilung nicht berücksichtigt. Bei ihr



lag eine positive Familienanamnese, ein hohes Juckreizniveau mit 9,6 von 10 Punkten und eine Metall-Unverträglichkeit im Sinne einer Typ-IV-Allergie vor.

### 3.4.5. ARTHRITISCHE BESCHWERDEN

Wie bereits erwähnt ergeben sich in unserem Kollektiv signifikant häufiger arthritische Beschwerden bei erhöhtem ECP im Vergleich zur Gruppe der Patienten mit normwertigem eosinophilen kationischen Protein. Es ergeben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Patienten mit und ohne arthritische Beschwerden in Bezug auf das Gesamt-IgE, den Eosinophilenanteil oder den Atopie-Score.

### 3.5. KASUISTIK

Die dargestellte Kasuistik soll abschließend verdeutlichen, dass auch in unserem Kollektiv ein simultanes Auftreten im klinischen Vollbild von sowohl Psoriasis als auch atopischer Dermatitis durchaus vorkommt: Bei dem 39-jährigen Patienten war erstmals 2006 eine Psoriasis vulgaris aufgetreten. Drei Monate vor deren Auftreten war bei ihm bereits eine atopische Dermatitis diagnostiziert worden. Zusätzlich ist bei dem Patienten seit längerem eine Hausstaubmilbenallergie bekannt; Pollinosis oder Asthma bronchiale bestehen nicht. Seine Mutter ist an allergischem Asthma bronchiale und Pollinosis erkrankt, die psoriatische Familienanamnese ist negativ. Der Atopie-Score ergab mit 18,5 Punkten eine eindeutige atopische Diathese. Sein PASI lag bei 14 Punkten.

## 4. DISKUSSION

Psoriasis und atopische Dermatitis repräsentieren die häufigsten chronisch-rezidivierenden inflammatorischen Hauterkrankungen. Aufgrund von unterschiedlichen Angaben in der Literatur, ob und wie häufig ein simultanes Auftreten beider Erkrankungen vorkommt wurde hier eine systematische Untersuchung klinischer, allgemeinanamnestischer, familienanamnestischer und laborchemischer Parameter bei Psoriasispatienten durchgeführt (Braun-Falco et al., 2005; Christophers, 2001; Fritsch, 2004). Zusätzlich bestand die Fragestellung, ob es möglich ist, ein Teilkollektiv von Psoriatikern, bei denen eine atopische Diathese vorliegt, zu identifizieren.

### 4.1. DEMOGRAPHISCHE DATEN

Die Geschlechtsverteilung des Untersuchungskollektivs mit 38 Frauen und 63 Männern entspricht nicht der Verteilung in der Bevölkerung, jedoch war die Population auch in anderen Untersuchungen bezüglich des Geschlechts ungleich verteilt. So untersuchte Pigatto (2000) 120 Frauen und nur 20 Männer, Li et al. (2005) hingegen 12 männliche und 4 weibliche Patienten. Wie in Kapitel 1 beschrieben erkrankten Männer und Frauen gleichermaßen an Psoriasis (Sabat et al., 2007). Der in dieser Studie hervorzuhebende Laborparameter ECP fand sich weder bei atopischer Dermatitis noch bei Psoriasis oder allergischer Rhinitis signifikant unterschiedlich zwischen Männern und Frauen (Kapp et al., 1991; Lundin et al., 1990). Eine Beeinflussung der Ergebnisse durch die Zusammensetzung unseres Untersuchungskollektivs ist deshalb nicht anzunehmen.

### 4.2. SEROLOGISCHE PARAMETER

In der vorliegenden Arbeit wurden als mögliche Atopie-Screeningparameter die beiden Laborparameter ECP und IgE untersucht, die unten näher erläutert werden sollen.

Auf der Suche nach anderen Aktivitätsmarkern, abgesehen von ECP oder IgE, schlugen Gebhardt et al. (1997) den löslichen Interleukin 2-Rezeptor (sIL2R) als Marker sowohl für atopische Dermatitis wie auch für Psoriasis vor. Es handelt sich hierbei um die lösliche Form des Interleukin 2-Rezeptors, welcher einen Marker der T-Zell-Aktivität darstellt. Erhöht ist er vorwiegend bei Patienten mit erhöhtem Serum-IgE. Das ECP korreliert mit dem PASI-Wert in besagter Studie mit  $p = 0,20$  während PASI zu sIL2R mit  $p = 0,00$  und sIL2R zur body surface area mit  $p = 0,00$  eine wesentlich stärkere Korrelation ausweisen. In dieser Studie korreliert das sIL2R jedoch nur bei nicht vorthera-pierten Patienten

mit der Krankheitsaktivität der Psoriasis. Auch Ghoreschi and Röcken (2003) beschreiben die Korrelation von löslichem IL-2R mit der Krankheitsaktivität der Psoriasis. Allerdings wurden bei malignen Tumoren, inflammatorischen und allergischen Erkrankungen ebenfalls erhöhte sIL2r-Werte gefunden, so dass dieser nicht spezifische Parameter eventuell als Parameter für das Therapiemonitoring, nicht jedoch als Screeningparameter geeignet scheint und somit nicht von uns untersucht wurde.

CD23 wurde als weiterer möglicher serologischer Marker bei Psoriasis untersucht: Er stellt einen niedrig-affinen IgE-Rezeptor (FcEpsilonRII) dar, ein transmembranöses Molekül, das in vitro die IgE-Synthese stimuliert. Gelöstes CD23 erscheint bei Atopikern und Psoriatikern im Vergleich zu Normalpersonen nicht erhöht, auch korreliert sCD23 nicht mit den simultan gemessenen IgE-Werten. Jedoch findet sich auf mononukleären Zellen exprimiertes, gebundenes CD23 bei AD und Pso im Vergleich zu Normalpersonen erhöht, möglicherweise handelt es sich hierbei um Marker der B-Zell-Aktivierung (Müller et al., 1991). Auch dieser Parameter erscheint wenig spezifisch und nicht als Screeningparameter geeignet, so dass er von uns nicht untersucht wurde.

#### 4.2.1. ECP

*Eine Erhöhung über dem vom Labor angegebenen Normalwert von 24 ng/ml lag bei 45 % unserer untersuchten Patienten vor.*

Eine signifikante Erhöhung des ECP im Serum mit  $20,5 \pm 20,3$  versus  $6,8 \pm 3,6$  ( $p = 0,00$ ) in der Normalbevölkerung konnte durch Michaëlsson et al. (1996) ebenfalls nachgewiesen werden. Eine Korrelation des ECP mit dem PASI als Maß für die Schwere der Erkrankung konnte in unserer Analyse jedoch nicht gefunden werden. Lediglich der PASI der PPP-Patienten war signifikant höher, wenn auch der Serumparameter ECP erhöht war. Entsprechend fanden auch Lundin et al. (1990) nicht signifikant erhöhte ECP-Level der Psoriasis vulgaris, ( $24,3 \mu\text{g/l}$ ,  $p = 0,098$ ) während das ECP im Serum der Patienten mit PPP bei Lundin et al. (1990) jedoch mit  $28,2 \mu\text{g/l}$  versus  $16,5 \mu\text{g/l}$  in der Kontrollgruppe signifikant erhöht war ( $p = 0,02$ ).

Auch Gebhardt et al. (1997) errechneten in ihrer Studie eine Korrelation von PASI und ECP und fanden hierbei keinen signifikanten Unterschied ( $p = 0,20$ ). Jedoch fand sich eine signifikante Reduktion des Serum-ECP bei klinischem Rückgang im Verlauf einer Therapie sowohl bei Psoriasis ( $p = 0,03$ ) wie auch bei der atopischen Dermatitis ( $p = 0,00$ ). Dies könnte Anlass zu der These geben, dass das ECP vor allem bei akuter Exazerbation erhöht ist.

