

Late-onset Atopische Dermatitis und Hypogonadismus

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades

der Hohen Medizinischen Fakultät

der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität

Bonn

Dorothea Agnes Hardt

aus Krefeld

2023

Angefertigt mit der Genehmigung
der Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachter: Prof. Dr. med. Jean-Pierre Allam
2. Gutachter: PD Dr. med. Stefan Hauser

Tag der Mündlichen Prüfung: 22.11.2022

Aus der Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie
Direktor: Prof. Dr. med. Dr. ès sci. Prof. h. c. Thomas Bieber, MDRA

Für meine Eltern Anna-Maria und Chlodwig Hardt,
in tiefer Liebe und Dankbarkeit,
und
für meine Tante Dr. Bernhardine Schmitz-Stapper,
sowie
für meinen geliebten Ehemann, Tobias Schmidt-Hardt

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	7
1. Einleitung	8
1.1 Atopische Dermatitis	8
1.1.1 Definition und Epidemiologie	8
1.2 Kennzeichen der Atopischen Dermatitis	8
1.2.1 Natürlicher Verlauf der AD	11
1.2.2 Klinik und Diagnostik der AD	13
1.2.3 Therapie der AD.....	15
1.3 Bedeutung des Testosterons	17
1.3.1 Geschichte des Testosterons in seiner hormonellen Funktion	17
1.3.2 Produktion und Wirkweise des Hormons Testosteron	18
1.3.3 Regelkreis der Testosteron-Regulation im menschlichen Körper	20
1.3.4 Formen des Hypogonadismus.....	22
1.3.5 Testosteronsubstitutionstherapie.....	25
1.4 Testosteron und Autoimmunität	26
1.4.1 Immunologische Funktion des Testosterons	26
1.4.2 Hypogonadismus im Zusammenhang mit Autoimmunerkrankungen.....	28
1.4.3 Beispiele für Autoimmunerkrankungen mit Testosteron-Defizienz	29
1.4.4 Autoimmunprozesse und Hypogonadismus bei Psoriasis und AD	29
1.5 Fragestellungen und Zielsetzung der Studie	32
2. Material und Methoden.....	34
2.1 Studiendurchführung und Probandenkollektive	34
2.2 Scores und Fragebögen.....	35
2.3 Gruppierung in Verlaufsformen der AD.....	36
2.4 Vergleichskohorte.....	36
2.5 Statistik	37
3. Ergebnisse.....	38
3.1 Deskriptive Statistik der Kohorten im Vergleich	38
3.2 Charakteristika der AD-Kohorte	38
3.2.1 Verteilung der Testosteronserumspiegel im AD-Kollektiv	38
3.2.2 Prävalenz von Hypogonadismus und Altershypogonadismus	39

3.2.3	Korrelation von Testosteron mit Symptomen des Altershypogonadismus..	39
3.2.4	Verteilung der Verlaufsformen der AD im Studienkollektiv.....	45
3.2.5	Unterschiede in der Atopieneigung bei den Verlaufsformen	47
3.3	Auswertung der Testosteronserumspiegel	50
3.3.1	Vergleich der Testosteronspiegel: AD- vs. Kontrollkohorte.....	50
3.3.2	Vergleich der Testosteronspiegel bei Probanden unter 40 Jahren	53
3.3.3	Testosteronspiegel in Abhängigkeit von der Krankheitsaktivität	55
3.3.4	Testosteronspiegel in Abhängigkeit von der Krankheitsschwere (SCORAD)	57
3.3.5	Vergleich der Testosteronspiegel zwischen Late- und Early-onset-AD	64
3.3.6	Vergleich der Testosteronspiegel bei AD und Psoriasis	67
4.	Diskussion	69
5.	Zusammenfassung	79
6.	Anhang	81
7.	Abbildungsverzeichnis.....	84
8.	Tabellenverzeichnis.....	86
9.	Literaturverzeichnis	87
10.	Danksagung	99

Abkürzungsverzeichnis

AD	Atopische Dermatitis
AMS	Aging male symptoms
CI	Confidence interval
DHEA	Dehydroepiandrosteron
DHT	Dihydrotestosteron
EASI	Eczema area and severity index
EOAD	Early-onset atopic dermatitis
FSH	Follikelstimulierendes Hormon
fT	Free testosterone
GnRH	Gonadotropin-Releasing-Hormon
IFN- γ	Interferon γ
IgE	Immunglobulin E
IL	Interleukin
LH	Luteinisierendes Hormon
LOAD	Late-onset atopic dermatitis
LOH	Late-onset hypogonadism
OR	Odds ratio
PASI	Psoriasis area and severity index
RA	Rheumatoide Arthritis
SCORAD	Scoring atopic dermatitis
SD	Standard deviation
SHBG	Sexual hormone binding globuline
SLE	Systemischer lupus erythematoses
Th1/Th2-Zellen	T-Helfer-Zellen 1/2
TNF α	Tumornekrosefaktor- α
Treg	Regulatorische T-Zellen
tT	Total testosterone

1. Einleitung

1.1 Atopische Dermatitis

1.1.1 Definition und Epidemiologie

Bei der Atopischen Dermatitis (AD), auch bekannt als „Atopisches endogenes Ekzem“ oder Neurodermitis, handelt es sich um eine chronisch-entzündliche Hauterkrankung, die häufig allergisch bedingt ist, jedoch auch eine autoimmune Komponente aufweist, und einen komplexen genetischen Hintergrund hat. Die AD gehört zu den atopischen Erkrankungen, wobei Atopie eine genetische Tendenz beschreibt, allergische Erkrankungen wie allergische Rhinitis, allergisches Asthma und atopische Dermatitis/atopisches Ekzem zu entwickeln und mit verstärkter Immunantwort auf verbreitete Allergene, insbesondere Aero- und Nahrungsmittelallergene, einhergeht (American Academy of Allergy, Asthma & Immunology, 2021).

Die Bedeutung der Erkrankung wächst sowohl in medizinischer als auch wirtschaftlicher Hinsicht angesichts der in den letzten Dekaden in vielen Regionen der Welt, zuletzt insbesondere in den Schwellenländern, gestiegenen Prävalenz (Williams et al., 2008). 15 bis 30 % der Kinder und 2 bis 10 % der Erwachsenen leiden an AD (Williams and Flohr, 2006) mit ihren typischen Symptomen wie starkem Pruritus, Schlaflosigkeit und wiederholten schweren Infektionen der Haut sowie den damit einhergehenden Folgen bis hin zu häufigeren Berufskrankheiten im Vergleich zu nicht an AD erkrankten Personen (Dickel et al., 2003). Einige Studien deuten darauf hin, dass in der Kindheit und bis zur Pubertät das männliche Geschlecht häufiger von AD betroffen ist, während das weibliche Geschlecht von der Adoleszenz an und während der reproduktiven Phase dominiert (Stender et al., 1999). Es besteht eine genetische Prädisposition. So beträgt das Risiko für das Auftreten einer AD für Kinder, deren Eltern beide an einer AD leiden, 60 bis 80 % in den ersten 12 Lebensjahren (Braun-Falco et al., 2005).

1.2 Kennzeichen der Atopischen Dermatitis

Im Wesentlichen ist die Erkrankung durch folgende Elemente gekennzeichnet: Eine chronisch-wiederkehrende Entzündung der Haut in Form eines akuten und chronischen Ekzems, eine gestörte Barrierefunktion der Epidermis einhergehend mit Wasserverlust und

einer trockenen Haut und eine IgE-vermittelte Sensibilisierung gegen Allergene in Nahrungsmitteln und Umwelt (Leung und Bieber, 2003). Wie zahlreiche Forschungsarbeiten zeigten, spielen auch verschiedene Suszeptibilitäts-Gene eine Rolle bei der Krankheitsentstehung und Aufrechterhaltung. Zu diesen zählen beispielsweise verschiedene Zytokin-Gene, welche an der Regulation der IgE-Synthese beteiligt sind, und das Filaggrin-Gen. Es konnte gezeigt werden, dass Mutationen im Filaggrin-Gen, einem entscheidenden Protein zu Erhaltung der Hautbarrierefunktion, bei etwa 30 % der europäischen AD-Patienten vorkommen (Bieber, 2008). Interessanterweise stimmen die meisten Genloci, welche mit der Neurodermitis assoziiert werden, mit Genloci der Psoriasis überein, obwohl die beiden Erkrankungen selten gleichzeitig bei einem Individuum auftreten (Coimbra und Santos-Silva, 2015). Andererseits scheinen sich die zugrundeliegenden Gene bei allergischem Asthma und allergischer Rhinitis durchaus zu unterscheiden.

Eine grundsätzliche Einteilung der AD wird vorgenommen in eine häufigere extrinsische, IgE-vermittelte, und eine intrinsische, IgE-unabhängige Form, deren Anteil bei 16 bis 45 % liegt und bei der die Hautbarriere intakt ist (Novak und Bieber, 2003). Intrinsische AD ist, unabhängig vom Alter, häufiger beim weiblichen Geschlecht zu beobachten und zeigt häufiger einen milden Krankheitsverlauf. Zu bedenken ist, dass auch bei der sich im Verlauf bestätigenden extrinsischen Form nicht direkt zu Beginn eine Sensibilisierung besteht. Ein Anteil von mehr als 50 % der in den ersten beiden Lebensjahren erkrankenden Menschen zeigt zunächst keine IgE-Sensibilisierung (Illi et al., 2004).

Immunologisch liegt der AD v.a. ein Ungleichgewicht zwischen Th1- und Th2-Zellen der Haut zugrunde. Physiologischerweise kommt es in der frühen Kindheit zu einem Wechsel der Prädominanz von T-Helferzellen von Th2- zugunsten von Th1-Zellen, was auf einen häufigen Kontakt zu Parasiten und mikrobiellen Erregern zurückgeführt wird und letztendlich die Infektionsrate mit zunehmendem Alter der Kinder reduziert. Bei an AD Erkrankten allerdings bleibt dieser Wechsel aus. Th2-Zellen, welche die dominierenden Zellen in der akuten Phase der Erkrankung sind, sind dauerhaft in großer Zahl vorhanden, erhalten durch die Produktion von Interleukinen wie IL-4, IL-5, IL-13 und IL-31 die akute Entzündungsreaktion aufrecht und tragen zum charakteristischen Pruritus bei. Andererseits fehlen die für die chronische Phase der Erkrankung charakteristischen Th1-Zellen, welche neben IL-2 und TNF- α insbesondere IFN- γ produzieren und auf diese Weise die Th2-

Antwort hemmen und die Produktion von IgE unterdrücken (Grewe et al., 1998). So wird inzwischen davon ausgegangen, dass es sich nicht, wie lange vermutet, um eine reine Th2-Erkrankung handelt, sondern dass ein biphasischer Verlauf vorliegt, mit Umwandlung in eine Th1-dominierte Immunantwort nach 48 bis 72 Stunden und dass damit einhergehend mehrere Zytokinachsen beteiligt sind. Je nachdem, ob ein akutes oder chronisches Stadium bzw. eine intrinsische oder extrinsische Form der AD vorliegt, sind verschiedene Zytokine dominant vorhanden. Nach neueren Erkenntnissen kommt es auch zur Infiltration von Läsionen mit Th17-Zellen, deren Rolle – anders als bei Psoriasis – noch weitgehend unklar ist. Zudem sind Th22-Zellen für die epidermale Hyperproliferation und Akanthose von Bedeutung (Nomura et al., 2018).

Einen kausalen Erklärungsansatz für die weltweite Zunahme atopischer Erkrankungen liefert die Hygienehypothese. Diese besagt, dass im Zuge der Verbesserung der Lebensstandards und der hygienischen Verhältnisse und folglich reduzierter bakterieller und viraler Infektionen bzw. Kontakte der protektive Effekt der Th1-Immunantwort vermindert ist, während andererseits die Th2-Immunantwort stärker ins Gewicht fällt (Novak und Bieber, 2004).

Inzwischen wird der autoimmun Komponente bei der Charakterisierung der AD zunehmend mehr Bedeutung eingeräumt. Neben erhöhten Serumspiegeln für Gesamt- und spezifisches IgE wurden bei etwa einem Viertel der an AD erkrankten Erwachsenen IgE-Autoantikörper gegen epidermale Proteine wie z. B. intrazelluläre Proteine von Keratinozyten gefunden (Altrichter et al., 2008). Es gibt Hinweise darauf, dass sich IgE-Autoreaktivität bereits in den ersten Lebensjahren entwickelt (Mothes et al., 2005). Eine neuere Einteilung der Krankheitsphasen wurde von Bieber (2008) postuliert und gründet sich auf die Berücksichtigung dieser Autoimmunkomponente der AD. Hier wurde die geläufige, strikte Einteilung der AD in eine extrinsische, IgE-vermittelte, und eine intrinsische, nicht IgE-vermittelte Form der Erkrankung verlassen. Stattdessen wird davon ausgegangen, dass sich die AD, bedingt durch eine defizitäre Hautbarriere und unter dem Einfluss von Umweltfaktoren, zunächst mit einer nicht IgE-vermittelten, nicht atopischen Krankheitsphase manifestiert. Daran schließt sich nach IgE-vermittelter Sensibilisierung eine atopische Phase an, welche wiederum bedingt durch Kratzen mit Gewebeschädigung und Freisetzung intrazellulärer körpereigener Moleküle in einen IgE-vermittelten, sogenannten auto-

allergischen Zustand übergeht. Dieser Ansatz betont also die Ansiedlung der Erkrankung in einem Übergangsbereich zwischen allergischer und Autoimmunerkrankung.

1.2.1 Natürlicher Verlauf der AD

Der natürliche Verlauf der Erkrankung ist Gegenstand vieler Forschungsarbeiten und variiert deutlich zwischen den einzelnen Individuen, wobei persistierende von intermittierenden und late-onset-Verläufen unterschieden werden und ein erstmaliges Auftreten in prinzipiell jedem Lebensalter möglich ist. Eine grundlegende Klassifizierung in fünf Klassen nach dem Lebensalter des Auftretens nahm Wüthrich bereits 1989 vor (0 - 2 Jahre, 2 - 6 Jahre, 6 - 14 Jahre, 14 - 20 Jahre, > 20. Lebensjahr). Aufbauend auf dieser Klassifizierung spricht Bieber et al. (2017) von mindestens sechs verschiedenen Verlaufsformen bei einer Stratifizierung nach dem Erkrankungsbeginn und benennt diese als: (1) Very early onset (3. Lebensmonat bis vollendetes 2. Lebensjahr); auf diese Gruppe entfällt ein Anteil von mehr als 60 % der an AD Erkrankten (Dotterud et al., 1995). (2) Early onset (2. - 6. Lebensjahr). (3) Childhood onset (6. - 14. Lebensjahr). (4) Adolescent type of onset (14. - 18. Lebensjahr). (5) Adult onset (20. - 60. Lebensjahr); diese im Jahr 2000 von Bannister und Freeman erstmals erwähnte Gruppe wird auch als „late onset“ bezeichnet. Hier dominieren weibliche Patienten, häufig mit wenigen Sensibilisierungen und normalen Gesamt-IgE-Spiegeln. (6) Very late onset (> 60. Lebensjahr); bei dieser neu definierten Klasse handelt es sich um eine erst in den letzten Jahren zunehmend in Erscheinung tretende Gruppe von Patienten. Eine noch weitaus detailliertere, weiterentwickelte Klassifizierung, welche neben dem Erkrankungsalter retrospektiv den Verlauf bis zum Erwachsenenalter erfasst, stellten Garmhausen et al. (2013) vor. In einer Studie mit über 600 Patienten konnten insgesamt 31 Verlaufstypen der AD differenziert werden. Dabei konnte etwa ein Drittel der Patienten einem Typ zugeordnet werden, welcher in den ersten beiden Lebensjahren beginnt (hier als early-onset Typ bezeichnet) und bis ins Erwachsenenalter persistiert. Dieser Verlaufstyp ist damit der am häufigsten auftretende Typ. Beachtliche 18 % erkrankten jedoch als Erwachsene nach dem 20. Lebensjahr und gehören somit dem late-onset Typ, dem zweithäufigsten Typ, an. Wie die Studie zeigte, kommt es in einigen Fällen zu einer jahrelang anhaltenden Remission während der Jugend, Adoleszenz und im frühen Erwachsenenalter, dann jedoch zu plötzlichen Rezidiven. Es konnte

demonstriert werden, dass sich die einzelnen Verlaufstypen auch in klinischen und serologischen Merkmalen unterscheiden. So waren Atopie-Zeichen, erfasst mit dem Diepgen-Score (Erlanger Atopie-Score), und gleichzeitig bestehende weitere atopische Erkrankungen beim chronisch-persistierenden early-onset Typ signifikant häufiger als beim late-onset Typ. Ebenso wurden häufiger allergen-spezifisches IgE und die höchsten Spiegel von Gesamt-IgE gefunden. Andererseits wurde beim late-onset Typ eine signifikante Häufung von nicht IgE-vermittelter AD festgestellt, was die Ergebnisse von Novak und Bieber (2003) bestätigt. Die Schwere der Erkrankungen gemessen am SCORAD-Score (Scoring atopic dermatitis) unterschied sich aber nicht signifikant zwischen den einzelnen Verlaufstypen.

Die zugrunde liegenden Mechanismen, durch die die Erkrankung entweder persistiert, pausiert und/oder rezidiert oder gar ganz remittiert, sind bisher weitestgehend unbekannt und müssen weiter erforscht werden. Diverse als Trigger wirkende Umweltfaktoren spielen wahrscheinlich eine Rolle bei der Entstehung und Aufrechterhaltung der AD, darunter Nahrungsmittel- oder Aeroallergene, klimatische Faktoren, die Exposition gegenüber bestimmten Mikroorganismen, eine berufliche Belastung der Haut mit Chemikalien oder auch emotionale Faktoren und Stress (Morren et al., 1994). Der Einfluss von Stress auf die AD scheint neuroimmunologisch durch bestimmte Neuropeptide vermittelt zu werden, welche in den Nerven der Epidermis in unmittelbarer Nähe zu dendritischen Zellen gefunden werden (Novak und Bieber, 2004). Auch niedrige Vitamin-D3-Serumspiegel werden mit dem Auftreten einer AD oder ihrer Aggravation in Verbindung gebracht (Palmer, 2015). Nicht zuletzt werden auch Veränderungen bei der hormonalen Regulation mit veränderten Serumspiegeln von Hormonen mit dem Auftreten bzw. dem Verlauf der AD in einen Zusammenhang gestellt (Chen et al., 2008). Welche dieser Faktoren bei den einzelnen Verlaufsformen die größte Bedeutung haben, muss Gegenstand weiterer Forschung sein.

Das frühe Auftreten einer AD kann den Anfang einer „allergischen Karriere“ bedeuten. Häufig zeigt sich klinisch ein „atopic march“, d. h. in der Folge der Sensibilisierung auf Aeroallergene im Rahmen einer AD kommt es zum Auftreten eines allergischen Asthmas, wiederum gefolgt vom Neuauftreten einer allergischen Rhinitis (Spergel, 2010). Diese

Entwicklung versucht man durch eine konsequente Basistherapie sowie Meidung bestimmter sensibilisierender Nahrungsmittelbestandteile oder sonstiger Umweltallergene zu verhindern. Andererseits kommt es sehr häufig zu einer Remission. In 43 % der Fälle vollzieht sich diese sogar schon bis zum 3. Lebensjahr (Illi et al., 2004). Eine weitere Quelle nennt eine Remissionsrate von 65 % bis zum 11. Lebensjahr (Williams und Strachan, 1998).

1.2.2 Klinik und Diagnostik der AD

Die klinische Manifestation der AD ist sehr variabel und reicht von Minor-Formen mit lediglich sichtbaren Atopie-Stigmata wie z. B. Cheilitis oder starker Hauttrockenheit und geringem Juckreiz bis zu Maximalvarianten mit kompletter Erythrodermie und stärkstem Juckreiz (Bieber, 2012). Während in der frühen Kindheit (0 - 2 Jahre) meist Ekzeme des Gesichts und Capillitiums wie auch eine Betonung der Streckseiten dominieren, leiden ältere Kinder und Jugendliche häufiger an Beugenekezemen und Erwachsene oft an einer head-neck-shoulder-Variante, einem Handekzem oder einer Prurigoform. Bei älteren Menschen ist eine ekzematöse Erythrodermie häufig anzutreffen (Katsarou und Armenaka, 2011). Gerade bei erstmaligem Auftreten der Erkrankung im Erwachsenenalter, der sogenannten „adult-onset“ Form, ist die Diagnostik aufgrund des variierenden Erscheinungsbildes anspruchsvoll. Der gründliche Ausschluss von Differentialdiagnosen wie Kontaktdermatitis, seborrhoischem Ekzem, kutanem Lymphom oder Psoriasis ist hier von Bedeutung (Kanwar und Narang, 2013).

Für die klinische Diagnose werden neben der Eigen- und Familienanamnese und der Untersuchung der gesamten Haut die Diagnosekriterien nach Hanifin und Rajka verwendet (Hanifin und Rajka, 1980). Zur Objektivierung der Erkrankungszeichen, der Ausbreitung und des Schweregrades der AD kommt der SCORAD zur Anwendung. Dieser Score erlaubt die Einteilung in leichte, mittelschwere und schwere Formen von AD und wird zur Therapieentscheidung und -kontrolle herangezogen (Stalder et al., 1993). Der objektive SCORAD wird durch einen subjektiven Teil (Schlaflosigkeit und Juckreiz) ergänzt. Alternativ kann der EASI (Eczema area and severity index) verwendet werden, welcher in Anlehnung an den PASI (Psoriasis area and severity index) entwickelt wurde und ebenfalls die Krankheitsschwere objektiviert. Sensibilisierungen gegen zahlreiche Umweltallergene

wie Pollen, Tierhaare, Hausstaubmilbe, Nahrungsmittel oder Pilze kommen bei AD-Patienten häufig vor. Der Nachweis einer Sensibilisierung kann durch den Pricktest und Blutuntersuchungen auf spezifische IgE-Antikörper stattfinden. Da allerdings ein positives Ergebnis im Pricktest nicht klinisch relevant sein muss und nicht automatisch eine therapeutische Konsequenz oder Therapieempfehlung nach sich zieht, wird eine solche Allergietestung nicht standardmäßig durchgeführt. In Fällen mit einem Verdacht auf das zusätzliche Vorliegen einer allergischen Kontaktdermatitis, insbesondere bei langem, therapieresistentem Verlauf, kann eine Epikutantestung mit Kontaktallergenen erfolgen (Typ-IV-Reaktion nach Coombs und Gell). Als weitere, allerdings seltener eingesetzte, diagnostische Maßnahme steht der Atopie-Patch-Test zur Verfügung, welcher als Epikutantest eine Typ-I-Reaktion auf Aeroallergene nachweist und auf eine Aeroallergen-getriggerte AD hinweist (Werfel et al., 2015). Das Blutbild der Patienten kann mit einer Eosinophilie auf die Erkrankung hindeuten.

Die AD geht nicht selten mit weiteren Erkrankungen einher. An erster Stelle stehen hier Komorbiditäten aus dem atopischen Formenkreis, die allergische Rhinitis oder Konjunktivitis, allergisches Asthma bronchiale oder Nahrungsmittelallergien (Beasley et al., 1998; Eckert et al., 2017). Als dermatologische Komorbidität gilt u. a. die Ichthyosis vulgaris, bei der es infolge einer loss-of-function-Mutation des Filaggrin-Gens zu einer Hautbarrierestörung kommt. 25 bis 30 % der heterozygot Erkrankten leiden gleichzeitig an einer Neurodermitis (Smith et al., 2006). Sowohl bei AD-Patienten im Kindes- als auch im Erwachsenenalter gehören auch psychische/psychosomatische Erkrankungen wie Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörung (ADHS), Angststörungen und Depressionen zu den Komorbiditäten (Schmitt et al., 2009; Yaghmaie et al., 2013). Es liegen Hinweise darauf vor, dass auch eine Assoziation zwischen kardiovaskulären Erkrankungen und AD besteht (Ascott et al., 2019). Zugrunde liegen möglicherweise u. a. eine Dysfunktion von Thrombozyten und Fibrinolyse wie auch die systemische Entzündungsreaktion. Nicht zuletzt erkranken AD-Patienten ebenfalls häufiger an Autoimmunerkrankungen wie z. B. Systemischem lupus erythematoses, Rheumatoider Arthritis, Zöliakie und chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen. Hier wurden bereits in verschiedenen Publikationen positive Assoziationen gezeigt (Andersen et al., 2017). Komplizierend treten zur AD oft Sekundärinfektionen der Haut mit Bakterien (v.a. mit *Staphylococcus aureus*, Impetigo contagiosa), Infektionen mit Viren (Herpes-simplex-Virus, Eczema herpeticum; Molluscum-

contagiosum-Virus, Molluscum contagiosum) oder Pilzen (Trichophyton rubrum, Tinea; Malassezia) hinzu. Diese können insbesondere bei Kindern ausgeprägte Befunde hervorrufen und in einigen Fällen sogar zu Septikämien mit Todesfolge führen (Ingrand et al., 1985).

1.2.3 Therapie der AD

Bei der Therapie der AD stehen externe und systemische medikamentöse Therapien und nicht-medikamentöse Therapien zur Verfügung. Man verfährt nach dem Prinzip einer Stufentherapie mit vier möglichen Stufen, die je nach Schwere und Chronizität der Erkrankung Anwendung finden. Grundlage jeglicher Therapie ist eine suffiziente topische Basistherapie mit Emollientien (Stufe 1) zur Erhaltung bzw. Verbesserung der Hautbarriere und damit zur Vermeidung der Wirkung von Triggerfaktoren und von Sensibilisierungen. Auf Stufe 2 und 3 werden niedrig bzw. höher potente topische Glukokortikosteroide oder topische Calcineurininhibitoren eingesetzt. Auf Stufe 4 wird bei schwerem persistierendem Ekzem zusätzlich zu immunmodulatorischen systemischen Therapeutika gegriffen. Hierzu zählen systemische Glukokortikosteroide in Kurzzeittherapie, Ciclosporin A, Methotrexat (off-label), Azathioprin (off-label), Mycophenolat-Mofetil (off-label) und Biologika (Werfel et al., 2015). Dabei war Ciclosporin A neben systemischen Glukokortikosteroiden lange Zeit der einzige zugelassene Wirkstoff bei schweren Formen der AD. Während dieses Immunsuppressivum ein eher schlechtes Nutzen-Risiko-Verhältnis aufweist und nur zur Kurzzeit- und Intervalltherapie empfohlen wird (Werfel et al., 2020), eignet sich der im Dezember 2017 zugelassene monoklonale Antikörper Dupilumab bei geringerem Nebenwirkungsprofil auch zur Langzeittherapie einer mittelschweren bis schweren AD. Seit 2018 wird dieses gegen IL-4 und IL-13, und damit entscheidende Zytokine in der akuten Krankheitsphase, gerichtete Biologikum erfolgreich bei Patienten ab 12 Jahren als first-line-Therapie eingesetzt. Weitere Biologika gegen Zielstrukturen wie IL-31, den IL-31-Rezeptor, den Histamin-4-Rezeptor und Januskinasen werden derzeit getestet und könnten zukünftig als zusätzliche zielgerichtete Therapien (targeted therapies) zur Verfügung stehen (Werfel et al., 2018).

Trotz dieser guten Fortschritte bei der Entwicklung neuer Therapiemöglichkeiten fehlt es angesichts der Heterogenität der AD allerdings bislang an individualisierten Therapiean-

sätzen, welche die Pathophysiologie des einzelnen Individuums berücksichtigten. Untergruppen von Patienten, die von einem solchen Therapieansatz profitieren würden, wären beispielsweise Gruppen mit genetisch-determinierten Hautbarrieredefekten, Autoimmunreaktionen oder Defekten der angeborenen oder erworbenen Immunität (Novak und Simon, 2011). Patienten mit einer Mutation des Filaggrin-Gens würden z. B. von einer konsequenten Anwendung antiinflammatorischer externer Therapeutika besonders profitieren, indem der bekannten reduzierten Filaggrin-Produktion in entzündeter läsionaler Haut entgegengewirkt würde (Irvine et al., 2011). Da Dupilumab IL-4 und IL-13, welche die Filaggrin-Expression herunterregulieren, antagonisiert, wäre gerade bei Patienten mit heterozygoter Filaggrin-Mutation ein Dupilumab-Einsatz angezeigt. Der Bildung autoreaktiver IgE-Antikörper, die vor allem bei Patienten mit schweren Verläufen festgestellt wurde und im Verdacht steht, die Erkrankung zu chronifizieren, könnte durch eine konsequente immunsuppressive Therapie begegnet werden (Novak und Simon, 2011). Hier erwies sich Ciclosporin A als effizient in der Reduktion der IgE-Autoreaktivität (Altrichter et al., 2008).

Insgesamt wäre daher perspektivisch eine Identifizierung des jeweils zugrunde liegenden Pathomechanismus vor Therapiebeginn sinnvoll. Ein spezifisch angepasster Therapieansatz könnte den Weg zu einer Glukokortikosteroid-, Antipruriginosa- und andere Substanzen sparenden, effektiveren Therapie weisen. Auch Sensibilisierungen und atopische Komorbiditäten im Verlauf sowie komplizierende Infektionen könnten auf diese Weise möglicherweise verhindert werden.

Voraussetzung für einen individualisierten Therapieansatz und Strategien zur Beeinflussung des Krankheitsprozesses („disease-modifying strategies“) sind verlässliche Biomarker. Hierunter versteht man „ein Charakteristikum einer Erkrankung, das objektiv gemessen und bewertet werden kann als Indikator normaler biologischer Prozesse, pathologischer Prozesse oder pharmakologischer Reaktionen auf eine therapeutische Intervention“ (Biomarkers Definitions Working Group, 2001). Biomarker können vielfach Verwendung finden: Im Screening auf Erkrankungen, in der Diagnostik, bei der Einstufung des Schweregrades und auch zu prognostischen Zwecken. Sie sollen leicht zu bestimmen und gut reproduzierbar sein. Bisher wurden erst wenige Biomarker identifiziert, die sich für die AD

eignen. IgE beispielsweise kann als Marker für das Vorliegen einer intrinsischen vs. extrinsischen Form von AD herangezogen werden. IL-6 zeigte eine gute Korrelation mit dem SCORAD und könnte so den Schweregrad der Erkrankung anzeigen. Schließlich könnte ein Screening auf Filaggrin-Mutationen schwere early-onset-Verläufe in der Kindheit mit erhöhtem IgE früh vorhersagen (Bieber et al., 2012). Als leicht zu bestimmender und gut reproduzierbarer Marker für allergische bzw. Autoimmunerkrankungen könnten möglicherweise auch Steroidhormone fungieren. Es ist bekannt, dass Testosteron immunsuppressiv, weibliche Sexualhormone dagegen proinflammatorisch wirken (Osman, 2003). Veränderte Hormonserumspiegel könnten somit beispielsweise schwere Verläufe, eine Aggravation oder ein Wiederauftreten der Erkrankung vorhersagen. Zusätzlich böte sich mit modifizierten, nicht virilisierenden / nicht feminisierenden Sexualhormonen auch eine weitere Therapieoption.

1.3 Bedeutung des Testosterons

1.3.1 Geschichte des Testosterons in seiner hormonellen Funktion

Testosteron hat sowohl eine hormonelle als auch eine immunologische Funktion (Bain, 2007). Während die Bedeutung für das Immunsystem als körpereigene immunsuppressive Substanz erst seit kürzerer Zeit bekannt ist und untersucht wird, wusste man schon in der Antike von der hormonellen Wirkung der Testes und des in ihnen produzierten Testosterons. Schon früh wurde Testosteron in der arabischen/chinesischen Medizin in Form von Hoden oder Extrakten hieraus zur Therapie der durch Kastration bekannten Symptome eingenommen. In der Mitte des 19. Jahrhunderts entdeckte Arnold Adolph Berthold die endokrine Wirkung des Testosterons über das Blut an den Zielorganen und somit durch seine Forschung mit transplantierten Hoden die Existenz eines endokrinen Systems überhaupt. In den 1930er Jahren wurde Testosteron zum ersten Mal isoliert und im selben Jahr auch synthetisiert. Bald darauf begann der gezielte Einsatz des isolierten Moleküls, lange Zeit als Testosteron-Enanthat, das in den 1970er Jahren von Testosteronundekanoat abgelöst wurde. In den 1990er Jahren kamen transdermale Applikationsformen hinzu (Nieschlag und Nieschlag, 2014). Etwa zeitgleich mit dem Beginn der Testosterontherapie erschienen Publikationen von Klinefelter und Kallman, welche bedeutende Syndrome des primären und tertiären Hypogonadismus erstmalig beschrieben, das Klinefelter- (Klinefelter et al., 1942) und das Kallmann-Syndrom (Kallmann et al., 1944).

