

Technische Universität München

Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie am Biederstein

Klinikum rechts der Isar

Direktor: Prof. Dr. Tilo Biedermann

**Einfluss von Thiaziden auf die UVA-, UVB- und UVB 311 nm-
Photosensibilität beim Menschen**

Clara Maria Barbara Balzer

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen Universität München zur Erlangung des akademischen Grades eines Doktors der Medizin genehmigten Dissertation

Vorsitzender: Prof. Dr. Jürgen Schlegel

Prüfer der Dissertation:

1. apl. Prof. Dr. Bernadette Eberlein

2. Priv.-Doz. Dr. Alexander Zink

Die Dissertation wurde am 06.08.2020 bei der Technischen Universität eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 01.12.2020 angenommen.

**„ [...]Wo wir uns der Sonne freuen,
Sind wir jede Sorge los;
Daß wir uns in ihr zerstreuen,
Darum ist die Welt so groß.“**

Johann Wolfgang Goethe (*Wanderlied*)

Verzeichnis veröffentlichter Daten aus der Arbeit

1. Postervorstellung auf dem 25th EADV Congress, Vienna, Austria (28. September – 2. Oktober 2016)

Systemic thiazides and photosensitivity in humans - risky for phototherapy?

Balzer C., Alsi M., Zink A., Biedermann T., Eberlein B.

Technical University of Munich, School of Medicine, Klinikum rechts der Isar, Department of Dermatology and Allergy Biederstein

2. Vortrag Dienstagsseminar ZAUM (Zentrum für Allergie und Umwelt) 04.10.2016

Systemic thiazides and photosensitivity in humans – risky for phototherapy?

Balzer C., Alsi M., Zink A., Biedermann T., Eberlein B.

Technical University of Munich, School of Medicine, Klinikum rechts der Isar, Department of Dermatology and Allergy Biederstein

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	8
Abbildungsverzeichnis.....	11
Tabellenverzeichnis.....	14
1. Einleitung.....	16
1.1 Einführung.....	16
1.2 UV-Strahlung und therapeutischer Nutzen.....	17
1.2.1 UV-Strahlung: Zusammensetzung.....	17
1.2.2 Wirkungen auf den Körper und Schutzmechanismen der Haut.....	18
1.2.3 Phototherapie	25
1.2.3.1 Geschichte und Einsatzgebiet	25
1.2.3.2 Phototherapie: Therapiemöglichkeiten	25
1.2.3.3 Wirkungen der UV-Therapie	29
1.2.3.4 Nebenwirkungen der UV-Therapie.....	30
1.3 Photosensibilität	32
1.3.1 Individuelle Photosensibilität.....	32
1.3.1.1 Die Hauttypen nach Thomas Bernard Fitzpatrick	32
1.3.1.2 Nachweis der individuellen Photosensibilität durch UV-Testung.....	33
1.3.1.2.1 Lichttreppe und MED	33
1.3.1.2.2 Instrumentelle Messmethoden	33
1.3.2 Medikamenten-induzierte Photosensibilität.....	34
1.3.2.1 Phototoxische und photoallergische Reaktionen	34
1.3.2.3 Photosensibilisierende Medikamente.....	36
1.4 Fragestellung	39
2. Material und Methoden.....	40
2.1 Patientengut und Studiendesign	40
2.1.1 Allgemeines	40
2.1.2 Einschlusskriterien.....	40
2.1.3 Gemeinsame Ausschlusskriterien beider Gruppen	41
2.2 Durchführung.....	42
2.2.1 Einverständnis.....	42

2.2.2 Ablauf	42
2.2.3 UV-Treppen	43
2.3 Messungen	49
2.3.1 Klinisch-visuell	49
2.3.2 Instrumentell	49
2.4 Durchführung der Phototherapien	53
2.5 Statistik	54
3. Ergebnisse.....	57
3.1 Patientengut.....	57
3.1.1 Geschlechtsverteilung	57
3.1.2 Altersverteilung.....	58
3.1.3 Hauttyp nach Fitzpatrick und Charakterisierung der Dermatosen.....	59
3.1.4 Medikation	60
3.2 Photosensibilität: Vergleich beider Patientengruppen.....	61
3.2.1 Visuelle Beurteilung	61
3.2.1.1 UVA	61
3.2.1.2 UVB	62
3.2.1.3 UVB 311 nm	63
3.2.2 Intrumentelle Beurteilung: Dermacatch.....	64
3.2.2.1 UVA	64
3.2.2.2 UVB	65
3.2.2.3 UVB 311 nm	66
3.3 Anstieg der Rötungsintensität: Vergleich beider Patientengruppen	67
3.3.1 Dermacatch	67
3.3.1.1 UVA	67
3.3.1.2 UVB	69
3.3.1.3 UVB 311 nm	71
3.3.2 Minolta Chromameter CR-400	73
3.3.2.1 UVA	73
3.3.2.2 UVB	75
3.3.2.3 UVB 311 nm	77
3.3.3 Laser-Doppler-Flowmeter.....	79
3.3.3.1 UVA	79

3.3.3.2 UVB	81
3.3.3.3 UVB 311 nm	83
3.4 Vergleich von Sensitivität und Spezifität instrumenteller Messmethoden versus visueller Beurteilung.....	85
3.4.1 Auswertung der Messungen im UVA-Wellenlängenbereich	85
3.4.2 Auswertung der Messungen im UVB-Wellenlängenbereich.....	87
3.4.3 Auswertung der Messungen im UVB 311 nm-Wellenlängenbereich.....	89
3.5 Verlauf der Phototherapie	91
3.6 Zusammenfassung der Ergebnisse	95
4. Diskussion	96
4.1 Photosensibilität	96
4.1.1 Photosensibilität durch Thiazide.....	96
4.1.1.1 Fallberichte und Fallserien.....	96
4.1.1.1.1 Ekzemartige Hautreaktionen und serielle Testungen der Photosensibilität... 96	
4.1.1.1.2 Lupus erythematodes-artige Hautreaktionen	99
4.1.1.1.3 Lichenoide Hautreaktionen, Pseudoporphyrie und Photoleukomelanoderma	100
4.1.1.2 Mechanismen	102
4.1.1.3 Nachweis der Phototoxizität	108
4.1.1.3.1 Nachweismethoden in vitro	108
4.1.1.3.2 Nachweismethoden in vivo.....	110
4.1.1.4 Karzinogene Wirkung.....	111
4.1.2 Hauttyp und MED.....	114
4.2 Vergleich der Messinstrumente.....	115
4.2.1 Farbmessung: Dermacatch und Minolta-Chromameter CR-400	115
4.2.2. Blutfluss: Laser-Doppler-Flowmeter	117
4.2.3 Gesamtvergleich	118
4.3 Einflussfaktoren	119
4.4 HCT und UV-Exposition unter Phototherapie und im Alltag.....	120
5. Zusammenfassung.....	122
6. Literaturverzeichnis	124
7. Anhang.....	137

7.1 Einverständniserklärungen.....	137
7.2 Daten	147
8. Danksagung	157

Abkürzungsverzeichnis

ACE	Angiotensin-Converting-Enzyme
ACTH	Adrenokortikotropes Hormon
ANOVA	Analysis of variance
ATP	Adenosintriphosphat
AUC	Area under the curve
CGRP	Calcitonin Gene-related Peptide
CIE	Comission Internationale de L'Eclairage
CPDs	Cyclobutanpyrimidindimere
CRP	C-reaktives Protein
DNA	Desoxyribonukleinsäure
DT	Delayed pigment darkening
ELAM-1	Endothelial leucocyte adhesion molecule 1
FasR	Fas-Rezeptor
GADD45	DNA-associated damage gene
GvHD	Graft-versus-Host-Disease
H1-Rezeptor	Histaminrezeptor-1
HCT	Hydrochlorothiazid
ICAM-1	Intercellular adhesion molecule 1
IL (-1,4,6,10,12,17)	Interleukin (-1,4,6,10,12,17)
IL-1ra	IL-1 receptor antagonist
IPD	Immediate pigment darkening
LED	Licht emittierende Diode (blaues Licht)
LDF	Laser-Doppler-Flowmeter
LSA	Lichen sclerosus et atrophicus
LSF	Lichtschutzfaktor
MC1R	Melanocortin 1-Rezeptor
MED	Minimale Erythemdosis
MF	Mycosis fungoides
8-MOP	8-Methoxypsoralen
MSH	Melanozyten-stimulierendes Hormon
MTX	Methotrexat