Hingegen fanden Ojetti et al. (2008) bei 55 untersuchten Psoriasispatienten ohne anamnестischen Hinweis auf Allergien einen signifikante positive Korrelation des ECP mit

dem PASI im Pearson-Test ( $p = 0,00$ ). Ojetti et al. (2008) fanden sowohl ECP als auch IgE im Vergleich zur Kontrollgruppe gesunder Probanden erhöht, wobei die Patienten mit erhöhtem IgE-Serumkonzentrationen auch höhere ECP-Level zeigten.

Gebhardt et al. (1997) postulieren weiterhin, dass der Parameter ECP eher ein Maß der Aktivität der Eosinophilen zu sein scheint als für die Gesamtzahl der Eosinophilen. Auch Lundin et al. (1990) untersuchten die Korrelation zwischen ECP und den Eosinophilen Granulozyten und fanden bei Psoriasis vulgaris (PsV) mit  $p = 0,00$  und bei PPP mit  $p < 0,05$  ebenfalls signifikant positive Korrelationen, die in der Kontrollgruppe nicht signifikant waren. Diese signifikante Korrelation der relativen Eosinophilenwerte und dem Serum-ECP-Wert konnte in unserem Kollektiv bestätigt werden. In der von Juhlin and Venge (1991) untersuchten Stichprobe von 16 Personen fand sich in 50 % der Fälle eine ECP-Erhöhung über  $16 \mu\text{g/l}$ , während sich die eosinophilen Granulozyten dieser Personen im Normalbereich ( $<470/\text{mm}^3$ ) befanden. Auch Kim et al. (1997) untersuchten bei neun Personen das ECP-Level und fanden dieses mit  $15,1 \pm 6 \mu\text{g/l}$  bei Psoriatikern vs.  $4,5 \pm 0,3 \mu\text{g/l}$  in der Kontrollgruppe signifikant erhöht, wobei das ECP und die Eosinophilenzahl mit  $p < 0,01$  korrelierten. Die beiden letztgenannten Studien erscheinen allerdings durch die kleine Stichprobe nur eingeschränkt aussagekräftig.

Hervorzuheben in unserer Erhebung ist die Unterteilung unseres Patientenkollektivs bezüglich der Unterdiagnosen der Psoriasis: Bei den Patienten mit Psoriasis pustulosa palmoplantaris (PPP) fanden sich im Vergleich zu denen mit Psoriasis vulgaris (PsV) signifikant erhöhte ECP-Level. Bisher existieren nur wenige Studien über diese Subentität: Eriksson et al. (1998) fanden bei 36 untersuchten Patienten mit Psoriasis pustulosa palmoplantaris ebenfalls ein mit  $15,8 \pm 10,8 \mu\text{g/l}$  im Vergleich zu  $6,8 \pm 3,6 \mu\text{g/l}$  bei gesunden Kontrollpersonen signifikant höheres ECP. Dass Eriksson et al. (1998) auch das Vorkommen von Mastzellen und EG2+ Eosinophilen in der Dermis in bioptischen Proben erwähnen, unterstreicht den Umstand, dass dieser Krankheit pathophysiologisch möglicherweise atopische Vorgänge zugrundeliegen. Auch gaben 56 der 59 Patienten mit Psoriasis pustulosa palmoplantaris Pruritus an (Eriksson et al., 1998), welcher ein typisches Symptom der atopischen Dermatitis ist. Dies entspricht auch unseren Untersuchungsergebnissen, bei der die PPP-Patienten mit 5,95 vs. 3,97 Punktwert auf der visuellen Analogskala bei PsV-Patienten signifikant mehr subjektiv empfundenen Juckreiz beschreiben. Dies kann man als anamnestische Bestätigung für die Auswahl unserer Evaluationsparameter werten. Weiterführende Studien zu dieser Subentität sind nötig, um die Rolle der Atopie bei PPP weiter einzugrenzen.

In der Literatur, wie beispielsweise bei Christophers and Mrowietz (1999), wurde eine möglicherweise auftretende signifikante Erhöhung der eosinophilen Granulozyten unter Fumadermtherapie beschrieben. Diese konnte in der vorliegenden Untersuchung nicht

bestätigt werden ( $p = 0,51$ ). Somit erscheint ein Zusammenhang der Eosinophilie durch eine gleichzeitige Fumarsäuretherapie in unserer Untersuchung unwahrscheinlich.

Es sind nähere Studien nötig um das Verhalten des ECP unter Therapie sowie den Zusammenhang mit den Eosinophilen im Detail beschreiben zu können. Wünschenswert wäre neben einem Screeningparameter auch die Entwicklung eines serologischen Parameters als objektiven Marker der Krankheitsaktivität für das Therapiemonitoring. Dadurch könnte die Fehlerrate der subjektiven Beurteilung durch klinische Scores verbessert werden (Gebhardt et al., 1997). Möglicherweise könnte das ECP einen solchen Monitoringparameter darstellen.

In unserer Analyse wurde nicht bezüglich vorbestehender atopischer Diathese oder vorbestehenden Allergiesymptomen vorselektiert um Informationen über die Prävalenz allergischer Symptome zu erlangen. Doch auch bei der Untersuchung von Psoriatiker mit versus ohne inhalativer Allergiesymptome wiesen diese bezüglich des ECP-Levels keinen signifikanten Unterschied auf. Es wurde auch kein signifikanter Unterschied des ECP bei atopischer Dermatitis mit positivem versus negativem RAST gefunden (Kapp et al., 1991).

#### 4.2.2. IGE

*Das Gesamt-IgE der von uns untersuchten Patienten lag im Mittel mit 235,8 kU/l deutlich über dem vom Labor angegebenen Referenzwert von 100 kU/l. 30 % der Patienten lagen über diesem Referenzwert. Bereits 1986 fanden auch Przybilla et al. (1986) bei 27 Psoriasispatienten das IgE mit 55,6 kU/l erhöht (Mittelwert für gesunde Erwachsene 14 kU/l). Hingegen ermittelten Müller et al. (1991) bei der kleinen Fallzahl von nur neun Psoriasispatienten, dass acht von ihnen eine negative Atopie-Anamnese mit normalen IgE-Werten  $< 40$  ng/ml (entspricht 100 kU/l) aufwiesen.*

Eine wichtige Erkenntnis der vorliegenden Untersuchung ist die signifikante positive Korrelation des Serum-IgE mit dem PASI. Diese fand sich sowohl bei der Gesamtuntersuchung aller Patientendaten sowie in der Unterteilung des IgE in jede der drei Gruppen für IgE unter 100, 400 bzw. 1000 kU/l. Die signifikante Korrelation des totalen Serum-IgE mit der klinischen Ausprägung der Psoriasis, gemessen in Form des PASI, konnte auch durch Ojetti et al. (2008) nachgewiesen werden. Ebenso fanden Negosanti et al. (1981) signifikant höhere IgE-Level wenn  $> 50$  % der Haut betroffen waren. Weiterhin untersuchten auch Chen et al. (1985) Psoriatiker bezüglich des IgE und fanden ein bei starker Ausprägung mit 365 U/l vs. 89 U/l bei leichter Hautbeteiligung deutlich erhöhtes IgE. Die von ihnen außerdem untersuchten Parameter Geschlecht, Alter oder Hautfarbe hatten keinen Einfluss auf die IgE-Aktivität. Eine mögliche Schlussfolgerung aus der mehrfach nachgewiesenen Korrelation von Serum-IgE und Schwere der Psoriasis, sowie der von Ojetti

et al. (2008) nachgewiesene Rückgang der psoriatischen Symptome nach Elimination von Allergenen weist stark auf eine Beeinflussung der Psoriasis durch atopische Mechanismen hin. Die These wird ebenso unterstrichen durch die Tatsache, dass in unserem Kollektiv bei stark erhöhtem Serum-IgE ( $> 400$  kU/l) ebenfalls das auf der visuellen Analogskala eingetragene Juckreizempfinden der Patienten signifikant erhöht war. Juckreiz stellt eine typische Krankheitsmorphologie der atopischen Dermatitis dar.