Auch der Altershypogonadismus wurde in dieser Zeit erstmalig diskutiert (Werner, 1946). So wurden die beim alternden Mann auftretenden Symptome, die mit fallenden Testosteronspiegeln einhergingen, zunächst als „männliches Klimakterium“ aufgefasst. Heute wird die Existenz dieses Pendant zum weiblichen Klimakterium – auch als „Andropause“ oder „männliche Menopause“ bezeichnet – in Frage gestellt, da sich zum einen die hormonelle Umstellung über einen längeren Zeitraum vollzieht und die Leydig-Zellfunktion nicht plötzlich abnimmt. Zum anderen leiden auch nur etwa 20 % der Männer unter vergleichbaren Symptomen wie denen des Klimakteriums (Niebauer, 2007). Nichtsdestotrotz gewinnen die Diagnostik eines Hypogonadismus und seine Therapie heute immer mehr an Bedeutung, denn 2,1 bis 5,7 % der Männer im Alter von 40 bis 79 Jahren sind von einem biochemischen Hypogonadismus und gleichzeitig Symptomen eines Hypogonadismus betroffen (Dohle et al., 2018).

1.3.2 Produktion und Wirkweise des Hormons Testosteron

Das Steroidhormon Testosteron wird in den Nebennieren, den Hoden und in geringerer Menge in den Ovarien aus Cholesterin über Pregnenolon und Progesteron als Zwischenstufen gebildet. Im äußeren Genitale und der Prostata kann durch 5α -Reduktase eine Umwandlung in das potentere Dihydrotestosteron (DHT) erfolgen, in den Ovarien entsteht durch Aromatase aus Testosteron 17β -Estradiol. Neben Testosteron und DHT sind auch Dehydroepiandrosteron (DHEA) und Androstendion weitere wichtige Androgene (Abb. 1). Allerdings besitzen diese nur 5 % (DHEA) bzw. 10 % (Androstendion) der Potenz des Testosterons (Marchetti und Bart, 2013). Die höchste Konzentration aller Androgene im Serum erwachsener Männer erreicht Testosteron, welches z. B. zehnfach konzentrierter als DHT ist. Die Wirkung der Androgene am Zielorgan wird durch den zytoplasmatischen Androgenrezeptor (AR) vermittelt. Nach Bindung des Liganden an den Rezeptor wirkt der Rezeptor-Liganden-Komplex als Transkriptionsfaktor im Zellkern (Gubbels Bupp und Jorgensen, 2018).

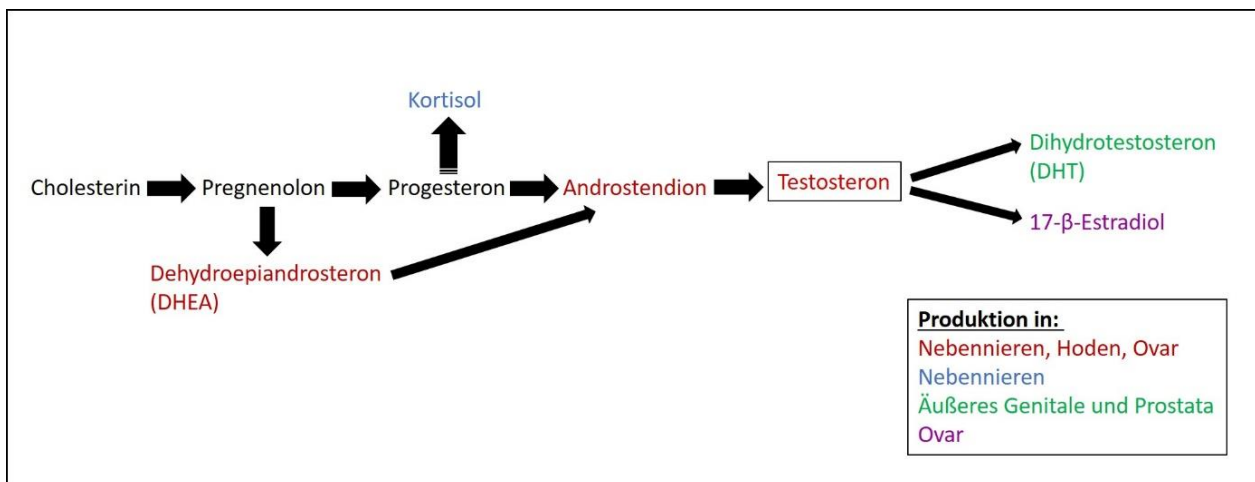


Abb. 1: Vereinfachte Darstellung der Synthese von Testosteron und weiterer Androgene. Zur Synthese von Testosteron dient Cholesterin als Ausgangssubstanz. Aus diesem entsteht über die Zwischenstufen Pregnenolon, Progesteron und Androstendion in den Nebennieren, den Hoden und im Ovar Testosteron. Im äußeren Genitale und der Prostata kann Testosteron wiederum in das hochpotente Derivat DHT umgewandelt werden. Eine Synthese von Testosteron aus dem Intermediat DHEA ist ebenso möglich.

Testosteron sorgt dafür, dass sich während der Embryonalentwicklung das eigentlich bipotent angelegte innere und äußere Genitale zu einem männlichen Genitale ausdifferenziert. Die Testes entwickeln sich ab der 6. Schwangerschaftswoche aus der Gonadenanlage durch die Expression von SRY (sex determining region Y). Anders als beim weiblichen Geschlecht vollzieht sich eine natürliche Differenzierung zum männlichen Phänotyp nur unter dem Einfluss von Hormonen. Neben dem in den Leydig-Zellen produzierten Testosteron spielt auch das Anti-Müller-Hormon (AMH) aus Sertoli-Zellen des Hodens eine wichtige Rolle bei der weiteren Differenzierung der Gonaden. Diverse bekannte Störungen der Androgenbildung oder -wirkung führen zu einer Störung der Geschlechtsentwicklung (disorder of sex development, DSD), bei der genotypisches, gonadales und phänotypisches Geschlecht nicht übereinstimmen (Holterhus, 2008).

Neben seiner Funktion bei der Ausbildung des inneren und äußeren Genitale intrauterin und in der Pubertät hat Testosteron vielfältige weitere hormonelle Wirkungen auf diverse Zielorgane, welche von Bain (2007) in einem Übersichtsartikel eingehend beschrieben werden. So wirkt es an den Knochen und führt über DHT und Osteoblastenaktivität zu einem verstärkten Knochenaufbau, während über das aus Testosteron hervorgehende

Estradiol Osteoblasten zum Knochenabbau angeregt werden. Insgesamt führt ein Testosterondefizit zu einem erhöhten Risiko für Osteoporose und Frakturen. Durch seine Wirkung an der Muskulatur kommt es zu einem Aufbau von Muskelmasse und Muskelkraft, während der Anteil von Fettmasse beschränkt wird. Außerdem übt Testosteron einen Einfluss auf das blutbildende System aus, indem es die Hämatopoese stimuliert und den Hämatokrit erhöht. Im Gehirn bewirkt Testosteron an Rezeptoren in verschiedenen Bereichen eine Steigerung kognitiver Funktionen wie Gedächtnis und strategische Planung. Die Stimmung scheint ebenfalls von Testosteron beeinflusst zu sein. Hier wurden in einigen Studien Zusammenhänge zwischen der Erkrankung an Depressionen und Hypogonadismus bzw. eine Besserung der Symptome einer Depression unter Testosteronsubstitutionstherapie beobachtet (u. a. McIntyre et al., 2006; Pope et al., 2003). Nicht zuletzt wird die sexuelle Funktion und Fertilität bei Männern maßgeblich durch dieses Hormon bestimmt. Insbesondere die Libido, aber auch die erektile Funktion, ist abhängig von einem ausreichenden Testosteronserumspiegel.

Gerade im höheren Lebensalter, beim sogenannten Altershypogonadismus, und dann, wenn der Schwerpunkt nicht auf den sexuellen Symptomen liegt, können Symptome des Hypogonadismus sehr unspezifisch sein und den normalen Alterungssymptomen bei Männern ohne Testosteronmangel entsprechen, etwa bei verringerter Muskelkraft, geringerer Knochenmineraldichte oder Erschöpfung) (Dohle et al., 2018).

1.3.3 Regelkreis der Testosteron-Regulation im menschlichen Körper

Die Produktion von Testosteron unterliegt einer komplexen Regulation durch die übergeordneten Zentren Hypophyse und Hypothalamus. Soll der Testosteronserumspiegel ansteigen, wird zunächst GnRH pulsatil aus dem Hypothalamus ausgeschüttet. Dies erfolgt alle 60 bis 120 Minuten. GnRH bewirkt an der Adeno-Hypophyse die ebenfalls pulsatile Freisetzung von LH und FSH. LH wiederum wirkt stimulierend auf die Produktion von Testosteron in den Leydig-Zellen des Hodens, während FSH die Samenreifung bewirkt und die Produktion von Inhibin in den Sertoli-Zellen anregt. Sowohl Testosteron als auch Inhibin wirken in einem negativen Rückkopplungsmechanismus hemmend auf die Ausschüttung des jeweiligen Hormons durch die Hypophyse. Testosteron wirkt darüber hinaus ebenso hemmend auf die GnRH-Sekretion des Hypothalamus. Die pulsatile Ausschüttung der übergeordneten Hormone bewirkt, dass die Testosteronserumspiegel im

Tagesverlauf schwanken. Durch die einheitliche morgendliche Bestimmung im Zeitfenster von 8 bis 10 Uhr, in dem Testosteronserumspiegel ihre Höchstwerte erreichen, kann eine Vergleichbarkeit der Messwerte gewährleistet werden (Bremner et al., 1983).

Nach der Sekretion von Testosteron ins Blut wird das Hormon zu 98 % an Transportproteine, *sexual hormone binding globuline* (SHBG) und Albumin, gebunden und gelangt in dieser Form an die Zielorgane. Dies bedeutet jedoch, dass nur etwa 2 % des vorhandenen Testosterons frei verfügbar sind. Da Testosteron niedrigaffin an Albumin bindet, wird die Summe aus freiem Testosteron und an Albumin gebundenem Testosteron (40 bis 50 %) als „bioverfügbares Testosteron“ bezeichnet. Der größere Teil des Gesamttestosterons (ca. 50 bis 60 %) bindet hochaffin an SHBG und kann in dieser Form keine Wirkung an den Zielorganen entfalten (Kaufman und Vermeulen, 2005).

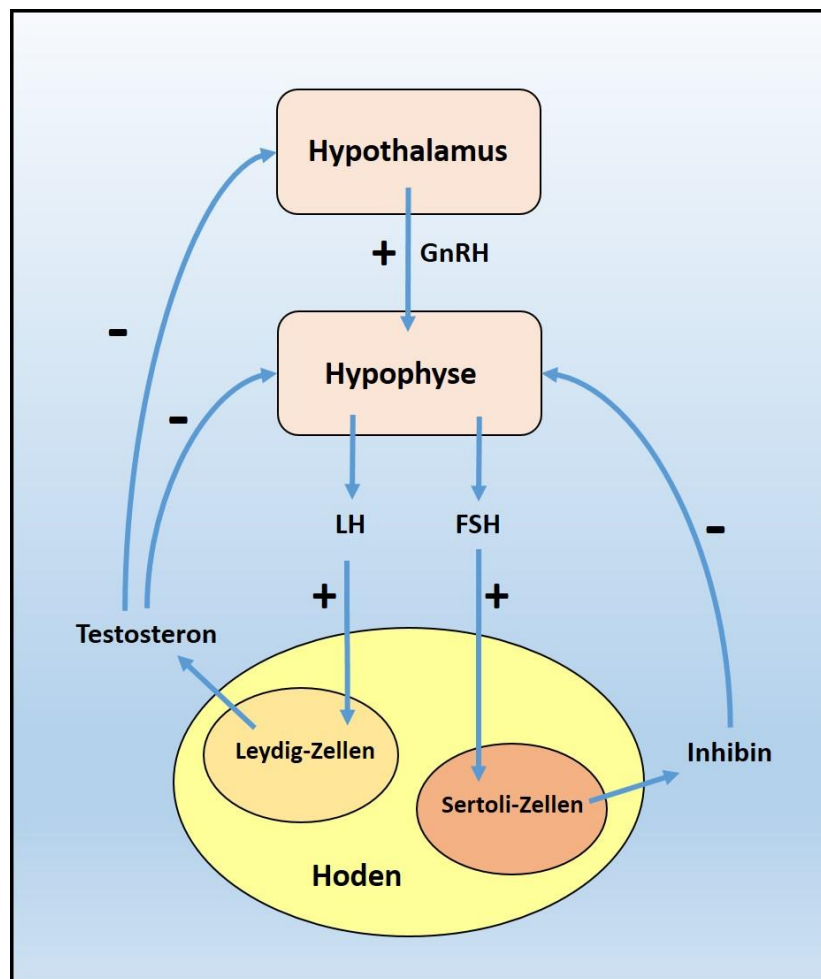


Abb. 2: Die hypothalamisch-hypophysär-gonadale Achse. Regelkreis der Testosteron-Regulation mit Feedback-Mechanismus. Dargestellt ist der Hoden mit den an der Testosteronproduktion beteiligten Zelltypen Leydig- und Sertoli-Zellen sowie die übergeordneten Regulationszentren Hypophyse und Hypothalamus. Die pulsatile Ausschüttung von Gonadotropin-Releasing-Hormon (GnRH) durch den Hypothalamus und in der Folge luteinisierendem Hormon (LH) durch die Hypophyse führen zur Produktion von Testosteron in den Leydig-Zellen. Dieses hemmt aber seinerseits in einem Feedbackmechanismus die Produktion und Freisetzung von GnRH und LH. Das in der Hypophyse ebenfalls produzierte FSH (Follikelstimulierendes Hormon) bewirkt die Freisetzung von Inhibin aus den Sertoli-Zellen, welches ebenfalls die Testosteronproduktion auf der Ebene der Hypophyse hemmt.

1.3.4 Formen des Hypogonadismus

Männlicher Hypogonadismus wird definiert als „ein durch Androgenmangel verursachtes klinisches Syndrom, welches verschiedene Organfunktionen und die Lebensqualität negativ beeinflussen kann“ (Dohle et al., 2013). Charakteristisch ist neben der fehlenden

Fähigkeit der Testes physiologische Konzentrationen von Testosteron und/oder eine normale Spermatozoenzahl zu generieren eine Störung einer oder mehrerer Ebenen der Hypothalamus-Hypophysen-Gonaden-Achse (Bhasin et al., 2018). Biochemischer Hypogonadismus ist insgesamt ein häufiges Phänomen in der Bevölkerung. So sinkt nach dem 40. Lebensjahr die Testosteronproduktion um 1 bis 2 % pro Jahr (Huhtaniemi, 2014). Dabei nimmt der Serumspiegel des freien Testosterons deutlich stärker ab als derjenige des Gesamttestosterons, wie Wu et al. (2008) herausfanden. Innerhalb des Zeitraums vom 40. bis 79. Lebensjahr beschrieben sie eine Reduktion von Gesamttestosteron um 0,4 % pro Jahr, hingegen von freiem Testosteron um sogar 1,3 % pro Jahr.

Innerhalb des Hypogonadismus wird eine Unterteilung in primären, sekundären, tertiären, Late-onset-Hypogonadismus und Hypogonadismus aufgrund von Androgeninsensitivität/-resistenz vorgenommen. Die Zuordnung zu einer dieser Formen spielt vor allem hinsichtlich der in Frage kommenden Therapiemöglichkeiten eine Rolle. Beim primären Hypogonadismus liegt eine Störung auf der Gonaden-Ebene mit primärem testikulärem Versagen vor. In der Folge finden sich erniedrigte Testosteronspiegel, erhöhte Gonadotropine, insgesamt bezeichnet als hypergonadotropher Hypogonadismus, sowie eine gestörte Spermatogenese. Häufigere Erkrankungen in der Bevölkerung, denen ein solcher primärer Hypogonadismus zugrunde liegt, sind das Klinefelter-Syndrom (1:500 Männer) und Hodentumoren, vor allem bei Männern im reproduktiven Alter (12:100.000 Männer) (Dohle et al., 2013). Damit ist das Klinefelter-Syndrom die häufigste Ursache für einen Hypogonadismus (Nieschlag, 2013). Als weitere häufige Ursache gilt eine sekundäre testikuläre Dysfunktion aufgrund von systemischen Erkrankungen (u. a. Nieren- und Leberinsuffizienz, Diabetes mellitus Typ 2, metabolisches Syndrom), Medikamenteneinnahme, Drogenabusus oder Toxinen (Dohle et al., 2013). Zu den Substanzen, die den Testosteronspiegel beeinflussen können, zählen u. a. Kortikosteroide, Opiate, Alkohol und Nikotin (Duca et al., 2019; Meißner, 2019).

Einem sekundären oder tertiären Hypogonadismus liegt eine Störung der Hypophyse (sekundär) bzw. des Hypothalamus (tertiär) auf zentraler Ebene zugrunde. Die Folge ist ein sogenannter hypogonadotropher Hypogonadismus, bei dem entweder eine unzureichende GnRH-Sekretion vorliegt oder die physiologische LH- und FSH-Sekretion ge-

stört ist. Zugehörige häufigere Krankheitsbilder sind im Falle des sekundären Hypogonadismus die Hyperprolaktinämie bei Hypophysenadenomen oder Hypophyseninsuffizienz aufgrund von Infarkten, Traumata oder Infektionen, im Falle des tertiären Hypogonadismus der isolierte hypogonadotrophe Hypogonadismus oder das Kallmann-Syndrom (1:10.000) (Dohle et al., 2020; Köhn, 2004).

Late-onset-Hypogonadismus (LOH) – auch als Altershypogonadismus bezeichnet – wird definiert als Hypogonadismus bei einer Person, die eine normale Pubertätsentwicklung durchlaufen und somit normale männliche sekundäre Geschlechtsmerkmale entwickelt hat (Dohle et al., 2013). Er gilt weiterhin als „klinisches und biochemisches Syndrom, das mit fortschreitendem Alter einhergeht und durch Symptome und Testosteronmangel (Werte unter der Untergrenze für gesunde junge Männer) gekennzeichnet ist“. Das Krankheitsbild „kann mit einer signifikanten Verschlechterung der Lebensqualität verbunden sein und die Funktion zahlreicher Organsysteme negativ beeinflussen“ (Nieschlag et al., 2010). Diese Form des Hypogonadismus vereint Störungen sowohl auf der Gonaden- als auch auf der Hypothalamus-Hypophysen-Ebene. Neben erniedrigten Testosteronspiegeln finden sich hier abhängig von der dominierenden Ebene der Störung variable Gonadotropinspiegel. Aufgrund der gut belegten Reduktion der Testosteronproduktion um 1 bis 2 % jährlich nach dem 40. Lebensjahr ergibt sich insgesamt eine sehr hohe Prävalenz des LOH in der männlichen Bevölkerung über 40 Jahren, wenn allein das Testosteron als biochemischer Parameter zur Diagnose herangezogen wird. So trifft gemäß der European Male Aging Study (EMAS) die Diagnose Hypogonadismus auf 23,3 % der Männer im Alter von 40 bis 79 Jahren zu (Tajar et al., 2012). Daher wird die Diagnose eines LOH inzwischen erst dann gestellt, wenn sowohl definierte biochemische als auch klinische Parameter verändert sind. Nach Wu et al. (2010) gelten derzeit ein Gesamttestosteron von unter 11 nmol/l (3,2 ng/ml) und ein freies Testosteron von unter 220 pmol/l (64 pg/ml) sowie zusätzlich das Vorliegen von mindestens drei sexuellen Symptomen, erektile Dysfunktion, seltene morgendliche Erektionen und seltene Gedanken an Sex, als Voraussetzungen für die Diagnose eines Altershypogonadismus.

Als fünfte Unterform des Hypogonadismus ist darüber hinaus die Androgenresistenz/-insensitivität an den Zielorganen von Androgenen zu erwähnen. Charakteristisch ist hier ein

Defekt von Androgenrezeptoren oder eine geringere Stimulation dieser Rezeptoren in unterschiedlicher Ausprägung mit der Folge einer testikulären Feminisierung. Beim 5 α -Reduktase-Mangel beispielsweise wird bei regelrechter Testosteronbiosynthese weniger Testosteron in das potentere DHT umgewandelt. Die zugehörigen Störungen treten allerdings seltener auf als andere Formen des Hypogonadismus (Dohle et al., 2020; Hiort et al., 1999).

Eine Differenzierung zwischen Störungen auf der gonadalen Ebene, hypophysär-hypothalamischen Ebene und gemischten Formen erfolgt über die Bestimmung insbesondere der LH-Serumspiegel. Diese sollten wie die Testosteronserumspiegel zweimal bestimmt werden (Dohle et al., 2013).

1.3.5 Testosteronsubstitutionstherapie

Derzeit wird eine Testosteronsubstitution bei hypogonadalen Männern in jedem Fall empfohlen bei Krankheitsbildern des primären oder sekundären Hypogonadismus wie z. B. testikulärer Dysgenese, verzögerter Pubertätsentwicklung (idiopathisch oder Kallmann-Syndrom), Klinefelter-Syndrom oder Hypopituitarismus (Dohle et al., 2020). Auch bei Symptomen einer sexuellen Dysfunktion mit reduzierter Libido und Erektion, niedriger Knochenmineraldichte, Muskelmasse und -kraft sowie vor allem bei Vorliegen mehrerer, dauerhafter Symptome eines niedrigen Testosteronspiegels besteht die Indikation für eine Substitutionsbehandlung. Dagegen ist der Einsatz bei Männern im höheren Lebensalter durchaus strittig angesichts der natürlicherweise abnehmenden Testosteronspiegel ab einem Alter von 40 Jahren. Wird ein Altershypogonadismus biochemisch und anhand von Symptomen nachgewiesen, ist ein Therapieversuch möglich, wenn keine Kontraindikationen bestehen. Zu diesen Kontraindikationen zählen beispielsweise ein Prostatakarzinom, ein männliches Mammakarzinom, eine schwere Schlafapnoe oder ein Hämatokrit von mehr als 50 %, insbesondere bei kardial vorerkrankten Männern (Dohle et al., 2020). Es gilt die möglichen Vorteile und Risiken abzuwägen – soweit diese bisher bekannt sind. Vor allem Männer mit pathologischer Glukosetoleranz oder verändertem Lipidprofil sowie erhöhtem Taillenumfang und BMI im Sinne eines metabolischen Syndroms profitierten deutlich von einer zwölfmonatigen Therapie mit Testosteronundekanoat, wie Saad et al. (2007) zeigten. Gegenstand der Diskussion ist weiterhin, ob Testosteron kardiale Nebenwirkungen verursacht oder sogar – ganz im Gegenteil – kardioprotektiv wirkt (Bain, 2007).

Angesichts des inzwischen weit verbreiteten, jedoch immernoch vor allem experimentellen Einsatzes von Testosteron als Therapeutikum ist weitere evidenzbasierte Forschung zu möglichen unmittelbaren und Langzeitriskien dringend notwendig (Huhtaniemi, 2014).

1.4 Testosteron und Autoimmunität

1.4.1 Immunologische Funktion des Testosterons

Der Einfluss von Geschlechtshormonen auf die Funktion des Immunsystems und die Entwicklung von Autoimmunität waren bereits Gegenstand vieler Forschungsarbeiten. Allerdings lag der Schwerpunkt häufig auf der Wirkung weiblicher Sexualhormone auf das Immunsystem, welche inzwischen besser verstanden ist als die Wirkung von Androgenen und Testosteron (Trigunaite et al., 2015). Es hat sich gezeigt, dass Östrogene Immunprozesse verstärken und Entzündungsprozesse befeuern. Dagegen scheint Testosteron eine immunsuppressive und antientzündliche Wirkung zu haben, die Toleranz gegenüber Autoantigenen zu stärken und somit vor Autoimmunerkrankungen zu schützen. Hier bietet sich einerseits ein Erklärungsansatz für das deutlich häufigere Vorkommen von Krebserkrankungen beim männlichen als beim weiblichen Geschlecht (Cook et al., 2009), denn ein durch Immunsuppression prädominiertes tolerogenes Immunsystem bedeutet auch Nachteile bei der Bekämpfung von Zellen mit malignem Potential. Andererseits sind Frauen häufiger von Autoimmunerkrankungen betroffen als Männer, zeigen einen besseren Impferfolg und eine effizientere Reaktion auf Infektionen (Trigunaite et al., 2015). Der Anteil von Frauen bei Autoimmunerkrankungen wird auf knapp 80 % beziffert (Fairweather und Rose, 2004). Im Falle des Systemischen Lupus Erythematoses (SLE) beispielsweise sind Frauen neunmal häufiger betroffen als Männer (Kotzin, 1996). Des Weiteren haben Männer mit Klinefelter-Syndrom und Testosteronmangel ein erhöhtes Risiko an SLE zu erkranken (Seminog et al., 2015). Auch hier liegt der oben beschriebene Zusammenhang mit Sexualhormonen nahe.

Allgemein wird angenommen, dass sowohl Komponenten der angeborenen als auch der erworbenen Immunabwehr durch Androgene beeinflusst werden. Einen Überblick über die verschiedenen bisher bekannten Angriffspunkte der Immunmodulation durch Testosteron lieferte Trigunaite et al. (2015). Innerhalb des angeborenen Immunsystems wurde beispielsweise ein neutrophilen-/monozytenähnlicher Zelltyp, genannt MDSCs (myeloid derived suppressor cells) identifiziert, dessen immunsuppressiver Effekt insbesondere in

der Immunantwort gegen Tumorzellen von Bedeutung ist. Diese Zellen werden durch Testosteron reduziert und konnten im Mausmodell gegen die Entwicklung einer Lupus-ähnlichen Erkrankung schützen. Darüber hinaus scheinen konventionelle dendritische Zellen (cDC) in ihrer Aktivierung und Ausschüttung von Zytokinen durch Testosteron gehemmt zu werden. Androgene sorgen beispielsweise für eine Hemmung der Synthese von IL-1 und IL-6, welche als bedeutende proinflammatorische Zytokine gelten (Cutolo et al., 1995; Keller et al., 1996). Sie stimulieren die Aromatase-Aktivität und sorgen damit für einen gesteigerten Anteil von Östrogenen gegenüber Androgenen, was anhand der Zusammensetzung der Synovialflüssigkeit bei Rheumatoider Arthritis (RA) demonstriert werden konnte (Capellino et al., 2014; Li et al., 1993). Hinsichtlich der erworbenen Immunabwehr konnte gezeigt werden, dass Testosteron die B-Zell-Lymphopoese zu hemmen scheint und die Ausbreitung potentiell autoreaktiver B-Zellen in der Peripherie beschränkt (Trigunaitte et al., 2015). Auch kann Testosteron möglicherweise direkt die Produktion des antiinflammatorischen Zytokins IL-10 durch Th2-Zellen induzieren (Liva und Voskuhl, 2001).

Die Rolle von Sexualhormonen bei atopischen Erkrankungen wurde bei Chen et al. (2008) eingehend betrachtet. Seit langem ist bekannt, dass die Prävalenz von atopischen Erkrankungen je nach Geschlecht und Lebensalter deutlich variiert, so dass auch hier wahrscheinlich Sexualhormone den Krankheitsverlauf beeinflussen. Am konsistentesten zeigte sich der Zusammenhang zwischen Geschlecht und atopischer Erkrankung beim allergischen Asthma. Hier zeigte sich vor der Adoleszenz eine höhere Prävalenz der Erkrankung beim männlichen Geschlecht, während sich das Geschlechterverhältnis im frühen Erwachsenenalter umkehrt und Frauen als Erwachsene deutlich häufiger betroffen sind (Schatz und Camargo, 2003). Untersucht man die Zusammenhänge bei AD, so deutet auch hier einiges darauf hin, dass im Erwachsenenalter Frauen häufiger an AD leiden. Uneinigkeit besteht aber darüber, ob das männliche Geschlecht im Kindesalter häufiger erkrankt. Es gibt Hinweise darauf, dass Mädchen häufiger unter einer intrinsischen Form, Jungen dagegen unter einer extrinsischen Form der AD leiden (Möhrenschlager et al., 2006). Insgesamt scheint die hormonelle Umstellung in der Pubertät atopische Erkrankungen also dahingehend zu beeinflussen, dass höhere Serumspiegel von Androgenen beim männlichen Geschlecht die Erkrankung beschränken, während höhere Spiegel von

Östrogenen die Erkrankung verstärken. Dieser Zusammenhang wird in einer Übersichtsarbeit von Kanda et al. (2019) verdeutlicht. Androgene wie Testosteron und DHT hemmen demnach die Aktivität von Th1-, Th2- und Th17-Zellen, während andererseits Treg-Zellen aktiviert werden. Letztere sind bedeutend für die Selbsttoleranz und Wirken dem Entstehen von Autoimmunerkrankungen entgegen. Dagegen wirken Östrogen und Progesteron verstärkend auf die Aktivität von Th2- und Treg- Zellen aber hemmen Th1- und Th17-Zellen. Östradiol soll laut Ergebnissen aus Experimenten mit Nagern die Mastzellaktivierung verstärken und auf diese Weise eine allergische Sensibilisierung fördern. Über DHEA ist bekannt, dass es das Gleichgewicht von Th1/Th2 zugunsten einer Th1-Immunität verschiebt. In Tierexperimenten war es in der Lage, eine allergisch bedingte Sensibilisierung der Atemwege abzumildern (Yu et al., 2002). Es wird allerdings vermutet, dass der Einfluss von DHEA als Immunmodulator aufgrund vergleichsweise niedrigerer Serumspiegel der aktiven Form des Hormons bei Männern geringer ausgeprägt ist. Insgesamt lässt sich folgern, dass als Konsequenz eines Androgenmangels bei Männern die Inhibierung von Th2- und Th17-Zellen, welche in der akuten Phase in Läsionen anzutreffen sind, reduziert sein müsste und eine Aggravation der Erkrankung die Folge wäre.

1.4.2 Hypogonadismus im Zusammenhang mit Autoimmunerkrankungen

Autoimmunerkrankungen, die mit dem Angriff des Immunsystems auf körpereigene Strukturen und dem Verlust der Selbst-Toleranz einhergehen, sind in der Bevölkerung weit verbreitet. Nach Fairweather und Rose (2004) sind etwa 8 % der Menschen von einer Autoimmunerkrankung betroffen. Neben der Häufung beim weiblichen Geschlecht ist auch auffällig, dass sowohl Männer als auch Frauen, die an einer Autoimmunerkrankung leiden, häufig niedrigere Serumkonzentrationen von Androgenen aufweisen (Gubbels Bupp und Jorgensen, 2018). Männer, die eigentlich insgesamt seltener die Diagnose einer Autoimmunkrankheit erhalten, sind dann besonders häufig betroffen, wenn sie unter einem Hypogonadismus leiden. In einer kleineren Studie mit 13 Probanden mit verschiedenen Formen von Hypogonadismus lag bei 61 % gleichzeitig eine Autoimmunerkrankung aus dem rheumatischen Formenkreis vor (Jiménez-Balderas et al., 2001). Insbesondere bei Männern mit Klinefelter-Syndrom, also einer genetischen Form des Hypogonadismus, wurde dieser Zusammenhang bereits häufiger untersucht und bestätigt (Rovensky et al., 2010).