NK-Zelle	Natürliche Killerzelle
NO	Stickstoffmonoxid
NSAIDs	Nonsteroidal anti-inflammatory drugs
nt	Nukleotide
OR	Odds Ratio
PHA	Phytohaemagglutinin
PLD	Polymorphe Lichtdermatose
POMC	Proopiomelanocortin
PPF	Pigmentschutzfaktor
6-4PPS	Pyrimidin(6-4)pyrimidon-Photoprodukte
PUVA	Psoralen plus UVA
RANK	Receptor Activator of NF- κ B
RANKL	Receptor Activator of NF- κ B Ligand
RNA	Ribonukleinsäure
ROC	Receiver Operating Characteristics
RPA	Replication protein A
SLCE	Subakut-kutaner Lupus erythematoses
Teffs	T-Effektorzellen
TFIIH	Transcription factor II Human
TNF (-Alpha)	Tumornekrosefaktor (-Alpha)
TMP	Trimethylpsoralen
Tregs	Regulatorische T-Zellen
T _{RM}	Ortsansässige Gewebe-Gedächtnis T-Zellen
TRPV1	Capsaicin-Rezeptor
TT-Dimer	Thymin-Thymin-Dimer
TWEAK	Tumor necrosis factor-related weak inducer of apoptosis
UCA	Transurocaninsäure
UV	Ultraviolett
UVA	Ultraviolettstrahlung 320 - 400 nm
UVA1	Ultraviolettstrahlung 340 - 400 nm
UVA2	Ultraviolettstrahlung 320 - 340 nm
UVB	Ultraviolettstrahlung 280 - 320 nm
UVB 311 nm	Ultraviolettstrahlung 310 - 315 nm; Peak bei 311 nm

XPA	DNA repair protein complementing XP-A cells
XPC	Xeroderma pigmentosum, complementation group C
XPF/ERCC1	ERCC1-XPF-Komplex, strukturspezifische Nuklease
XPG	DNA repair protein complementing XP-G cells

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1:	UV-Strahlung	17
Abbildung 2:	Chemisches Grundgerüst von HCT	37
Abbildung 3:	Ekzematöse Hautveränderungen unter Einnahme von HCT	38
Abbildung 4:	Strahlerkennlinie UVA 700	44
Abbildung 5:	Testschablone der Firma Waldmann	44
Abbildung 6:	Strahlerkennlinie UV 800 K	46
Abbildung 7:	Phototest 300	47
Abbildung 8:	Ablesung der UV-Treppen am Beispiel der UVB-Lichttreppe	49
Abbildung 9:	Dermacatch-Gerät	50
Abbildung 10a und 10b:	Minolta Chromameter CR-400	51
Abbildung 11:	Visuelle Darstellung des FLUX	52
Abbildung 12:	Verteilung des Geschlechts im Patientenkollektiv	57
Abbildung 13:	Altersverteilung im Patientenkollektiv	58
Abbildung 14:	Übersicht über die Diagnosen in der Gruppe ohne Thiazideinnahme	59
Abbildung 15:	Übersicht über die Diagnosen in der Gruppe mit Thiazideinnahme	60
Abbildung 16:	Absolute Anzahl erythematöser Felder in der UVA-Lichttreppe, visuell	61
Abbildung 17:	Absolute Anzahl erythematöser Felder in der UVB-Lichttreppe, visuell	62
Abbildung 18:	Absolute Anzahl erythematöser Felder in der UVB 311 nm-Lichttreppe, visuell	63
Abbildung 19:	Absolute Anzahl erythematöser Felder in der UVA-Lichttreppe, Dermacatch	64
Abbildung 20:	Absolute Anzahl erythematöser Felder in der UVB-Lichttreppe, Dermacatch	65
Abbildung 21:	Absolute Anzahl erythematöser Felder in der UVB 311 nm-Lichttreppe, Dermacatch	66
Abbildung 22:	Anstieg der absoluten Rötungsintensität nach UVA-Bestrahlung, Dermacatch	67

Abbildung 23:	Anstieg der relativen Rötungsintensität nach UVA-Bestrahlung, Dermacatch	68
Abbildung 24:	Anstieg der absoluten Rötungsintensität nach UVB-Bestrahlung, Dermacatch	69
Abbildung 25:	Anstieg der relativen Rötungsintensität nach UVB-Bestrahlung, Dermacatch	70
Abbildung 26:	Anstieg der absoluten Rötungsintensität nach UVB 311 nm-Bestrahlung, Dermacatch	71
Abbildung 27:	Anstieg der relativen Rötungsintensität nach UVB 311 nm-Bestrahlung, Dermacatch	72
Abbildung 28:	Anstieg der absoluten Rötungsintensität nach UVA-Bestrahlung, Minolta Chromameter CR-400	73
Abbildung 29:	Anstieg der relativen Rötungsintensität nach UVA-Bestrahlung, Minolta Chromameter CR-400	74
Abbildung 30:	Anstieg der absoluten Rötungsintensität nach UVB-Bestrahlung, Minolta Chromameter CR-400	75
Abbildung 31:	Anstieg der relativen Rötungsintensität nach UVB-Bestrahlung, Minolta Chromameter CR-400	76
Abbildung 32:	Anstieg der absoluten Rötungsintensität nach UVB 311 nm-Bestrahlung, Minolta Chromameter CR-400	77
Abbildung 33:	Anstieg der relativen Rötungsintensität nach UVB 311 nm-Bestrahlung, Minolta Chromameter CR-400	78
Abbildung 34:	Anstieg der absoluten Durchblutung nach UVA-Bestrahlung, Laser-Doppler-Flowmeter	79
Abbildung 35:	Anstieg der relativen Durchblutung nach UVA-Bestrahlung, Laser-Doppler-Flowmeter	80
Abbildung 36:	Anstieg der absoluten Durchblutung nach UVB-Bestrahlung, Laser-Doppler-Flowmeter	81
Abbildung 37:	Anstieg der relativen Durchblutung nach UVB-Bestrahlung, Laser-Doppler-Flowmeter	82
Abbildung 38:	Anstieg der absoluten Durchblutung nach UVB 311 nm-Bestrahlung, Laser-Doppler-Flowmeter	83
Abbildung 39:	Anstieg der relativen Durchblutung nach UVB 311 nm-	84

	Bestrahlung, Laser-Doppler-Flowmeter	
Abbildung 40:	Vergleich der Sensitivität und Spezifität der drei Messgeräte, UVA	86
Abbildung 41:	Vergleich der Sensitivität und Spezifität der drei Messgeräte, UVB	88
Abbildung 42:	Vergleich der Sensitivität und Spezifität der drei Messgeräte, UVB 311 nm	90
Abbildung 43:	Mechanismen der Phototoxizität	104