Interessanterweise fand sich hingegen bei der atopischer Dermatitis kein Zusammenhang zwischen Serum-IgE und Krankheitsaktivität, ebenso keine signifikante Veränderung des IgE im Verlauf der Therapie (Gebhardt et al., 1997).

Patienten mit erhöhten IgE-Konzentrationen wiesen nach Ojetti et al. (2008) ebenfalls erhöhte ECP-Level auf, was bei unseren Untersuchungsergebnissen nicht nachvollziehbar war. Hingegen fanden auch Kapp et al. (1991) keine Korrelation der ECP zu den IgE-Werten bei Patienten mit atopischer Dermatitis.

Bei der kleinen Fallzahl von 16 Patienten mit psoriatischer Erythrodermie ohne anamnestic Hinweise auf Allergien wurde durch Li et al. (2005) das Serum-IgE gemessen. Als Kontrollen fungierten 48 Psoriasis vulgaris Patienten. Das Serum-IgE war bei 81,3 %, also 13 der 16 Patienten erhöht: Der Mittelwert von  $272,38 \pm 207,63$  IU/ml unterschied sich signifikant von dem Ergebnis der Psoriasis vulgaris-Gruppe mit  $53,20 \pm 86,05$  IU/ml im ELISA-Test. Da eine Überproduktion der IgE-Synthese vorwiegend durch Th2-Zell-dominierte Mechanismen gesteuert wird (die auch der atopischen Dermatitis zugrunde liegt), die Psoriasis vulgaris jedoch Th-1-Zell-dominiert ist, vermuten Li et al. (2005), dass bei psoriatischer Erythrodermie ein Shift zugunsten Th-2-gesteuerter Regulation abläuft.

Als mögliche Differentialdiagnosen der Serum-IgE-Erhöhung kommen neben einer Typ I allergischen Reaktion vor allem Parasitenerkrankungen in Frage (Herold, 2007), wofür sich in der vorliegenden Untersuchung weder anamnestisch noch klinisch Hinweise ergaben.

### 4.3. KLINISCHE ATOPIEPARAMETER

*In unserem Patientenkollektiv ergab sich bei 27,6 % der Patienten eine atopische Diathese gemäß Atopie-Score. Dies entspricht der Atopie-Prävalenz der Allgemeinbevölkerung bei jungen Erwachsenen mit 20–30 % (Diepgen et al., 1991).*

Eine Korrelation des Atopie-Scores mit dem serologischen ECP-Wert im Gesamtkollektiv ist statistisch nicht signifikant ( $p = 0,44$ ,  $r = 0,08$ ). Bei Betrachtung der Patienten mit deutlicher atopischer Diathese (Atopie-Score mindestens 15 Punkte), bei denen der IgE-Wert ebenfalls deutlich erhöht war, zeigt der ECP-Wert mit durchschnittlich  $35,8 \pm 24,8$  ng/ml deutlich höhere Werte als in der Gruppe mit niedrigem Atopie-Score ( $24,6 \pm 16,2$

ng/ml). Dieser Zusammenhang ist jedoch im Mann-Whitney-Test nicht signifikant ( $p = 0,16$ ). Möglicherweise ist die Anzahl der Patienten mit deutlicher atopischer Diathese mit  $n = 11$  zu gering, so dass dieser Zusammenhang sich in einem größeren Kollektiv eindeutiger zeigen könnte.

Die Erfassung der Haut- und Haarfarbe der Patienten begründete sich in der durch klinische Erfahrung vermuteten These, dass blonde und blauäugige Menschen häufiger von Atopie betroffen sind. Bekannt ist die Disposition dieser phänotypischen Konstitution für das Vorkommen von Naevi und des malignen Melanoms, wurde jedoch in Bezug auf die Atopie bisher nicht in der Literatur beschrieben. Eine Tendenz zur atopischen Diathese war im Untersuchungskollektiv zu erkennen, da blonde Psoriatiker eine leicht erhöhte Allergierate ( $p = 0,06$ ) sowie ein etwas späteres Manifestationsalter der Psoriasis aufwiesen. Keiner dieser Unterschiede zur Gruppe der braun- und schwarzhaarigen Patienten war jedoch signifikant.

Es erfolgte keine nähere Einteilung der Allergien, da dies nicht das Hauptaugenmerk unserer Untersuchung darstellte. Eine Allergie vom Typ I oder IV nach Gell und Coombs wurde anamnestisch von 52,5 % der Patienten angegeben. Andere Studien zur Prävalenz von Allergien bei Psoriatikern erläutern dieses Thema präziser: Ojetti et al. (2008) untersuchten 55 Psoriatiker ohne anamnestischen Hinweis auf Allergien. Von ihnen wurden im Patch-Test 7 % positiv getestet (auf Nickel bzw. Chrom). Außerdem zeigten 18 % positive Resultate im RAST (zwei Patienten reagierten auf Eigelb, einer auf Eiweiß, zwei auf  $\alpha$ -Lactoalbumin, einer auf Fisch und Tomaten, ein weiterer auf Milch und drei auf inhalative Allergene). Nach Elimination der entsprechenden Nahrungsmittel bei den betroffenen Patienten verbesserte sich der klinische Hautzustand deutlich. Dies legt nach Ojetti et al. (2008) gemeinsame pathogenetische Mechanismen von Psoriasis und atopischer Dermatitis nahe.

#### 4.4. PSORIATISCHE PARAMETER

*Bei der Subentität Psoriasis pustulosa palmoplantaris wurden im Vergleich zur Psoriasis vulgaris signifikant erhöhte ECP-Level sowie ein signifikant höherer Atopie-Score ermittelt.*

Passend zu dem im Vergleich zur Psoriasis vulgaris erhöhten Atopie-Score wurden anamnestisch von acht der neun PPP-Patienten Allergien angegeben. 100 % der Patienten wiesen eine Typ-IV-Allergie nach Gell und Coombs auf, 25 % zusätzlich eine Typ-I-Sensibilisierung. Somit sind Allergien bei dieser Subentität signifikant häufiger vertreten als bei einer Psoriasis vulgaris ( $p = 0,03$ ). All diese Faktoren kann man als Hinweise auf die atopische Disposition deuten. Der Atopie-Score, der im Mittel bei 12,7 Punkten lag, und in unseren Daten signifikant mit dem Eosinophilenanteil korrelierte ( $p = 0,00$ ,  $r = 0,94$ ),

bestätigt diese Vermutung. Auch die bereits erwähnten höheren ECP-Level der Psoriasis pustulosa palmoplantaris und das erhöhte Juckreizniveau im Vergleich zur Psoriasis vulgaris weisen stark auf eine zugrundeliegende atopische Diathese hin.

In unserem Patientenkollektiv waren keine signifikanten Unterschiede bezüglich des ECP, PASI, Atopie-Scores oder ECP-Wertes in der nach Henseler benannten Gruppen der Erstmanifestation vor bzw. nach dem 40. Lebensjahr feststellbar. Bei einer Betrachtung der Erstmanifestation des Patientenkollektivs fällt ein Häufigkeitsgipfel bei 10–20 Jahren auf, sowie weiterhin eine Häufung der Manifestation der Erkrankung zwischen dem 30.–60. Lebensjahr (Abbildung 8). Dies unterscheidet sich von den durch Henseler festgelegten Gruppen. Jedoch lässt sich in unserem Kollektiv auch bei einer Verschiebung dieser Grenze vor bzw. nach dem 25. oder 30. Lebensjahr keine signifikanten Unterschiede darstellen. Möglicherweise ist dies aber in der zu geringen Patientenzahl begründet. Eine Überprüfung der Grenze zwischen Typ I Psoriasis mit ausgedehnterem Befall und häufig positiver Familienanamnese sowie der Typ II Psoriasis mit oft lokalisierten Plaques in einem größeren Studienkollektiv erscheint sinnvoll.