1.4.3 Beispiele für Autoimmunerkrankungen mit Testosteron-Defizienz

Die protektive Rolle des Testosterons gegenüber der Autoimmunkrankheit Systemischer Lupus Erythematodes (SLE) wurde bereits in den 1970er Jahren im Mausmodell demonstriert, wo einerseits durch Kastration Lupus-ähnliche Symptome hervorgerufen wurden, andererseits durch Testosterongabe die Erkrankungsschwere abgemildert werden konnte (Roubinian et al., 1977). Es hat sich gezeigt, dass hypogonadale Männer um den Faktor 7,7 (Ratenverhältnis) häufiger einen SLE entwickeln als Männer mit Testosteronspiegeln im Normbereich (Pakpoor et al., 2018) und dass in einigen Fallstudien an Patienten mit Klinefelter-Syndrom tatsächlich eine Besserung der Erkrankung bei einer Supplementierungstherapie mit Testosteron eintrat. Allerdings zeigten sich in weiteren Studien, u. a. mit dem niedrig-potenten Androgen DHEA, uneinheitliche Therapieergebnisse. So war in einigen Patientenfällen ein Therapienutzen zu verzeichnen, in anderen Fällen nahm die Krankheitsaktivität hingegen sogar zu. Zudem scheint es Unterschiede in den Mechanismen der Beeinflussung der Pathogenese des SLE durch Androgene zwischen Männern und Frauen zu geben (Gubbels Bupp und Jorgensen, 2018). In der Folge wurden weitere Autoimmunerkrankungen in ihrer Abhängigkeit von Testosteron und anderen Sexualhormonen eingehend untersucht. Wie beim SLE ist auch im Falle der Rheumatoiden Arthritis (RA) das Geschlechterverhältnis unausgeglichen mit einer zwei- bis vierfach höheren Prävalenz bei Frauen im Vergleich zu Männern (Whitacre, 2001). Bei betroffenen Männern konnten nicht nur im Vergleich zu Kontrollen allgemein reduzierte Testosteronserumspiegel, sondern auch eine Zunahme der Inzidenz der Erkrankung bei älteren Männern mit altersbedingt reduzierter Sexualhormonproduktion nachgewiesen werden. Da nicht alle Männer vor dem Auftreten der RA niedrige Testosteronserumspiegel aufweisen, kann zwar nicht generell von einem prädisponierenden Faktor gesprochen werden. Jedoch können niedrige Serumspiegel, die infolge der chronischen Entzündung im Laufe der Erkrankung entstehen, durchaus die Erkrankungsschwere negativ beeinflussen, denn die Einstellung normaler Serumspiegel bei Testosteron-defizienten Männern ging einher mit einer insgesamt erfolgreichen Therapie (Gubbels Bupp und Jorgensen, 2018).

1.4.4 Autoimmunprozesse und Hypogonadismus bei Psoriasis und AD

Auch Psoriasis, eigentlich den chronisch-entzündlichen Erkrankungen zuzurechnen, kann im weiteren Sinne als Autoimmunerkrankung betrachtet werden. Bisher konnte zwar kein

typisches Autoantigen, gegen das sich ein Autoimmunprozess richtet, eindeutig identifiziert werden. Jedoch wird die Annahme einer teils autoimmunen Pathogenese dadurch gestützt, dass Psoriasis-Patienten häufiger an Autoimmunerkrankungen leiden als nicht von dieser Krankheit Betroffene (Wu et al., 2012). Am häufigsten wurde eine Assoziation mit RA gefunden, doch auch chronisch-entzündliche Darmerkrankungen, Zöliakie, Multiple Sklerose, SLE und Autoimmunthyreoiditis kommen bei Psoriasis-Patienten gehäuft vor (Ayala-Fontánez et al., 2016). Eine zentrale Rolle in der Pathogenese der Psoriasis spielen Th1- und Th17-Lymphozyten. Während Th1-Zellen bei vielen entzündlichen Erkrankungen eine wichtige Rolle in der zellulären Immunabwehr spielen, werden Th17-Zellen mit der Auslösung autoimmuner Prozesse in Verbindung gebracht. Th17-Zellen produzieren ein ganz eigenes, von den Zytokinen der Th1- und Th2-Zellen verschiedenes Spektrum von Zytokinen, darunter IL-17, IL-6, IL-22 und TNF α . Hier, und bei IL-23, das Th17-Zellen aktiviert, setzt die Wirkung verschiedener Biologika an, welche effektiv zu einer Remission führen können. Die zentrale pathophysiologische Bedeutung von IL-17 gründet sich auf seine Rolle bei der Entstehung von chronischer Entzündung und Autoimmunität im Falle einer Überproduktion. Es induziert diverse Chemokine in Keratinozyten und antimikrobielle Peptide, die die Entzündungsreaktion aufrechterhalten und scheinbar autoinflammatorische Kaskaden befördern (Batycka-Baran et al., 2014).

Wie bei den vorbeschriebenen Autoimmunerkrankungen lag lange auch bei Psoriasis ein Verdacht vor, dass die Erkrankung mit reduzierten Serumspiegeln von Androgenen einhergehen und ein Androgenmangel die Erkrankung triggern könnte. Seit den 1980er Jahren wurde der Zusammenhang mehrfach untersucht (z. B. Boehncke et al., 2011; Eltaweel et al., 2018). Eine Testosteronsubstitution bei von Hypogonadismus betroffenen Psoriasis-Patienten erwies sich in einem kleinen Patientenkollektiv bereits als wirkungsvoll in der Reduktion der Krankheitsaktivität (Saad et al., 2016). Inzwischen konnten ein inhibierender Effekt von Testosteron auf Th17-Zellen und das hieraus frei gesetzte Zytokin IL-17 sowie eine resultierende Unterdrückung der Entzündung im Mausmodell demonstriert werden (Schwinge et al., 2015). Dies ließ die weitere Untersuchung eines Androgenmangels als Trigger einer intensivierten Entzündungsreaktion bei Psoriasis mit möglichst eindeutigeren Ergebnissen interessant erscheinen. Eine prospektive Kohortenstudie in größerem Umfang als zuvor mit 121 männlichen Psoriasis-Patienten, durchgeführt in der Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie des Uniklinikums Bonn, konnte zuletzt

zeigen, dass sich die Testosteronspiegel tatsächlich signifikant unterscheiden zwischen Psoriasis- und gesunden Kontroll-Probanden. Diese Studie demonstrierte darüber hinaus, dass eine signifikante inverse Korrelation zwischen dem Testosteronspiegel im Serum und dem Schweregrad der Erkrankung vorlag (Allam et al., 2019).

Als chronisch-entzündliche Erkrankungen mit sich überschneidenden Genloci, pathophysiologisch bedeutenden Th1- und mutmaßlich in beiden Fällen auch Th17-Immunprozessen ähneln sich AD und Psoriasis insgesamt stark. Andererseits gibt es deutliche Unterschiede in Pathophysiologie und immunologischen Prozessen. Während AD als biphasische Erkrankung mit zunächst Th2-, danach Th1-dominanter Immunreaktion gilt (Novak und Bieber, 2004), stehen bei Psoriasis Th17-/IL-17-Prozesse im Vordergrund (Lynde et al., 2014). Mikrobielle Superinfektionen der Läsionen sind bei AD-Patienten, u. a. aufgrund eines Mangels an Defensinen als Bestandteil der angeborenen Immunabwehr, häufig anzutreffen (Novak und Bieber, 2004). Bei Psoriatikern jedoch entsteht durch die Wirkung von IL-17 ein gegensätzlicher Effekt. Das Interleukin bietet einen Schutz gegen eben solche Infektionen der Haut, z. B. gegen Infektionen mit *Candida albicans* (Conti und Gaffen, 2015).

Im Vergleich zur Psoriasis ist im Falle der AD noch wenig dazu bekannt, welche Bedeutung der Autoimmunkomponente zukommt bzw. wie ausgeprägt diese ist. Dass es eine Autoimmunkomponente gibt, konnte in der Vergangenheit bereits durch insgesamt mindestens 14 Studien mit mehr als 2600 Probanden demonstriert werden, wie Tang et al. (2012) in einem Übersichtsartikel darlegen. Die Studien schätzten dabei den Anteil der AD-Patienten, die Autoreaktivität aufwiesen, mit 23 bis 91 % sehr unterschiedlich ein. Als Autoantikörper wurden, anders als bei anderen entzündlichen Erkrankungen wie Psoriasis oder SLE, IgE-Autoantikörper, z. B. gegen das Autoallergen Hom s1, nachgewiesen (Valenta et al., 1998; Weidinger und Novak, 2016). Bis zu einem Drittel der AD-Patienten scheinen IgE-Autoantikörper aufzuweisen (Tang et al., 2012). Es deutete sich an, dass die Stärke der IgE-Autoreaktivität mit der Erkrankungsschwere, gemessen mithilfe des SCORAD, korreliert. Allerdings gibt es auch Hinweise auf andere plausible Mechanismen von Autoreaktivität wie durch IgG-Autoantikörper und Th1-Autoreaktivität (Tang et al., 2012). Nachdem nun bekannt wurde, dass auch AD-Läsionen mit Th17-Zellen infiltriert

sind, rücken auch diese Zellen mit ihrer IL-17-Produktion als mögliche Auslöser von Autoimmunprozessen wie bei Psoriasis in den Vordergrund (Kanda et al., 2019).

1.5 Fragestellungen und Zielsetzung der Studie

Die Ergebnisse der oben genannten Studien zu Psoriasis geben aufgrund der Ähnlichkeit der Erkrankungen Anlass dazu, als primäre grundlegende Hypothese zu formulieren, dass auch bei AD eine erhöhte Prävalenz reduzierter Serumspiegel von Testosteron erkennbar sein müsste. Zudem wird die weitere Hypothese aufgestellt, dass genau wie bei Psoriasis ein Zusammenhang besteht zwischen Hypogonadismus und einem schwereren Verlauf der Erkrankung. Neben der Untersuchung der genannten Zusammenhänge bei der AD im Allgemeinen fokussiert sich die Studie auf die Late-onset Verlaufsform der AD (LOAD), eine Form mit erstmaligem Auftreten der Erkrankung im höheren Lebensalter bzw. einem Wiederauftreten nach langer Remissionsphase. Hier soll die Hypothese geprüft werden, dass bei Patienten mit dieser Form ein biochemischer Hypogonadismus besteht, und dass ein Mangel an Testosteron den Ausbruch der Erkrankung im höheren Lebensalter triggern könnte. Zusammenfassend interessiert sich die Studie also dafür, ob sich Testosteron als Biomarker für die AD eignet, im Speziellen für schwere Verläufe oder für die bisher noch wenig erforschte Late-onset AD. Die Studie nimmt an, dass es sich bei der LOAD um eine eigene, genau definierte Entität innerhalb der AD handelt. Daher besteht ein weiteres Ziel dieser Studie darin, einen Beitrag zur näheren Charakterisierung und Abgrenzung gegenüber den anderen Formen, insbesondere hinsichtlich atopischer Neigungen, zu liefern. Eine Bestätigung der o. g. Zusammenhänge könnte somit zum einen die Anwendung von Testosteron als Medikament bei männlichen AD-Patienten mit schwerer Erkrankung sinnvoll erscheinen lassen. Zum anderen müsste die Rolle der Sexualhormone, insbesondere von Testosteron, als Immunmodulatoren der Erkrankung in den Fokus weiterer wissenschaftlicher Untersuchungen gerückt werden. Darüber hinaus ließe sich die Annahme einer größeren autoimmunen Komponente der Erkrankung stützen.

Bisher existieren zwar zahlreiche Studien zum Geschlechterverhältnis bei AD, jedoch fehlen größere systematische Studien zu Serumspiegeln von Sexualhormonen bei insbesondere männlichen AD-Patienten im Erwachsenenalter. Eine von Ebata et al. (1996) durchgeführte Studie mit 40 männlichen Probanden erbrachte das Ergebnis signifikant niedri-

gerer Spiegel von Gesamttestosteron und freiem Testosteron im Serum dieser AD-Probanden. Allerdings lagen die Werte noch im unteren Referenzbereich. Signifikant niedrigere DHEA-Spiegel in einem Kollektiv aus 47 männlichen AD-Probanden demonstrierten Tabata et al. (1997) und brachten diese mit einer von Th1 zu Th2 verlagerten Immunantwort in Verbindung. Die Testosteronspiegel korrelierten positiv mit den DHEA-Spiegeln. Durch die in beiden Fällen geringe Stichprobengröße ist jedoch die Aussagekraft der Studien eingeschränkt. Neuere und umfangreichere Studien sind dringend notwendig, um einen Einfluss der Sexualhormone auf die Entstehung und den Verlauf der AD über Kindheit und Adoleszenz hinaus zu untersuchen.

Soweit bekannt, wurde in dieser Studie erstmalig neben der Erfassung der Prävalenz von Hypogonadismus unter AD-Patienten in einem größeren Studienkollektiv überprüft, ob ein statistisch bedeutsamer Zusammenhang zwischen einem Testosteronmangel und dem SCORAD-Score als Maß für die Erkrankungsschwere vorliegt. Ein besonderer Schwerpunkt dieser Studie lag darauf, den Verlauf der Erkrankung seit Beginn bei jedem Probanden zu dokumentieren, um v. a. Probanden mit einer Late-onset-Form der AD zu identifizieren. Insbesondere bei dieser Gruppe ist bisher nicht ausreichend erforscht, welche Trigger maßgeblich zur Krankheitsentstehung beitragen. Zur genaueren Charakterisierung der Untergruppen von Probanden mit verschiedenen Verlaufsformen wurden auch atopische Komorbiditäten erfasst.

Die Untersuchung eines Zusammenhanges zwischen der Erkrankung an AD und einem Hypogonadismus bei Männern ist auch deswegen naheliegend, da sich bereits bei zahlreichen Hauterkrankungen, nicht nur bei Psoriasis, ein Zusammenhang der Erkrankung mit Hormon- bzw. Fertilitätsstörungen andeutete, wie Grobe et al. (2018) in ihrem Übersichtsartikel darlegen. Fertilitätsrelevante Störungen der Sexualhormone bzw. deutliche Hinweise hierauf fanden sich demnach bei Hauterkrankungen verschiedenster Pathogenese: Bei autoimmunvermittelten Hauterkrankungen wie SLE und Dermatomyositis, hereditären Hauterkrankungen wie dem Gorlin-Goltz-Syndrom, dem Familiären Mittelmeerfieber und der Fanconi-Anämie, aber eben auch bei verschiedenen chronisch-entzündlichen Hauterkrankungen.

2. Material und Methoden

2.1 Studiendurchführung und Probandenkollektive

Die Studie wurde als monozentrische prospektive Kohortenstudie an der Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie des Uniklinikum Bonn in Übereinstimmung mit der Deklaration von Helsinki durchgeführt. Eine Genehmigung des entsprechenden Ethikantrags durch die lokale Ethikkommission lag vor (Lfd. Nr. 344/14). Gemäß den Einschlusskriterien wurden im Zeitraum Oktober 2017 bis März 2019 71 AD-Patienten im Alter von 18 bis 98 Jahren in der Ambulanz ($n = 54$), der Tagesklinik ($n = 3$) und auf den Stationen der Klinik ($n = 14$) rekrutiert ($45,8 \pm$ SD $19,0$ Jahre). Folgende Einschlusskriterien kamen hierbei zur Anwendung: I) männlich, II) im Alter von 18 Jahren oder älter mit einer III) sicher diagnostizierten AD und IV) der Einverständniserklärung zur Teilnahme an der Studie. Eine Exazerbation der Erkrankung zum Zeitpunkt der Probenahme und Untersuchung war keine Voraussetzung für die Studienteilnahme; auch Patienten mit Kontrollterminen wurden in die Studie eingeschlossen. Zum nachträglichen Ausschluss von Probanden führten eine Testosteron-Substitutionstherapie zum Zeitpunkt der Probenahme oder eine in Frage kommende Differentialdiagnose zur AD. Für die Kontrollkohorte wurden 207 nicht an AD erkrankte Patienten im Alter von 18 bis 94 Jahren in allgemeinmedizinischen Praxen rekrutiert ($n = 207$; $55,1 \pm$ SD $16,1$ Jahre). Einschlusskriterien waren hier I) männlich II) ein Alter von 18 Jahren oder älter und III) die Bereitschaft zur Teilnahme. Die Laborwerte für Gesamttestosteron sowie freies Testosteron wurden zwischen der AD-Kohorte und der Kontrollkohorte sowie einer altersadaptierten Kontrollkohorte ($n = 71$; Alter $45,6 \pm$ SD $16,2$ Jahre) verglichen. Letztere sowie eine altersadaptierte Kontrollkohorte für die LOAD-Gruppe wurden als Zufallsstichprobe mittels SPSS gewonnen. Auch in der Kontrollkohorte führte eine Testosteron-Substitutionstherapie zum Ausschluss von der Studie. Das Hormonlabor wurde jeweils zwischen 8 und 10 Uhr mithilfe eines Serum-Monovetten-Systems (Sarstedt, Numbrecht) abgenommen. Neben dem Gesamttestosteron (ng/ml) wurden das Sexualhormon-bindende Globulin (SHBG, nmol/l) und Albumin (g/l) im Serum bestimmt. Die SHBG-Analyse erfolgte im Chemolumineszenz-Immunoassay (CLIA) durch Immulite (Siemens Healthcare GmbH, Erlangen), die Albumin-Analyse durch CLIA mit Dimension Vista (Siemens Healthcare GmbH, Erlangen), jeweils im Zentrallabor des UKB. Das freie Testosteron wurde mithilfe der Vermeulen-Formel berechnet. Der Cut-off-Wert

für biochemischen Hypogonadismus betrug bei freiem Testosteron 0,047 µg/l für Männer im Alter von 50 Jahren oder älter und 0,057 µg/l für Männer unter 50 Jahren (Vermeulen et al., 1999). Beim Gesamttestosteron wurde nach Wu et al. (2010) der Cut-off-Wert bei 3,2 ng/ml gewählt.

2.2 Scores und Fragebögen

Als Maß für den aktuellen Schweregrad der Erkrankung wurde bei jedem Probanden der Kohorte am Tag der Hormonbestimmung der Gesamt-SCORAD (Scoring atopic dermatitis) erhoben (Anhang; Schmitt et al., 2013). Dieser setzt sich zusammen aus SCORAD A, welcher den prozentualen Anteil erkrankter Hautoberfläche beschreibt, SCORAD B mit einem Punktwert von 0 bis 3 für das Ausmaß krankheitstypischer Effloreszenzen und Hauteigenschaften sowie SCORAD C für subjektive Symptome. Der SCORAD A wird mit 60 % gewichtet, SCORAD B und C jeweils mit 20 %. Die maximal erreichbare Punktzahl ist 103. Folgende Klassen der klinischen Ausprägung wurden definiert: 0 bis 24 = leichte, 25 bis 60 = mittelschwere und > 60 = schwere Ausprägung. Die Probanden wurden weiter klassiert in Fälle mit leichter AD und Fälle mit mindestens mittelschwerer AD (≥ 25 Punkte).

Außerdem wurde von jedem Probanden am Tag der Hormonbestimmung der Aging-Male-Symptoms-Fragebogen (AMS) ausgefüllt (Anhang). Dieser wurde bereits 1999 entwickelt, um Symptome bei alternden Männern ähnlich denen des weiblichen Klimakteriums zu erfassen (Heinemann et al., 1999; Heinemann et al., 2003). Der Fragebogen eruiert Symptome, welche mit niedrigen Testosteronspiegeln bzw. einem Hypogonadismus assoziiert werden. In den drei Kategorien körperliches Wohlbefinden, psychisches Wohlbefinden und sexuelles Wohlbefinden können Punktzahlen von 1 (keine Beschwerden) bis 5 (sehr starke Beschwerden) angegeben werden. Die insgesamt erreichbare Punktzahl liegt zwischen 17 und 85 Punkten. Als Kategorien der Ausprägung von Testosteronmangel-Symptomen wurden definiert: 17 bis 26 = keine, 27 bis 36 = wenige, 37 bis 49 = mittlere und > 50 = schwere Beschwerden. Ein Punktwert von ≥ 37 Punkten legt einen Testosteronmangel nahe.

Des Weiteren wurden ebenfalls am Tag der Hormonbestimmung Details zum Krankheitsverlauf mithilfe eines standardisierten Fragebogens erfasst (Anhang). Gefragt wurde nach I) dem aktuellen Vorliegen eines akuten Schubes, sofern es sich um ambulante Patienten

handelte II) dem Lebensalter bei erstmaligem Auftreten der AD (auch als Milchschorf im Neugeborenenalter) III) der aktuellen jährlichen Schubzahl sowie dem Lebensalter bei maximaler und minimaler je aufgetretener Schubzahl, IV) Erkrankungspausen im Laufe des Lebens, IV) der Entwicklung von Erkrankungsintensität und Schubzahl im zeitlichen Verlauf, V) einer Veränderung des Hautbildes (Effloreszenztypen und betroffene Hautpartien) und VI) einer Atopieneigung in Form von allergischer Rhinitis/Konjunktivitis, allergischem Asthma bronchiale und nachgewiesenen Allergien.

2.3 Gruppierung in Verlaufsformen der AD

Anhand der Ergebnisse des Fragebogens zum Zeitpunkt der Diagnosestellung wurde den Probanden eine bestimmte Verlaufsform der AD nach Wüthrich (1989) zugeordnet. Hierbei gab es fünf mögliche Kategorien, nämlich ein Beginn in der infantilen Phase (0 bis 2 Jahre), in der Kindheit (2 bis 6 Jahre), in der juvenilen Phase (6 bis 14 Jahre), in der Adoleszenz (14 bis 20 Jahre) oder nach dem 20. Lebensjahr. Neben den Angaben der Probanden zu Erkrankungspausen wurde ein im Fragebogen enthaltener Zeitstrahl genutzt, auf dem Lebensabschnitte mit besonders vielen Schüben, weniger Schüben und ohne Schübe markiert werden sollten. Als Late-onset-AD-Probanden wurden jene Probanden klassifiziert, deren Erkrankung entweder erst nach dem 20. Lebensjahr einsetzte (inklusive „very-late-onset“ mit Beginn der Erkrankung nach dem 60. Lebensjahr) oder zwar vor dem 20. Lebensjahr einsetzte, jedoch nach der Säuglingszeit/Kindheit mehrere Jahre pausierte und erst wieder im Alter über 20 Jahre auftrat.

2.4 Vergleichskohorte

Die Vergleichsgruppe der Psoriasis-Probanden umfasste 121 männliche Probanden im Alter von 21 bis 83 Jahren ($48,6 \pm 13,9$ Jahre). Diese wurden im gleichen Zeitraum wie die Probanden der vorliegenden Studie in der Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie des Universitätsklinikums Bonn rekrutiert (Allam et al., 2019). Die vorliegenden Werte zu Gesamttestosteron, freiem Testosteron und zum Psoriasis area and severity index (PASI) wurden in dieser Arbeit zur vergleichenden Analyse verwendet (Langley und Ellis, 2004). Probanden mit einem PASI < 10 Punkten wurden als „leicht erkrankt“, solche mit einem PASI > 10 Punkten als „mittelschwer bis schwer erkrankt“

definiert. Die Gruppen der mittelschwer bis schwer erkrankten Psoriasis- und AD-Probanden wurden hinsichtlich ihrer Werte für Gesamttestosteron und freies Testosteron verglichen.

2.5 Statistik

Die statistische Analyse erfolgte mit SPSS Version 26 (IBM GmbH, München). In der statistischen Auswertung kamen der Test nach Pearson, der T-Test und der Mann-Whitney-U-Test zur Anwendung. Von Signifikanz wurde bei $p < 0,05$ ausgegangen. Die Analyse wurde in Zusammenarbeit mit dem Institut für Medizinische Biometrie, Informatik und Epidemiologie der Universität Bonn durchgeführt.

3. Ergebnisse

3.1 Deskriptive Statistik der Kohorten im Vergleich

Tab. 1: Werte der deskriptiven Statistik im Vergleich für AD-, Kontroll- und Psoriasis-Kohorte und Untergruppen der Kohorten. tT = Gesamttestosteron, fT = freies Testosteron, MV = mean value, SD = standard deviation.

Gruppe	n	%	tT [ng/ml]			fT [μ g/l]		
			MV	SD	Median	MV	SD	Median
AD Gesamt	71	100	4,5	1,8	4,6	0,069	0,024	0,070
AD Leicht	16	23	5,1	2,4	4,8	0,067	0,025	0,069
AD Mittel- schwer/schwer	55	77	4,3	1,6	4,3	0,070	0,024	0,070
AD < 40 Jahre	31	44	4,7	1,3	4,7	0,082	0,017	0,084
Early-onset-AD	52	73	4,8	1,7	4,9	0,075	0,020	0,076
Late-onset-AD	19	27	3,6	1,9	3,4	0,054	0,028	0,058
Akuter Schub AD	39	55	4,2	2,0	4,3	0,064	0,027	0,062
Kein Akuter Schub AD	32	45	4,8	1,6	4,7	0,076	0,018	0,079
Kontrolle Gesamt	207	100	3,7	1,4	3,6	0,072	0,046	0,065
Kontrolle altersadaptiert	71	100	4,0	1,3	4,0	0,077	0,024	0,075
Kontrolle < 40 Jahre	42	20	4,4	1,7	4,3	0,101	0,072	0,086
Psoriasis Gesamt	121	100	3,1	1,2	2,9	0,063	0,061	0,050
Psoriasis Leicht	78	68	3,4	1,3	3,3	0,071	0,074	0,060
Psoriasis Mittel- schwer/schwer	36	32	2,5	1,0	2,6	0,047	0,016	0,050

3.2 Charakteristika der AD-Kohorte

3.2.1 Verteilung der Testosteronserumspiegel im AD-Kollektiv

Die Stichprobe umfasste 71 Probanden im Alter von 18 bis 98 Jahren (45,8 +/- 19,0 Jahre). Im Mittel lag der Gesamttestosteronwert der Probanden bei 4,5 +/- 1,8 ng/ml, dabei erreichte der Wert maximal 9,7 ng/ml und lag bei mindestens 0,2 ng/ml (Tab. 1). Das 95 %-Konfidenzintervall des Mittelwertes betrug 4,1 bis 4,9 ng/ml. Die Gesamttestosteronwerte waren normalverteilt (Kolmogorov-Smirnov-Test; Abb. 3).

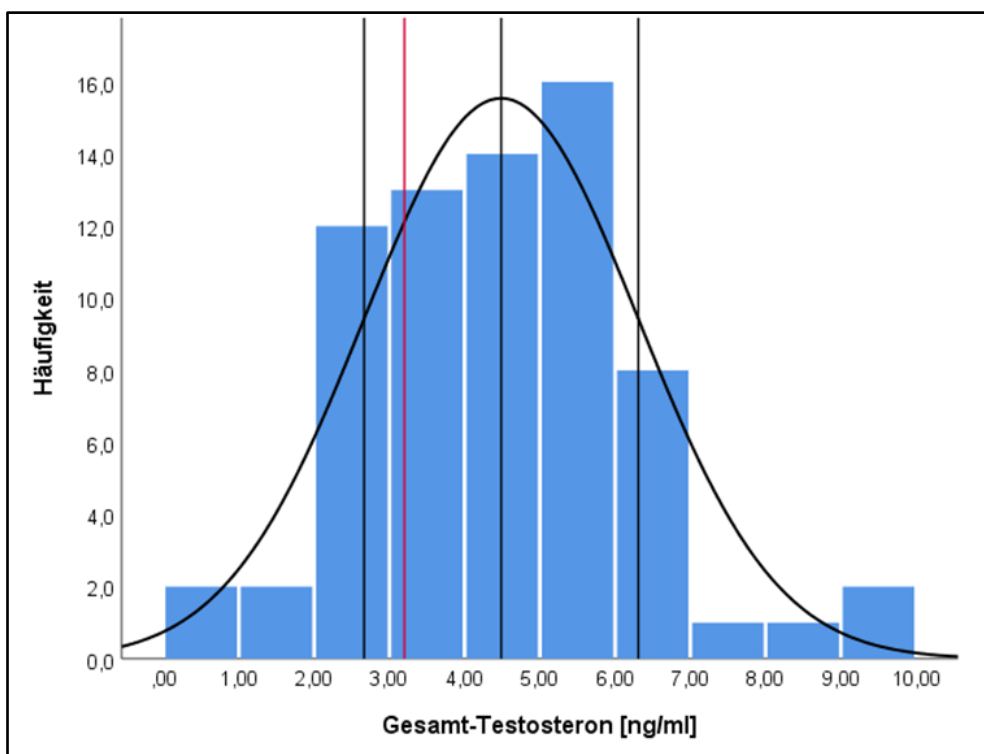


Abb. 3: Histogramm der Gesamttestosteronwerte der AD-Kohorte (n = 71). Der Mittelwert lag bei 4,5 +/- 1,8 ng/ml (schwarze Linien). Die rote Linie markiert den Grenzwert für biochemischen Hypogonadismus, 3,2 ng/ml. Die Werte zeigten eine Normalverteilung (Kolmogorov-Smirnov-Test).

3.2.2 Prävalenz von Hypogonadismus und Altershypogonadismus

Bei insgesamt 18 Probanden der AD-Kohorte wurde ein biochemischer Hypogonadismus mit einem Gesamttestosteron von weniger als 3,2 ng/ml diagnostiziert. Dies entspricht einem Anteil von etwa 25 % der Probanden. Bei 5 dieser 18 Probanden mit Hypogonadismus konnte das Vorliegen eines Altershypogonadismus (Late-onset-Hypogonadismus) nach den Kriterien von Wu et al. (2010) festgestellt werden, entsprechend einem Anteil von ca. 7 % der Studienteilnehmer. Hier wurden neben einem Gesamttestosteron unterhalb von 3,2 ng/ml auch Beschwerden in den drei Kategorien sexueller Symptome, „erektiler Dysfunktion“, „seltene morgendliche Erektionen“ und „seltene Gedanken an Sex“ geäußert. Sechs weitere Probanden mit Hypogonadismus gaben nicht in allen, aber in mindestens einem dieser Bereiche Beschwerden an.

3.2.3 Korrelation von Testosteron mit Symptomen des Altershypogonadismus

Die Auswertung der AMS-Fragebögen ergab, dass von insgesamt 71 Probanden 28 Probanden (40 %) keine, 23 Probanden (33 %) wenige, 13 Probanden (19 %) mittlere und 6

Probanden (9 %) starke Beschwerden hatten, welche auf einen Testosteronmangel hindeuten können (Abb. 4). Mindestens mittlere Beschwerden lagen demnach bei ca. 27 % der AD-Probanden vor. Dabei fand bei einem möglichen Punktwert von 17 bis 85 Punkten folgende Klassierung Anwendung: 17 bis 26 Punkte = keine Beschwerden, 27 bis 36 Punkte = wenige Beschwerden, 37 bis 49 Punkte = mittlere Beschwerden und ≥ 50 Punkte = starke Beschwerden. Von den 18 Probanden mit einem Gesamttestosteronwert unterhalb der Grenze von 3,2 ng/ml zeigten 8 mittelschwere oder sogar schwer ausgeprägte Symptome eines Hypogonadismus (44 %). Insgesamt wiesen rund 11 % der AD-Probanden der Studie gleichzeitig einen Testosteronmangel und mindestens mittlere Beschwerden eines Hypogonadismus auf.