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	UV-Strahlersysteme	26
Tabelle 2:	PUVA-Therapieformen und Anwendung	28
Tabelle 3:	Klassifikation der Hauttypen	32
Tabelle 4:	Klinik phototoxischer Reaktionen	35
Tabelle 5:	Bestrahlungsqualitäten und entsprechende Wellenlänge	43
Tabelle 6:	UVA-Treppe und entsprechende Bestrahlungsdosis	45
Tabelle 7:	UVB-Treppe und entsprechende Bestrahlungsdosis	47
Tabelle 8:	UVB 311 nm-Treppe und entsprechende Bestrahlungsdosis	48
Tabelle 9:	Relative Geschlechtsverteilung im Patientenkollektiv	57
Tabelle 10:	Mittleres Alter im Patientenkollektiv	58
Tabelle 11:	Modellierung Regressionsmodell: Visuelle Beurteilung, UVA	61
Tabelle 12:	Modellierung Regressionsmodell: Visuelle Beurteilung, UVB	62
Tabelle 13:	Modellierung Regressionsmodell: Visuelle Beurteilung, UVB 311 nm	63
Tabelle 14:	Modellierung Regressionsmodell: Messung durch Dermacatch, UVA	64
Tabelle 15:	Modellierung Regressionsmodell: Messung durch Dermacatch, UVB	65
Tabelle 16:	Modellierung Regressionsmodell: Messung durch Dermacatch, UVB 311 nm	66
Tabelle 17:	ROC-Analyse: Vergleich Minolta Chromameter CR-400 und Laser-Doppler-Flowmeter, UVA	85
Tabelle 18:	ROC-Analyse: Vergleich Minolta Chromameter CR-400 und Dermacatch, UVA	85
Tabelle 19:	ROC-Analyse: Vergleich Laser-Doppler-Flowmeter und Dermacatch, UVA	86
Tabelle 20:	ROC-Analyse: Vergleich Minolta Chromamater CR-400 und Laser-Doppler-Flowmeter, UVB	87
Tabelle 21:	ROC-Analyse: Vergleich Minolta Chromameter CR-400 und Dermacatch, UVB	87
Tabelle 22:	ROC-Analyse: Vergleich Laser-Doppler-Flowmeter und Dermacatch, UVB	88
Tabelle 23:	ROC-Analyse: Vergleich Minolta Chromameter CR-400 und Laser-Doppler-Flowmeter, UVB 311 nm	89
Tabelle 24:	ROC-Analyse: Vergleich Minolta Chromameter CR-400 und Dermacatch, UVB 311 nm	89
Tabelle 25:	ROC-Analyse: Vergleich Laser-Doppler-Flowmeter und Dermacatch, UVB	90

311 nm

Tabelle 26:	Charakteristika der Patienten mit Thiazideinnahme	92
Tabelle 27:	Charakteristika der Patienten ohne Thiazideinnahme	93

1. Einleitung

1.1 Einführung

Die Sonne als Quelle von Sorglosigkeit, Ablenkung und Erheiterung – so wird diese von Johann Wolfgang Goethe in seinem Gedicht *Wanderlied* (Goethe, 2016) beschrieben. Für die meisten Menschen – insbesondere für Patienten, die an chronischen Hauterkrankungen leiden – gilt dies auch im übertragenen Sinne. Dermatosen wie Ekzeme, Psoriasis, Lichen ruber, Morphea oder auch maligne Erkrankungen wie kutane T-Zell-Lymphome können sich unter UV (Ultraviolett)-Exposition bessern, sodass viele Patienten in den Sommermonaten von einer Sonnenexposition profitieren. Die Phototherapie macht sich diesen positiven Effekt der UV-Strahlung zunutze – wenn auch unter dem Risiko akuter sowie langfristiger Nebenwirkungen. Das Risiko für das Auftreten dieser Nebenwirkungen kann durch die Einnahme photosensibilisierender Medikamente deutlich erhöht werden, sodass eine sorgfältige Prüfung der Medikation vor Einleitung einer Phototherapie indiziert ist.

Thiazide gehören zu den Diuretika und stellen eine in der Therapie der arteriellen Hypertonie sowie der Herzinsuffizienz häufig genutzte Substanzgruppe dar. Seit der Einführung dieser Substanzklasse sind mehrfach Fälle Thiazid-induzierter Photosensibilität beschrieben worden (Gomez-Bernal et al., 2014). Zuletzt gab es auch Berichte über das erhöhte Auftreten nichtmelanozytärer Hauttumoren unter Thiazideinnahme (Pedersen et al., 2018).

Diese Arbeit hat zum Ziel den Zusammenhang zwischen einer Medikation mit Thiaziden und einer erhöhten Photosensibilität im UVA-, UVB- und UVB 311 nm-Bereich zu untersuchen und somit Rückschlüsse und Empfehlungen für die in der Dermatologie häufig indizierte Phototherapie sowie auch für den alltäglichen Umgang mit einer entsprechenden UV-Exposition zu ermöglichen.

1.2 UV-Strahlung und therapeutischer Nutzen

1.2.1 UV-Strahlung: Zusammensetzung

UV-Licht bezeichnet den Anteil der Sonnenstrahlung mit einer Wellenlänge von 200 - 400 nm. Strahlungen mit kürzerer Wellenlänge stellen die Gamma-Strahlung und die Röntgenstrahlung dar. An die UV-Strahlung angrenzend beginnt das sichtbare Licht bei einer Wellenlänge von 400 nm. Höhere Wellenlängen besitzen die Infrarotstrahlung sowie die Radiowellen (siehe Abb. 1). Die UV-Strahlung lässt sich wiederum in die kurzwellige UVC-Strahlung (40 - 280 nm), mittelwellige UVB-Strahlung (280 - 320 nm) sowie langwellige UVA-Strahlung (320 - 400 nm) unterteilen. Die UVA-Strahlung wiederum lässt sich in die kurzwellige UVA₂ (320 - 340 nm)- und in die langwellige UVA₁ (340 - 400 nm)-Strahlung unterteilen (siehe Abb. 1).

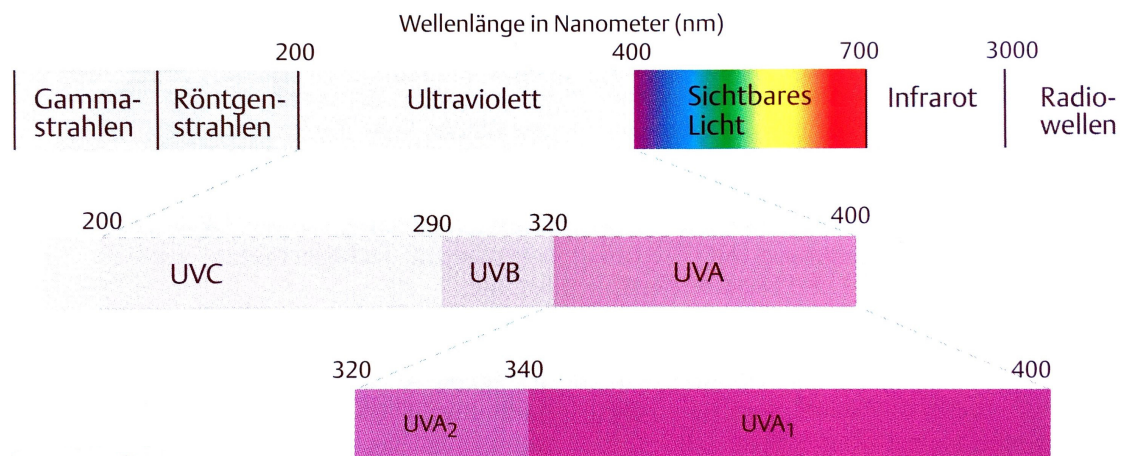


Abbildung 1: UV-Strahlung (Röcken, Schaller, Sattler, & Burgdorf, 2010)

Der Großteil der UV-Strahlung wird durch die Ozonschicht absorbiert. UVB-Strahlung erreicht nur zu ca. 0,1 % die Erdoberfläche, UVA-Strahlung zu ca. 5%. Zu einem größeren Teil erreicht hingegen sichtbares Licht die Erde (39%), am stärksten durchdringt die Infrarotstrahlung die Ozonschicht (56%) (Holick, 2016).

UV-Licht, das bis auf unsere Erdoberfläche gelangt, trifft - je nach äußeren Gegebenheiten wie geographische Lage, Wetterbedingungen, Kleidung und anderen Faktoren - auf die Haut. UVB-Strahlung, welche kurzwellig ist, besitzt eine höhere Energie als UVA-Strahlung. Aufgrund verschiedener epidermaler Makromoleküle wie RNA (Ribonukleinsäure), DNA (Desoxyribonukleinsäure) und Proteine, die UVB-Photonen stark absorbieren, dringt UVB-Strahlung nur bis in die Epidermis ein. Weniger energiereiches UVA-Licht wird nur gering

absorbiert, gelangt somit bis in die Dermis und besitzt daher eine größere Eindringtiefe (Holick, 2016). Der Mensch ist UV-Strahlung in unterschiedlichem Maße ausgesetzt, so ist die UVA-Belastung über den Tag hinweg relativ konstant und betrifft auch den Aufenthalt im Schatten (Reflektion), hingegen ist die UVB-Exposition besonders hoch im vollen Sonnenlicht und erreicht einen Bestrahlungspeak um die Mittagszeit (Matos & Sheth, 2016).