Der zur Erfassung des klinischen Schweregrades in unserer Untersuchung verwendete PASI-Score stellte die in 96 % der klinischen Studien genutzte Methode zur Erfassung des Schweregrades der Psoriasis dar (Garduno et al., 2007). Der Nachteil des PASI sowie auch anderer klinischer Scores als Parameter des Monitoring von chronischen Hauterkrankungen besteht in seiner individuell untersucherabhängigen Beurteilung. Er sollte deshalb möglichst nur durch eine Person durchgeführt werden, was in dieser Untersuchung erfolgt ist.

Die Häufigkeit einer Psoriasis Arthritis bei Psoriasispatienten wird in verschiedenen Quellen mit 5–30 % angegeben (Christophers, 2006; Ghoreschi and Röcken, 2003; Jullien, 2006; Peters et al., 2000; Sibia, 2006). In unserer Untersuchung sind arthritische Beschwerden mit 35,6 % demnach überdurchschnittlich häufig. Diesem Umstand liegt möglicherweise das an Universitätskliniken vorliegende Patientengut mit schwereren Krankheitsentitäten zugrunde. In diesem Zusammenhang sei erwähnt, dass das ECP in unserer Untersuchung bei den Patienten mit arthropathischen Beschwerden signifikant höher gemessen wurde. Dies ist gemäß unserem Kenntnisstand bisher nicht beschrieben worden und könnte als Grundlage für weitere Studien dienen. Ist möglicherweise ein Rückgang des ECP unter Therapie zu verzeichnen oder kann man dieses als differentialdiagnostisches Unterscheidungskriterium zwischen der psoriatischen Arthropathie und anderen, wie beispielsweise degenerativen Gelenkbeschwerden, nutzen?



#### 4.5. KOEXISTENZ ATOPISCHE DERMATITIS UND PSORIASIS

Das gleichzeitige Vorkommen von Psoriasis und atopischer Dermatitis ist ein seit einigen Jahrzehnten kontrovers diskutiertes Thema (Beer et al., 1992; Vogt and Chlebarov, 1974; Welp et al., 1989).

Neue genetische Erkenntnisse, wie beispielsweise die Co-Lokalisation mehrerer suspekter Genloci bei Giardina et al. (2006), führen dazu, dass dieses Thema immer wieder seinen Platz in der aktuellen Literatur findet. Es wurden bisher mindestens 13 potenziell suspekta Genorte identifiziert (Tabelle 2 auf Seite 17). Eine Erklärung dafür, dass mehrere überlappende Genloci für AD und Pso gefunden wurden, wäre, dass diese Gene für allgemeine Funktionen wie dermale Entzündungsvorgänge und Immunität verantwortlich sind (Bowcock and Cookson, 2004).

Beispielsweise kodiert der Psoriasis Suszeptibilitätslocus vier (PSORS4), ein auf Chromosom 1q21 lokalisierter Genort für Loricrin, der Hauptkomponente des EDC bzw. epidermal differentiation complex. Nach Hoffjan and Epplen (2005) ist 1q21 sowohl bei Psoriasis als auch bei atopischer Dermatitis stark exprimiert. Hingegen ist dieser Genort nach Giardina et al. (2006) in atopischer Dermatitis überexprimiert, bei Psoriatikern jedoch herunterreguliert. Ebenfalls auf Chromosom 1q21 befindet sich die für Filaggrin kodierende Region. Das oben erwähnte epidermale Strukturprotein zeigte in der histologischen Studie von Hüffmeier et al. (2007) bei 8 von 10 Psoriatikern ebenfalls eine verminderte Expression in der Epidermis, was einen gemeinsamen Pathomechanismus der beiden Erkrankungen nahelegen würde. Dennoch konnten Hüffmeier et al. (2007) bei Psoriatikern die bei atopischen Patienten vorhandenen Genvarianten des Filaggringens nicht nachweisen.

Auch PSORS2 auf 17q25 überlappt mit einer AD-Region, die sich ebenfalls auf dem kurzen Arm von Chromosom 17 befindet (Hoffjan and Epplen, 2005). Ebenso überschneidet sich PSORS5 auf Chromosom 3q21 mit einer AD-relevanten Region (Hoffjan and Epplen, 2005). Zusätzlich zu den oben genannten beschreibt Capon et al. (2004) die Überschneidung psoriatisch relevanter Genareale auf dem kleinen Arm des Chromosoms 20 mit der atopischen Dermatitis.

Die Wahrscheinlichkeit einer zufälligen Co-Lokalisation dieser vier Loci liegt bei unter 1:100.000. Wahrscheinlicher ist die Annahme, dass klinisch komplexen Erkrankungen gemeinsame genetische Mechanismen zugrunde liegen, die die Immunantwort beeinflussen (Capon et al., 2004). Bisher konnten jedoch keine gemeinsamen Gene im Bereich dieser Genorte identifiziert werden (Hüffmeier et al., 2007). Weitere Studien müssen folgen um mögliche zugrundeliegende genetische Gemeinsamkeiten näher abzuklären.

Nicht nur genetisch sondern auch therapeutisch gibt es Ähnlichkeiten zwischen Psoriasis und atopischer Dermatitis. In der Veröffentlichung von de Prost (2006) wurde das bis

dahin nur in der Neurodermitistherapie angewandte Tacrolimus auch in der Psoriasisstherapie als effektiv befunden.

Auch finden sich in der Literatur immer wieder klinische Vollbilder beider Erkrankungen nebeneinander, wie beispielsweise in dem von Kamer et al. (2005) vorgestellten Fall eines einjährigen Mädchens. Die vollständige Koinzidenz beider Erkrankungen ist nach Röcken et al. (1991) jedoch nur in weniger als 0,01 % zu erwarten, da die atopische Dermatitis vor allem im Kindesalter auftritt (82 % der Patienten erkranken vor dem 10. Lebensjahr), während sich die Psoriasis oft erst im Erwachsenenalter manifestiert (83 % der Patienten erkranken nach dem 10. Lebensjahr) (Beer et al., 1992). Auch in dem von uns befragten Kollektiv gab es, wie im Fallbeispiel im Ergebnisteil erwähnt, einen Patienten, der das klinische Vollbild beider Erkrankungen zeigte.

Morphologisch typisch sind Läsionen der Psoriasis an den Streckseiten der Extremitäten, während sich die atopische Dermatitis vorwiegend an den Beugeseiten manifestiert. Gemeinsame klinische Merkmale beider Krankheiten sind ein Erythem, eine Xerosis cutis mit Desquamation und eine abnorme epidermale Differenzierung (Bowcock and Cookson, 2004).

Einige Autoren, wie beispielsweise Christophers and Henseler (1987) befinden das Vorkommen atopischer Dermatitis bei diagnostizierter Psoriasis seltener als in der Normalbevölkerung. Henseler and Christophers (1995) fanden bei 40.000 Patienten, die retrospektiv bezüglich ihrer Nebenerkrankungen analysiert wurden, bei Psoriatikern sowohl AD als auch allergische Kontaktdermatitis sowie Asthma bronchiale und Urtikaria seltener als in der Normalbevölkerung. In der von uns untersuchten Population fanden sich bei 27,6 % der Patienten eine atopische Diathese nach den Erlanger Kriterien nach Diepgen, diese Zahl entspricht dem Vorkommen atopischer Symptome in der Normalbevölkerung (Diepgen et al., 1991).

Als mögliche Erklärung hierfür nennt Kamer et al. (2005) die Verschleierung atopischer Symptome bei Psoriasis, eine Ko-Existenz beider Erkrankungen sei jedoch möglich. Auch Welp et al. (1989), der bei 1.065 untersuchten Psoriatikern 18 (1,7 %) mit konkmitierender AD in der Histologie sowie in 39 % bzw. 33 % eine positive Familienanamnese für AD respektive Rhinitis/Asthma bronchiale fand, interpretiert die Konkmitanz beider Erkrankungen als bisher gering befunden, weil Psoriasis über atopische Symptome dominiert.