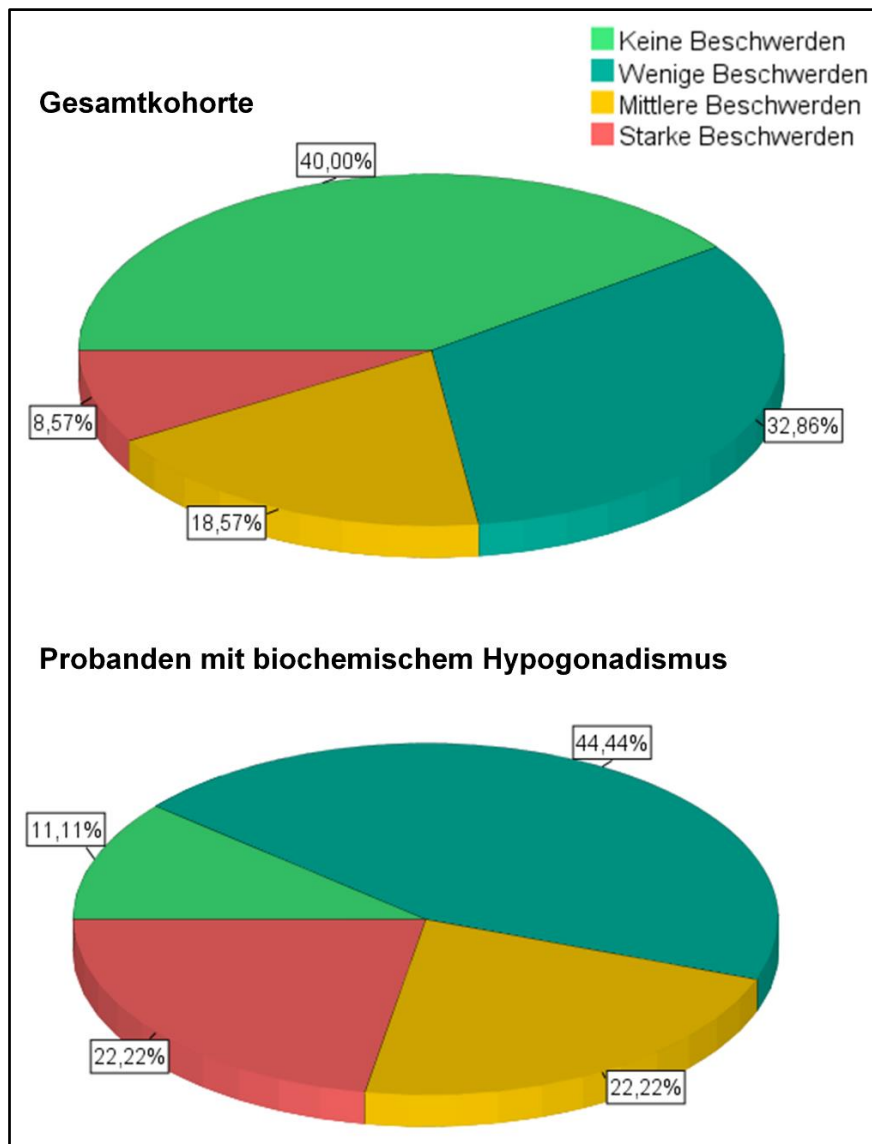


Abb. 4(A): Prozentuale Anteile aller AD-Probanden ohne typische Beschwerden eines Testosteronmangels bzw. mit wenigen, mittleren oder starken Beschwerden. Die Kategorien des AMS wurden wie folgt festgelegt: 17 bis 26 Punkte = keine Beschwerden, 27 bis 36 = wenige, 37 bis 49 = mittlere und ≥ 50 = starke Beschwerden. Rund 27 % der Probanden gaben mindestens mittlere Beschwerden an.

Abb. 4(B): Prozentuale Anteile der AD-Probanden mit biochemischem Hypogonadismus ohne typische Beschwerden eines Testosteronmangels bzw. mit wenigen, mittleren oder starken Beschwerden. Hier wurden von etwa 44 % der Probanden mindestens mittlere Beschwerden beklagt.

In der Korrelationsanalyse wurde neben dem Gesamt-AMS- auch der sexuelle AMS-Score separat betrachtet. Die Korrelation der Werte von Gesamt- und freiem Testosteron mit den AMS-Scores ergab in allen Fällen einen inversen Zusammenhang (Abb. 5, 6). Die Korrelationskoeffizienten der Korrelation mit dem Gesamt-AMS nach Pearson lagen bei

$r = -0,16$ für Gesamttestosteron und bei $r = -0,21$ für freies Testosteron. Dieser Zusammenhang war nicht signifikant (tT: $p = 0,176$; fT: $p = 0,086$). Beim sexuellen AMS-Score zeigte sich dagegen Signifikanz auf dem Niveau $p < 0,01$ bei der Korrelation mit freiem Testosteron nach Pearson. Hier betrug $r = -0,47$. Bei Gesamttestosteron wurde keine Signifikanz festgestellt ($r = -0,18$; $p = 0,127$).

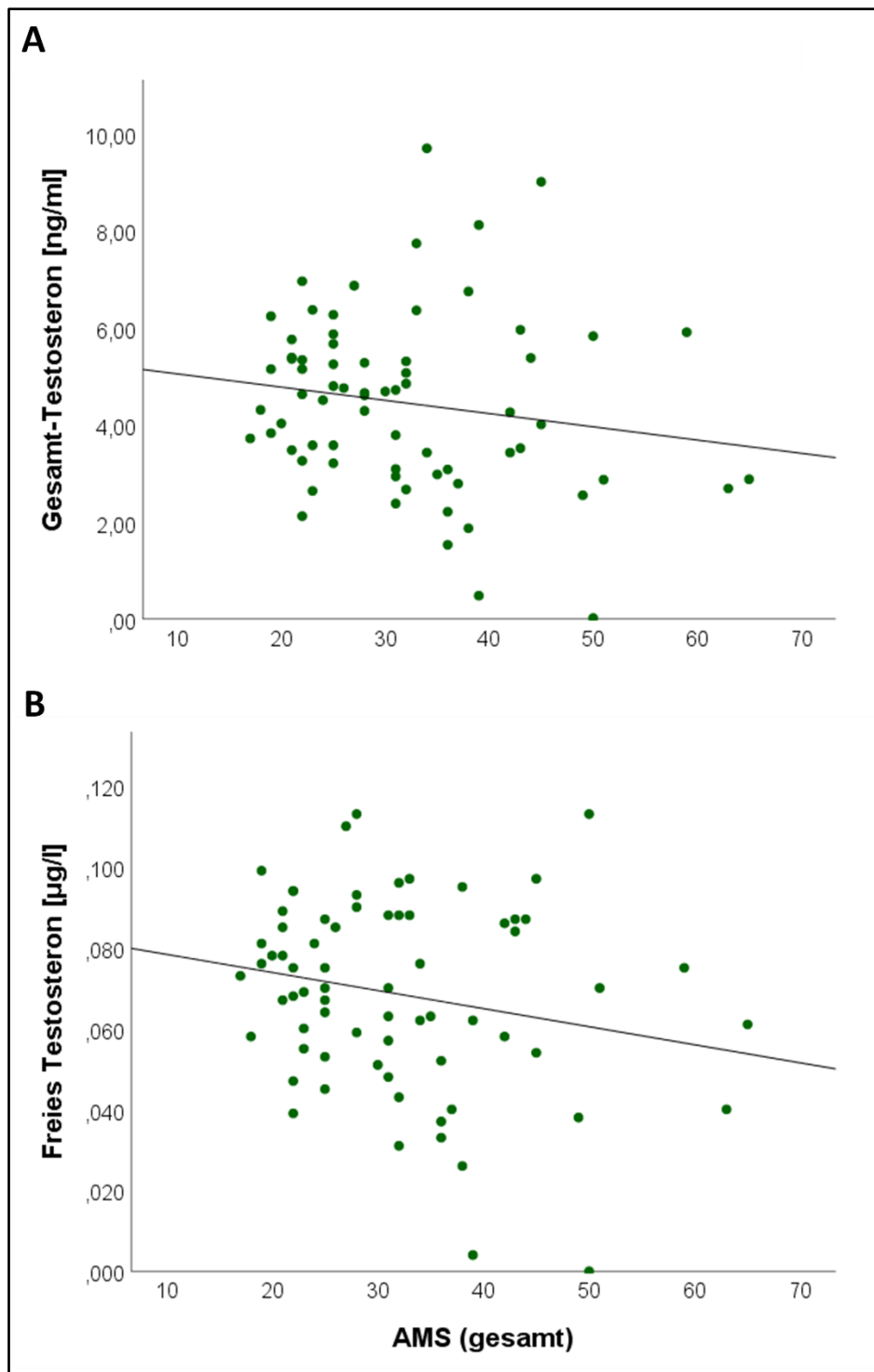


Abb. 5(A): Korrelation der Gesamttestosteronwerte mit den Gesamt-Scores des AMS-Fragebogens (Aging male symptoms). Eine inverse Korrelation von Testosteron und SCORAD ist erkennbar ($r = -0,16$; Pearson). Diese zeigt keine Signifikanz.

Abb. 5(B): Korrelation der Werte von freiem Testosteron mit den Gesamt-Scores des AMS-Fragebogens. Eine inverse, nicht signifikante Korrelation von Testosteron und SCORAD ist erkennbar ($r = -0,21$; Pearson).

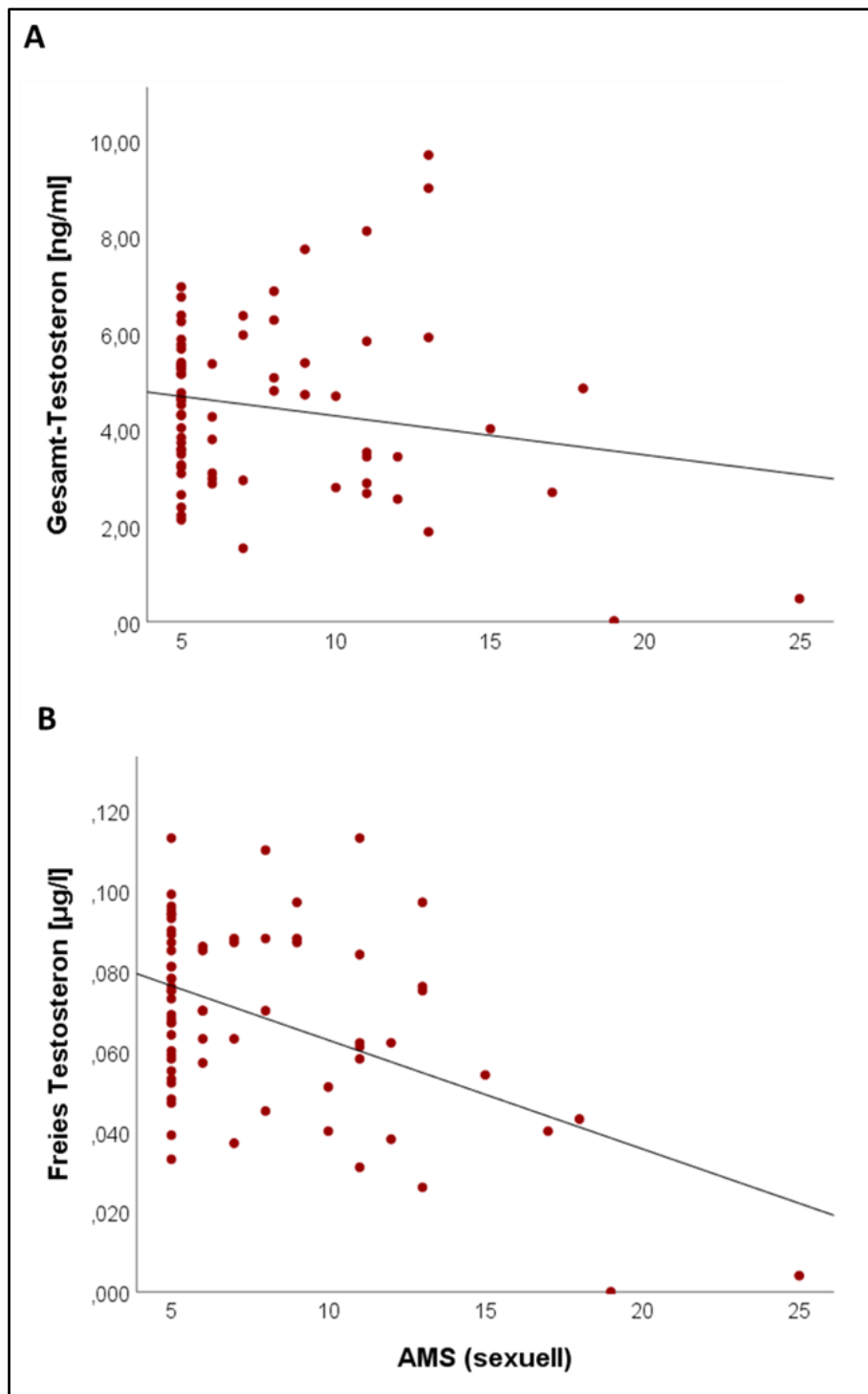


Abb. 6(A): Korrelation der Gesamttestosteronwerte mit den Scores der sexuellen Symptome des AMS-Fragebogens (Aging Male Symptoms). Eine inverse Korrelation von Testosteron und SCORAD ist erkennbar ($r = -0,18$; Pearson). Diese zeigt keine Signifikanz.

Abb. 6(B): Korrelation der Werte von freiem Testosteron mit den Punktwerten der sexuellen Symptome des AMS-Fragebogens. Eine inverse und signifikante Korrelation von Testosteron und SCORAD ist erkennbar auf dem Signifikanzniveau $p < 0,01$ ($r = -0,47$; Pearson).

3.2.4 Verteilung der Verlaufsformen der AD im Studienkollektiv

Während mit 40 % die meisten Probanden in der Zeit zwischen der Geburt und dem vollendeten zweiten Lebensjahr erkrankten, was einem Typ I nach Wüthrich (1989) entspricht, gab es mit 20 % auch einen erheblichen Anteil von nach dem vollendeten 20. Lebensjahr erkrankten Probanden, entsprechend Typ V. Am seltensten erkrankten Probanden in der Adoleszenz zwischen dem 14. und 20. Lebensjahr mit 10 %, sprich Typ IV (Abb. 7).

Wurde eine Unterteilung nach chronisch-persistierendem Verlauf, intermittierendem Verlauf und late-onset-Verlauf vorgenommen, ergab sich eine Verteilung von 38 chronisch-persistierenden Verläufen zu 14 intermittierenden Verläufen zu 19 Late-onset-Verläufen. Eine Differenzierung innerhalb dieser drei Gruppen in die Verlaufsformen nach Wüthrich (1989) zeigt Abbildung 8. Die nach dieser Unterteilung häufigste Verlaufsform war die chronisch-persistierende Form mit Beginn in der infantilen Phase, zwischen Geburt und vollendetem 2. Lebensjahr (24 %). Darauf folgte die Late-onset- oder Very-late-onset-Form mit erstmaligem Auftreten im Erwachsenenalter > 20 bzw. > 60 Jahren (jeweils 7 Probanden, insgesamt 20 %). Neben den zu diesem Typ gehörenden 14 Probanden wurden in dieser Studie weitere fünf Probanden der Late-onset-Form zugeordnet. Bei diesen pausierte die Erkrankung über mindestens 15 Jahre, bevor sie im Erwachsenenalter erneut auftrat. Es wurde davon ausgegangen, dass auch die Probanden, welche ein erstmaliges Auftreten im Erwachsenenalter beschrieben, möglicherweise in der infantilen Phase Symptome einer AD wie Milchschorf gezeigt hatten, die nun nicht mehr rememberlich waren. Daher wurden auch die Probanden mit rememberlichen Symptomen in der Kindheit, aber darauf folgender langer, bis ins Erwachsenenleben hineinreichender, Symptomfreiheit als Late-onset-Probanden gewertet. Somit lag der Anteil der LOAD dieser Studie bei insgesamt 27 %.

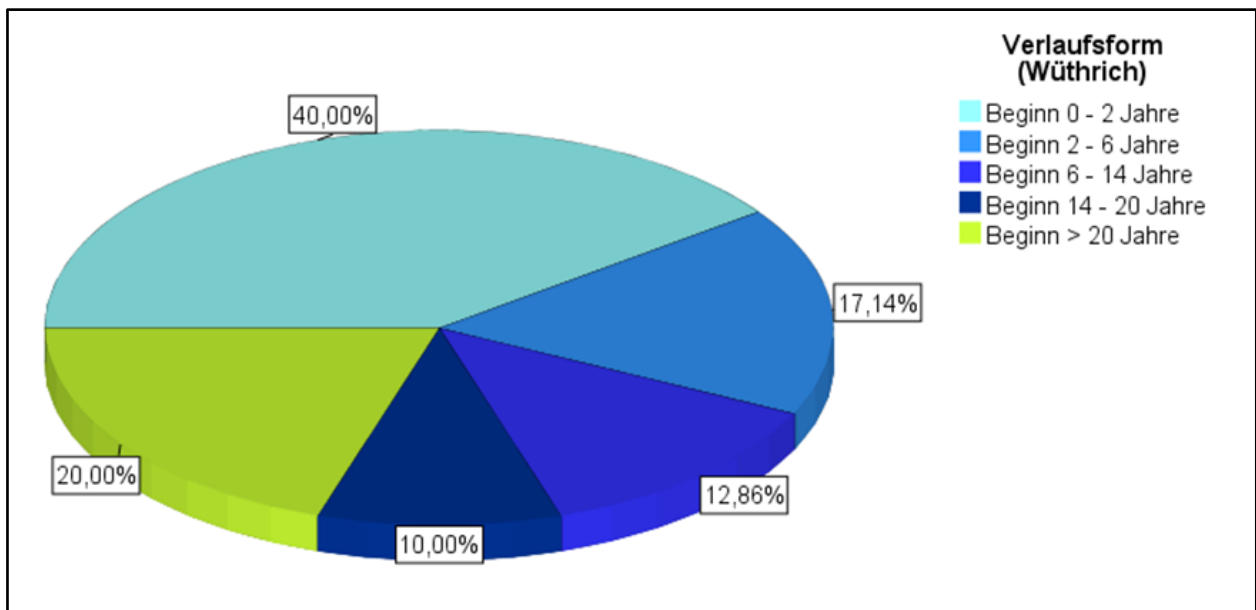


Abb. 7: Prozentuale Verteilung der Diagnosezeitpunkte der AD, dargestellt als Verlaufsformen nach Wüthrich (1989). Der Beginn der AD lag bei den meisten Probanden in der infantilen Phase, d. h. zwischen der Geburt und dem vollendeten 2. Lebensjahr (40 %). In 20 % der Fälle setzte die AD erst nach dem 20. Lebensjahr ein.

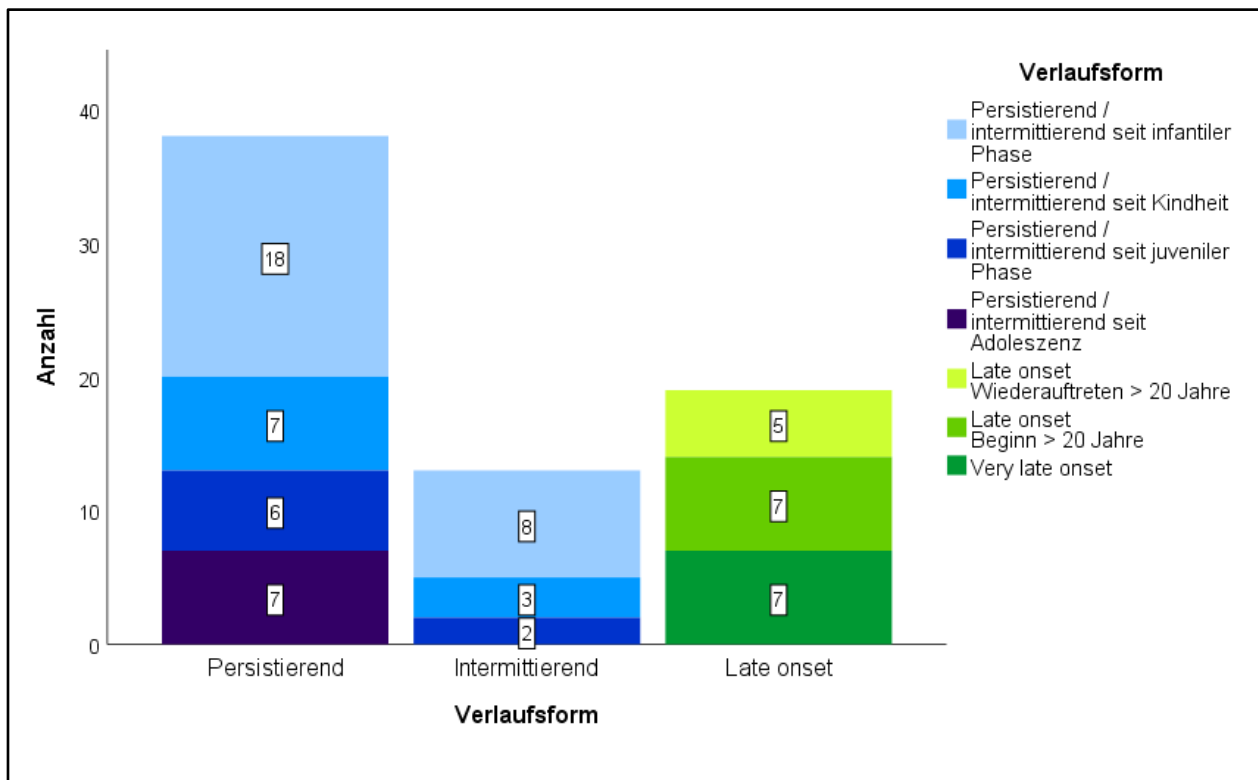


Abb. 8: Darstellung der Häufigkeiten der Verlaufs-Unterformen. Innerhalb der Verlaufsformen „persistierend“, „intermittierend“ und „late-onset“ wurde eine weitere Unterteilung nach dem Diagnosezeitpunkt der Erkrankung vorgenommen. Am häufigsten kam der chronisch-persistierende Verlauf seit der infantilen Phase vor (24 %), gefolgt von der Late-onset-Form mit Beginn der Erkrankung im Erwachsenenalter jenseits des 20. bzw. jenseits des 60. Lebensjahres (insgesamt 20 %). Insgesamt entfielen einschließlich der Probanden mit Wiederauftreten > 20 Jahre 27 % auf eine Late-onset-Form.

3.2.5 Unterschiede in der Atopieneigung bei den Verlaufsformen

In einer 2013 veröffentlichten Publikation von Garmhausen et al. (2013) wurde ebenfalls eine differenzierte Einteilung in verschiedene Verlaufsformen vorgenommen. In dieser Studie wurde ein Zusammenhang zwischen dem gleichzeitigen Auftreten weiterer atopischer Erkrankungen und der Verlaufsform beschrieben. Auch hier wurden die Probanden zum Vorliegen weiterer atopischer Erkrankungen befragt. Es zeigte sich, dass Probanden mit einer Late-onset-Form weniger häufig von anderen begleitenden atopischen Erkrankungen betroffen waren als Probanden mit einer früh einsetzenden Form. So litten mehr als ein Drittel der Late-onset-Probanden weder unter allergischer Rhinokonjunktivitis noch unter allergischem Asthma oder Allergien (Abb. 9). All diesen Probanden war gemein, dass Sie zur Gruppe mit erstmaligem Auftreten im Erwachsenenalter gehörten. Demge-

genüber waren die Probanden bei der chronisch-persistierenden Verlaufsform am häufigsten, in 43 % der Fälle, von gleich drei weiteren atopischen Erkrankungen betroffen. Weitere 27 % hatten zwei weitere atopische Erkrankungen. Wie bei der intermittierenden Unterform berichteten somit etwa 70 % der Probanden, mindestens zwei atopische Erkrankungen neben der AD zu haben. Bei der Late-onset-Form lag dieser Anteil mit 37 % deutlich niedriger.

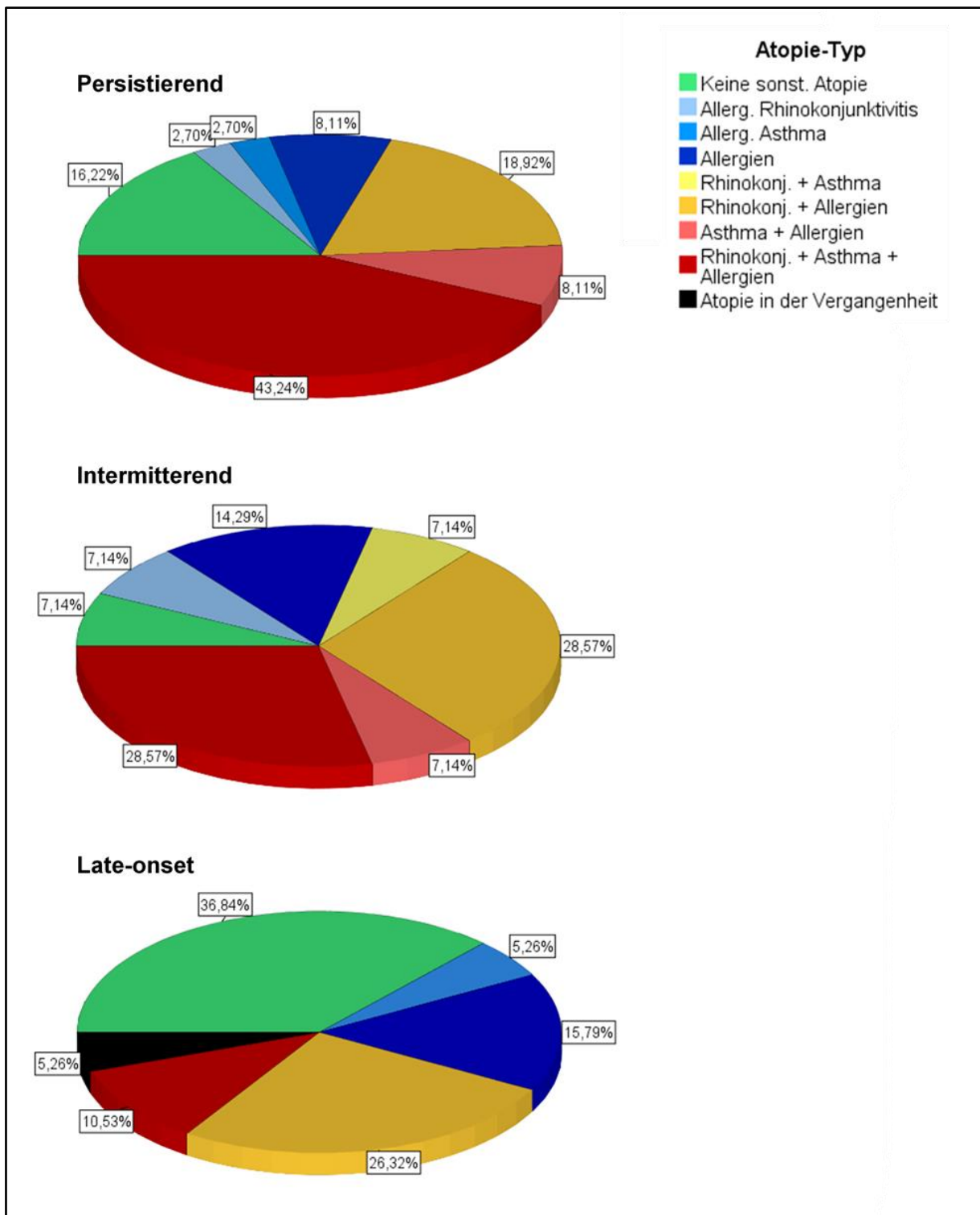


Abb. 9: Prozentuale Verteilung weiterer atopischer Erkrankungen der Probanden, differenziert nach den Unterformen „persistierend“, „intermittierend“ und „late-onset“. Auffällig war der hohe Anteil von Late-onset-Probanden ohne jegliche weitere atopische Erkrankung von etwa 37 %, während die Probanden mit persistierendem oder intermittierendem Verlauf zu etwa 70 % von mindestens zwei weiteren atopischen Erkrankungen betroffen waren.

3.3 Auswertung der Testosteronserumspiegel

3.3.1 Vergleich der Testosteronspiegel: AD- vs. Kontrollkohorte

Zunächst wurden die Gesamttestosteronwerte der AD-Kohorte ($n = 71$; Alter $45,8 \pm$ SD $19,0$ Jahre) mit den Werten der gesamten Kontrollkohorte ($n = 207$; Alter $55,1 \pm$ SD $16,1$ Jahre) und der altersadaptierten Kontrollkohorte ($n = 71$; Alter $45,6 \pm$ SD $16,2$ Jahre) verglichen. $25,4 \%$ der AD-Probanden zeigten eine Absenkung unter den Normalbereich (bis $3,2$ ng/ml), während $35,7 \%$ der Kontroll-Probanden in diesen Bereich fielen (OR = $0,61$; 95%-CI = $0,33 - 1,12$). Im T-Test ergaben sich signifikant höhere Werte für Gesamttestosteron (tT) im AD-Kollektiv als im Kollektiv der gesamten Kontrollkohorte ($4,5 \pm 1,8$ ng/ml vs. $3,7 \pm 1,4$ ng/ml; $p = 0,02$) (Abb. 10). Auffallend war die große Streuung der Werte in der AD-Kohorte (Varianzen: $3,3$ ng²/ml² (AD) vs. $2,0$ ng²/ml² (Kontrolle)). Die AD-Kohorte wurde daraufhin mit einer altersadaptierten Kontrollkohorte verglichen, da angesichts der Abnahme des Testosterons um 1 bis 2% pro Jahr nach dem 40. Lebensjahr (Huhtaniemi, 2014) eine Beeinflussung des Ergebnisses durch das höhere Durchschnittsalter der Kontrollprobanden in Betracht gezogen werden musste. Bei $29,6 \%$ der Probanden der altersadaptierten Kontrollkohorte wurde ein biochemischer Hypogonadismus festgestellt (OR = $0,81$; 95%-CI $0,39 - 1,69$). Auch hier zeigten sich im T-Test höhere Gesamttestosteronwerte für die AD-Probanden im Vergleich zu den Kontroll-Probanden, jedoch ohne Signifikanz ($4,0 \pm 1,3$ ng/ml; $p = 0,083$). Die Streuung der Werte war deutlich geringer als in der AD-Kohorte (Varianz: $1,6$ ng²/ml²). Somit wurde die Alternativhypothese eines signifikant niedrigeren Gesamttestosteronwertes für die AD-Probanden verworfen.

Da Testosteron im Blut vor allem hochaffin an Sexualhormon-bindendes Globulin (SHBG) und zu einem geringeren Anteil niedrigaffin an Albumin gebunden ist und daher nur 2% des Gesamttestosterons frei verfügbar im Blut vorliegen, wurde in einem nächsten Schritt das freie Testosteron (fT) aus Gesamttestosteron, SHBG und Albumin berechnet (Vermeulen et al., 1999). $21,1 \%$ der Probanden der AD-Kohorte, $17,4 \%$ der Probanden der gesamten Kontrollkohorte und $15,5 \%$ der Probanden der altersadaptierten Kontrolle wiesen einen biochemischen Hypogonadismus auf, wenn das freie Testosteron zugrunde gelegt wurde (Gesamtkontrolle: OR = $1,27$; 95%-CI = $0,65 - 2,5$; altersadaptierte Kontrolle: OR = $1,46$; 95%-CI = $0,62 - 3,45$). Es wurden niedrigere mittlere Testosteronwerte im AD-Kollektiv ($0,069 \pm 0,024$ µg/l) festgestellt als im Gesamt-Kontrollkollektiv ($0,072$

+/- 0,046 µg/l; $p = 0,655$) bzw. im altersadaptierten Kontrollkollektiv (0,077 +/- 0,024 µg/l). Das Ergebnis war auf dem Signifikanzniveau $p < 0,05$ im Falle der altersadaptierten Kontrollkohorte signifikant ($p = 0,049$). Die Alternativhypothese konnte in diesem Fall angenommen werden.