1.2.2 Wirkungen auf den Körper und Schutzmechanismen der Haut

Die Wirkungen von UV-Strahlung auf den menschlichen Körper und insbesondere auf die Haut sind vielschichtig und komplex.

Vitamin D-Bildung in der Haut

Eine wichtige Rolle für den menschlichen Körper ist die UV-abhängige Synthese von Vitamin D in der Haut. UVB-Strahlung wird durch 7-Dehydrocholesterol in der Plasmamembran epidermaler Zellen absorbiert und führt über Zwischenschritte zur Synthese von Vitamin D₃. In der Leber wird dieses dann zu 25-Hydroxyvitamin D₃ umgewandelt (Hosseinezhad & Holick, 2013) und übernimmt dann wichtige Funktionen im Knochenstoffwechsel, in der Differenzierung von Immunzellen und in der Zytokinproduktion.

Zudem wurden in der Vergangenheit Korrelationen nachgewiesen, die einen hemmenden Effekt einer UV-Exposition auf das Auftreten von Autoimmunerkrankungen nahelegen. So wurde beispielsweise gezeigt, dass das Risiko einen Typ I Diabetes zu entwickeln für Patienten, die nahe am Äquator leben geringer war (Mohr, Garland, Gorham, & Garland, 2008). Dies wurde in Anlehnung an Hypponen et al., die eine Korrelation zwischen erhöhten Serum-Vitamin-D-Spiegeln und einem geringeren Auftreten eines Typ-I-Diabetes mellitus nachwiesen (Hypponen, Laara, Reunanen, Jarvelin, & Virtanen, 2001), auf einen erhöhten, UV-induzierten Vitamin D-Spiegel zurückgeführt. Im Mausmodell zeigte sich dieser Effekt ebenfalls unter Substitution von Vitamin D, welches als protektiver Mediator, der vermehrt durch Sonnenexposition entsteht, vermutet wird (Mathieu, Waer, Casteels, Laureys, & Bouillon, 1995). Ebenso wurde eine Korrelation zwischen der oralen Einnahme von Vitamin D und einer Risikoreduktion, an multipler Sklerose zu erkranken, nachgewiesen (Munger, Levin, Hollis, Howard, & Ascherio, 2006). Die immunmodulierenden Effekte von UV-Licht könnten nicht nur in Bezug auf Autoimmunerkrankungen, sondern auch auf die Genese von Malignomen von Relevanz sein. So wurde umgekehrt bereits eine Korrelation zwischen dem Auftreten eines kolorektalen Karzinoms und einem Vitamin D-Mangel nachgewiesen (Garland et al., 1985). Eine kanadische Studie wies

zudem eine Korrelation zwischen einer vermehrten Sonnenexposition in der Jugend und einer Risikoreduktion, an einem Mamma-Karzinom zu erkranken, nach (Knight, Lesosky, Barnett, Raboud, & Vieth, 2007).

Endorphin-Freisetzung und andere positive Effekte

Positive Auswirkungen einer UV-Exposition auf das subjektive Wohlbefinden sind allgemein bekannt. Eine Steigerung der beta-Endorphin-Expression und -Produktion konnte nach Bestrahlung von Keratinozyten mit kombinierter UVA- und UVB-Strahlung nachgewiesen werden (Zanello, Jackson, & Holick, 1999). Dies konnte auch in Hautbiopsien, die nach einer UVB-Exposition entnommen wurden (Jussila, Huotari-Orava, Ylianttila, Partonen, & Snellman, 2016) sowie serologisch in Form von erhöhten Serumspiegeln von beta-Endorphin nach UV-Exposition, nachgewiesen werden (Fell, Robinson, Mao, Woolf, & Fisher, 2014). Auch die zirkadiane Rhythmik des gesamten Organismus hängt mit der Intensität von UV-Licht zusammen. Restriktion von Sonnenlicht führt zu einer mangelnden Suppression von Melatonin, was wiederum zu Antriebslosigkeit und Müdigkeit, wie bei saisonal abhängigen Depressionen, führen kann (Silbernagl & Despopoulos, 2007).

Neben der Synthese von Vitamin D wird auch Proopiomelanocortin (POMC) nach UV-Exposition exprimiert, welches wiederum beta-Endorphin und adrenokortikotropes Hormon (ACTH) freisetzt und somit indirekt die Ausschüttung von Cortisol steigert (Slominski, 2007).

Eine Korrelation zwischen einer UV-Exposition und der Verringerung der kardialen Mortalität wird vermutet. Mechanismen, wie die Erhöhung der Stickstoffmonoxid-Ausschüttung durch UVA-Strahlung sowie die Produktion von Substanz P und Calcitonin Gene-related peptide (Vasodilatation) werden hiermit in Verbindung gebracht (Holick, 2016).

Wirkung auf Zellkern und DNA, Zellzyklus und Bindegewebe

UVB-Strahlung ist hauptsächlich für das Auftreten einer Dermatitis solaris verantwortlich, die über verschiedene Mediatoren wie IL-1 (Interleukin-1), IL-6 (Interleukin-6), TNF (Tumornekrosefaktor), Histamin sowie eine direkte DNA-Schädigung vermittelt wird. Es kommt zur Nekrose einzelner Keratinozyten („sunburn cells“). 48-72h nach UVB-Exposition kommt es dann zu einer Spätpigmentierung (Röcken et al., 2010). Chromophore sind molekulare Komponenten, die UV-Licht einer bestimmten Wellenlänge absorbieren. Hierzu gehören die DNA und Nukleotide, aber auch Lipide oder photosensibilisierende Medikamente (Matos & Sheth, 2016). UVB-Strahlung führt zu direkten DNA-Schäden. Sie wird durch das Chromophor DNA absorbiert und kann dann zu Crosslinks zwischen den Pyrimidinbasen Thymin und Cytosin

führen (Setlow, 1966). UVB-Produkte sind Cyclobutanpyrimidindimere und 6,4-Pyrimidin-Pyrimidone, welche die Zellteilung hemmen und somit prämutagen wirken (Duncan & Miller, 1980; Whitmore, Potten, Chadwick, Strickland, & Morison, 2001). Zudem können - wenn bestimmte Gene wie beispielsweise p53 von der Mutation betroffen sind - Malignome entstehen (Brash et al., 1991). Weiterhin beeinflusst UVB-Strahlung den Zellzyklus der Keratinozyten. Humane Keratinozyten, die mit UVB bestrahlt wurden, exprimierten Alpha-Period 1 und Alpha-clock – sogenannte „Clock Genes“, welche die zirkadiane Aktivität der Zellen kontrollieren. „Clock Genes“ exprimieren Transkriptionsfaktoren, welche die Genexpressionsaktivität regulieren (Zanello, Jackson, & Holick, 2000).

UVA-Strahlung führt nur in sehr hoher Energieform zu direkten DNA-Schäden. Durch photochemische Prozesse kommen zwei die DNA schädigende Mechanismen zum Tragen. Die beiden Prozesse lassen sich pathochemisch wie folgt unterscheiden: UVA-Strahlung kann durch eine Modifizierung von Chromophoren direkt auf die DNA wirken und diese schädigen. Daneben ist eine indirekte Schädigung durch die Produktion reaktiver Sauerstoffradikale wie Superoxidanion (O_2^-) möglich, wodurch es zu einem Zellschaden durch Lipidperoxidierung, Interferenzen mit der DNA und Transkriptionsfaktoren kommt. Die beschriebenen Prozesse führen unter anderem zur Photokarzinogenese (Moura Valejo Coelho, Matos, & Apetato, 2016; Schuch, Moreno, Schuch, Menck, & Garcia, 2017). Der längerwellige Anteil an UVA-Strahlung - UVA1-Strahlung - induziert eine vermehrte Expression von Kollagenase-1 (Matrixmetalloproteinase) in dermalen Fibroblasten. Dies führt zu einem vermehrten Kollagenabbau. Zudem können Quervernetzungen im Kollagen-Elastin-Netzwerk verursacht werden wodurch die Haut geschädigt wird und Falten entstehen. Diese Prozesse sind für das Photoaging verantwortlich (Sjerobabski Masnec & Poduje, 2008).