In einer Langzeit-Studie in Großbritannien mit 9263 Patienten betrug die Punktprävalenz des Ekzems 2,4 % bei 11-jährigen und 2,5 % im Alter von 16 Jahren. Die Psoriasis-Punktprävalenzen lagen bei 0,5 % bzw. 0,8 % im entsprechenden Alter. Das relative Risiko eines Ekzempatienten für Psoriasis liegt bei 1,41; von 354 Ekzempatienten litten fünf entweder simultan oder konsekutiv an einer Psoriasis (95 % Konfidenz-Intervall von 0,58 bis

3,64). Damit schließen sich diese Erkrankungen sicherlich nicht gegenseitig aus (Williams and Strachan, 1994).

Beer et al. (1992) untersuchten in Großbritannien 697 Patienten mit Psoriasis und/oder atopischer Dermatitis. Von ihnen litten 45 an beiden Erkrankungen. In dieser Studie hatten 16,7 % der Neurodermitiker zu einer Zeit psoriatische Symptome und 9,5 % der Psoriatiker atopische Beschwerden, wobei die Psoriasis meist später auftrat. Sie geben eine gleichzeitige im Vergleich zur aufeinanderfolgenden Inzidenz des Auftretens beider Erkrankungen an. Erklärt wird dieser Umstand durch die These, dass nach einmal erfolgter Diagnosestellung wenig Wert darauf gelegt wird, ob möglicherweise weitere Krankheitsbilder vorliegen. Der Fokus liege dann vielmehr auf der Therapie der diagnostizierten Erkrankung, vor allem, wenn die Begleiterkrankung nur diskret ausgeprägt ist.

#### 4.5.1. FAMILIENANAMNESE PSORIASIS UND ATOPIE

*In der vorliegenden Analyse betrug die Anzahl der Patienten mit positiver Familienanamnese für Psoriasis 52,5 %. 30–40 % der Patienten geben laut Peters et al. (2000) bzw. Beer et al. (1992) an, dass mindestens ein weiteres Mitglied der Familie an Psoriasis erkrankt ist. Die gegenüber der Literatur erhöhte Angabe lässt sich möglicherweise durch die Auswahl der Untersuchungspopulation von stationären und poliklinischen Patienten an der Universitätsklinik zurückführen, da es sich hierbei häufig um Typ I-Psoriatiker handelt, die stärker betroffen sind und demnach auch eine erhöhte Rate an familiärer Belastung aufweisen.*

Beer et al. (1992) untersuchten insgesamt 983 Personen und fanden die Familienanamnese bei Psoriasitikern für Psoriasis fast identisch häufig positiv wie in der Gruppe von Patienten mit Psoriasis und atopischer Dermatitis (40 % vs. 36 %). Ebenso fand sich bei Patienten mit einer atopischer Dermatitis in 50 % bei mindestens einem Familienmitglied ersten Grades atopische Dermatitis, in 40 % Asthma bronchiale und in 41 % Heuschnupfen, die entsprechenden Zahlen in der Psoriasis und atopische Dermatitis-Gruppe sind mit 49 %, 36 % bzw. 38 % nahezu identisch (Beer et al., 1992). Bei Pigatto (2000) zeigten von 140 untersuchten Psoriatikern ohne atopische Dermatitis 24 % eine positive Familienanamnese für Allergien, 19 % berichteten anamnestisch über allergische Rhinitis und 5 % von Ihnen über asthmatische Beschwerden.

#### 4.5.2. ZUSAMMENFASSUNG

Abschließend kann die Aussage getroffen werden, dass die Psoriasis eine atopische Diathese oder sogar eine manifeste atopische Dermatitis, wie auch in unserem Fallbeispiel erwähnt, keinesfalls ausschließt. Ein Teilkollektiv der Psoriatiker weist sowohl phänotypische als auch laborchemisch typische Charakteristika der Atopie auf. Auch genetische

Untersuchungen, die teils überlappende Genloci beider Erkrankungen zeigen, unterstreichen die Gemeinsamkeiten beider Erkrankungen. Sowohl die vorliegende Untersuchung (Tabelle 16 auf Seite 46) als auch die durch Beer et al. (1992) und Pigatto (2000) vorgestellten Ergebnisse zeigen höhere Angaben als die in Kapitel 1 beschriebene Prävalenz der Normalbevölkerung für die jeweilige Erkrankung. Zusammengenommen wird damit die Vermutung bestätigt, dass Psoriatiker genau so häufig, falls nicht sogar häufiger eine atopische Diathese aufweisen als die Normalbevölkerung.

## 5. ZUSAMMENFASSUNG

Psoriasis und atopische Dermatitis repräsentieren die häufigsten chronisch-rezidivierenden inflammatorischen Hauterkrankungen. Vor dem Hintergrund konträrer Aussagen bezüglich der Häufigkeit atopischer Erkrankungen von Psoriatikern beziehungsweise über die Überlappung morphologischer Kriterien beider Erkrankungen wurde diese systematische Untersuchung durchgeführt. Dabei handelt es sich um eine Befragung von 101 stationären und ambulanten Psoriasis-Patienten im Alter von 18 bis 88 Jahren der Klinik und Poliklinik für Dermatologie der Universität Bonn bezüglich ihrer atopischen Diathese: Erfasst wurden eigen- und familienanamnestische psoriatische und atopische Parameter, unter anderem in Form des Erlanger Atopiescores. Ebenso wurde der PASI-Score zur Erfassung der Schwere der Psoriasis erhoben. Zusätzlich wurden unter anderem die Laborparameter eosinophiles kationisches Protein (ECP) und Immunglobulin E (IgE) bestimmt.

In unserem Untersuchungskollektiv lagen 45 % der gemessenen ECP-Werte über dem angegebenen Normalwert, obgleich das ECP als Marker der eosinophilen Granulozyten bekannt ist und vor allem bei atopischen Erkrankungen erhöht ist.

Die Häufigkeit einer Psoriasis Arthritis wurde bei 35,6 % der Patienten gefunden. Bei den Patientin mit arthropathischen Beschwerden im Vergleich zu den befragten Psoriatikern ohne Arthritis fiel auf, dass der ECP-Wert signifikant höher gemessen wurde. Dies ist bislang nicht beschrieben worden und könnte als Grundlage für weitere Studien dienen. Möglicherweise ist das ECP als Aktivitätsparameter der Psoriasis oder als differentialdiagnostisches Unterscheidungskriterium zwischen der psoriatischen Arthropathie und anderen, beispielsweise degenerativen Gelenksbeschwerden, nutzbar.

Bei 30 % der befragten Patienten war das Gesamt-IgE erhöht. Außerdem fanden wir in unserer Studie eine positive signifikante Korrelation des PASI mit dem im Serum gemessenen Immunglobulin E. Unsere Ergebnisse bestätigen die Arbeit früherer Studien. Zusätzlich fällt in unserem Patientenkollektiv die Tatsache auf, dass bei einer Analyse des Juckreizwertes (ermittelt durch visuelle Analogskala) ein statistisch signifikanter positiver Zusammenhang besteht. Juckreiz stellt eine typische Krankheitsmorphologie der atopischen Dermatitis dar. Zusammengenommen mit dem in anderen Studien nachgewiesenen Rückgang psoriatischer Symptome nach Elimination von Allergenen weist dies stark auf eine Beeinflussung der Psoriasis durch atopische Mechanismen hin.

Eine atopische Diathese gemäß Atopie-Score ergab sich bei 27,6 % unserer Patienten. Dies entspricht der Atopie-Prävalenz der Allgemeinbevölkerung bei jungen Erwachsenen mit 20–30 %. Eine Korrelation des Atopie-Scores mit dem serologischen ECP-Wert im

Gesamtkollektiv ist statistisch nicht signifikant. Bei Betrachtung der Patienten mit deutlicher atopischer Diathese (Atopie-Score mindestens 15 Punkte), bei denen der IgE-Wert ebenfalls deutlich erhöht war, zeigt der ECP-Wert jedoch deutlich höhere Werte als in der Gruppe mit niedrigem Atopie-Score. Dieser Zusammenhang ist nicht signifikant, was möglicherweise in der zu geringen Anzahl der Patienten mit deutlicher atopischer Diathese bedingt ist, so dass dieser Zusammenhang sich in einem größeren Kollektiv eindeutiger zeigen könnte.