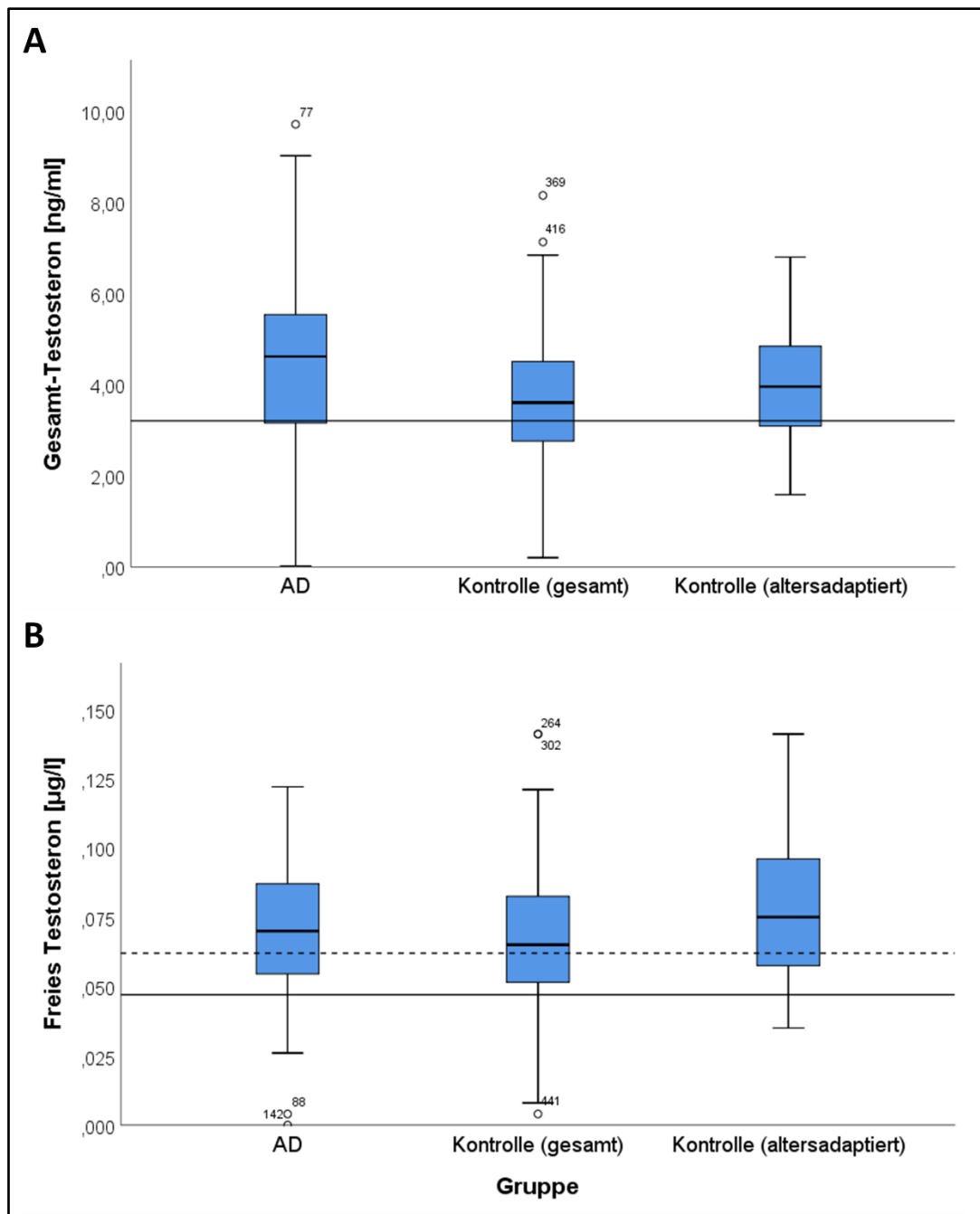


Abb. 10(A): Boxplots zu den Gesamttestosteronwerten der AD-Probanden und der Probanden des Gesamt-Kontrollkollektivs bzw. des altersadaptierten Kontrollkollektivs. Die durchgezogene Linie stellt den Cut-off-Wert für Gesamttestosteron von 3,2 ng/ml dar. Es ergab sich ein signifikant höherer mittlerer Gesamttestosteronwert für die AD-Kohorte im Vergleich zur gesamten Kontrollkohorte (T-Test).

Abb. 10(B): Boxplots zu den Werten des freien Testosterons der AD-Probanden und der Probanden des Gesamt-Kontrollkollektivs bzw. des altersadaptierten Kontrollkollektivs. Die durchgezogene Linie repräsentiert den Cut-off-Wert für freies Testosteron von 0,047 µg/l für Männer ≥ 50 Jahre, die gestrichelte Linie den Cut-off-Wert 0,057 µg/l für Männer < 50 Jahre. Die altersadaptierte Kontrollkohorte wies signifikant niedrigere Werte freien Testosterons auf als die AD-Kohorte (T-Test).

3.3.2 Vergleich der Testosteronspiegel bei Probanden unter 40 Jahren

In einem weiteren Schritt wurden die Testosteronwerte der Probanden in der Altersgruppe unter 40 Jahren zwischen AD- (n = 31) und Kontrollkollektiv (n = 42) verglichen. Biochemischer Hypogonadismus lag bei 16,1 % der AD-Probanden < 40 Jahren und 19,0 % der Probanden der Kontrollkohorte < 40 Jahren vor (OR = 0,71; 95%-CI = 0,21 – 2,4). Hier wurde ebenfalls ein höheres mittleres Gesamttestosteron bei an AD Erkrankten als bei den nicht erkrankten Probanden festgestellt (4,7 +/- 1,3 vs. 4,4 +/- 1,7 ng/ml). Das Ergebnis war im Mann-Whitney-U-Test nicht signifikant (p = 0,168). Beim freien Testosteron zeigten 6,5 % der AD-Probanden einen biochemischen Hypogonadismus, während der Anteil in der Kontrollkohorte bei 7,1 % lag (OR = 0,9; 95%-CI = 0,14 – 5,72). Zwar wurde bei den AD-Probanden mit 0,082 +/- 0,017 µg/l ein niedrigerer mittlerer Wert als bei den Kontroll-Probanden mit 0,101 +/- 0,072 µg/l festgestellt, doch lag im Mann-Whitney-U-Test keine Signifikanz vor (p = 0,279) (Abb. 11). Die Alternativhypothese wurde zugunsten der Null-Hypothese verworfen. Die Werte der AD-Kohorte waren hier, bei ausschließlicher Berücksichtigung jüngerer Studienteilnehmer, weniger stark gestreut als bei der Kontrollkohorte. Dies traf sowohl für Gesamttestosteron als auch für freies Testosteron zu (Minimum – Maximum: tT: 2,1 – 7,0 ng/ml (AD) vs. 1,4 – 12,2 ng/ml (Kontrolle); fT: 0,039 – 0,113 µg/l (AD) vs. 0,042 – 0,481 µg/l (Kontrolle)).

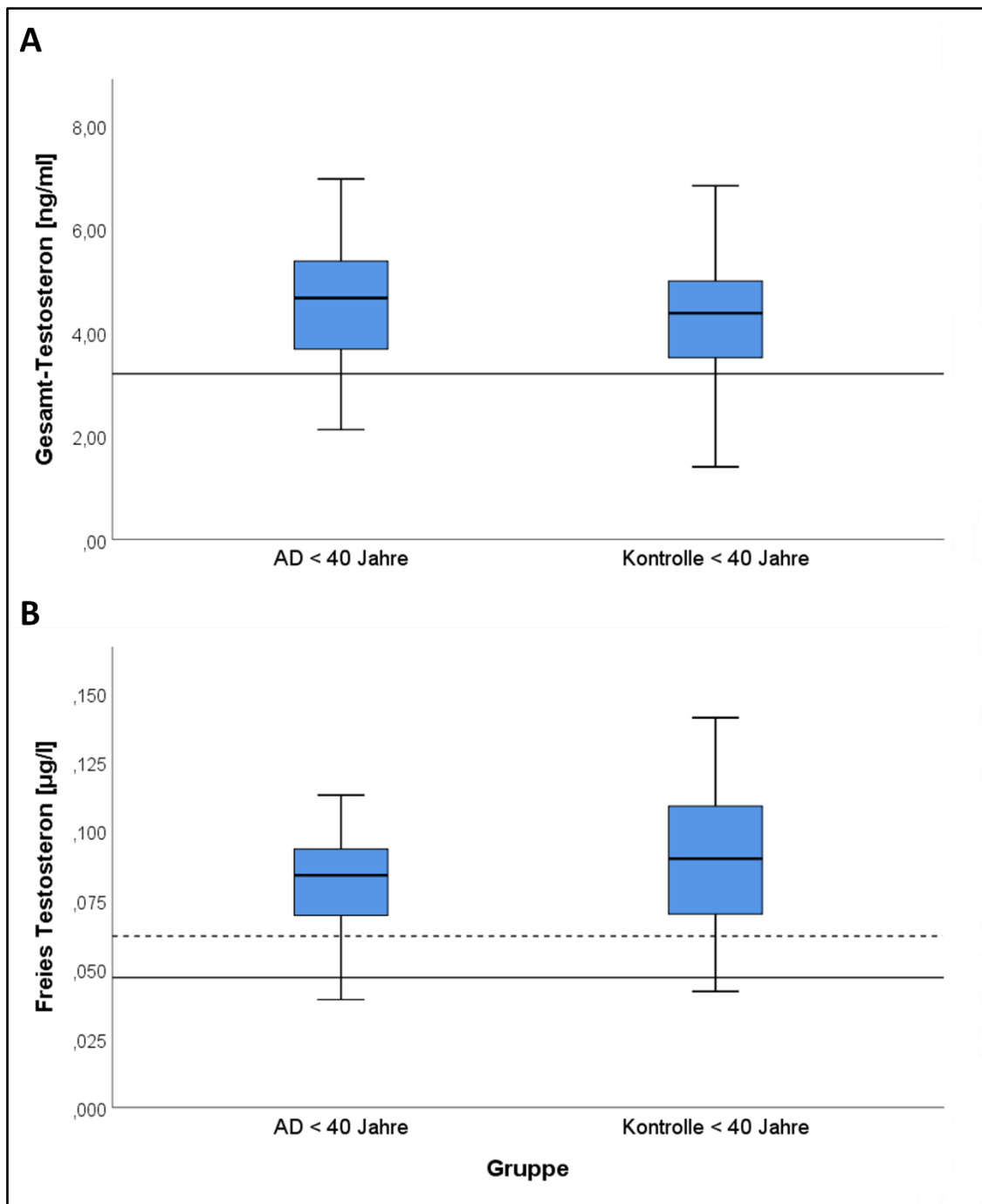


Abb. 11(A): Boxplots zu den Gesamttestosteronwerten der AD- und der Kontroll-Probanden im Alter < 40 Jahre. Die durchgezogene Linie stellt den Cut-off-Wert für Gesamttestosteron von 3,2 ng/ml dar. Das mittlere Gesamttestosteron lag in der AD-Kohorte höher als in der Kontrollkohorte, aber ohne Signifikanz (Mann-Whitney-U-Test).

Abb. 11(B): Boxplots zu den Werten für freies Testosteron der AD- und der Kontroll-Probanden im Alter von < 40 Jahre. Die durchgezogene Linie repräsentiert den Cut-off-Wert für freies Testosteron von 0,047 µg/l für Männer ≥ 50 Jahre, die gestrichelte Linie den Cut-off-Wert 0,057 µg/l für Männer < 50 Jahre. Die AD-Kohorte erreichte einen niedrigeren mittleren Wert freien Testosterons, wobei sich die Gruppen nicht signifikant voneinander unterschieden (Mann-Whitney-U-Test).

3.3.3 Testosteronspiegel in Abhängigkeit von der Krankheitsaktivität

Der Zeitpunkt der Probenahme lag entweder im oder außerhalb eines akuten Krankheits-schubes. Gemäß der Einschätzung der Probanden, ob sie sich im akuten Schub befanden (n = 39) oder nicht (n = 32) wurden diese unterteilt in eine Gruppe mit Probenahme im oder außerhalb eines akuten Schubes, um zu überprüfen, ob zwischen Krankheitsaktivität und Serumtestosteronspiegeln ein Zusammenhang besteht. Von den Probanden im akuten Schub war bei 30,8 % ein biochemischer Hypogonadismus erkennbar, bei den Probanden ohne akuten Schub waren hiervon dagegen nur 18,8 % betroffen (OR = 1,93; 95%-CI = 0,63 – 5,89). Interessanterweise lag der Mittelwert des Gesamttestosterons in der AD-Untergruppe im akuten Schub mit 4,2 +/- 2,0 ng/ml niedriger als in der Untergruppe außerhalb eines akuten Schubs mit 4,8 +/- 1,6 ng/ml (Abb. 12). Signifikanz lag hier nicht vor (p = 0,203, T-Test). Dagegen zeigten sich mit Blick auf die entsprechenden Werte für freies Testosteron signifikant unterschiedliche Werte mit niedrigerem mittleren Wert in der Untergruppe im akuten Schub (0,064 +/- 0,027 µg/l vs. 0,076 +/- 0,018 µg/l; p = 0,026, T-Test). Der Anteil der von einem biochemischen Hypogonadismus Betroffenen lag hier bei 30,8 %, während 9,4 % nicht betroffen waren (OR = 4,3; 95%-CI = (1,09 – 16,9)).

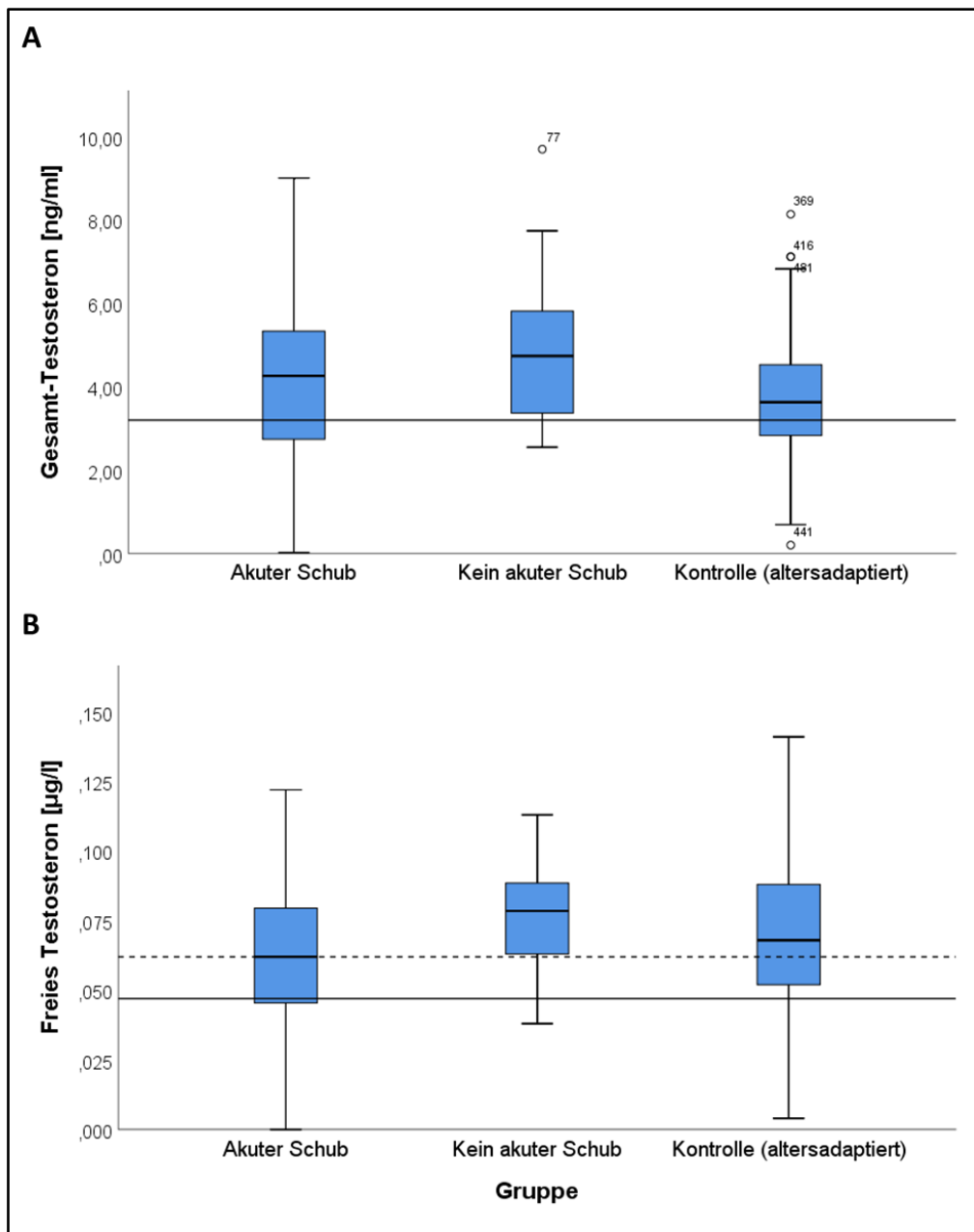


Abb. 12(A): Boxplots zu den Gesamttestosteronwerten bei AD-Probanden im akuten Schub gegenüber Probanden außerhalb eines akuten Schubes. Abbildung der altersadaptierten Kontrollkohorte zum Vergleich. Die durchgezogene Linie stellt den Cut-off-Wert für Gesamttestosteron von 3,2 ng/ml dar. Der mittlere Wert des Gesamttestosterons der Probanden im akuten Schub lag unter demjenigen der Probanden ohne akuten Schub, allerdings ohne Signifikanz (T-Test).

Abb. 12(B): Boxplots zu den Werten für freies Testosteron der AD-Probanden im akuten Schub gegenüber Probanden außerhalb eines akuten Schubes. Abbildung der altersadaptierten Kontrollkohorte zum Vergleich. Die durchgezogene Linie repräsentiert den Cut-off-Wert für freies Testosteron von 0,047 $\mu\text{g/l}$ für Männer ≥ 50 Jahre, die gestrichelte Linie den Cut-off-Wert 0,057 $\mu\text{g/l}$ für Männer < 50 Jahre. Es ergab sich ein signifikant niedrigeres mittleres freies Testosteron für die Gruppe der Probanden im akuten Schub (T-Test).

3.3.4 Testosteronspiegel in Abhängigkeit von der Krankheitsschwere (SCORAD)

Eine zentrale Fragestellung der prospektiven Kohortenstudie war, ob die Testosteronspiegel der AD-Probanden in einem Zusammenhang stehen mit der Krankheitsschwere, gemessen anhand des SCORAD (Scoring atopic dermatitis), und somit, ob ein niedriger gemessener Testosteronwert als Biomarker für eine schwer verlaufende AD dienen kann. Um dies zu untersuchen, wurde eine Korrelationsanalyse vorgenommen, bei der die Werte von Gesamt- und freiem Testosteron mit den Punktwerten des SCORAD korreliert wurden (Abb. 13). Hier ergab sich in beiden Fällen eine inverse Korrelation mit Korrelationskoeffizienten von $r = -0,28$ für Gesamttestosteron und $r = -0,17$ für freies Testosteron (Pearson). Auf dem Signifikanzniveau $p < 0,05$ ergab sich ein signifikanter Zusammenhang für Gesamttestosteron ($p = 0,019$), nicht aber für freies Testosteron ($p = 0,163$). Die Alternativhypothese eines signifikanten inversen Zusammenhangs zwischen der Erkrankungsschwere und dem Testosteronspiegel im Serum konnte somit für Gesamttestosteron angenommen werden.

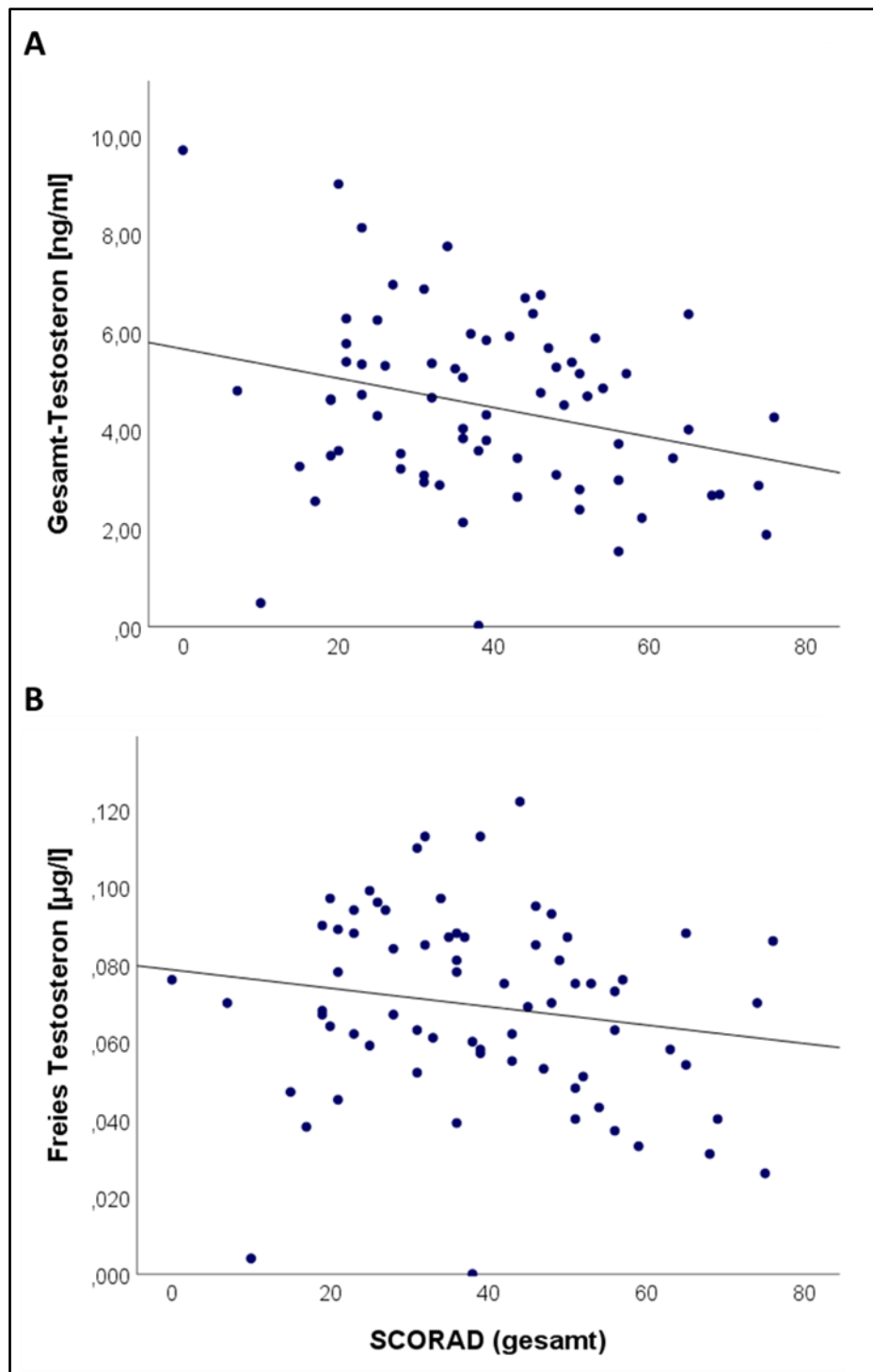


Abb. 13(A): Korrelation der Gesamttestosteronwerte der AD-Probanden mit den Punktwerten des Gesamt-SCORAD (Scoring atopic dermatitis). Eine signifikante inverse Korrelation von Gesamttestosteron und SCORAD wurde nachgewiesen ($r = -0,28$; Pearson).

Abb. 13(B): Korrelation der Werte von freiem Testosteron der AD-Probanden mit den Punktwerten des Gesamt-SCORAD. Es lag eine inverse, jedoch nicht signifikante Korrelation vor ($r = -0,17$; Pearson).

Da nachgewiesen wurde, dass der objektive SCORAD nur schwach mit dem subjektiven SCORAD korreliert (Boehmer, 2020) wurde zusätzlich untersucht, ob eine inverse Korrelation zwischen den Testosteron-Konzentrationen im Serum und dem objektiven SCORAD erkennbar ist. Für Gesamt- wie auch für freies Testosteron zeigten sich inverse, aber nicht signifikante Korrelationen (tT: $r = -0,23$, $p = 0,060$; fT: $r = -0,14$, $p = 0,346$; Pearson) (Abb. 14). Hier konnte die Alternativhypothese einer signifikanten inversen Korrelation zwischen Krankheitsschwere und Testosteron im Serum also nicht bestätigt werden.

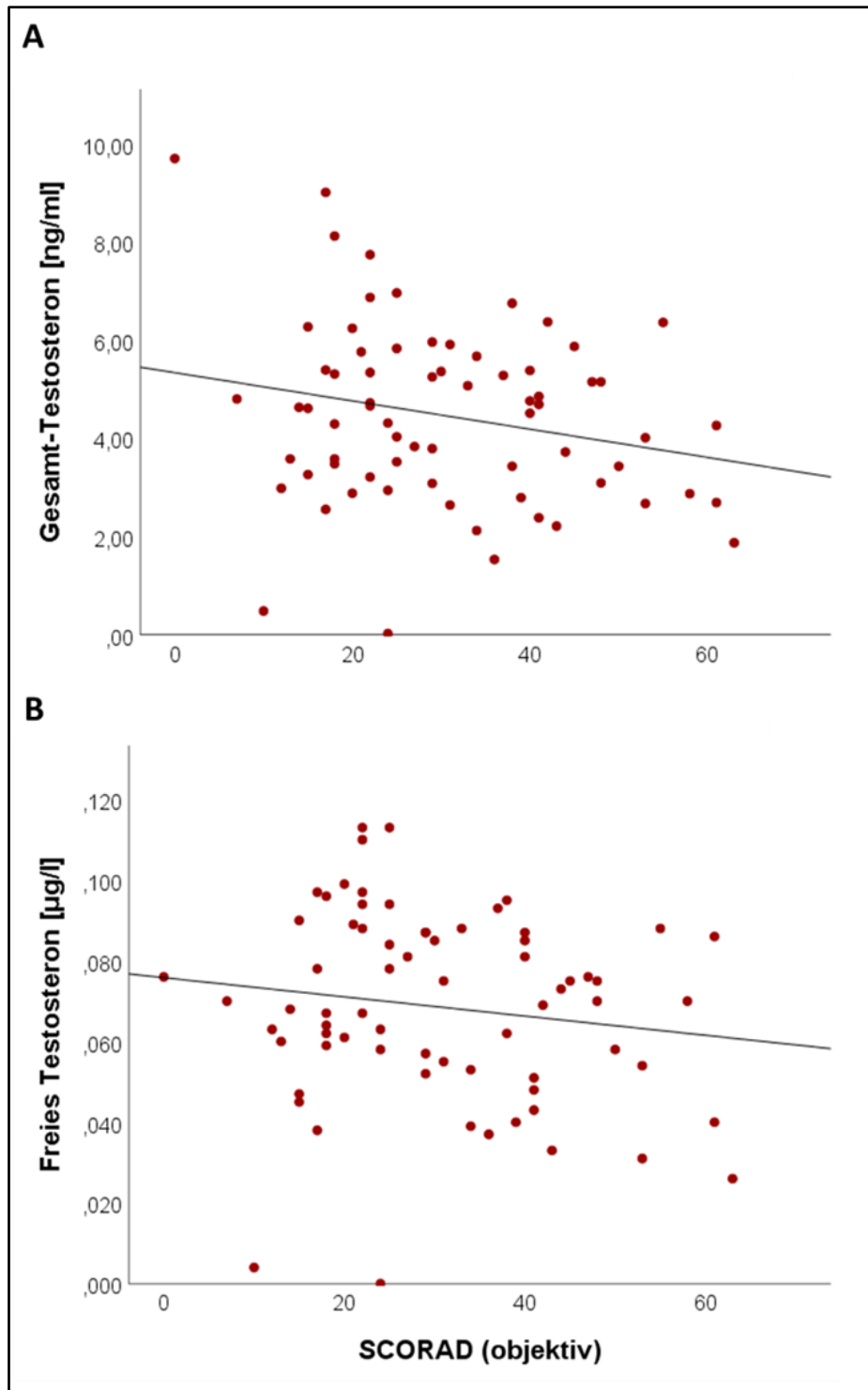


Abb. 14(A): Korrelation der Gesamttestosteronwerte der AD-Probanden mit den Punktwerten des objektiven SCORAD (Scoring atopic dermatitis). Eine nicht signifikante inverse Korrelation von Gesamttestosteron und SCORAD wurde nachgewiesen ($r = -0,23$; Pearson).

Abb. 14(B): Korrelation der Werte von freiem Testosteron der AD-Probanden mit den Punktwerten des objektiven SCORAD. Es lag eine inverse, nicht signifikante Korrelation vor ($r = -0,14$; Pearson).

Die AD-Probanden wurden gemäß der geläufigen Unterteilung nach SCORAD-Werten von 0 bis 24, 25 bis 60 und > 60 Punkten in Klassen von leichter, mittelschwerer und schwerer Erkrankung gruppiert und mittelschwere und schwere Erkrankungsfälle wiederum zu einer gemeinsamen Klasse zusammengefasst. Insgesamt kann der SCORAD Werte zwischen 0 und 103 erreichen; in der Stichprobe lag der Wert zwischen 0 und 76 Punkten. Die Probanden hatten einen mittleren Gesamt-SCORAD von 39 +/- 17 Punkten. Das 95%-Konfidenzintervall des Mittelwerts betrug 35 bis 43 Punkte. Die Punktwerte des Gesamt-SCORAD waren normalverteilt (Kolmogorov-Smirnov-Test, Abb. 15). 16 Probanden (23 %) waren leicht, 47 (66 %) mittelschwer und 8 (11 %) schwer erkrankt.

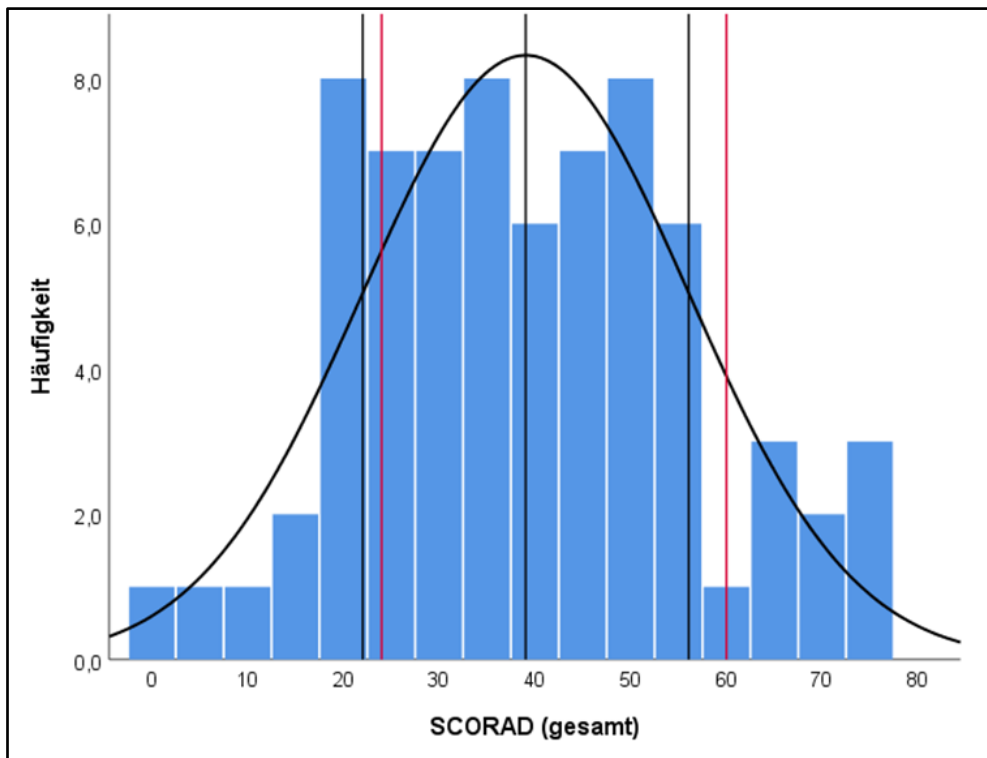


Abb. 15: Histogramm der Gesamt-SCORAD-Werte (Scoring atopic dermatitis) der AD-Probanden (n = 71). Die schwarzen Linien repräsentieren den Mittelwert +/- Standardabweichung von 39 +/- 17 Punkten, die roten Linien zeigen die Klassengrenzen zwischen leichter, mittelschwerer und schwerer Erkrankung an (0 bis 24, 25 bis 60, > 60 Punkte). Im Mittel wurde ein Punktwert von 39 +/- SD 17 Punkten erreicht, was im Bereich einer mittelschweren Erkrankung liegt. Die Ergebnisse des Gesamt-SCORAD waren normalverteilt (Kolmogorov-Smirnov-Test).