Wirkung auf das Immunsystem

Die Wirkung von UV-Licht nicht nur auf das Immunsystem der Haut, sondern auf das gesamte Immunsystem (Ullrich & Schmitt, 2000) wird durch die vielschichtigen und bisher in vielen Aspekten nur unzureichend bekannten Mechanismen, die unter Anderem im Folgenden aufgeführt sind, deutlich. Auswirkungen auf unser Immunsystem entstehen bereits nach einer UV-Exposition, die unterhalb der MED (Minimale Erythemdosis)-Schwelle liegt (Gonzalez Maglio, Paz, & Leoni, 2016).

Im Folgenden sind die wichtigsten immunologischen Effekte zusammenfassend aufgeführt.

Angeborene Immunabwehr:

UV-Licht kann in Langerhanszellen eine Apoptose induzieren oder bewirken, dass diese die Epidermis verlassen. Geschädigte Langerhanszellen wandern in den Lymphknoten und induzieren Tregs (regulatorische T-Zellen), allerdings keine Teffs (T-Effektorzellen). Die aktivierten Tregs unterdrücken die Antigenpräsentation zwischen antigenpräsentierenden Zellen und Teffs, woraus ein immunsuppressiver Effekt erfolgt. Zudem ist eine immunsuppressive Beeinflussung antigenpräsentierender Zellen durch Cisurocaninsäure beschrieben. Diese entsteht durch (UV-dosisabhängige) Photoisomerisation aus der als Chromophor agierenden Transurocaninsäure (UCA). Eine gesteigerte Infiltration der Epidermis mit Steigerung der in situ Proliferation dermalen Precursorzellen durch Monozyten wurde beschrieben. Die transkapilläre Migration der Monozyten wird durch UV-induzierte Expression von ELAM-1 (endothelial leucocyte adhesion molecule 1) durch vaskuläres Endothel erleichtert. In Bezug auf die Mastzellenfunktion im Zusammenhang mit UV-Licht haben sich widersprüchliche Ergebnisse - sowohl inhibitorischer als auch induktiver Art - gezeigt. Eine dosisabhängige Inhibition der Aktivität wurde für NK (natürliche Killerzellen)-Zellen nachgewiesen. In vitro zeigte sich eine Ausschüttung zytotoxischer Faktoren, in vivo konnte der Nachweis einer Reduktion der NK-Funktion nach UV-Exposition erbracht werden. In Keratinozyten wird durch UV-Strahlung eine vermehrte Expression von RANKL (CD254) (Receptor Activator of NF- κ B Ligand) mit Stimulation der Langerhanszellen über RANK (Receptor Activator of NF- κ B) induziert. Die über diesen Mechanismus stimulierten Langerhanszellen induzieren dann Tregs. Zudem erfolgt nach UV-Aktivierung eine Induktion der Makrophagen-Migration durch Ausschüttung von Interleukinen (IL-1, IL-6, IL-4, IL-10), Prostaglandin E2 und TNF-Alpha. (Matos & Sheth, 2016)

Adaptive Immunabwehr:

Im Mausmodell konnte eine Aktivierung von ortsansässigen Gewebe-Gedächtnis T-Zellen (Skin memory resident T cells, T_{RM}) durch UV-Strahlung nachgewiesen werden. Adenosintriphosphat (ATP), welches aus aktivierten Keratinozyten ausgeschüttet wird, bindet an T_{RM} -Zellen. Hierdurch werden eine Proliferation dieser Zellreihe sowie eine Expression von CD69 sowie IL-17 induziert. IL-17 induziert TNF-related weak inducer of apoptosis (TWEAK) und GADD45 (DNA-associated damage gene), die eine wichtige Rolle im Bezug auf DNA-Reparaturmechanismen spielen. Somit dienen diese Zellen als Schutz vor UV-induziertem DNA-Schaden und Kanzerogenität. Tregs werden durch UV-geschädigte Langerhanszellen induziert und unterdrücken die Antigenpräsentation. Über IL-10 und platelet activating factor kommt es zu einer Aktivierung von B-Zellen, welche dann dendritische Zellen supprimieren. UV-geschädigte

Keratinocyten produzieren doppelsträngige, nichtcodierende small nuclear RNA, welche dann ungeschädigte Keratinocyten stimuliert. Durch die Stimulation exprimieren diese Keratinocyten vermehrt Toll-like-Rezeptor, binden anschließend an die RNA und produzieren hierauf Zytokine wie TNF-Alpha und IL-6. Toll-like Rezeptor 2 und 4 werden in Langerhanszellen nach UV-Exposition vermehrt exprimiert; die Rolle im Rahmen immunologischer Prozesse ist bisher nicht geklärt. (Matos & Sheth, 2016)

Zytokinproduktion

Eine vermehrte Präsenz von Interleukin-1 auch in der Basalzellschicht (normalerweise ist IL-1 nur im Stratum corneum vorhanden) konnte nach UVB-Exposition nachgewiesen werden. Zudem wurde ein Ungleichgewicht zwischen IL-1 und seinem Antagonist IL-1ra (IL-1 receptor antagonist) in Richtung des Antagonisten nach UV-Exposition gezeigt. Dieses führt trotz erhöhter Expression von IL-1 nach UV-Einfluss zu einer Blockierung biologischer Effekte von IL-1 (u.A. Induktion von IL-6 und TNF-Alpha). Auch die Ausschüttung von IL-6 wird durch UVB-Exposition induziert. Dies führt einerseits zu proinflammatorischen Effekten wie Induktion von Fieber oder Ausschüttung von Akut-Phase-Proteinen wie C-reaktives Protein (CRP), andererseits auch zu antiinflammatorischen Effekten, die durch eine Signalkaskade in der die ACTH-Produktion und somit die Ausschüttung von Glukokortikoiden ins Blut gesteigert werden zu erklären sind. Auch IL-12 wird vermehrt exprimiert; dieses induziert DNA-Reparaturenzyme und dient somit vermutlich der Photoprotektion. Bezüglich der Rolle von IL-10 liegen bisher nur widersprüchliche Ergebnisse vor. TNF-Alpha wird durch UVB-Induktion vermehrt aus Keratinocyten ausgeschüttet und vermittelt unter anderem die UV-induzierte Apoptose. (Matos & Sheth, 2016)

Schutz- und Reparaturmechanismen der Haut

In der Haut finden viele komplexe Prozesse statt, um einen Schutz vor UV-Strahlung zu gewährleisten und um bereits entstandene Schäden wieder zu beheben.

Unter anderem kommt es durch UV-Strahlung zu einer Proliferation von Keratinocyten und somit einer Verbreiterung des Stratum corneums, was zu einer erhöhten Streuung und Reflektion einfallenden Lichts führt. Zudem kommt es an der dermoepidermalen Junctionszone zur Absorption von UVA- und UVB-Strahlung durch Melanozyten. Durch den UV-Reiz wird hier die Melaninsynthese induziert. Das produzierte Melanin wird in Form von Melanosomen ausgeschüttet und in die Epidermis transportiert, wo diese die Zellkerne epidermaler Zellen vor einfallendem UV-Licht schützen. Typischerweise führt UVA-Strahlung zunächst zu einer sofort

sichtbaren Pigmentierung der Haut (IPD = immediate pigment darkening) sowie circa 24h später zu einer späten Pigmentierung (DT = delayed tanning) durch die Oxidation von Melanin (Röcken et al., 2010). Untersuchungen des Melanocortin 1-Rezeptors (MC1R) zeigten, dass dieser die Menge an Eumelanin in der Epidermis beeinflusst und somit eine höhere Absorption von UV-Strahlung entsteht. MC1R führt durch UV-Bestrahlung zu einer gesteigerten Eigensynthese. Zudem konnte eine MC1R-vermittelte, gesteigerte Melaninsynthese nachgewiesen werden. Weiterhin kann über den MC1R-Rezeptor die Nukleotidexzision geschädigter DNA beeinflusst werden und somit bereits entstandenen UV-Schäden entgegen gewirkt werden (D'Orazio, Jarrett, Amaro-Ortiz, & Scott, 2013).