In dieser Untersuchung hervorzuheben ist die Befragung der neun Patienten mit Psoriasis palmoplantaris pustulosa als eine pustulöse Variante der Psoriasis. Hier zeigen sich im Vergleich zur häufigsten Form, der Psoriasis vulgaris, nochmals statistisch signifikant erhöhte Serum-ECP-Werte. Auch liegt der Atopiescore bei der PPP signifikant höher, wie auch der subjektiv empfundene Juckreiz bei dieser Erkrankung im Vergleich signifikant stärker ausgeprägt ist. Zusätzlich werden eigenanamnestisch von 89 % dieser Patienten Allergien angegeben. Zusammengenommen deuten diese Faktoren stark auf eine atopische Diathese der Psoriasis palmoplantaris pustulosa hin. Bisher liegen nur wenige Studien dieser Subentität mit kleinen Studienkollektiven vor, die jedoch ebenfalls auf atopische Vorgänge hindeuten. Weitere Studien werden notwendig sein, um die Pathophysiologie näher zu beleuchten. Zusätzlich zeigt bei dieser Subentität der ECP-Wert eine statistische Korrelation zur Schwere der Psoriasis in Form des PASI, woraus sich möglicherweise Konsequenzen in Form des Therapiemonitorings ergeben könnten.

Dass bei Psoriasispatienten weniger häufig Allergien und Erkrankungen des atopischen Formenkreises auftreten, kann in der vorliegenden systematischen Untersuchung der Psoriasispatienten nicht nachvollzogen werden. Sowohl die Laborwerte als auch die klinische Erhebung zeigen eine atopische Diathese, die im Bereich der Normalbevölkerung liegt. Insbesondere bei den Patienten mit Psoriasis palmoplantaris pustulosa ergeben sich in unserer Studie starke Hinweise auf zugrundeliegende atopische Mechanismen.

## A. APPENDIX

### A.1. ANAMNESEBOGEN

# Psoriasis Anamnesebogen

Datum:

Patient: (Aufkleber)
Geburtsdatum:



Patientennummer:	
Haarfarbe:	
Augenfarbe:	
ECP:	IgE:

## Psoriasisanamnese

Arthritis: ja  nein     Nagelbeteiligung: ja  nein

Erstmanifestation:

Welche Gelenke befallen:	
Allergien:	Asthma:

schlimmster  
vorstellbarer  
Juckreiz

kein Juckreiz

## Familienanamnese

Familienanamnese Psoriasis: <i>wer ist erkrankt, seit wann:</i>	positiv <input type="checkbox"/> negativ <input type="checkbox"/>
Familienanamnese Pollinosis: <i>wer ist erkrankt, seit wann:</i>	positiv <input type="checkbox"/> negativ <input type="checkbox"/>
Familienanamnese Asthma: <i>wer ist erkrankt, seit wann:</i>	positiv <input type="checkbox"/> negativ <input type="checkbox"/>
Familienanamnese atopische Dermatitis: <i>wer ist erkrankt, seit wann:</i>	positiv <input type="checkbox"/> negativ <input type="checkbox"/>

## Therapie

aktuelle Medikation:
bisherige Therapie: <i>Salben</i>  <i>Lichttherapie</i>  <i>system. Medikation</i>

## andere Erkrankungen

Neoplastisch:	
Kardiovaskulär:	
Endokrin:	
Pulmonal:	
Renal:	
Hepatisch:	
Gastrointestinal:	
Sonstige:	



# PASI

Körperregion	Körperoberfläche		Erythem		Infiltration / Induration		Desquamation		Befall		Regions-Index
Kopf	0,1	x (		+		+		) x		=	
Rumpf	0,3	x (		+		+		) x		=	
Arme	0,2	x (		+		+		) x		=	
Beine	0,4	x (		+		+		) x		=	
<b>PASI:</b>											

## Erythem, Infiltration, Desquamation:

0 = keine, 1 = gering, 2 = mittel, 3 = stark, 4 = sehr stark

## Befall des Körperabschnitts:

0 = keiner, 1 = <10%, 2 = 10-30%, 3 = 30-50%, 4 = 50-70%, 5 = 70-90% , 6 = 90-100%

# Diepgen-Score

## Familienanamnese (Verwandte 1.Grades):

Ekzeme: ja  nein  \_\_\_ Punkte (max. 2) wer:

Rhinitis/Konjunktivitis/Asthma: ja  nein  \_\_\_ Punkte (max. 2) wer:

## Eigenanamnese:

	ja	nein	unbek.	Pkt.		ja	nein	unbek.	Pkt.
Beugeneckzem				-	Dennie-Morgan-Falte				-
Rhinitis/ Konj.				(1)	Asthma allergicum				(1)
Milchschorf				(1)	Juckreiz (bei Schwitzen↑)				(3)
Xerosis				(3)	Metallunverträglichkeit				(1)
Photophobia				(1)	Textilunverträglichkeit				(3)
Pityriasis alba				(2)	Ohrtragagen/-ekzem				(2)
Perlèche				(1)	Dyshidrose/ d.Handekzem				(2)
Cheilitis sicca				-	Brustwarzeneckzem				(2)
Pulpitis sicca				(2)	Nahrungsmittelunverträgl.				-
Hertoghe-Z.				(2)	palmar Hyperlinearität				(2)
Akrozyanose				(1)	Keratosis pilaris				(1)
„Dirty neck“				(2)	Weißer Dermographismus				(3)
IgE					Periorbitale Verschattung				-
(>150=1, 400=2)					Pelzmützen-Haaransatz				-

## Score nach Diepgen

Punkte

## Beurteilung:

- keine atopische Hautdiathese (0-3 Punkte)
- atopische Hautdiathese unwahrscheinlich(4-7)
- atopische Hautdiathese unklar (8-9)
- atopische Hautdiathese (über 10)

## ABBILDUNGSVERZEICHNIS

1.	Histologie der Psoriasis vulgaris . . . . .	15
2.	Schematischer Ablauf der IgE-Bestimmung . . . . .	35
3.	Anteil der Patienten mit erhöhtem vs. normwertigen ECP-Werten bei 24 ng/ml . . . . .	40
4.	Verteilung des ECP in der Untersuchungspopulation . . . . .	41
5.	Korrelation von PASI und ECP bei Psoriasis pustulosa palmoplantaris . . .	41
6.	Verteilung des Gesamt-IgE in der befragten Population . . . . .	43
7.	Patientenkollektiv gruppiert nach Atopie-Score mit IgE-Mittelwert . . . . .	44
8.	Erstmanifestationsalter der Psoriasis im Patientenkollektiv . . . . .	48
9.	Psoriasis Area Severity Index des Patientenkollektivs . . . . .	48

## TABELLENVERZEICHNIS

1.	Merkmale der Psoriasistypen nach Christophers (2001); Ghoreschi and Röcken (2003); Sabat et al. (2007) . . . . .	12
2.	Psoriasis Suszeptibilitätsloci nach Bos (2007); Braun-Falco et al. (2005); Ellinghaus et al. (2010); Hüffmeier et al. (2010); Rodríguez et al. (2011); Sibia (2006) . . . . .	17
3.	Diagnostische Kriterien des atopischen Ekzems nach Hanifin und Rajka 1980, aus Braun-Falco et al. (2005) . . . . .	23
4.	Bewertung der Atopie-Merkmale nach Diepgen et al. (1991) . . . . .	24
5.	Atopie-Beurteilung nach Diepgen et al. (1991) . . . . .	24
6.	Maximal möglicher PASI als Summe der regionalen Indices . . . . .	33
7.	Bestandteile des IgE-Testsystems . . . . .	35
8.	Bestandteile des ECP-Testsystems . . . . .	36
9.	Übersichtstabelle des Patientenkollektivs . . . . .	38
10.	Übersicht der Laborparameter des Patientenkollektivs . . . . .	39
11.	Vergleich der Laborparameter bei Psoriasis vulgaris und Psoriasis pustulosa palmoplantaris . . . . .	42
12.	Zusammenhang zwischen arthritischen Beschwerden und erhöhtem ECP . . . . .	42
13.	Gruppenvergleich ausgewählter Parameter bei normwertigem vs. erhöhtem ECP . . . . .	43
14.	Vergleich der IgE-Gruppen mit PASI sowie Juckreizangabe . . . . .	44
15.	Übersichtstabelle Atopieparameter . . . . .	45
16.	Atopie-Beurteilung des Patientenkollektivs . . . . .	46
17.	Vergleich der Laborparameter nach Psoriasistyp . . . . .	47
18.	Vergleich der Prävalenz von Allergien bei Psoriasis vulgaris und Psoriasis pustulosa palmoplantaris . . . . .	49