Die mittleren Werte der Testosteronserumspiegel wurden zwischen den Klassen leicht und mittelschwer/schwer verglichen, um zu prüfen, ob schwerer betroffene Probanden signifikant niedrigere Testosteronspiegel aufweisen als nur leicht erkrankte Probanden

und sich Testosteron somit eignet, insbesondere schwere Fälle von AD bei Männern zu identifizieren und von leichteren Verläufen abzugrenzen. Die mittleren Gesamttestosteronwerte in der Gruppe leicht betroffener AD-Probanden ($n = 16$) lagen mit $5,1 \pm 2,4$ ng/ml zwar höher als in der Gruppe mittelschwer oder schwer betroffener Probanden ($n = 55$) mit durchschnittlich $4,3 \pm 1,6$ ng/ml (Abb. 16). Der Unterschied war jedoch nicht signifikant (T-Test; $p = 0,123$). Im Falle des freien Testosterons lagen die mittleren Werte für leichte AD mit $0,067 \pm 0,025$ µg/l geringfügig niedriger als für mittelschwere/schwere AD mit $0,070 \pm 0,024$ µg/l. Hier ergab sich ebenfalls keine Signifikanz ($p = 0,715$). Auch im Mann-Whitney-U-Test war kein signifikanter Unterschied zwischen leicht und mittelschwer/schwer betroffenen Probanden feststellbar (tT: $p = 0,234$; fT: $p = 0,978$). Die Alternativhypothese signifikant niedrigerer Testosteronspiegel bei schwerer erkrankten AD-Patienten konnte somit nicht angenommen werden.

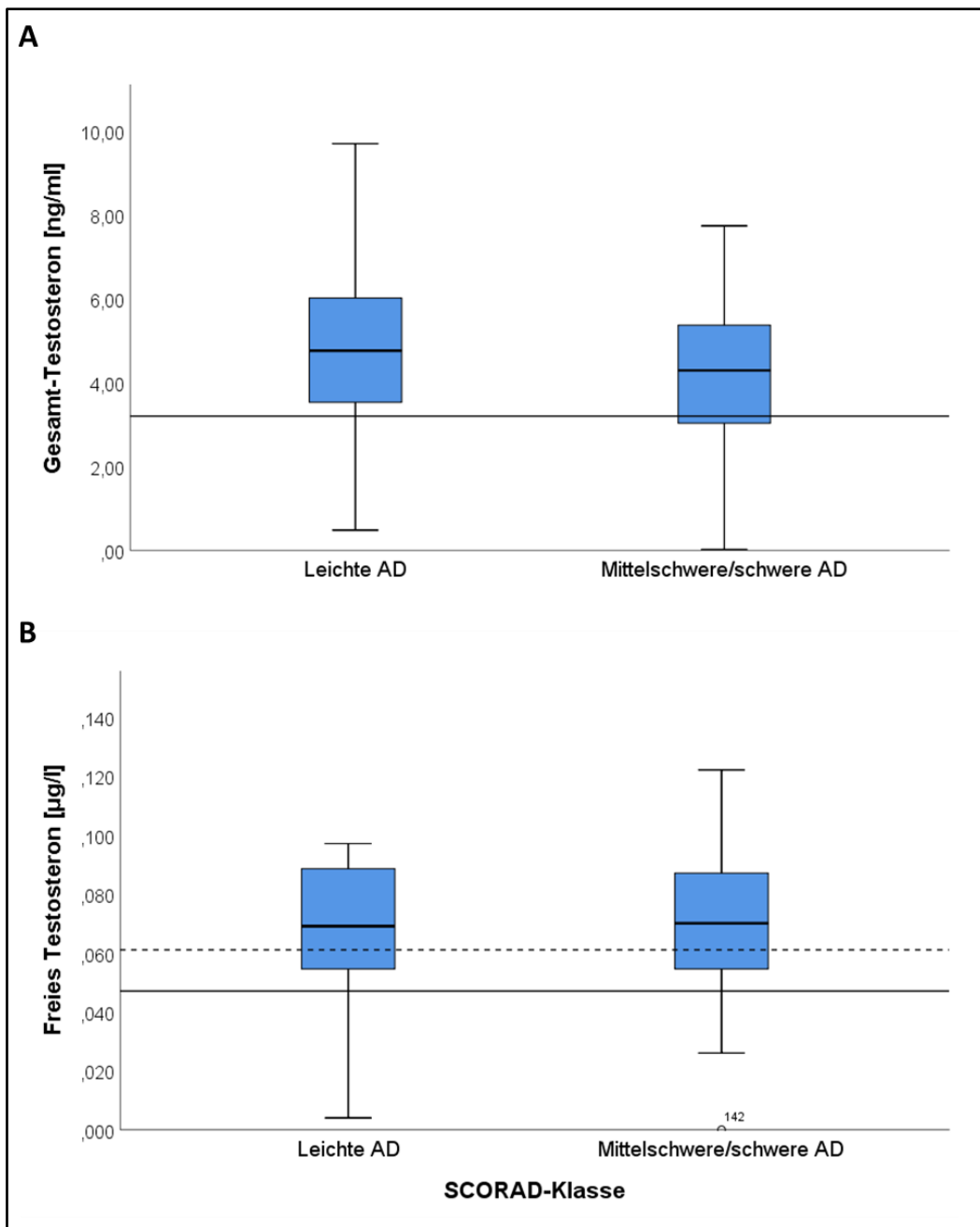


Abb. 16(A): Boxplots zu den Gesamttestosteronwerten bei AD-Probanden mit leicht ausgeprägter AD gegenüber Probanden mit mittelschwerer oder schwerer AD. Die durchgezogene Linie stellt den Cut-off-Wert für Gesamttestosteron von 3,2 ng/ml dar. Das Gesamttestosteron erreichte bei den AD-Probanden mit leichter Erkrankung höhere mittlere Werte; Signifikanz lag aber nicht vor (T-Test/Mann-Whitney-U-Test).

Abb. 16(B): Boxplots zu den Werten für freies Testosteron bei AD-Probanden mit leicht ausgeprägter AD gegenüber Probanden mit mittelschwerer oder schwerer AD. Die durchgezogene Linie repräsentiert den Cut-off-Wert für freies Testosteron von 0,047 µg/l für Männer von 50 Jahren oder älter, die gestrichelte Linie den Cut-off-Wert 0,057 µg/l für Männer unter 50 Jahren. Die Werte der AD-Probanden mit leichter Erkrankung lagen leicht unter denjenigen für die Probanden mit mittelschwerer/schwerer Erkrankung; das Ergebnis war nicht signifikant (T-Test/Mann-Whitney-U-Test).

3.3.5 Vergleich der Testosteronspiegel zwischen Late- und Early-onset-AD

Eine weitere zentrale Fragestellung dieser Studie war, ob sich Patienten mit einer Late-onset-Form der AD (LOAD) in ihren Testosteronserumspiegeln von Patienten mit einer anderen Verlaufsform der AD unterscheiden. Es wurde die Hypothese aufgestellt, dass der Gesamttestosteronwert bei Patienten mit LOAD (n = 19; 27 %) signifikant niedriger liegt als bei anderen Verlaufsformen mit früherem Erkrankungsbeginn (hier unter Early-onset-AD, EOAD, zusammengefasst; n = 52; 73 %). Es wurde postuliert, dass ein Hypogonadismus als möglicher Trigger im Erwachsenenalter > 20 Jahren wirken und eine AD erstmals auftreten lassen bzw. ein Wiederauftreten im Erwachsenenalter nach einer Erkrankungspause von vielen Jahren bewirken könnte. Während in der gesamten AD-Kohorte bei insgesamt etwa 25 % der Probanden ein biochemischer Hypogonadismus festgestellt wurde, zeigten in der LOAD-Gruppe sogar 37 % der Probanden einen Hypogonadismus. Die EOAD-Gruppe war in nur 21 % der Fälle von biochemischem Hypogonadismus betroffen (OR = 2,17; 95%-CI = 0,69 – 6,83). Bezüglich des freien Testosterons lag ebenfalls bei 37 % der LOAD-Probanden ein Hypogonadismus vor, während der Anteil unter den EOAD-Probanden nur 15 % ausmachte (OR = 3,21; 95%-CI = (0,97 – 10,64).

Der Vergleich der Mittelwerte der LOAD- und der EOAD-Gruppe ergab sowohl für Gesamt- als auch für freies Testosteron signifikant niedrigere Werte für die LOAD-Gruppe (T-Test und Mann-Whitney-U-Test). Im Einzelnen lagen die Mittelwerte für Gesamttestosteron bei 3,6 +/- 1,9 ng/ml vs. 4,8 +/- 1,7 ng/ml, die für freies Testosteron bei 0,054 +/- 0,028 µg/l vs. 0,075 +/- 0,020 µg/l (Abb. 17). Während das Ergebnis für Gesamttestosteron auf dem Signifikanzniveau $p < 0,05$ signifikant war, wurde bei freiem Testosteron sogar eine Signifikanz auf dem Niveau $p < 0,01$ erreicht (tT: $p = 0,014$; fT: $p = 0,001$; T-Test). Somit wurde die Alternativhypothese angenommen: Ein spätes erstmaliges Auftreten oder ein Wiederauftreten der Erkrankung bei Männern > 20 Jahre könnte also durchaus durch einen niedrigen Testosteronserumspiegel bedingt sein. Allerdings ist nicht auszuschließen, dass es sich um ein Epiphänomen im Sinne eines nicht kausalen Zusammenhangs der signifikant niedrigeren Testosteronspiegel mit der Verlaufsform aufgrund eines als Confounder wirkenden höheren Durchschnittsalters der LOAD-Gruppe handeln könnte. Im Vergleich der Testosteronspiegel zwischen der LOAD-Gruppe und einer altersadaptierten Kontrollgruppe aus der Kontrollkohorte lagen die Spiegel der Kontrollprobanden geringfügig höher (n = 24; 57,2 +/- 12,8 Jahre; tT: 3,9 +/- 2,2 ng/ml; fT: 0,076 +/-

0,051 µg/l), jedoch ohne Signifikanz bei Gesamt- wie auch freiem Testosteron in T-Test oder Mann-Whitney-U-Test (tT: $p = 0,604$; fT: $p = 0,102$; T-Test). Demnach war bei den LOAD-Probanden in der hier vorliegenden Fallzahl kein wesentlich häufigeres Auftreten von biochemischem Hypogonadismus gegenüber der altersadaptierten Kontrollgruppe nachweisbar.

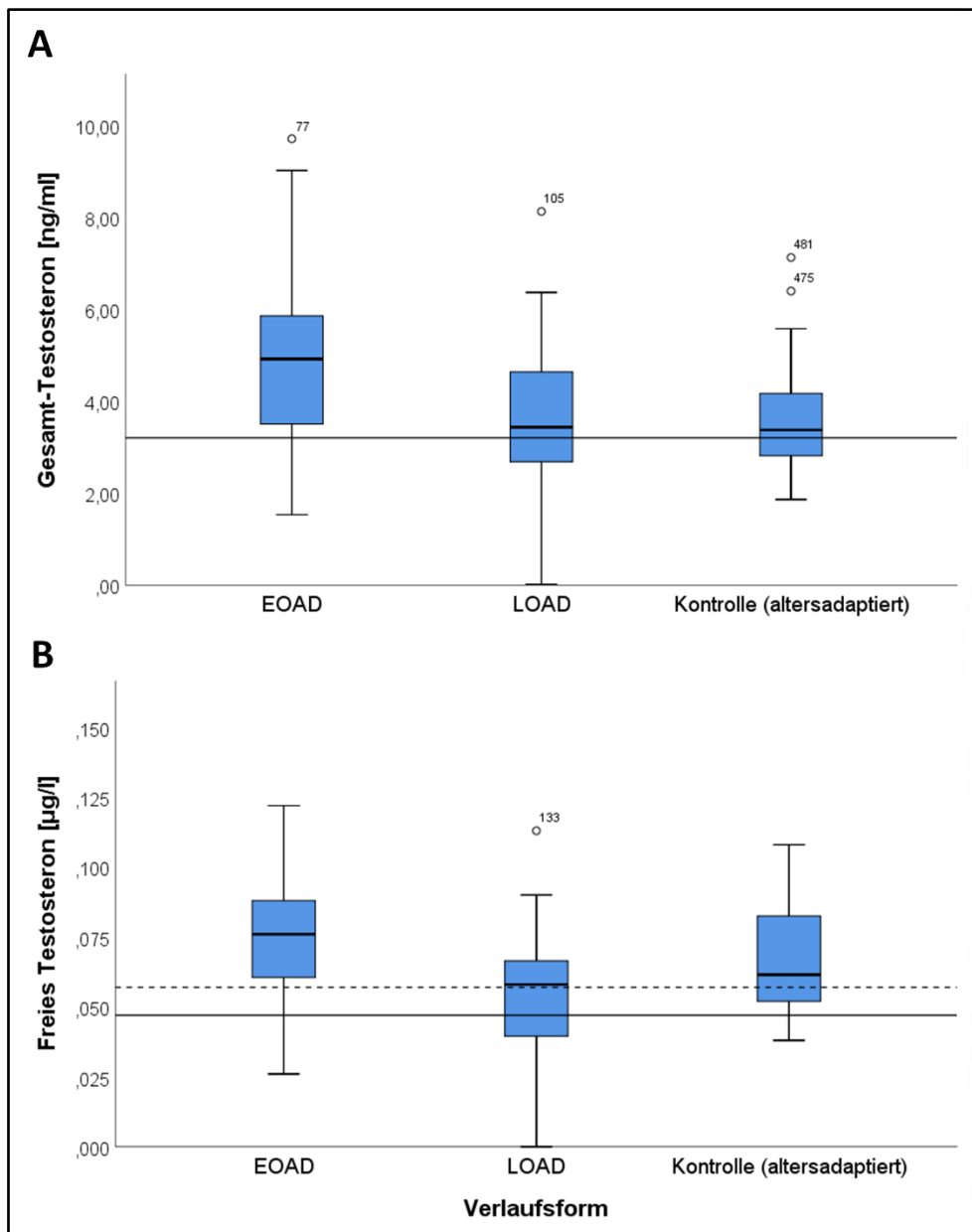


Abb. 17(A): Boxplots zu den Gesamttestosteronwerten bei AD-Probanden mit der Late-onset-Verlaufsform (LOAD) gegenüber Probanden mit einer Early-onset-Verlaufsform (EOAD). Abbildung der altersadaptierten Kontrollkohorte zum Vergleich. Die durchgezogene Linie stellt den Cut-off-Wert für Gesamttestosteron von 3,2 ng/ml dar. Die LOAD-Gruppe wies signifikant niedrigere mittlere Werte auf als die EOAD-Gruppe (T-Test).

Abb. 17(B): Boxplots zu den Werten für freies Testosteron bei AD-Probanden mit der Late-onset-Verlaufsform gegenüber Probanden mit einer Early-onset-Verlaufsform. Abbildung der altersadaptierten Kontrollkohorte zum Vergleich. Die durchgezogene Linie repräsentiert den Cut-off-Wert für freies Testosteron von 0,047 µg/l für Männer von 50 Jahren oder älter, die gestrichelte Linie den Cut-off-Wert 0,057 µg/l für Männer unter 50 Jahren. Probanden mit Late-onset-Verlauf hatten im Mittel niedrigere Werte als solche mit Early-onset-Verlauf. Die Ergebnisse waren auf dem Signifikanzniveau $p < 0,01$ signifikant (T-Test).

3.3.6 Vergleich der Testosteronspiegel bei AD und Psoriasis

Sowohl AD als auch Psoriasis sind chronisch-entzündliche Erkrankungen mit einer autoimmunen Komponente. Daher stellte sich die Frage, ob es eine ähnlich hohe Prävalenz von Hypogonadismus bei Patienten mit schwererer Erkrankung gibt. Um dies zu untersuchen, wurden Untergruppen gebildet mit mittelschwerer/schwerer Erkrankung innerhalb der beiden chronischen Erkrankungen. Die Gruppe der mittelschwer/schwer erkrankten AD-Probanden umfasste 55 (77 %), die der Psoriasis-Probanden 36 Studienteilnehmer (32 %). Biochemischer Hypogonadismus in Bezug auf Gesamttestosteron wurde bei 29 % der AD-Probanden mit mittelschwerer oder schwerer Erkrankung festgestellt, während 86 % der Psoriasis-Probanden hiervon betroffen waren (OR = 0,07; 95%-CI = 0,02 – 0,2). Die Vergleichswerte für die Gruppen mit leichter Erkrankung betragen hier 13 % vs. 51 % (OR = 0,14; 95%-CI = 0,03 – 0,64). Bezüglich des freien Testosterons lag biochemischer Hypogonadismus bei 22 % der AD- und 50 % der Psoriasis-Probanden vor (OR = 0,28; 95%-CI: 0,11 – 0,7). Leicht Erkrankte waren im Vergleich dazu zu 19 % bzw. 31 % betroffen (OR = 0,52; 95%-CI = 0,14 – 1,99). Der Mittelwert des Gesamttestosterons lag für die Gruppe der AD-Probanden mit mittelschwerer oder schwerer Erkrankung mit 4,3 +/- 1,6 ng/ml deutlich über dem Mittelwert von 2,5 +/- 1,0 ng/ml für die Gruppe innerhalb der Psoriasis-Kohorte mit entsprechender Krankheitschwere (Abb. 18). Dieser Unterschied erwies sich im Mann-Whitney-U-Test als signifikant auf dem Signifikanzniveau $p < 0,01$ ($p = 0,000$). Ebenso verhielt es sich für die Werte des freien Testosterons (0,070 +/- 0,024 µg/l vs. 0,047 +/- 0,016 µg/l). Zudem zeigte sich in der Korrelation der Krankheitschwere mit Gesamt- und freiem Testosteron bei den Gesamtkohorten im Vergleich ein etwas schwächerer inverser Zusammenhang bei AD, sowohl bei Gesamt- ($r = - 0,28$ vs. $r = - 0,40$) als auch bei freiem Testosteron ($r = - 0,17$ vs. $r = - 0,20$). Somit lässt sich festhalten, dass trotz der Ähnlichkeit der Erkrankungen und einer Überschneidung der zugrundeliegenden Gene bei Psoriasis ein deutlich stärkerer Zusammenhang zwischen einem niedrigen Testosteronserumspiegel und der Krankheitschwere, insbesondere im Vergleich der Untergruppen mit schwererer Erkrankung, zu bestehen scheint.

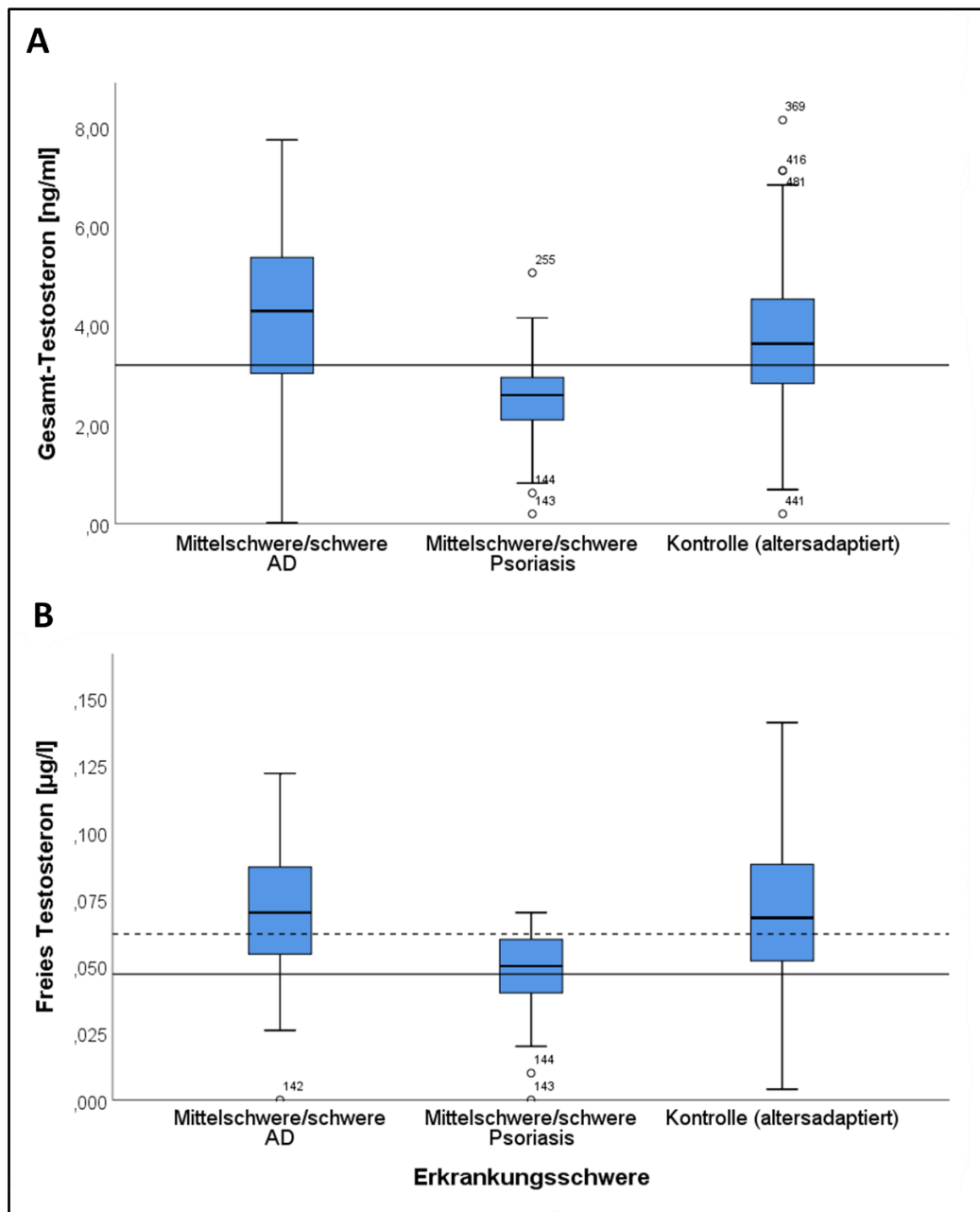


Abb. 18(A): Boxplots zu den Gesamttestosteronwerten mittelschwer/schwer erkrankter Probanden innerhalb der AD- bzw. der Psoriasis-Kohorte. Darstellung der altersadaptierten Kontrollkohorte zum Vergleich. Die durchgezogene Linie stellt den Cut-off-Wert für Gesamttestosteron von 3,2 ng/ml dar. Die Werte der Psoriasis-Probanden lagen signifikant niedriger als diejenigen der AD-Probanden (Signifikanzniveau $p < 0,01$; Mann-Whitney-U-Test).

Abb. 18(B): Boxplots zu den Werten für freies Testosteron bei mittelschwer/schwer erkrankten Probanden innerhalb der AD- bzw. der Psoriasis-Kohorte. Darstellung der altersadaptierten Kontrollkohorte zum Vergleich. Die durchgezogene Linie repräsentiert den Cut-off-Wert für freies Testosteron von 0,047 µg/l für Männer von 50 Jahren oder älter, die gestrichelte Linie den Cut-off-Wert 0,057 µg/l für Männer unter 50 Jahren. Die Werte der Psoriasis-Probanden lagen signifikant niedriger als diejenigen der AD-Probanden (Signifikanzniveau $p < 0,01$; Mann-Whitney-U-Test).

4. Diskussion

Bereits seit langem ist bekannt, dass Geschlechtshormone Einfluss auf die Entstehung und den Verlauf von Autoimmunkrankheiten nehmen, indem sie die Immunantwort modulieren. Dieser Zusammenhang konnte in einer Studie der Klinik und Poliklinik für Dermatologie für die Autoimmunerkrankung Psoriasis erneut demonstriert werden (Allam et al., 2019). Bei der in der vorliegenden Studie untersuchten atopischen Dermatitis (AD) handelt es sich wie bei Psoriasis um eine Erkrankung aus dem Spektrum der chronisch-entzündlichen Erkrankungen. Ebenfalls geht man von einer in ihrer Ausprägung und Bedeutung für die Erkrankung noch näher zu untersuchenden und zu spezifizierenden autoimmun Komponente aus. Ziel dieser Studie war es daher der Frage nachzugehen, ob ähnlich wie bei Psoriasis auch bei AD-Patienten eine höhere Prävalenz niedriger Testosteronserumspiegel vorliegt als bei nicht an AD Erkrankten und ob ein Hypogonadismus im Zusammenhang steht mit dem Schweregrad des Verlaufes hinsichtlich der Klinik und der subjektiv empfundenen Symptomatik. Darüber hinaus fokussierte sich diese Studie auf eine als Late-onset-AD spezifizierte Verlaufsform der AD (LOAD) mit Neu- oder Wiederauftreten der Erkrankung nach dem 20. Lebensjahr, einer Verlaufsform, die erstmalig im Jahr 2000 von Bannister und Freeman als „Adult-onset-AD“ erwähnt wurde. Gerade bei dieser bisher noch unzureichend untersuchten Verlaufsform sind auslösende Faktoren bislang weitgehend unbekannt, und die diagnostischen Kriterien werden in Zukunft aufgrund der abweichenden Klinik angepasst werden müssen (Bieber et al., 2017; Lee et al., 2019). Der Studie liegt die Hypothese zugrunde, dass unterhalb der Norm liegende Testosteronserumspiegel als mögliche Trigger für den Ausbruch der Erkrankung im höheren Lebensalter fungieren könnten. Der Einsatz von Testosteron als Screening- oder prognostischem Biomarker, sowie möglicherweise auch zur Substitution eines nachgewiesenen Mangels wäre somit denkbar. Ziel war es außerdem, die Gruppe der Probanden mit Late-onset-Verlaufsform näher zu charakterisieren, hier schwerpunktmäßig hinsichtlich begleitender atopischer Neigungen. Insgesamt soll die vorliegende Studie dazu beitragen, zukünftig eine personalisierte Medizin mit individualisierten Therapieansätzen auch innerhalb der Behandlung der AD möglich zu machen. Die zentrale Bedeutung von Forschungsansätzen mit diesem Ziel und basierend auf einer Stratifizierung von Patienten in

homogenere Gruppen mit ähnlichem Endophänotyp wird bei Bieber et al. (2017) herausgestellt.

Obwohl bereits seit vielen Jahren ein Zusammenhang zwischen Hormonserumspiegeln und dem Auftreten sowie auch dem Verlauf der AD vermutet wird, befassten sich in der Vergangenheit nur wenige Studien mit der systematischen Erfassung von Serumspiegeln männlicher Sexualhormone in ausreichend großen Patientenkollektiven von an AD erkrankten Männern. Bereits in den Neunzigerjahren konnten Ebata et al. (1996) und Tabata et al. (1997) niedrigere Werte von Testosteron und freiem Testosteron bzw. DHEA in Kollektiven von jeweils weniger als 50 AD-Probanden nachweisen. In einem Übersichtsartikel trugen Kanda et al. (2019) kürzlich die bisher bekannten Einflüsse verschiedener Sexualhormone in ihrer immunologischen Funktion auf den Verlauf der AD zusammen und hoben hervor, dass die Wirkung der Sexualhormone aller Wahrscheinlichkeit nach in einem Zusammenhang steht mit der unterschiedlichen Prävalenz der Erkrankung bei den Geschlechtern in verschiedenen Lebensphasen. Viele Studien sind sich darin einig, dass bis zur Pubertät das männliche Geschlecht häufiger von AD betroffen ist, sich ab der Adoleszenz und während der reproduktiven Phase aber das Geschlechterverhältnis zugunsten einer größeren Zahl erkrankter Frauen verlagert. Dieser Beobachtung könnte zugrunde liegen, dass Östrogen und Progesteron die Th2-Aktivität fördern, während Testosteron diese inhibiert. Ein Testosteronmangel müsste sich folglich ungünstig auf den Verlauf der Erkrankung auswirken und akute Erkrankungsphasen aggravieren oder diese erst auslösen.

Zur Realisierung der Studie wurde im Zeitraum von Oktober 2017 bis März 2019 eine Studienkohorte aus dem Patientengut der Ambulanzen und Stationen der Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn rekrutiert mit einer Gesamtzahl von 71 Studienteilnehmern. Bei diesen wurde das Gesamttestosteron im Serum bestimmt und hieraus das freie Testosteron berechnet. Zudem wurden der SCORAD als Maß für die Erkrankungsschwere im Rahmen der klinischen Untersuchung erfasst und mithilfe von Fragebögen das Vorhandensein subjektiv empfundener Symptome eines Hypogonadismus (AMS-Fragebogen) und der Verlauf der Erkrankung jedes einzelnen Probanden eruiert.

Es konnte gezeigt werden, (i) dass die Probanden dieser Studie insgesamt häufiger von biochemischem Hypogonadismus in Bezug auf freies Testosteron betroffen waren als die Probanden der altersadaptierten Kontrollkohorte (21 % vs. 16 %; OR = 1,46); dass sie sich zudem in niedrigeren mittleren Serumspiegel des freien Testosterons von den Kontrollprobanden unterschieden, wobei sich der Unterschied im Falle des freien Testosterons bei einer altersadaptierten Kontrolle als signifikant erwies ($p < 0,05$); (ii) dass Probanden im akuten Krankheitsschub deutlich häufiger von biochemischem Hypogonadismus betroffen waren (fT: 31 % vs. 9 %, OR = 4,3) und signifikant niedrigere Serumspiegel freien Testosterons aufwiesen als Probanden außerhalb des akuten Schubes ($p < 0,05$); (iii) dass eine signifikante inverse Korrelation vorlag zwischen Gesamttestosteron und der Erkrankungsschwere (gemessen anhand des SCORAD); mit Korrelationskoeffizienten von $r = -0,24$ (tT) bzw. $r = -0,22$ (fT) korrelierten die Werte allerdings eher schwach; (iv) dass Probanden mit erstmaligem Auftreten oder Wiederauftreten nach langer Remissionsphase im Alter von 20 Jahren oder später, also mit der Verlaufsform einer Late-onset-AD, häufiger unter biochemischem Hypogonadismus litten als Probanden mit früherem Erkrankungsbeginn (fT: 37 % vs. 15 %; OR = 3,21) und signifikant niedrigere Spiegel, sowohl von freiem als auch von Gesamttestosteron, aufwiesen (tT: $p < 0,05$; fT: $p < 0,01$); beim Vergleich der LOAD-Gruppe mit einer altersadaptierten Kontrollgruppe war eine ähnliche Tendenz erkennbar, jedoch ohne statistische Signifikanz; (v) dass Probanden mit LOAD weitaus seltener unter weiteren atopischen Erkrankungen litten als Probanden mit einer früher beginnenden Verlaufsform (chronisch-persistierend oder intermittierend; 37 % vs. 70 % mit mindestens zwei begleitenden Atopien); (vi) dass Probanden aus dem AD-Kollektiv mit mittelschwerer/schwerer Erkrankung seltener von einem biochemischen Hypogonadismus betroffen waren als Probanden mit Psoriasis (fT: 22 % vs. 50 %; OR = 0,28) und dass signifikant höhere Serumspiegel von Gesamt- und freiem Testosteron bei AD-Probanden vorlagen ($p < 0,01$). Der inverse Zusammenhang zwischen den Testosteronserumspiegeln und der Krankheitsschwere fiel im Falle von AD etwas schwächer aus als bei Psoriasis (tT: $r = -0,28$ vs. $r = -0,40$; fT: $r = -0,17$ vs. $r = -0,20$).