Eine wichtige Rolle spielt zudem Ergosterol. Es wirkt als natürlicher Sonnenschutz, indem sich durch die Absorption von UVB-Strahlung durch energetische Umwandlung Prävitamin D₂ und anschließend Vitamin D₂ bilden. Letztere weisen beide ein der RNA und DNA stark ähnelndes UV-Absorptionsspektrum auf und schützen so das genetische Material vor schädigender UV-Strahlung. RNA, DNA und andere Makromoleküle absorbieren zudem insbesondere UVB-Photonen in der Epidermis, wodurch diese nicht in tiefere Gewebeschichten eindringen. UVA-Strahlung wird zu einem weitaus geringerem Anteil durch diese Makromoleküle absorbiert und dringt daher in tiefere Hautschichten ein. (Holick, 2016)

Weiterhin konnte für Vitamin D₃ eine protektive Wirkung nachgewiesen werden, da Untersuchungen auf DNA-Ebene nach UVB-Bestrahlung eine Minderung von Cyclobutanpyrimidindimeren (CPDs) durch Zugabe von 1,25-Vitamin D₃ zeigten (De Haes et al., 2005). Desweiteren wiesen Gupta et al. 2007 neben einer Minderung von Thyminindimeren ein erhöhtes Überleben von Keratinozyten, eine Minderung Stickstoffmonoxid (NO)-Produkten sowie eine Steigerung der p53-Expression nach UV-Bestrahlung durch vorhergehende Zugabe von 1,25 Dihydroxivitamin D₃ nach (Gupta et al., 2007), was in der Folge durch weitere Studien bestätigt wurde (Gordon-Thomson et al., 2012).

Zudem wirkt der Organismus UV-induziertem, oxidativem Stress mit Antioxidantien entgegen. Hierzu gehören beispielsweise Glutathion (Inaktivierung reaktiver Sauerstoffspezies), Katalase (Inaktivierung von Wasserstoffperoxiden) oder Superoxiddismutase (Inaktivierung von Superoxidanion) (Bickers & Athar, 2006; Krol, Kramer-Stickland, & Liebler, 2000). Auch Melanin kann freie Radikale, die durch UVA-Strahlung entstehen können, abfangen (Holick, 2016). Liegt bereits eine Schädigung der Keratinozyten vor, bestehen Mechanismen, die einer malignen Entartung dieser Zellen entgegen wirken. Keratinozyten induzieren durch eine UV-Aktivierung des Fas-Rezeptors (FasR) eine Apoptose bei Zellschädigung (Aragane et al., 1998; Olson & Everett, 1975). Während der Apoptose kommt es zu einer Ausschüttung von Auto-

Antigenen aus den Keratinozyten, die eine Immunreaktion über antigenpräsentierende Zellen auslösen. Zudem kommt es an der Oberfläche von Keratinozyten durch eine UV-Bestrahlung zu einer Reorganisation nukleärer Autoantigene. Durch eine Aktivierung der Keratinozyten führt UV-Strahlung zu einer Ausschüttung inflammatorischer Chemokine und Zytokine und somit zu einer Immunreaktion (Mohania et al., 2017).

UV-Strahlung - insbesondere UVB-Strahlung – kann durch die Bildung von Thymin-Dimeren (Cyclobutan-Pyrimidin-Dimere) aus benachbarten Thymin-Nukleinbasen zu einer Schädigung der DNA führen. Diese Schädigungen können durch Nukleotid-Exzisions-Reparaturenzyme behoben werden. Erste Untersuchungen hierzu stammen von Rupert, Setlow und Carrier sowie Boyce und Howard-Flanders und wurden an *E. coli* durchgeführt. Insgesamt wurden hier erstmals photoenzymatische DNA-Reparaturmechanismen nach UV-induzierten Schäden in Form von Thymin-Dimeren beschrieben (Boyce & Howard-Flanders, 1964; Rupert, 1962a, 1962b; Setlow & Carrier, 1964). Wenig später folgten Rückschlüsse auf den menschlichen Organismus anhand der Erkrankung Xeroderma pigmentosum, bei der es aufgrund fehlender Nukleotid-Exzisions-Enzyme zur Entwicklung unzähliger Hauttumore kam (Cleaver, 1968). Initiale Untersuchungen zu den detaillierten Mechanismen erfolgten an *E. coli*. Über die Entdeckung der Photolyase, einem Reparaturenzym, welches durch Absorption von Licht bei Bakterien durch eine Redox-Reaktion zu einer Reparatur der Cyclobutanpyrimidin-Dimere führt, wurden weitere Reparaturenzyme, die Nukleotid-Exzisions-Reparaturenzyme detektiert (Sancar & Rupp, 1983) und führten im weiteren Verlauf zu einer detaillierten Entschlüsselung der Nukleotid-Exzisions-Reparaturmechanismen im menschlichen Organismus. 6 Reparaturfaktoren (16 Gene umfassend) sind in diesen Mechanismus involviert (XPA, RPA, TFIIH, XPC, XPF/ERCC1, XPG). Wie bei Bakterien auch erfolgt an zwei Stellen an der DNA ein Einschnitt mit Exzision der geschädigten DNA-Struktur. Diese Einschnitte erfolgen 20-22 Nukleotide 5' und 5 Nukleotide in 3' vom geschädigten DNA-Teil entfernt, sodass ein Oligomer von 27-30 nt (Nukleotide) entsteht (Huang, Svoboda, Reardon, & Sancar, 1992). Der Schaden wird von den Reparaturfaktoren RPA, XPA und XPC detektiert. Anschließend wird die DNA-Helix durch TFIIH (enthält die Helikasen XPB und XPD) entwirrt und anschließend erfolgen die beschriebenen Einschnitte durch die Faktoren XPG und XPF (Nukleasen) in Form einer Hydrolyse der Phosphodiesterbindung zwischen der 5'-Phosphatgruppe des Nukleotids und der 3'-Hydroxylgruppe des benachbarten Nukleotids. Anschließend wird der durch Exzision entstandene Defekt durch eine DNA-Polymerase und DNA-Ligase verschlossen (Sancar, 2016). UV-induzierte CPDs und 6-4PPS (Pyrimidin(6-4)pyrimidon-Photoprodukte) können zudem eine Induktion der Melaninsynthese in Melanozyten induzieren und somit indirekt zu einem höheren

UV-Schutz führen (Lo et al., 2005). Desweiteren konnte ein Einfluss dieser Substanzen auf den Zellzyklus nachgewiesen werden; 6-4PPs können eine Apoptose geschädigter Zellen induzieren und die Zellteilung kann durch CPDs gehemmt werden (Leverkus, Yaar, & Gilchrest, 1997).

1.2.3 Phototherapie

1.2.3.1 Geschichte und Einsatzgebiet

UV-Strahlung alleine sowie in Kombination mit Furocumarinen (Photosensibilisatoren) wurde bereits bei den alten Ägyptern zur Behandlung erkrankter Haut verwendet. Viel später erst erfuhr die UV-Strahlung als Behandlungsmethode zunächst über die Entdeckung der Wachstumshemmung von Pilzen durch UV-Licht 1877 größeres medizinisches Interesse. 1903 wurde dies durch die Entdeckung der Heilung von Lupus vulgaris durch Niels Finsen fortgesetzt. Die erste Veröffentlichung über den therapeutischen Nutzen von UV-Strahlung in Bezug auf verschiedene Dermatosen wurde 1932 von der American Medical Association veröffentlicht, was zur Initiation der Heliotherapie führte. 1973 wurde dann erstmals eine topische PUVA (Psoralen plus UVA)-Therapie mit 8-Methoxypsoralen durchgeführt, die erste System-PUVA-Therapie folgte ein Jahr später. Moderne UV-Therapien wie beispielsweise die Schmalspektrum-UVB-Therapie folgten erst ab den achtziger Jahren des letzten Jahrhunderts (Jarrett & Scragg, 2017). Der Effekt von UV-Strahlung wird in der Dermatologie zur Behandlung vieler chronischer Erkrankungen genutzt und erfolgt meist parallel zu einer topischen Therapie und noch vor Einsatz einer Systemtherapie aber auch in Kombination mit dieser. Zu den durch UV-Therapie therapierbaren Dermatosen gehören Erkrankungen mit hoher Prävalenz wie das atopische Ekzem oder die Psoriasis, aber auch andere Formen von Ekzemen, chronischer Pruritus und Prurigo-Erkrankungen, Vitiligo, kutane T-Zell-Lymphome und viele weitere Erkrankungen. Das dieser Therapie zugeführte Kollektiv betrifft Patienten aller Altersgruppen, insbesondere aber – unter anderem aufgrund der alternden Gesellschaft – ältere und multimorbide Patienten. Aufgrund der langjährig erprobten Effektivität und hoher Sicherheit (Totonchy & Chiu, 2014) ist die UV-Therapie neben der topischen und systemischen Therapie eine der drei großen Therapiesäulen der Dermatologie.