## LITERATURVERZEICHNIS

- Beer W, Smith A, Kassab J, Smith P, Rowland Payne C. Concomitance of psoriasis and atopic dermatitis. *Dermatology* 1992; 184: 265–270
- Bos JD. Psoriasis, innate immunity, and gene pools. *J Am Acad Dermatol* 2007; 56: 468–471
- Bowcock A, Cookson W. The genetics of psoriasis, psoriatic arthritis and atopic dermatitis. *Hum Mol Genet* 2004; 13 Spec No 1: R43–R55
- Braun-Falco O, Plewig G, Wolff H, Burgdorf W, Landthaler M. *Dermatologie und Venerologie*. Heidelberg: Springer Medizin Verlag, 5. Auflage, 2005
- Capon F, Bijlmakers MJ, Wolf N, Quaranta M, Huffmeier U, Allen M, Timms K, Abkevich V, Gutin A, Smith R, Warren RB, Young HS, Worthington J, Burden AD, Griffiths CEM, Hayday A, Nestle FO, Reis A, Lanchbury J, Barker JN, Trembath RC. Identification of ZNF313/RNF114 as a novel psoriasis susceptibility gene. *Hum Mol Genet* 2008; 17: 1938–1945
- Capon F, Trembath RC, Barker JN. An update on the genetics of psoriasis. *Dermatol Clin* 2004; 22: 339–347
- Cesinaro AM, Nannini N, Migaldi M, Pepe P, Maiorana A. Psoriasis vs allergic contact dermatitis in palms and soles: a quantitative histologic and immunohistochemical study. *APMIS* 2009; 117: 629–634
- Chen ZY, Ainsworth SK, Khan T, Pilia PA, Dobson RL. Immunoglobulin E in psoriasis evaluated by paper radioimmunosorbent and paper enzyme-immunosorbent tests. *Acta Derm Venereol* 1985; 65: 14–18
- Christophers E. Psoriasis – epidemiology and clinical spectrum. *Clin Exp Dermatol* 2001; 26: 314–320
- Christophers E. *Psoriasis auf einen Blick*. Berlin: Blackwell Wissenschafts-Verlag, 2002
- Christophers E. Genotyping psoriasis. *J Invest Dermatol* 2003; 120: xvii
- Christophers E. Comorbidities in psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2006; 20: 52–55
- Christophers E, Henseler T. Contrasting disease patterns in psoriasis and atopic dermatitis. *Arch Dermatol Res* 1987; 279 Suppl: S48–S51

- Christophers E, Mrowietz U. Psoriasis - ein vielgestaltiges Krankheitsbild. Deutsches Ärzteblatt 1999; 36: 2220–2226
- Cribier B. Psoriasis under the microscope. J Eur Acad Dermatol Venereol 2006; 20: 3–9
- de Prost Y. New topical immunological treatments for psoriasis. J Eur Acad Dermatol Venereol 2006; 20: 80–82
- Diepgen T, Fartasch M, Hornstein O. Kriterien zur Beurteilung der atopischen Hautdiagnose. Dermatosen 1991; 39: 79–83
- Ellinghaus E, Ellinghaus D, Stuart PE, Nair RP, Debrus S, Raelson JV, Belouchi M, Fournier H, Reinhard C, Ding J, Li Y, Tejasvi T, Gudjonsson J, Stoll SW, Voorhees JJ, Lambert S, Weidinger S, Eberlein B, Kunz M, Rahman P, Gladman DD, Gieger C, Wichmann HE, Karlsen TH, Mayr G, Albrecht M, Kabelitz D, Mrowietz U, Abecasis GR, Elder JT, Schreiber S, Weichenthal M, Franke A. Genome-wide association study identifies a psoriasis susceptibility locus at TRAF3IP2. Nat Genet 2010; 42: 991–995
- Eriksson MO, Hagforsen E, Lundin IP, Michaëlsson G. Palmoplantar pustulosis: a clinical and immunohistological study. Br J Dermatol 1998; 138: 390–398
- Farber E, Cox A, Nall L, Jacobs P. Psoriasis - Proceedings of the third international symposium. Grune & Stratton, 1981
- Fredriksson T, Pettersson U. Severe psoriasis—oral therapy with a new retinoid. Dermatologica 1978; 157: 238–244
- Freedberg I, Eisen A, Wolff K, Austen K, Goldsmith L, Katz S. Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine. McGraw-Hill Professional, 6. Auflage, 2003
- Fritsch P. Dermatologie Venerologie. Berlin: Springer Verlag, 2. Auflage, 2004
- Garduno J, Bhosle M, Balkrishnan R, Feldman R. Measures used in specifying psoriasis lesion(s), global disease and quality of life: A systematic review. Journal of Dermatological Treatment 2007; 4: 223–242
- Gebhardt M, Wenzel HC, Hipler UC, Herrmann D, Wollina U. Monitoring of serologic immune parameters in inflammatory skin diseases. Allergy 1997; 52: 1087–1094
- Ghoreschi K, Röcken M. Immunpathogenese der Psoriasis. J Dtsch Dermatol Ges 2003; 1: 524–532

- Giardina E, Sinibaldi C, Chini L, Moschese V, Marulli G, Provini A, Rossi P, Paradisi M, Chimenti S, Galli E, Brunetti E, Girolomoni G, Novelli G. Co-localization of susceptibility loci for psoriasis (PSORS4) and atopic dermatitis (ATOD2) on human chromosome 1q21. *Hum Hered* 2006; 61: 229–236
- Gottlieb AB. Infliximab for psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2003; 49: S112–S117
- Gottlieb AB. Novel immunotherapies for psoriasis: clinical research delivers new hope for patients and scientific advances. *J Investig Dermatol Symp Proc* 2004; 9: 79–83
- Graubner B. ICD-10-GM 2008 Systematisches Verzeichnis. Köln: Deutscher Ärzte-Verlag, 2008
- Griffiths CEM, Barker JNWN. Pathogenesis and clinical features of psoriasis. *Lancet* 2007; 370: 263–271
- Grover C, Reddy BSN, Chaturvedi KU. Diagnosis of nail psoriasis: importance of biopsy and histopathology. *Br J Dermatol* 2005; 153: 1153–1158
- Henseler T, Christophers E. Psoriasis of early and late onset: characterization of two types of psoriasis vulgaris. *J Am Acad Dermatol* 1985; 13: 450–456
- Henseler T, Christophers E. Disease concomitance in psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 1995; 32: 982–986
- Herold G. Innere Medizin. Köln, 2007
- Hüffmeier U, Traupe H, Oji V, Lascorz J, Ständer M, Lohmann J, Wendler J, Burkhardt H, Reis A. Loss-of-function variants of the filaggrin gene are not major susceptibility factors for psoriasis vulgaris or psoriatic arthritis in German patients. *J Invest Dermatol* 2007; 127: 1367–1370
- Hüffmeier U, Uebe S, Ekici AB, Bowes J, Giardina E, Korendowych E, Juneblad K, Apel M, McManus R, Ho P, Bruce IN, Ryan AW, Behrens F, Lascorz J, Böhm B, Traupe H, Lohmann J, Gieger C, Wichmann HE, Herold C, Steffens M, Klareskog L, Wienker TF, Fitzgerald O, Alenius GM, McHugh NJ, Novelli G, Burkhardt H, Barton A, Reis A. Common variants at TRAF3IP2 are associated with susceptibility to psoriatic arthritis and psoriasis. *Nat Genet* 2010; 42: 996–999
- Hoffjan S, Epplen J. The genetics of atopic dermatitis: recent findings and future options. *J Mol Med* 2005; 83: 682–692