Die Ergebnisse konnten demonstrieren, dass bei an AD erkrankten Probanden tatsächlich niedrigere Serumspiegel des frei verfügbaren, also nicht an SHBG oder Albumin gebundenen, Testosterons vorlagen und somit weniger auf Immunprozesse einflussnehmendes Testosteron zur Verfügung steht. Das in diesem Fall nur schwach signifikante Ergebnis

könnte in einem größeren Studienkollektiv möglicherweise noch eindeutiger ausfallen und ist daher unter solchen Bedingungen zu überprüfen. Ein Anteil von rund 21 % der Probanden in der AD-Kohorte gegenüber nur etwa 16 % der Probanden der Kontrolle und eine Odds ratio von 1,46 veranschaulichen, dass biochemischer Hypogonadismus unter an AD-Erkrankten ein verbreitetes Phänomen ist. Entgegen der Erwartung wurden andererseits beim Gesamttestosteron im Mittel aber höhere Werte in der Gesamt-Studienkohorte erreicht – allerdings nach Adaptation des Durchschnittsalters der Kontrolle ohne Signifikanz. Die beiden Kohorten scheinen sich also grundsätzlich in gewissen Eigenschaften zu unterscheiden. Die AD-Kohorte mit ihrer großen Streuung der Gesamttestosteronwerte, wie Abb. 7(A) anhand eines großen Interquartilsabstands und langer Whisker verdeutlicht, scheint inhomogen zusammengesetzt zu sein. Zugrunde liegend scheint in gewissem Maße das höhere Durchschnittsalter zu sein, da in der Analyse mit ausschließlich Probanden unter 40 Jahren, bei denen noch nicht von einer beginnenden Abnahme der Serumspiegel aufgrund des Alters auszugehen ist, der Unterschied im Gesamttestosteron geringer ausfällt bei geringerer Streuung der Werte. Die älteren Probanden der Studie variieren somit vermutlich stärker in ihren Gesamttestosteronwerten. Jedoch scheint das Alter hier nur z. T. die Erklärung zu liefern, denn auch in den Untergruppen mit Probanden unter 40 Jahren lag der mittlere Wert für Gesamttestosteron im AD-Kollektiv höher als im Kontrollkollektiv. Hinzu kommt, dass gemäß den Ergebnissen von Wu et al. (2008) bei freiem Testosteron von einem stärkeren Effekt des Alterns auf das Absinken des Testosteronspiegels ausgegangen werden muss als bei Gesamttestosteron (Abnahme um 0,4 % vs. 1,3 % pro Jahr). Es ist hier daher zusätzlich von einem Einfluss des Untersuchungszeitpunktes auszugehen und der Frage, ob die Erkrankung zu diesem Zeitpunkt exazerbiert war, d. h. ob ein akuter Schub vorlag. Dies konnte durch die Analyse von Untergruppen mit Probanden im und außerhalb eines akuten Schubes gezeigt werden. Der Anteil von Probanden mit Hypogonadismus unterschied sich erheblich im Vergleich der Gruppen mit ca. 31 % in der Gruppe mit akutem Schub gegenüber etwa 19 % in der Gruppe außerhalb eines Schubes. Bei freiem Testosteron fiel dieser Unterschied noch deutlicher aus mit 31 % vs. 9 % und einer Odds ratio von 4,3. Hier wurde interessanterweise auch ein deutlich signifikanter Unterschied in den mittleren Werten freien Testosterons nachgewiesen.

Dass nicht nur von häufigem biochemischem Hypogonadismus innerhalb des AD-Kollektivs gesprochen werden kann, sondern dass die Probanden auch subjektiv unter einer mit niedrigen Testosteronserumspiegeln einhergehenden Symptomatik litten, konnte durch die Korrelation von AMS-Scores und Testosteronspiegeln deutlich gemacht werden. Erwartungsgemäß war hier insbesondere die inverse Korrelation zwischen sexuellen Symptomen und Testosteronspiegeln stark ausgeprägt und auch signifikant. Der Anteil der Probanden, bei denen laborchemisch ein Hypogonadismus diagnostiziert worden war und gleichzeitig eine schwerere Symptomatik vorlag, war mit 44 % recht hoch.

Hinsichtlich des Zusammenhangs von Testosteronserumspiegeln und der Erkrankungsschwere, welche mithilfe des SCORAD-Scores quantifiziert wurde, gab es deutliche Hinweise auf einen nachweisbaren Zusammenhang. Der Testosterongehalt im Serum korrelierte invers mit der erreichten SCORAD-Punktzahl, im Falle von Gesamttestosteron auch signifikant. So ist prinzipiell davon auszugehen, dass bei solchen Patienten, bei denen ein freies Testosteron unterhalb der Norm gemessen wird, auch tendenziell schwerere Befunde an der Haut und gravierendere subjektive Symptome wie Juckreiz oder Schlaflosigkeit vorliegen. Jedoch ließ sich die Vermutung, dass schwerer erkrankte Probanden signifikant niedrigere Testosteronspiegel haben als leichter erkrankte, nicht statistisch belegen. Die niedrigeren mittleren Gesamttestosteronwerte in der Gruppe mit mittelschwerer oder schwerer Erkrankung lassen allerdings eine Wiederholung der Analyse mit größerem Studienkollektiv sinnvoll erscheinen. Die Subgruppen bei dieser Analyse fielen zu klein aus für eine verlässliche Aussage über die Grundgesamtheit. Insbesondere sollten dann Studienteilnehmer unter 40 Jahren getestet werden, um eine Beeinflussung durch die altersabhängige Testosteron-Abnahme als Störgröße zu vermeiden.

Bedeutend war das Resultat, dass sich die Gruppe der Probanden mit einer Late-onset-Form der AD durch deutlich signifikant niedrigere Spiegel von Gesamt- und freiem Testosteron als eigene Entität innerhalb der Erkrankung von Probanden mit einem Erkrankungsbeginn vor dem 20. Lebensjahr abgrenzte. Dies entsprach der formulierten Hypothese. Nicht auszuschließen ist, dass sich dieser Effekt aufgrund eines höheren Lebensalters der Probanden der LOAD-Gruppe als Störgröße einstellte. Die Odds ratio von 2,17 und prozentuale Anteile von 37 % zu 21 % legen nahe, dass es deutlich wahrscheinlicher ist, bei der Diagnose einer Late-onset-AD an einem Testosteronmangel zu leiden, als bei

einer chronisch-persistierenden oder intermittierend auftretenden Verlaufsform. Es erscheint vor diesem Hintergrund durchaus möglich, dass ein Testosteronabfall unter einen kritischen, möglicherweise auch interindividuell unterschiedlichen Schwellenwert, als Trigger für das erstmalige Auftreten der Erkrankung im Erwachsenenalter oder auch ein Rezidiv nach langer Remissionsphase fungieren könnte. Ein vor Ausbruch der Erkrankung bereits bestehender bzw. ein sich erst durch die Erkrankung manifestierender Testosteronmangel lässt sich allerdings nicht ausschließen.

Interessant war bei der Charakterisierung des Probandenkollektivs anhand der Form des Krankheitsverlaufs, dass ein Großteil der LOAD-Probanden keine begleitenden atopischen Erkrankungen aufwies im Unterschied zu denjenigen Probanden mit einer intermittierenden oder persistierenden Verlaufsform und Beginn der Erkrankung vor dem 20. Lebensjahr. Dies stützt die Vermutung, dass die LOAD als eigene Erkrankungsentität behandelt werden sollte. 37 % der Probanden mit einer Late-onset-Form gaben an, unter keiner weiteren Atopie zu leiden. Nur etwa ebenfalls 37 % der LOAD-Probanden beschrieben mindestens zwei weitere begleitende Atopien im Vergleich zu je etwa 70 % in den anderen Gruppen. Jedoch finden sich diesbezüglich z. T. abweichende Ergebnisse in der Literatur, wo keine Unterschiede bzgl. der Häufigkeit begleitender Atopien zwischen der persistierenden und der Late-onset-Verlaufsform festgestellt werden konnten, wie beispielsweise in einer größeren multizentrischen Studie mit 253 Probanden von Megna et al. (2017). Andererseits präsentierten Garmhausen et al. (2013) in einer größeren Studie mit 607 Probanden ähnliche Ergebnisse und gaben an, dass ein Viertel aller Late-onset-Probanden eine nicht-allergische Form der AD hatten mit niedrigen IgE-Spiegeln und ohne Sensibilisierung gegen Nahrungsmittel- oder Luftallergene. Anzumerken ist, dass in der vorliegenden Studie mit 10 % ein großer Anteil von Very-late-onset-Probanden mit Krankheitsbeginn im Alter von über 60 Jahren eingeschlossen war – eine solche Angabe zum prozentualen Anteil dieser Unterform wurde in den anderen genannten Studien nicht gemacht. Von diesen insgesamt sieben Probanden gaben nur zwei Atopien in der Anamnese an, so dass eine allgemeine Atopieneigung in dieser Untergruppe noch seltener vorzuliegen scheint als in der Gruppe der Late-onset-Probanden allgemein.

Vor dem Hintergrund, dass sowohl AD als auch Psoriasis als chronisch-entzündliche Erkrankungen mit weitgehend übereinstimmenden beteiligten Genloci eingestuft werden

(Coimbra und Santos-Silva, 2015), war erstaunlicherweise die Prävalenz von Hypogonadismus unter Psoriatikern wesentlich höher mit 50 % gegenüber 22 % (bezogen auf fT; OR = 0,28). Entgegen der Erwartung lagen die Testosteronserumspiegel im Mittel bei Psoriatikern noch einmal wesentlich niedriger als bei AD-Probanden. Zudem korrelierten die Testosteronwerte bei Psoriasis stärker mit dem Score für die Erkrankungsschwere (PASI). Zur Interpretation dieser Ergebnisse ist ein Blick auf die für die Erkrankungen jeweils entscheidenden immunologischen Prozesse und den Anteil der autoimmunen Komponente essentiell, die sich wesentlich unterscheiden könnten. Diesbezüglich müssen weitere groß angelegte Studien angesetzt werden, um den Einfluss von Testosteron genauer zu untersuchen.

Die Dichotomie der AD als Th2-Erkrankung und der Psoriasis als Th1-Erkrankung wurde inzwischen wiederlegt. Es bietet sich ein komplexeres Bild mit zusätzlich Th17- und Th22-dominierten Prozessen und Beteiligung verschiedener Zytokinachsen. Bestimmte Immunzellen mit ihrem Zytokinprofil dominieren bei unterschiedlichen Ethnien, in den einzelnen Erkrankungs- und Lebensphasen und beim extrinsischen vs. intrinsischen Typ der AD. Darüber hinaus wird inzwischen eine wichtige pathophysiologische Rolle von Th17/IL17 wie bei Psoriasis angenommen, da dieses in Läsionen während der akuten Erkrankungsphase anzutreffen war (Nomura et al., 2018). Gerade IL-17 wird mit Autoimmunprozessen auch bei diversen anderen Autoimmunerkrankungen wie Rheumatoider Arthritis, chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen, Multipler Sklerose und SLE in Verbindung gebracht (Li et al., 2015; Sugaya, 2020) und soll über autoinflammatorische Kaskaden mittels bestimmter Untergruppen von AMPs den Krankheitsprozess befeuern (Batycka-Baran et al., 2014). Jedoch scheint IL-17 in Läsionen von Psoriasis stärker als bei AD exprimiert zu werden, wo wiederum IL-22 überwiegt (Sugaya, 2020). Dies könnte ein Hinweis auf eine kleinere Autoimmunkomponente bei AD im Vergleich zu Psoriasis sein, wo sich ein Testosteronmangel somit schwächer auf die klinischen Symptome der Erkrankung auswirken würde aufgrund eines weniger gravierenden Wegfalls der Inhibierung von Th17-Zellen durch Testosteron. Eine denkbare Erklärung wäre zudem eine stärkere Unterdrückung von Th1- als Th2-induzierten Prozessen durch Testosteron, so dass sich ein Mangel im Falle von Psoriasis schwerwiegender auswirken und die Erkrankungsschwere erheblich steigern könnte.

Sicher ist, dass Hypogonadismus stark mit erhöhten Inzidenzen von Autoimmunität beim Menschen korreliert, was die immunsuppressive Funktion von Testosteron nahelegt (Tringonaite et al., 2015). Hier wurden bereits verschiedene Mechanismen der immunsuppressiven Wirkungsweise von Androgenen entdeckt, wie die Induktion von Treg-Zellen, welche IL-10 sezernieren und hierüber proinflammatorische Prozesse hemmen (Fijak et al., 2011; Liva und Voskuhl, 2001), über die Hemmung der Synthese von proinflammatorischem IL-1 und IL-6 (Cutolo et al., 1995; Keller et al., 1996) oder über die Hemmung der B-Zell-Lymphopoese, so dass weniger potentiell autoreaktive B-Zellen existieren (Gubbels Bupp und Jorgensen, 2018). Unabhängig davon, ob ein Testosteronmangel bei diesen Individuen vor der Erkrankung vorbestand oder sich erst im Laufe der Chronifizierung einstellte, bedeuten die hohen Prävalenzen von Hypogonadismus bei Psoriasis und auch bei AD wohl, dass Autoimmunität hier weniger begrenzt werden kann. Gemäß den Ergebnissen dieser Studie mit signifikant niedrigeren mittleren Werten von Gesamt- und freiem Testosteron bei Psoriasis sollte der Effekt bei Psoriasis deutlich stärker ausfallen als bei AD mit einer resultierenden deutlich ausgeprägteren autoimmunen Komponente bei Psoriasis als AD. Alles in allem könnten die Ergebnisse dieser Studie somit nahelegen, dass das primäre Charakteristikum der AD eher Hypersensitivität als Autoreaktivität ist.

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass angesichts der hier vorliegenden Ergebnisse durchaus von einer hohen Prävalenz von Testosteron-Mangel bei an AD erkrankten Männern auszugehen ist. Grundsätzlich erscheint es möglich, dass Testosteronserumspiegel und deren Abfall als Marker für eine Exazerbation oder einen schweren Verlauf (Severity-Biomarker), auch während der Erprobung bestimmter Therapien, herangezogen werden könnten. Jedoch sollte das Ergebnis anhand eines noch größeren Studienkollektivs verifiziert werden, um Ergebnisse in deutlich signifikantem Bereich zu erzielen. Hinsichtlich des Einsatzes von Testosteron als prognostischem Biomarker allerdings darf jedoch nicht außer Acht gelassen werden, dass ein Testosteronmangel häufig Folge längerer chronischer Erkrankung – ob chronischer AD oder einer anderen chronisch verlaufenden Erkrankung – ist. Für viele chronische Erkrankungen, u. a. Diabetes mellitus Typ 2, Metabolisches Syndrom, Leber- oder Niereninsuffizienz und Adipositas, konnte dies inzwischen demonstriert werden (u. a. Taylor et al., 2015; Thirumavalavan et al., 2015). Ein zugrunde liegender Pathomechanismus ist, dass proinflammatorische Zytokine, u. a. IL-

6, im Krankheitsverlauf für eine Suppression der Sekretion von Androgenen aus der Nebenniere sorgen (Gubbels Bupp und Jorgensen, 2018). Somit ist bisher ein kausaler Zusammenhang zwischen Testosteronmangel und erstmaligem Auftreten oder Wiederauftreten der AD nicht eindeutig belegt. Daher müssten in weiteren Studien Komorbiditäten bei jedem einzelnen Patienten systematisch erfasst werden, um festzustellen, ob auch unabhängig von diesen ein Testosteronmangel verzeichnet werden kann.

Da ein Testosteronmangel also sowohl Trigger der AD sein als auch bereits vorbestehen kann durch genetische Besonderheiten oder Vorerkrankungen, sollte, um hier differenzieren zu können, bei weiteren Studien auch das Hormon LH, welches isolierte primäre und sekundäre Formen des Hypogonadismus im Unterschied zum gemischt primär sekundären Altershypogonadismus identifizieren kann, mitbestimmt werden. Ebenso wäre die detaillierte Miterfassung der angewandten medikamentösen Therapie der AD und anderer Erkrankungen zum Zeitpunkt der Hormonbestimmung hilfreich, um eine adrenokortikale Inhibierung der Androgenproduktion durch eine systemische (Langzeit-)Kortikosteroid-Therapie als Ursache für einen vorbestehenden Androgenmangel auszuschließen (Jungers et al., 1982). Zu den Substanzen, die iatrogen zugefügt oder lifestyle-bedingt einen Androgenmangel auslösen können, gehören darüber hinaus Opiate, Alkohol und Nikotin (Grobe et al., 2018). Das Konsumverhalten aber auch der vom Patienten empfundene Stress (Opstad et al., 1994), welcher einen weiteren wichtigen Einflussfaktor für den Testosteronspiegel darstellt, wären hilfreich für die kausale Attribution des Testosteronmangels.

Late-onset-AD erscheint immer mehr als eigene Entität innerhalb der Verlaufsformen der Erkrankung. In dieser Studie konnte gezeigt werden, dass sich die Untergruppe der Probanden sowohl in niedrigeren Testosteronspiegeln als auch in weniger atopischen Begleiterkrankungen von den anderen Verlaufsformen abhob. Dies betont die Bedeutung der Entwicklung individueller diagnostischer Kriterien und Therapien und könnte für eine Testosteronsubstitutionstherapie gerade bei dieser Form sprechen, falls ein Altershypogonadismus mit entsprechender Symptomatik diagnostiziert wird. Interessant wäre hier eine weitergehende Untersuchung, ob sich das Spektrum von beteiligten Immunzellen

und Zytokinachsen und deren Bedeutung in der Pathogenese von anderen Verlaufsformen der AD mit früherem Erkrankungsbeginn unterscheidet, und wie groß hier der Anteil der autoimmunen Komponente ist.

Während mit der hier vorliegenden Kohortenstudie ein interindividueller Ansatz gewählt wurde, sollte mit weiterführenden Längsschnittstudien intraindividuell untersucht werden, inwieweit Testosteronserumspiegel im zeitlichen Verlauf und in Abhängigkeit davon, ob eine akute Exazerbation der Grunderkrankung oder andererseits eine Remissionsphase vorliegen, variieren. Plötzliche Veränderungen der Serumspiegel, die mit einem erstmaligen oder erneuten Krankheitsauftreten koinzidieren, könnten so erkannt werden. Da hier gezeigt werden konnte, dass die Serumspiegel bei Probanden im akuten Krankheitsschub signifikant niedriger lagen als außerhalb von Schüben, erscheint es sinnvoll, bei folgenden Querschnittsstudien den Zeitpunkt der Probenahme ausschließlich in die Phase des akuten Schubes zu legen.

Abschließend lässt sich sagen, dass die in dieser Studie gewonnenen Erkenntnisse darauf hinweisen, dass die weitere Erforschung des Testosterons als Biomarker innerhalb von männlichen Patientenkollektiven im Erwachsenenalter unter Berücksichtigung der vorgenannten Aspekte erfolgversprechend ist hinsichtlich der Entwicklung individualisierter Therapieansätze.

5. Zusammenfassung

Patienten, welche unter Atopischer Dermatitis (AD) leiden, sind häufig stark in ihrer Lebensqualität eingeschränkt, können ihrer Erwerbstätigkeit oft nicht im üblichen Umfang nachgehen und leiden in vielen Fällen unter sich im Verlauf manifestierenden Begleiterkrankungen, welche den Leidensdruck enorm verstärken können. Neue diagnostische Methoden zur früheren Risikoeinschätzung und individualisierte Therapien, die sich etwa an Verlaufsformen mit gemeinsamen Merkmalen der Erkrankung orientieren, sind dringend notwendig. Trotz vielfältiger Hinweise auf den Einfluss von Androgenen auf den Krankheitsverlauf sind Studien zur Prävalenz von Hypogonadismus unter AD-Patienten bisher rar. Auch der Anteil der autoimmunen Komponente der Erkrankung ist bisher unklar. Vieles deutet darauf hin, dass ein Hypogonadismus, insbesondere ein Mangel an Testosteron, als Trigger für schwerere Verläufe wirken und autoimmune Prozesse fördern könnte. In Anlehnung an eine neuere Forschungsarbeit zu Hypogonadismus bei Psoriasis, einer genetisch ähnlichen, chronisch-entzündlichen Erkrankung mit Autoimmunkomponente, hatte die vorliegende Arbeit zum Ziel, die Prävalenz von biochemischem und Altershypogonadismus in einem möglichst großen Patientenkollektiv im Vergleich zu einer nicht an AD erkrankten Kontrollkohorte anhand von Gesamttestosteron und freiem Testosteron zu erfassen. Darüber hinaus sollte überprüft werden, ob ein Zusammenhang zwischen niedrigen Testosteronserumspiegeln und der Erkrankungsschwere, gemessen anhand des SCORAD (Scoring Atopic Dermatitis), feststellbar ist. Zudem wurde eine Eingruppierung in verschiedene Verlaufsformen vorgenommen, um zu eruieren, ob sich Patienten mit einem Late-onset-Verlauf in ihren Testosteronspiegeln oder anderen Merkmalen wie dem Auftreten begleitender Atopien von Patienten mit früher einsetzender Erkrankung unterscheiden. Im Wesentlichen konnte gezeigt werden, dass sich Probanden mit AD in signifikant niedrigeren Werten freien Testosterons von der altersadaptierten Kontrolle unterschieden. Darüber hinaus wurde eine signifikante inverse Korrelation von Gesamttestosteronspiegeln und der Krankheitsschwere festgestellt. Obwohl leicht erkrankte Probanden höhere Gesamttestosteronspiegel aufwiesen als schwerer erkrankte, war dieser Zusammenhang nicht signifikant. Im Hinblick auf die Late-onset-Verlaufsform bestätigte sich die Hypothese signifikant niedrigerer Testosteronwerte im Vergleich zu Probanden mit einer Early-onset-Form. Zudem waren begleitende Atopien

in dieser Untergruppe seltener anzutreffen. Eine vergleichende Betrachtung mit Psoriasis ließ deutlich werden, dass die AD-Probanden weniger häufig von Hypogonadismus betroffen waren und vergleichsweise deutlich höhere mittlere Testosteronwerte aufwiesen. Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass es eine zu beachtende Prävalenz von Hypogonadismus im AD-Kollektiv gab und dass ein Testosteronmangel möglicherweise einen schweren Verlauf triggern könnte, auch wenn ein Kausalzusammenhang aufgrund bislang nicht verfügbarer intraindividuelle Werte im Längsschnitt nicht hergestellt werden kann. Die Late-onset-Form hob sich erneut als eigene Entität hervor, welche eigener diagnostischer Kriterien und therapeutischer Regime bedarf, wobei Testosteron hier eine Rolle spielen könnte. Obwohl AD und Psoriasis durchaus große genetische und immunologische Gemeinsamkeiten aufweisen, deutet diese Studie an, dass es auch wesentliche Unterschiede geben muss. Die Ergebnisse sind vor dem Hintergrund zu interpretieren, dass es sich bei AD neueren Erkenntnissen nach um eine Erkrankung handelt, bei der nicht nur Th2- sondern insbesondere auch Th17/IL17-Immunprozesse eine Rolle spielen, welche mit Autoimmunität in Zusammenhang gebracht werden. Im Vergleich zur Psoriasis scheint aber diese Komponente und damit auch die autoimmune Komponente bei AD kleiner zu sein. Abschließend ist festzuhalten, dass die weitere Erforschung von Testosteron als Biomarker und Trigger für die Erkrankung erfolgversprechend ist. In weiteren Studien sollte berücksichtigt werden, Testosteronserumspiegel stets im akuten Schub zu messen und Komorbiditäten sowie das Hormon LH mitzuerfassen. Die Fallzahlen sollten für belastbarere statistische Aussagen weiter gesteigert werden.

6. Anhang

SCORAD

Europäische Experten-Gruppe für Atopische Dermatitis

Patient: Name/Vorname

Eingesetztes topisches Steroid

Wirkstoff (Handelsname, Konzentration)

Geburtsdatum

Menge/Monat

Besuchsdatum

Anzahl der Erytheme/Monat

Die Zahlen in Klammern gelten für Kinder unter zwei Jahren.

A: Ausmaß

Bitte geben Sie die Summe der betroffenen Hautareale an.

B: Intensität

Bemessungswerte

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

C: Subjektive Symptome

Pruritus und Schlaflosigkeit **SCORAD A/5+7B/2+C**

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

0

10

Pruritus (0–10)

0

10

Schlaflosigkeit (0–10)

Behandlung
Anmerkungen

AMS Fragebogen

zum Diagnose- und Therapiekompass Männergesundheit

Der AMS-Fragebogen zu Beschwerden im Zusammenhang mit Testosteron-Mangel¹

Name	Vorname
Geburtsdatum	Datum der Befragung

Die nachfolgenden Fragen beziehen sich auf mögliche Beschwerden, die Sie zur Zeit haben und wurden auf der Basis eines internationalen Standards erstellt. Kreuzen Sie bitte für jede Beschwerde an, wie stark Sie davon betroffen sind. Wenn Sie eine Beschwerde nicht haben, kreuzen Sie bitte „keine“ an. Ihr Arzt wird Ihre Antworten mit Ihnen gemeinsam besprechen. Sie werden ihm helfen, die richtige Diagnose zu stellen. Vielen Dank für Ihre Mitarbeit.

	keine 1	leichte 2	mittlere 3	starke 4	sehr starke 5	Punkte =
Körperliches Wohlbefinden						
1. Verschlechterung des allgemeinen Wohlbefindens (Gesundheitszustand, subjektives Gesundheitsempfinden)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
2. Gelenk- und Muskelbeschwerden (Kreuz-, Gelenk-, Glieder- und/oder Rückenschmerzen)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
3. Starkes Schwitzen (plötzliche Schweißausbrüche, Hitzewallungen unabhängig von Belastungen)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
4. Schlafstörungen (Einschlaf- oder Durchschlafstörungen, zu frühes und müdes Aufwachen, schlecht schlafen, Schlaflosigkeit)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
5. Erhöhtes Schlafbedürfnis, häufig müde	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
6. Körperliche Erschöpfung, Nachlassen der Tatkraft (allgemeine Leistungsminderung, fehlende Unternehmungslust; Gefühl, weniger zu schaffen und zu erreichen)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
7. Abnahme der Muskelkraft, Schwächegefühl	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
Psychisches Wohlbefinden						
8. Reizbarkeit (Aggressivität, durch Kleinigkeiten schnell aufgebracht, missgestimmt)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
9. Nervosität (innere Anspannung, innere Unruhe, nicht Stillsitzen können)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
10. Ängstlichkeit, Panikgefühle	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
11. Depressive Verstimmung (Mutlosigkeit, Traurigkeit, Weinerlichkeit, Antriebslosigkeit, Stimmungsschwankungen, Gefühl der Sinnlosigkeit)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
12. Entmutigt fühlen, Totpunkt erreicht	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
Sexuelles Wohlbefinden						
13. Gefühl, Höhepunkt des Lebens ist überschritten	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
14. Verminderter Bartwuchs	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
15. Nachlassen der Potenz	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
16. Abnahme der Anzahl morgendlicher Erektionen	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
17. Abnahme der Libido (weniger Spaß am Sex, kaum Lust auf Sexualverkehr)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
Auswertung:						Gesamt
Gesamtpunktzahl:	17–26	27–36	37–49	>50		
Stärke der Beschwerden:	keine	wenig	mittlere	schwere		

1 Hinweis für den Arzt:

Bei diesen Fragen handelt es sich um den AMS Fragebogen zu möglichen Beschwerden im Zusammenhang mit Testosteron-Mangel bei Männern (The Agings Males' Symptoms rating scale. Cultural and linguistic validation into English; Heinemann et al., The Aging Male 2001; 4 (1): 14–22).

Bei einem Ergebnis von mehr als 37 Punkten ist ein Testosteron-Check empfehlenswert.

Fragenbogen Neurodermitis

Ambulant Stationär Tagesstation Datum: _____ Name: _____
 Scorad A: _____ Scorad B: _____ Geburtsdatum: _____
 Nächster Termin: _____

1. In welchem Alter wurde Neurodermitis bei Ihnen erstmalig festgestellt?

2. Haben Sie gerade einen akuten Schub? Ja (Seit wann? _____) Nein

3. Wieviele Schübe haben Sie im Moment **pro Jahr**?

4. Geben Sie bitte die größte und kleinste Anzahl von Schüben **pro Jahr** an, die bisher auftraten.

- Maximum: ____ im Alter von ____ Jahren
- Minimum: ____ im Alter von ____ Jahren

4. Haben Sie festgestellt, dass mit zunehmendem Alter mehr / weniger Schübe auftraten?

- Die Schübe wurden mit der Zeit mehr.
- Die Schübe wurden mit der Zeit weniger.
- Die Zahl der Schübe blieb etwa gleich.

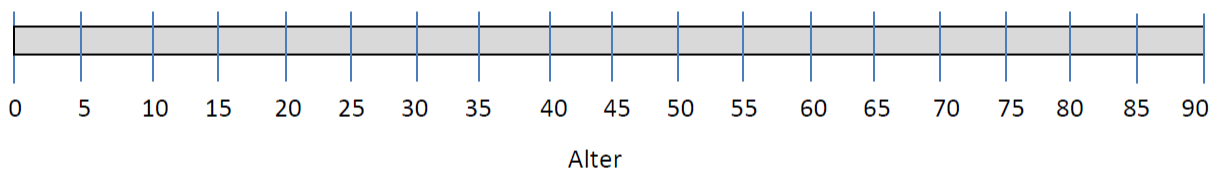
5. Gab es Erkrankungspausen? Ja (Längste Pause: _____ / kürzeste Pause: _____) Nein

6. Die Erkrankungspausen

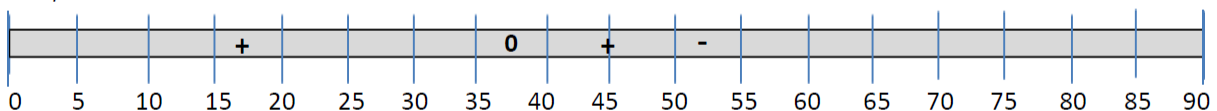
- wurden mit der Zeit länger.
- wurden mit der Zeit kürzer.
- blieben unverändert lang.

7. Markieren Sie bitte auf der Zeitachse Lebensphasen

- mit besonders vielen Schüben : **+**
- mit besonders wenigen Schüben: **-**
- ohne Schübe: **0**



Beispiel:



8. Hat sich das Hautbild mit der Zeit verändert? Ja Nein

Aussehen früher: _____

Aussehen heute: _____

9. Hat sich die Intensität der Neurodermitis mit der Zeit verändert?

- Die Schübe wurden schlimmer.
- Die Schübe wurden leichter.
- Es gab keine Veränderung.