1.2.3.2 Phototherapie: Therapiemöglichkeiten

Für die Phototherapie können unterschiedliche Lichtquellen verwendet werden. Im Rahmen der Heliotherapie (Kuraufenthalte) wird der Effekt natürlichen Lichtes genutzt. Im Bereich der

Phototherapie wird künstliches Licht verwendet, welches durch Gasentladung produziert wird. Für die Phototherapie mit künstlichem Licht stehen zwei Strahlersysteme zur Verfügung, Fluoreszenz- und Hochdruckstrahler (Tab. 1).

Eine neuere Therapiemöglichkeit bietet eine Phototherapie mit LED-Licht (Licht emittierende Diode; blaues Licht). Im Bereich der Psoriasis-Therapie konnte hierfür eine gute Wirksamkeit bei hohem Sicherheitsprofil nachgewiesen werden (Pfaff, Liebmann, Born, Merk, & von Felbert, 2015; Weinstabl, Hoff-Lesch, Merk, & von Felbert, 2011).

Tabelle 1: UV-Strahlersysteme (AWMF, 2015)

Strahlersystem	UV-Bereich	Charakteristikum
Fluoreszenzstrahler (Niederdruckstrahler)	Breitband UVB, Breitband UVA, UVA1- Niedrigdosis, UVB- Schmalspektrum	Gleichmäßige Ausleuchtung großer Flächen (Ganzkörperkabine)
Hochdruckstrahler (Hochdruckquecksilberlampen mit Metallhalogenidzusätzen und Metallsalzen)	UVB UVA	Hohe Strahlungsintensität, gleichmäßige Ausleuchtung großer Flächen über Reflektoren, da Punktstrahler

Die Indikation für eine Phototherapie wird insbesondere bei ausgeprägten Dermatosen oder bei sehr hohem Leidensdruck gestellt. Eine Phototherapie findet fast nie isoliert statt (eine Ausnahme hiervon stellt das UV-Hardening bei polymorpher Lichtdermatose dar), sondern wird zur Steigerung der Wirksamkeit und auch zur Einsparung einer unnötig hohen UV-Kumulativedosis mit einer topischen oder auch systemischen Therapie kombiniert. Die Bestrahlungsdosis wird in mJ/cm^2 oder J/m^2 angegeben. Vor Einleitung einer Phototherapie muss zunächst sichergestellt werden, dass keine Kontraindikationen wie beispielsweise ein aktives Krampfleiden, Gendefekte mit einer erhöhten Photosensibilität wie Xeroderma pigmentosum oder eine Einnahme von photosensibilisierenden Medikamenten vorliegen. Es muss eine Aufklärung über Wirkung und Nebenwirkung der Phototherapie erfolgen sowie das schriftliche Einverständnis eingeholt werden. Zum Schutz der Augen vor der UV-Strahlung müssen entsprechende Schutzbrillen (Vermeidung einer Konjunktivitis und Keratitis) verwendet werden; Verlauf und Verträglichkeit der Therapie müssen durch engmaschige ärztliche

Kontrollen überwacht werden, eine Steigerung der Bestrahlungsdosis erfolgt bei allen Therapieformen im Verlauf der Behandlung nach vorgegebenen Prozentsätzen. (AWMF, 2015) Je nach vorliegender Dermatose stehen unterschiedliche Therapiemöglichkeiten zur Verfügung. In der Entscheidung für eine dieser spezifischen Therapieformen spielt auch die Praktikabilität wie Wohnort des Patienten oder Mobilität (ambulante Verfügbarkeit der Therapie, Steh-/Liegekabine) eine Rolle.

UVB (280 - 320 nm) und Schmalspektrum-UVB (311 - 313 nm)

Im UVB-Bereich stehen sowohl die Breitspektrum-UVB-Behandlung sowie die Schmalspektrum-UVB-Therapie zur Verfügung, wobei Erstere aufgrund der besseren Wirksamkeit und geringerer Erythemerzeugung durch die Schmalband-UVB-Therapie (311 - 313 nm) weitestgehend abgelöst wurde. Die initiale Bestrahlungsdosis sollte entweder nach Testung der MED ca. 70% der MED betragen oder kann nach einem standardisierten Schema gewählt werden. Die Behandlung sollte 3-5x/Woche stattfinden. Bei bestimmten Dermatosen kann die UVB-Therapie mit der systemischen Behandlung von Retinoiden (Acitretin, initial 20 - 30 mg p.o., Beginn der Einnahme 10 - 14 Tage zuvor) oder auch mit Methotrexat (MTX) kombiniert werden. In manchen Kliniken und Praxen wird zudem eine Photosoletherapie angeboten, bei der die Patienten vor der Bestrahlung in einer salzreichen Lösung baden. Zudem stehen für die Behandlung ausgeprägter Psoriasis oder Ekzemen am Kapillitium Lichtkämme für die Heimbehandlung zur Verfügung; aufgrund hier meist fehlender ärztlicher Überwachung ist diese Therapie umstritten. Eine Erhaltungstherapie ist bei Remission der Erkrankung nur bei kutanem T-Zell-Lymphom wie der Mycosis fungoides indiziert. Die relevantesten Indikationen für diese Therapie sind die Psoriasis, das atopische Ekzem und andere Ekzemformen, renaler und hepatischer Pruritus, die Parapsoriasis en plaques, Frühstadien der Mycosis fungoides sowie die Prophylaxe der polymorphen Lichtdermatose (PLD) in Form des UV-hardenings. Die Überlegenheit der Schmalspektrum-UVB-Therapie gegenüber der Breitspektrum-Therapie wurde für die Psoriasis, das atopische Ekzem, die PLD und die Vitiligo gezeigt. (AWMF, 2015)

UVA1 (340 - 400 nm)

Die UVA1-Therapie ist bei Dermatosen indiziert, bei denen eine größere Eindringtiefe zur besseren Wirksamkeit notwendig ist und besonders sklerosierende Prozesse im Vordergrund stehen. Hauptindikationen stellen das akute atopische Ekzem, das dyshydrosiformes Handekzem, die Morphea, der extragenitale Lichen sclerosus et atrophicus oder die sklerodermiforme GvHD (Graft versus Host Disease) dar. Studien konnten zeigen, dass zwischen der Wirksamkeit einer

mittelhohen UVA1-Therapie und einer UVB-Schmalspektrum-Therapie bei der Behandlung des atopischen Ekzems keine signifikanten Unterschiede bestehen. Die Wirkung zur Behandlung des dyshydrosiformen Handekzems ist mit der Creme-PUVA-Therapie vergleichbar. (AWMF, 2015)

UVA (320 - 400 nm) und Photosensibilisatoren: Photochemotherapie

In der Photochemotherapie wird die lokale oder systemische Applikation eines Photosensibilisators genutzt. Durch anschließende Bestrahlung wird dieser in einen Zustand versetzt, in dem er durch Bindung an DNA zu einer Mitosehemmung führt.