- Juhlin L, Venge P. Eosinophilic Cationic Protein (ECP) in Skin Disorders. *Acta Derm Venereol* 1991; 71: 495–501
- Jullien D. Psoriasis physiopathology. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2006; 20: 10–23
- Kamer B, Rotsztein H, Kulig A, Raczynska J, Piotrowicz M, Kulig K, Pyziak K. [The co-existence of atopic dermatitis and psoriasis in a 12 months-old girl]. *Pol Merkuriusz Lek* 2005; 19: 542–544
- Kapp A, Czech W, Krutmann J, Schöpf E. Eosinophil cationic protein in sera of patients with atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 1991; 24: 555–558
- Kim TY, Park HJ, Kim CW. Eosinophil cationic protein (ECP) level and its correlation with eosinophil number or IgE level of peripheral blood in patients with various skin diseases. *J Dermatol Sci* 1997; 15: 89–94
- Leonardi CL, Powers JL, Matheson RT, Goffe BS, Zitnik R, Wang A, Gottlieb AB, Etanercept Psoriasis Study Group. Etanercept as monotherapy in patients with psoriasis. *N Engl J Med* 2003; 349: 2014–2022
- Leung D, Bieber T. Atopic dermatitis. *Lancet* 2003; 361: 151–160
- Li LF, Sujana SA, Yang H, Wang WH. Serum immunoglobulins in psoriatic erythroderma. *Clin Exp Dermatol* 2005; 30: 125–127
- Lowes MA, Lew W, Krueger JG. Current concepts in the immunopathogenesis of psoriasis. *Dermatol Clin* 2004; 22: 349–369
- Lundin A, Fredens K, Michaelsson G, Venge P. The eosinophil granulocyte in psoriasis. *Br J Dermatol* 1990; 122: 181–193
- Michaëlsson G, Kraaz W, Gerdén B, Hagforsen E, Lundin IP, Löf L, Sjöberg O, Scheynius A. Patients with psoriasis have elevated levels of serum eosinophil cationic protein and increased numbers of EG2 positive eosinophils in the duodenal stroma. *Br J Dermatol* 1996; 135: 371–378
- Müller KM, Röcken M, Joel D, Bonnefoy JY, Saurat JH, Hauser C. Mononuclear cell-bound CD23 is elevated in both atopic dermatitis and psoriasis. *J Dermatol Sci* 1991; 2: 125–133
- Moll I. *Duale Reihe Dermatologie*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG, 2005
- Murat-Susic S, Lipozencic J, Zizic V, Husar K, Marinovic B. Serum eosinophil cationic protein in children with atopic dermatitis. *Int J Dermatol* 2006; 45: 1156–1160

- Nakamura K, Imakado S, Takizawa M, Adachi M, Sugaya M, Wakugawa M, Asahina A, Tamaki K. Exacerbation of pustulosis palmaris et plantaris after topical application of metals accompanied by elevated levels of leukotriene B<sub>4</sub> in pustules. *J Am Acad Dermatol* 2000; 42: 1021–1025
- Nast A, Kopp I, Augustin M, Banditt KB, Boehncke WH, Follmann M, Friedrich M, Huber M, Kahl C, Klaus J, Koza J, Kreiselmair I, Mohr J, Mrowietz U, Ockenfels HM, Orzechowski HD, Prinz J, Reich K, Rosenbach T, Rosumeck S, Schlaeger M, Schmid-Ott G, Sebastian M, Streit V, Weberschock T, Rzany B. German evidence-based guidelines for the treatment of Psoriasis vulgaris (short version). *Arch Dermatol Res* 2007; 299: 111–138
- Negosanti M, Fanti P, Gasponi A, Orlandi G, Liverani L, Tosti A. IgE serum levels in psoriasis. *Dermatologica* 1981; 163: 474–475
- Nestle FO, Kaplan DH, Barker J. Psoriasis. *N Engl J Med* 2009; 361: 496–509
- Niewold TB, Harrison MJ, Paget SA. Anti-CCP antibody testing as a diagnostic and prognostic tool in rheumatoid arthritis. *QJM* 2007; 100: 193–201
- Ojetti V, Sanchez JAA, Simone CD, Migneco A, Capizzi R, Schiavino D, Nucera E, Patriarca G, Gasbarrini G, Gasbarrini A. The role of immune serological parameters and allergological tests in psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2008; 22: 621–622
- Ortonne JP. A paradigm for the systemic treatment of plaque psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2006; 20: 77–79
- Peters BP, Weissman FG, Gill MA. Pathophysiology and treatment of psoriasis. *Am J Health Syst Pharm* 2000; 57: 645–659
- Pigatto PD. Atopy and contact sensitization in psoriasis. *Acta Derm Venereol* 2000; Suppl 211: 19–20
- Przybilla B, Ring J, Völk M. Gesamt-IgE-Spiegel im Serum bei dermatologischen Erkrankungen. *Hautarzt* 1986; 37: 77–82
- Röcken M, Link C, Breit R. Häufigkeit atopischer Symptome bei Patienten mit Psoriasis. *Hautarzt* 1991; 42: 684–686
- Rodríguez E, Eyerich K, Weidinger S. Genetik häufiger chronisch-entzündlicher Hauterkrankungen: Ein Update zu atopischem Ekzem und Psoriasis. *Hautarzt* 2011; 62: 107–118



- Sabat R, Philipp S, Höflich C, Kreutzer S, Wallace E, Asadullah K, Volk HD, Sterry W, Wolk K. Immunopathogenesis of psoriasis. *Exp Dermatol* 2007; 16: 779–798
- Sibilia J. Psoriasis: skin and joints, same fight? *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2006; 20: 56–72
- Veale D, Ritchlin C, FitzGerald O. Immunopathology of psoriasis and psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2005; 64 Suppl 2: ii26–ii29
- Vogt HJ, Chlebarov S. Kombiniertes Auftreten von Neurodermitis constitutionalis und Psoriasis vulgaris. *Z Hautkr* 1974; 49: 231–234
- Welp K, Gieler U, Stander M, Friederich H. Psoriasis and atopic dermatitis. *Dermatologica* 1989; 179: 54
- Williams H, Strachan D. Psoriasis and eczema are not mutually exclusive diseases. *Dermatology* 1994; 189: 238–240
- Yamauchi PS, Rizk D, Kormeili T, Patnaik R, Lowe NJ. Current systemic therapies for psoriasis: where are we now? *J Am Acad Dermatol* 2003; 49: S66–S77

*Mein Dank gilt vor allem Prof. Dr. med. R. Bauer für die Bereitstellung dieses interessanten Themas. Auch möchte ich mich bei Oberärztin Dr. med. D. Wilsmann-Theis für die hilfreiche Unterstützung und ihre wertvollen Ratschläge bedanken. Weiterhin danke ich den Assistenzärzten der Psoriasis-Spezialsprechstunde Julia Jordan und Ellen Herder für die Mithilfe bei der Rekrutierung der Studienpatienten sowie Andreas Wiechert für die Bereitstellung der histologischen Schnittbilder.*

*Ein besonderer Dank gilt meinem Mann Timo Schröder, der mit unzähliger konstruktiver Kritik, vor allem in technischen Belangen, sowie auch durch seine Motivation und Liebe einen wesentlichen Teil zur Entstehung dieser Arbeit beigetragen hat.*