10. Leiden Sie an einer der folgenden Erkrankungen?

- Allergische Rhinitis/Konjunktivitis (Heuschnupfen)
- Allergisches Asthma
- Nachgewiesene Allergien _____

Haben Sie bereits an einer unserer Studien zur Neurodermitis teilgenommen? Ja (Jahr: _____) Nein

7. **Abbildungsverzeichnis**

Abb. 1: Vereinfachte Darstellung der Synthese von Testosteron und weiterer Androgene	19
Abb. 2: Die hypothalamisch-hypophysär-gonadale Achse	22
Abb. 3: Histogramm der Gesamttestosteronwerte der AD-Kohorte (n = 71).....	39
Abb. 4(A): Prozentuale Anteile aller AD-Probanden ohne typische Beschwerden eines Testosteronmangels bzw. mit wenigen, mittleren oder starken Beschwerden	41
Abb. 4(B): Prozentuale Anteile der AD-Probanden mit biochemischem Hypogonadismus ohne typische Beschwerden eines Testosteronmangels bzw. mit wenigen, mittleren oder starken Beschwerden.....	41
Abb. 5(A): Korrelation der Gesamttestosteronwerte mit den Gesamt-Scores des AMS-Fragebogens (Aging male symptoms)	43
Abb. 5(B): Korrelation der Werte von freiem Testosteron mit den Gesamt-Scores des AMS-Fragebogens.	43
Abb. 6(A): Korrelation der Gesamttestosteronwerte mit den Scores der sexuellen Symptome des AMS-Fragebogens (Aging Male Symptoms)	44
Abb. 6(B): Korrelation der Werte von freiem Testosteron mit den Punktwerten der sexuellen Symptome des AMS-Fragebogens.	44
Abb. 7: Prozentuale Verteilung der Diagnosezeitpunkte der AD, dargestellt als Verlaufsformen nach Wüthrich (1989)	46
Abb. 8: Darstellung der Häufigkeiten der Verlaufs-Unterformen	47
Abb. 9: Prozentuale Verteilung weiterer atopischer Erkrankungen der Probanden, differenziert nach den Unterformen „persistierend“, „intermittierend“ und „late-onset“ ...	49
Abb. 10(A): Boxplots zu den Gesamttestosteronwerten der AD-Probanden und der Probanden des Gesamt-Kontrollkollektivs bzw. des altersadaptierten Kontrollkollektivs	52
Abb. 10(B): Boxplots zu den Werten des freien Testosterons der AD-Probanden und der Probanden des Gesamt-Kontrollkollektivs bzw. des altersadaptierten Kontrollkollektivs	52
Abb. 11(A): Boxplots zu den Gesamttestosteronwerten der AD- und der Kontroll-Probanden im Alter < 40 Jahre	54

Abb. 11(B): Boxplots zu den Werten für freies Testosteron der AD- und der Kontroll- Probanden im Alter von < 40 Jahre	54
Abb. 12(A): Boxplots zu den Gesamttestosteronwerten bei AD-Probanden im akuten Schub gegenüber Probanden außerhalb eines akuten Schubes.....	56
Abb. 12(B): Boxplots zu den Werten für freies Testosteron der AD-Probanden im akuten Schub gegenüber Probanden außerhalb eines akuten Schubes.....	56
Abb. 13(A): Korrelation der Gesamttestosteronwerte der AD-Probanden mit den Punktwerten des Gesamt-SCORAD (Scoring atopic dermatitis).....	58
Abb. 13(B): Korrelation der Werte von freiem Testosteron der AD-Probanden mit den Punktwerten des Gesamt-SCORAD.....	58
Abb. 14(A): Korrelation der Gesamttestosteronwerte der AD-Probanden mit den Punktwerten des objektiven SCORAD (Scoring atopic dermatitis).	60
Abb. 14(B): Korrelation der Werte von freiem Testosteron der AD-Probanden mit den Punktwerten des objektiven SCORAD.....	60
Abb. 15: Histogramm der Gesamt-SCORAD-Werte (Scoring atopic dermatitis) der AD- Probanden (n = 71)	61
Abb. 16(A): Boxplots zu den Gesamttestosteronwerten bei AD-Probanden mit leicht ausgeprägter AD gegenüber Probanden mit mittelschwerer oder schwerer AD	63
Abb. 16(B): Boxplots zu den Werten für freies Testosteron bei AD-Probanden mit leicht ausgeprägter AD gegenüber Probanden mit mittelschwerer oder schwerer AD	63
Abb. 17(A): Boxplots zu den Gesamttestosteronwerten bei AD-Probanden mit der Late- onset-Verlaufsform (LOAD) gegenüber Probanden mit einer Early-onset-Verlaufsform (EOAD).....	66
Abb. 17(B): Boxplots zu den Werten für freies Testosteron bei AD-Probanden mit der Late-onset-Verlaufsform gegenüber Probanden mit einer Early-onset-Verlaufsform	66
Abb. 18(A): Boxplots zu den Gesamttestosteronwerten mittelschwer/schwer erkrankter Probanden innerhalb der AD- bzw. der Psoriasis-Kohorte.....	68
Abb. 18(B): Boxplots zu den Werten für freies Testosteron bei mittelschwer/schwer erkrankten Probanden innerhalb der AD- bzw. der Psoriasis-Kohorte.....	68

8. Tabellenverzeichnis

Tab. 1: Werte der deskriptiven Statistik im Vergleich für AD-, Kontroll- und Psoriasis-Kohorte und Untergruppen der Kohorten	38
--	----

9. Literaturverzeichnis

Allam JP, Bunzek C, Schnell L, Heltzel M, Weckbecker L, Wilsmann-Theis D, Brendes K, Haidl G, Novak N. Low serum testosterone levels in male psoriasis patients correlate with disease severity. *Eur J Dermatol* 2019; 29: 375-382

Altrichter S, Kriehuber E, Moser J, Valenta R, Kopp T, Stingl G. Serum IgE autoantibodies target keratinocytes in patients with atopic dermatitis. *J Invest Dermatol* 2008; 128: 2232-2239

American Academy of Allergy, Asthma and Immunology, 2021: Atopy definition. <https://www.aaaai.org/conditions-and-treatments/conditions-dictionary/Atopy> (Zugriffsdatum: 22.03.2021)

Andersen YMF, Egeberg A, Skov L, Thyssen JP. Comorbidities of Atopic Dermatitis: Beyond Rhinitis and Asthma. *Curr Dermatol Rep* 2017; 6: 35-41

Ascott A, Mulick A, Yu AM, Prieto-Merino D, Schmidt M, Abuabara K, Smeeth L, Roberts A, Langan SM. Atopic eczema and major cardiovascular outcomes: A systematic review and meta-analysis of population-based studies. *J Allergy Clin Immunol* 2019; 143: 1821-1829

Ayala-Fontánez N, Soler DC, McCormick TS. Current knowledge on psoriasis and autoimmune diseases. *Psoriasis (Auckl)* 2016; 6: 7-32

Bain J. The many faces of testosterone. *Clin Interv Aging* 2007; 2: 567-576

Bannister MJ, Freeman S. Adult-onset atopic dermatitis. *Australas J Dermatol* 2000; 41: 225-228

Batycka-Baran A, Maj J, Wolf R, Szepietowski JC. The new insight into the role of antimicrobial proteins-alarmins in the immunopathogenesis of psoriasis. *J Immunol Res* 2014; 2014: 628289

Beasley R, Keil U, von Mutius E, Pearce N. The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Steering Committee. Worldwide variation in prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and atopic eczema: ISAAC. *Lancet* 1998; 351: 1225-1232

Bhasin S, Brito JP, Cunningham GR, Hayes FJ, Hodis HN, Matsumoto AM, Snyder PJ, Swerdloff RS, Wu FC, Yialamas MA. Testosterone Therapy in Men With Hypogonadism: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2018; 103: 1715-1744

Bieber T. Atopic Dermatitis. *N Engl J Med* 2008; 358: 1483-1494

Bieber T. Atopic dermatitis 2.0: from the clinical phenotype to the molecular taxonomy and stratified medicine. *Allergy* 2012; 67: 1475-1482

Bieber T, Cork M, Reitamo S. Atopic dermatitis: a candidate for disease-modifying strategy. *Allergy* 2012; 67: 969-975

Bieber T, D'Erme AM, Akdis CA, Traidl-Hoffmann C, Lauener R, Schäppi G, Schmid-Grendelmeier P. Clinical phenotypes and endophenotypes of atopic dermatitis: Where are we, and where should we go? *J Allergy Clin Immunol* 2017; 139: 58-64

Biomarkers Definitions Working Group. Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definitions and conceptual framework. *Clin Pharmacol Ther* 2001; 69: 89-95

Ludwig-Maximilians-Universität München, 2020: Boehmer DF. Schweregraderhebungen beim moderat bis schwer ausgeprägten atopischen Ekzem im Vergleich. <https://e-doc.ub.uni-muenchen.de/26424/> (Zugriffsdatum: 16.07.2021)

Boehncke S, Salgo R, Garbaraviciene J, Beschmann H, Ackermann H, Boehncke WH, Ochsendorf FR. Changes in the sex hormone profile of male patients with moderate-to-severe plaque-type psoriasis under systemic therapy: results of a prospective longitudinal pilot study. *Arch Dermatol Res* 2011; 303: 417-424

Braun-Falco O, Plewig G, Wolff HH, Burgdorf WHC, Landthaler M. *Dermatologie und Venerologie*. Heidelberg: Springer Medizin Verlag, 2005

Bremner WJ, Vitiello MV, Prinz PN. Loss of circadian rhythmicity in blood testosterone levels with aging in normal men. *J Clin Endocrinol Metab* 1983; 56: 1278-1281

Capellino S, Straub RH, Cutolo M. Aromatase and regulation of the estrogen-to-androgen ratio in synovial tissue inflammation: common pathway in both sexes. *Ann N Y Acad Sci* 2014; 1317: 24–31

- Chen W, Mempel M, Schober W, Behrendt H, Ring J. Gender difference, sex hormones, and immediate type hypersensitivity reactions. *Allergy* 2008; 63: 1418-1427
- Coimbra S, Santos-Silva A. A specific molecular signature for psoriasis and eczema. *Ann Transl* 2015; 3: 76
- Conti HR, Gaffen SL. IL-17-Mediated Immunity to the Opportunistic Fungal Pathogen *Candida albicans*. *J Immunol* 2015; 195: 780-788
- Cook MB, Dawsey SM, Freedman ND, Inskip PD, Wichner SM, Quraishi SM, Devesa SS, McGlynn KA. Sex disparities in cancer incidence by period and age. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2009; 18: 1174-1182
- Cutolo M, Accardo S, Villaggio B, Barone A, Sulli A, Balleari E, Bason C, Felli L, Granata OM, Amodio R, Castagnetta L. Androgen metabolism and inhibition of interleukin-1 synthesis in primary cultured human synovial macrophages. *Mediators Inflamm* 1995; 4: 138-143
- Dickel H, Bruckner TM, Schmidt A, Diepgen TL. Impact of atopic skin diathesis on 26 occupational skin disease incidence in a working population. *J Invest Dermatol* 2003; 121: 37-40
- Dohle GR, Arver S, Bettocchi C, Kliesch S, Punab M de Ronde WJ. Leitlinie Männlicher Hypogonadismus. *Reproduktionsmed Endokrinol* 2013; 10: 279-292
- Dohle GR, Arver S, Bettocchi C, Jones TH, Kliesch S J. EAU-Leitlinie Männlicher Hypogonadismus. *Reproduktionsmed Endokrinol* 2018; 15: 71-88
- Dohle GR, Arver S, Bettocchi C, Jones TH, Kliesch S J. EAU-Leitlinie Männlicher Hypogonadismus 2019. *Reproduktionsmed Endokrinol* 2020; 17: 66-85
- Dotterud LK, Kvammen B, Lund E, Falk ES. Prevalence and some clinical aspects of atopic dermatitis in the community of SorVaranger. *Acta Derm Venereol* 1995; 75: 50-53
- Duca Y, Aversa A, Condorelli RA, Calogero AE, La Vignera S. Substance Abuse and Male Hypogonadism. *J Clin Med* 2019; 8: 732
- Ebata T, Itamura R, Aizawa H, Niimura M. Serum sex hormone levels in adult patients with atopic dermatitis. *J Dermatol* 1996; 23: 603-605

Eckert L, Gupta S, Amand C, Gadkari A, Mahajan P, Gelfand JM. The burden of atopic dermatitis in US adults: health care resource utilization data from the 2013 National Health and Wellness Survey. *J Am Acad Dermatol* 2018; 78: 54-61

Eltaweel A, Mustafa AI, El-Shimi OS, Algaod FA. Sex hormones, erectile dysfunction, and psoriasis; a bad friendship! *Int J Dermatol* 2018; 57: 1481-1484

Fairweather D, Rose NR. Women and autoimmune diseases. *Emerg Infect Dis* 2004; 10: 2005-2011

Fijak M, Schneider E, Klug J, Bhushan S, Hackstein H, Schuler G, Wygrecka M, Gromoll J, Meinhardt A. Testosterone replacement effectively inhibits the development of experimental autoimmune orchitis in rats: evidence for a direct role of testosterone on regulatory T cell expansion. *J Immunol* 2011; 186: 5162-5172

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

Grewe M, Bruijnzeel-Koomen CA, Schöpf E, Thepen T, Langeveld-Wildschut AG, Ruzicka T, Krutmann J. A role for Th1 and Th2 cells in the immunopathogenesis of atopic dermatitis. *Immunol Today* 1998; 19: 359-361

Grobe W, Allam JP, Haidl G. Hauterkrankungen und Fertilitäts-/Hormonstörungen. *Hautarzt* 2018; 69: 991-995

Gubbels Bupp MR, Jorgensen TN. Androgen-Induced Immunosuppression. *Front Immunol* 2018; 9: 794

Hanifin J, Rajka G. Diagnostic features of atopic eczema. *Acta Derm Venereol* 1980; 92: 44-47

Heinemann LAJ, Zimmermann T, Vermeulen A, Thiel C. A New 'Aging Male's Symptoms' (AMS) Rating Scale. *The Aging Male* 1999; 2: 105-114

Heinemann LA, Saad F, Zimmermann T, Novak A, Myon E, Badia X, Potthoff P, T'Sjoen G, Pöllänen P, Goncharow NP, Kim S, Giroudet C. The Aging Males' Symptoms (AMS) scale: update and compilation of international versions. *Health Qual Life Outcomes* 2003; 1: 15

- Hiort O, Holterhus PM, Sinnecker GHG, Kruse K. Androgenresistenzsyndrome – Klinische und molekulare Grundlagen. Dtsch Arztebl 1999; 96(11): A-686 / B-560 / C-527
- Holterhus, PM. Grundlagen und Klinik der Störungen der Geschlechtsentwicklung. Monatsschr Kinderheilkd 2008; 156: 217
- Huhtaniemi I. Late-onset hypogonadism: Current concepts and controversies of pathogenesis, diagnosis and treatment. Asian J Androl 2014; 16: 192-202
- Illi S, von Mutius E, Lau S, Nickel R, Grüber C, Niggemann B, Wahn U; Multicenter Allergy Study Group. The natural course of atopic dermatitis from birth to age 7 years and the association with asthma. J Allergy Clin Immunol 2004; 113: 925-931
- Ingrand D, Briquet I, Babinet JM, Reinert P, Huraux JM. Eczema herpeticum of the child. An unusual manifestation of herpes simplex virus infection. Clin Pediatr (Phila) 1985; 24: 660-663
- Irvine AD, McLean WH, Leung DY. Filaggrin mutations associated with skin and allergic diseases. N Engl J Med 2011; 365: 1315-1327
- Jiménez-Balderas FJ, Tápiá-Serrano R, Fonseca ME, Arellano J, Beltrán A, Yáñez P, Camargo-Coronel A, Fraga A. High frequency of association of rheumatic/autoimmune diseases and untreated male hypogonadism with severe testicular dysfunction. Arthritis Res 2001; 3: 362-367
- Kallmann FJ, Schoenfeld WA, Barrera SE. The genetic aspects of primary eunuchoidism. Am J Ment Def 1944; 158: 203–236
- Kanda N, Hoashi T, Saeki H. The Roles of Sex Hormones in the Course of Atopic Dermatitis. Int J Mol Sci 2019; 20: 4660
- Kanwar AJ, Narang T. Adult onset atopic dermatitis: Under-recognized or under-reported? Indian Dermatol Online J 2013; 4: 167-171
- Katsarou A, Armenaka M. Atopic dermatitis in older patients: particular points. J Eur Acad Dermatol Venereol 2011; 25: 12-18
- Kaufman JM, Vermeulen A. The decline of androgen levels in elderly men and its clinical and therapeutic implications. Endocr Rev 2005; 26: 833-876

Keller ET, Chang C, Ershler WB. Inhibition of NFkappaB activity through maintenance of IkappaBalpha levels contributes to dihydrotestosterone-mediated repression of the interleukin-6 promoter. *J Biol Chem* 1996; 271: 26267-26275

Klinefelter HF, Reifenstein EC, Albright F. Syndrome characterized by gynecomastia, aspermatogenesis, without A-Leydigism, and increased excretion of follicle-stimulating hormone. *J Clin Endocrinol* 1942; 2: 615–627

Köhn FM. Diagnostik und Therapie des Hypogonadismus bei erwachsenen Männern [Diagnosis and therapy of hypogonadism in adult males]. *Urologe A* 2004; 43: 1563-1581

Kotzin BL. Systemic lupus erythematosus. *Cell* 1996; 85: 303–306

Langley RG, Ellis CN. Evaluating psoriasis with Psoriasis Area and Severity Index, Psoriasis Global Assessment, and Lattice System Physician's Global Assessment. *J Am Acad Dermatol* 2004; 51: 563-569

Lee HH, Patel KR, Singam V, Rastogi S, Silverberg JI. A systematic review and meta-analysis of the prevalence and phenotype of adult-onset atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 2019; 80: 1526-1532.e7

Leung DY, Bieber T. Atopic dermatitis. *Lancet* 2003; 361: 151-160

Li D, Guo B, Wu H, Tan L, Chang C, Lu Q. Interleukin-17 in systemic lupus erythematosus: A comprehensive review. *Autoimmunity* 2015; 48: 353-361

Li ZG, Danis VA, Brooks PM. Effect of gonadal steroids on the production of IL-1 and IL-6 by blood mononuclear cells in vitro. *Clin Exp Rheumatol* 1993; 11: 157–162

Liva SM, Voskuhl RR. Testosterone acts directly on CD4+ T lymphocytes to increase IL-10 production. *J Immunol* 2001; 167: 2060-2067

Lynde CW, Poulin Y, Vender R, Bourcier M, Khalil S. Interleukin 17A: toward a new understanding of psoriasis pathogenesis. *J Am Acad Dermatol* 2014; 71: 141-150

Marchetti PM, Barth JH. Clinical biochemistry of dihydrotestosterone. *Ann Clin Biochem* 2013; 50: 95-107

McIntyre RS, Mancini D, Einfeld BS, Soczynska JK, Grupp L, Konarski JZ, Kennedy SH. Calculated bioavailable testosterone levels and depression in middle-aged men. *Psychoneuroendocrinology* 2006; 31: 1029-1035

- Megna M, Patrino C, Balato A, Rongioletti F, Stingeni L, Balato N. Italian Adult Atopic Dermatitis Study Group. An Italian multicentre study on adult atopic dermatitis: persistent versus adult-onset disease. *Arch Dermatol Res* 2017; 309: 443-452
- Meißner, T. Bei Testosteronmangel weiter nachforschen! *CME* 2019; 16: 18
- Möhrenschlager M, Schäfer T, Huss-Marp J, Eberlein-König B, Weidinger S, Ring J, Behrendt H, Krämer U. The course of eczema in children aged 5-7 years and its relation to atopy: differences between boys and girls. *Br J Dermatol* 2006; 154: 505-513
- Morren MA, Przybilla B, Bamelis M, Heykants B, Reynaers A, Degreeef H. Atopic dermatitis: triggering factors. *J Am Acad Dermatol* 1994; 31: 467-473
- Mothes N, Niggemann B, Jenneck C, Hagemann T, Weidinger S, Bieber T, Valenta R, Novak N. The cradle of IgE autoreactivity in atopic eczema lies in early infancy. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 116: 706-709
- Niebauer G. Frauen über 40 kommen in die Wechseljahre, Männer über 60 Jahre ins PADAM. <https://www.aerztezeitung.de/Medizin/Frauen-ueber-40-kommen-in-die-Wechseljahre-Maenner-ueber-60-Jahre-ins-PADAM-395416.html> (Zugriffsdatum: 31.03.2021)
- Nieschlag E, Wang C, Swerdloff RS, Behre HM, Helstrom WJ, Gooren LJ, Kaufmann JM, Legros JJ, Lunenfeld B, Morales A, Morley JE, Thompson IM, Weidner W, Wu FCW J. Untersuchung, Behandlung und Überwachung des Altershypogonadismus (Late-onset hypogonadism) des Mannes: ISA-, ISSAM-, EAU-, EAA- und ASA-Empfehlungen. *Reproduktionsmed Endokrinol* 2010; 7, 60-66
- Nieschlag E. Klinefelter syndrome: the commonest form of hypogonadism, but often overlooked or untreated. *Dtsch Arztebl Int* 2013; 110: 347–353
- Nieschlag E, Nieschlag S. Testosterone deficiency: a historical perspective. *Asian J Androl* 2014; 16: 161-168
- Nomura T, Honda T, Kabashima K. Multipolarity of cytokine axes in the pathogenesis of atopic dermatitis in terms of age, race, species, disease stage and biomarkers. *Int Immunol* 2018; 30: 419-428
- Novak N, Bieber T. Allergic and nonallergic forms of atopic diseases. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 112: 252-262

Novak N, Bieber T. Pathophysiologie der atopischen Dermatitis: Neue Erkenntnisse und der Nutzen für die Praxis. *Dtsch Arztebl* 2004; 101: A-108 / B-94 / C-92

Novak N, Simon D. Atopic dermatitis – from new pathophysiologic insights to individualized therapy. *Allergy* 2011; 66: 830–839

Osman M. Therapeutic implications of sex differences in asthma and atopy. *Arch Dis Child* 2003; 88: 587-590

Pakpoor J, Goldacre R, Goldacre MJ. Associations between clinically diagnosed testicular hypofunction and systemic lupus erythematosus: a record linkage study. *Clin Rheumatol* 2018; 37: 559–562

Palmer DJ. Vitamin D and the Development of Atopic Eczema. *J Clin Med* 2015; 4: 1036-1050

Pope HG Jr, Cohane GH, Kanayama G, Siegel AJ, Hudson JI. Testosterone gel supplementation for men with refractory depression: a randomized, placebo-controlled trial. *Am J Psychiatry* 2003; 160: 105-111

Roubinian JR, Papoian R, Talal N. Androgenic hormones modulate autoantibody responses and improve survival in murine lupus. *J Clin Invest* 1977; 59: 1066-1070

Rovensky J, Imrich R, Lazurova I, Payer J. Rheumatic diseases and Klinefelter's syndrome. *Ann N Y Acad Sci* 2010; 1193: 1-9

Saad F, Gooren L, Haider A, Yassin A. An exploratory study of the effects of 12 month administration of the novel long-acting testosterone undecanoate on measures of sexual function and the metabolic syndrome. *Arch Androl* 2007; 53: 353-357

Saad F, Haider A, Gooren L. Hypogonadal men with psoriasis benefit from long-term testosterone replacement therapy - a series of 15 case reports. *Andrologia* 2016; 48: 341-346

Schatz M, Camargo CA Jr. The relationship of sex to asthma prevalence, health care utilization, and medications in a large managed care organization. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2003; 91: 553–558

Schmitt J, Romanos M, Pfennig A, Leopold K, Meurer M. Psychiatric comorbidity in adult eczema. *Br J Dermatol* 2009; 161: 878-883

Schmitt J, Langan S, Deckert S, Svensson A, von Kobyletzki L, Thomas K, Spuls P; Harmonising Outcome Measures for Atopic Dermatitis (HOME) Initiative. Assessment of clinical signs of atopic dermatitis: a systematic review and recommendation. *J Allergy Clin Immunol* 2013; 132: 1337-1347

Schwinge D, Carambia A, Quaas A, Krech T, Wegscheid C, Tiegs G, Prinz I, Lohse AW, Herkel J, Schramm C. Testosterone suppresses hepatic inflammation by the downregulation of IL-17, CXCL-9, and CXCL-10 in a mouse model of experimental acute cholangitis. *J Immunol* 2015; 194: 2522-2530

Seminog OO, Seminog AB, Yeates D, Goldacre MJ. Associations between Klinefelter's syndrome and autoimmune diseases: English national record linkage studies. *Autoimmunity* 2015; 48: 125-128

Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin* 2012; 62: 10-29

Smith FJ, Irvine AD, Terron-Kwiatkowski A, Sandilands A, Campbell LE, Zhao Y, Liao H, Evans AT, Goudie DR, Lewis-Jones S, Arseculeratne G, Munro CS, Sergeant A, O'Regan G, Bale SJ, Compton JG, DiGiovanna JJ, Presland RB, Fleckman P, McLean WH. Loss-of-function mutations in the gene encoding filaggrin cause ichthyosis vulgaris. *Nat Genet* 2006; 38: 337-342

Spergel JM. From atopic dermatitis to asthma: the atopic march. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2010; 105: 99-106

Stalder JF, Taïeb A, Atherton DJ, Bieber P, Bonifazi E, Broberg A, Calza A, Coleman R, De Prost Y, Gelmetti C, Cuannetti A, Harper J, Künz B, Lachapelle JM, Langeland T, Lever R, Oranje AP, Oueille-Roussel C, Revuz J, Ring J, Roujeau JC, Saurat JH, Song M, Tennstedt D, Van Neste D, Vieluf D, Poncet M. Severity scoring of atopic dermatitis: the SCORAD index. Consensus Report of the European Task Force on Atopic Dermatitis. *Dermatology* 1993; 186: 23-31

Stender M, Weiland SK, Duhme H, Keil U. Epidemiology of asthma and allergic disease. In: World Health Organization, Hrsg., International Programme on Chemical Safety. En-

vironmental health criteria 212, principles and methods for assessing allergic hypersensitization associated with exposure to chemicals. World Health Organization Geneva, 1999: 224-271

Sugaya M. The Role of Th17-Related Cytokines in Atopic Dermatitis. *Int J Mol Sci* 2020; 21: 1314

Tabata N, Tagami H, Terui T. Dehydroepiandrosterone may be one of the regulators of cytokine production in atopic dermatitis. *Arch Dermatol Res* 1997; 289: 410-414

Tajar A, Huhtaniemi IT, O'Neill TW, Finn JD, Pye SR, Lee DM, Bartfai G, Boonen S, Casanueva FF, Forti G, Giwercman A, Han TS, Kula K, Labrie F, Lean ME, Pendleton N, Punab M, Vanderschueren D, Wu FC; EMAS Group. Characteristics of androgen deficiency in late-onset hypogonadism: results from the European Male Aging Study (EMAS). *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97: 1508-1516

Tang TS, Bieber T, Williams HC. Does "autoreactivity" play a role in atopic dermatitis? *J Allergy Clin Immunol* 2012; 129: 1209-1215

Taylor SR, Meadowcraft LM, Williamson B. Prevalence, Pathophysiology, and Management of Androgen Deficiency in Men with Metabolic Syndrome, Type 2 Diabetes Mellitus, or Both. *Pharmacotherapy* 2015; 35: 780-792

Thirumavalavan N, Wilken NA, Ramasamy R. Hypogonadism and renal failure: An update. *Indian J Urol* 2015; 31: 89-93

Trigunaite A, Dimo J, Jørgensen TN. Suppressive effects of androgens on the immune system. *Cell Immunol* 2015; 294: 87-94

Valenta R, Natter S, Seiberler S, Wichlas S, Maurer D, Hess M, Pavelka M, Grote M, Ferreira F, Szepfalusi Z, Valent P, Stingl G. Molecular characterization of an autoallergen, Hom s 1, identified by serum IgE from atopic dermatitis patients. *J Invest Dermatol* 1998; 111: 1178-1183

Vermeulen A, Verdonck L, Kaufman JM. A critical evaluation of simple methods for the estimation of free testosterone in serum. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 3666-3672

Weidinger S, Novak N. Atopic dermatitis. *Lancet* 2016; 387: 1109-1122

Werfel T, Aberer W, Ahrens F, Augustin M, Biedermann T, Diepgen T, Fölster-Hölst R, Gieler U, Heratizadeh A, Kahle J, Kapp A, Nast A, Nemat K, Ott A, Przybilla B, Roecken M, Schlaeger M, Schmid-Grendelmeier P, Schmitt J, Schwennesen T, Staab D, Worm M. S2k Leitlinie Neurodermitis. AWMF online, 2015; AWMF Leitlinienregister Nr. 013/027

Werfel T, Wollenberg A, Pumnea T, Heratizadeh A. Neues in der Systemtherapie der atopischen Dermatitis [New aspects in systemic treatment of atopic dermatitis]. *Hautarzt* 2018; 69: 217-224

Werfel T, Aberer W, Ahrens F, Augustin M, Biedermann T, Diepgen T, Fölster-Hölst R, Heratizadeh A, Kahle J, Kapp A, Nemat K, Ott A, Peters E, Schlaeger M, Traidl-Hoffmann C, Werner R, Wollenberg A, Schmid-Grendelmeier P, Schmitt J, Schwennesen T, Staab D, Worm M. S2k Leitlinie Neurodermitis. Aktualisierung „Systemtherapie bei Neurodermitis“ zur Leitlinie Neurodermitis [atopisches Ekzem; atopische Dermatitis]. AWMF online, 2020; AWMF Leitlinienregister Nr. 013/027

Werner AA. The male climacteric. *J Am Med Assoc* 1946; 132: 188-194

Whitacre CC. Sex differences in autoimmune disease. *Nat Immunol* 2001; 2: 777–780

Williams HC, Strachan DP. The natural history of childhood eczema: observations from the British 1958 birth cohort study. *Br J Dermatol* 1998; 139: 834–839

Williams H, Flohr C. How epidemiology has challenged 3 prevailing concepts about atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 118: 209-213

Williams H, Stewart A, von Mutius E, Cookson W, Anderson HR. Is eczema really on the increase worldwide? *J Allergy Clin Immunol* 2008; 121: 947-954

Wu FC, Tajar A, Pye SR, Silman AJ, Finn JD, O'Neill TW, Bartfai G, Casanueva F, Forti G, Giwercman A, Huhtaniemi IT, Kula K, Punab M, Boonen S, Vanderschueren D; European Male Aging Study Group. Hypothalamic-pituitary-testicular axis disruptions in older men are differentially linked to age and modifiable risk factors: the European Male Aging Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 2737-2745

Wu FC, Tajar A, Beynon JM, Pye SR, Silman AJ, Finn JD, O'Neill TW, Bartfai G, Casanueva FF, Forti G, Giwercman A, Han TS, Kula K, Lean ME, Pendleton N, Punab M, Boonen S, Vanderschueren D, Labrie F, Huhtaniemi IT; EMAS Group. Identification of

late-onset hypogonadism in middle-aged and elderly men. *N Engl J Med* 2010; 363: 123-135

Wu JJ, Nguyen TU, Poon KY, Herrinton LJ. The association of psoriasis with autoimmune diseases. *J Am Acad Dermatol* 2012; 67: 924-930

Wüthrich B. Atopic neurodermatitis. *Wien Med Wochenschr* 1989; 139: 156-165

Yaghmaie P, Koudelka CW, Simpson EL. Mental health comorbidity in patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2013; 131: 428–433;

Yu CK, Liu YH, Chen CL. Dehydroepiandrosterone attenuates allergic air way inflammation in *Dermatophagoides farinae*-sensitized mice. *J Microbiol Immunol Infect* 2002; 35: 199–202

10. Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. J.-P. Allam für die Überlassung des interessanten Themas sowie für die wissenschaftliche Betreuung während der gesamten Entstehungszeit dieser Arbeit. Ich danke ebenfalls Frau Prof. Dr. N. Novak, die sich bereit erklärt hat, mich zusätzlich bei der Durchführung meiner Studie zu unterstützen.

Ich danke allen Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern der Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie des Universitätsklinikums Bonn für ihre Hilfsbereitschaft bei der Datenerhebung.

Herrn Dr. M. Berger vom Institut für Medizinische Biometrie, Informatik und Epidemiologie der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn danke ich für die kompetente statistische Beratung.

Ebenso bedanke ich mich herzlich bei allen Patienten der Klinik, die sich zur Teilnahme an meiner Studie bereiterklärt und hierfür Zeit investiert haben.

Ich danke meinen Eltern Anna-Maria und Chlodwig Hardt dafür, dass sie mir Erst- und Zweitstudium ermöglicht und mich in allen Phasen meines Studiums und meiner Promotion, in den glücklichen Stunden des Erfolges und auch den schwierigen Stunden mit Prüfungen und Durststrecken, begleitet haben. Meiner Schwester Johanna Hardt danke ich für ihr immer offenes Ohr in Studium, Dissertation und jeglichen Lebenslagen. Auch meiner Tante Dr. B. Schmitz-Stapper möchte ich herzlich dafür danken, dass sie mich wie meine Eltern zum Zweitstudium der Medizin ermutigt und in meinen beruflichen Plänen immer unterstützt hat.

Zahlreichen Freunden danke ich dafür, dass sie gemeinsam mit mir meine Erfolge und Herausforderungen in Studium und Promotion durchlebt, mich immer wieder motiviert haben und mit viel Verständnis und Geduld in Prüfungsphasen an meiner Seite waren.

Mein Ehemann, Tobias Schmidt-Hardt, war im Medizinstudium und während der Promotion immer für mich da, hat stets an mich und meine Fähigkeiten geglaubt und hat mich hingebungsvoll darin unterstützt, meinen lange gehegten Traum Ärztin zu werden, wahr werden zu lassen. Ihm danke ich ebenfalls von ganzem Herzen.