Folgende Applikationsformen stehen zur Behandlung zur Verfügung (Tab. 2):

Tabelle 2: PUVA-Therapieformen und Anwendung (AWMF, 2015)

Applikation	Zeitabfolge und Wirkstoff	Photosensibilisierung
Creme-PUVA (Topisch)	- 1h Einwirkzeit - 8-MOP (8-Methoxypsoralen)	- 2 - 3 h
Bade-PUVA (Vollbad/Teilbad)	- 15 - 20 Minuten bei 37 Grad Celsius baden, sofortige Bestrahlung im Anschluss - 8-MOP / Trimethylpsoralen (TMP)	- 1 - 2 h
Orale PUVA	- Einnahme 2h zuvor - 0,6 mg/kg KG 8-MOP oder - 1,2 mg/kg KG 5-MOP	- 8 - 10 h - Konsequenter Augenschutz!

Aufgrund der auch nach der Bestrahlung bestehenden Photosensibilisierung ist ein konsequenter Lichtschutz indiziert. Im Rahmen einer System-PUVA (orale PUVA-Therapie) ist eine spezielle Brille zum Schutz der Augen notwendig. Für die Konzentration des Wirkstoffes in der Creme und Badelösung gibt es keinen internationalen Konsensus. Die Behandlung erfolgt in der Regel 4x/Woche, nach 2 Bestrahlungstagen ist aufgrund der Gefahr verzögerter phototoxischer Reaktionen 1 behandlungsfreier Tag vorgesehen. Hauptindikationen für diese Therapieform sind schwere Formen der Psoriasis, die Parapsoriasis en plaques, die Mycosis fungoides im Patch- oder Plaque-Stadium, der Lichen ruber planus sowie das Granuloma anulare. Eine Kombination

mit Retinoiden oder MTX ist möglich; zur Behandlung der Mycosis fungoides kann zudem parallel eine Systemtherapie mit Interferon-alpha oder Bexaroten durchgeführt werden.

Eine Sonderform der Photochemotherapie ist die extrakorporale Photopherese. Hier erfolgt zur Behandlung kutaner T-Zell-Lymphome sowie bei GvHD der Zusatz von 8-MOP zu aus dem peripheren Blut gefilterten Leukozyten mit anschließender UVA-Bestrahlung.

1.2.3.3 Wirkungen der UV-Therapie

Die Wirkungen einer UV-Exposition wurden bereits detailliert beschrieben. Im Folgenden ist eine kurze Zusammenfassung spezifischer Effekte die insbesondere in der Dermatotherapie genutzt werden aufgeführt.

Zellteilung, Bindegewebe und immunsuppressive Wirkung

Durch eine Phototherapie kann die mitotische Aktivität von Keratinozyten beeinflusst werden und eine Apoptose dieser Zellen induziert werden. Es kommt zusätzlich zu einer Apoptose infiltrierender T-Zellen und somit zu einer Reduktion von Entzündungs- und Tumorzellinfiltraten. Zudem wird durch das applizierte UV-Licht in den Kollagenstoffwechsel eingegriffen. Es kommt zu einer Depletion und einem Funktionsverlust antigenpräsentierender Langerhanszellen in der Epidermis und dendritischer Zellen in der Dermis. An den Keratinozyten kommt es zu einer Verringerung von Adhäsionsmolekülen wie ICAM-1 (intercellular adhesion molecule 1), zudem kommt es zu einer Induktion von immunsuppressiv wirkendem IL-10 und einer Reduktion von Interferon-Gamma. Tregs werden durch UV-Licht induziert. (Hölzle & Lehmann, 2018)

Antipruriginöse Wirkung

Pruritus wird hauptsächlich durch die - meist chemische - Stimulation nozizeptiver kutaner sensorischer C-Fasern ausgelöst, die in der Epidermis und oberen Dermis liegen. Bei Atopikern konnte eine erhöhte Dichte dieser Nervenfasern in der Epidermis nachgewiesen werden. Relevante Mediatoren in der Entstehung des Pruritus sind Histamin, Serotonin, Proteasen, Neuropeptide wie Substanz P oder CGRP (Calcitonin Gene-related Peptide), MSH (Melanozyten-stimulierendes Hormon), Bradykinin, Opioide, Prostaglandine, Interleukine, Wachstumsfaktoren oder auch Endothelin-1. In der biochemischen Kaskade spielen Rezeptoren wie der H1-Rezeptor (Histaminrezeptor-1), der Capsaicin-Rezeptor (TRPV1) oder auch Cannabinoidrezeptoren eine wichtige Rolle. Die antipruriginöse Wirkung der UV-Therapie wird

unter anderem der Beeinflussung der Nozizeptoren mit Reduktion der Dichte peripherer Nerven, der Verhinderung einer Mastzelldegranulation durch Stabilisierung der Mastzellmembran, der Inaktivierung pruritogener Serumfaktoren sowie der immunsuppressiven Wirkung mit Reduktion des Entzündungsinfiltrates zugerechnet (Chan & Murrell, 2016; Metz, Grundmann, & Stander, 2011; Tominaga & Takamori, 2013). Sowohl UVB- als auch UVA-Strahlung kann diese Effekte bewirken. Eine Studie an 53 Patienten, in welcher der antipruriginöse Effekt zwischen alleiniger UVB-Schmalspektrum-Therapie und einer UVA/UVB-Kombinationstherapie untersucht wurde, konnte keinen signifikanten Unterschied in der Wirksamkeit detektieren (Maul et al., 2017).

Spezifische Effekte

Ein spezifischer Effekt einer Exposition gegenüber UVB-Strahlung ist eine Reduktion der DNA-Synthese sowie eine Induktion von p53, was zu einer Hemmung der Epidermopoese führt. UVA1-Strahlung hemmt dermale Fibroblasten und induziert Matrix-Metalloproteasen, wodurch es zu einem Kollagenabbau kommt (Wlaschek, Briviba, Stricklin, Sies, & Scharffetter-Kochanek, 1995). Zudem kommt es zu einer Zerstörung von Mastzellen (Stege, Schopf, Ruzicka, & Krutmann, 1996). Bei einer PUVA-Therapie kommt es durch photobiologische Prozesse zur Ausbildung von Crosslinks zwischen Psoralenen und der DNA und somit zu einer Hemmung der Mitose. Während einer extrakorporalen Photopherese erhöht sich durch photobiologische Prozesse die Antigenität der Leukozyten. Hierdurch kommt es zu einer verstärkten Immunreaktion mit Eliminierung von Tumorzellen (Hölzle & Lehmann, 2018).

1.2.3.4 Nebenwirkungen der UV-Therapie

Zu den im Zusammenhang mit der UV-Therapie am häufigsten auftretenden Nebenwirkungen gehören sonnenbrandähnliche Erytheme, überschießende phototoxische Reaktionen sowie die Auslösung von Photodermatosen wie beispielsweise einer PLD. Zudem kann es durch die Immunsuppression in der Haut zu Reaktivierung von Herpes-Simplex-Infektionen kommen. Insbesondere im Rahmen einer UVA1-Therapie kommt es zu einer Pigmentierung der Haut (IPD, DT). Zudem kann es zum Auftreten von Wärmeerythemen kommen. Hiervon sind persistierende UVA-Erytheme zu differenzieren, die meist bei helleren Hauttypen auftreten und meist asymptomatisch sind. Spezifische Nebenwirkungen der PUVA-Therapie sind der die Therapie gelegentlich limitierende sogenannte PUVA-Juckreiz sowie selten auftretende akrale Hautblasen. Ebenso sind systemische Nebenwirkungen wie Übelkeit oder Erbrechen bei oraler Einnahme von 8-MOP möglich (AWMF, 2015; Hölzle & Lehmann, 2018). Bei jeder

Phototherapie kann es durch den Entzug von Wasser aus der Haut durch die Hitzeeinwirkung ohne eine adäquate und parallel durchgeführte topische Basistherapie zu einer Xerosis cutis und einem damit verbundenen Pruritus kommen.

Chronische Nebenwirkungen einer – insbesondere wiederholten – UV-Therapie entsprechen denen einer erhöhten UV-Exposition mit einer hohen kumulativen UV-Dosis. Es kann zum Auftreten von Lentigines solares sowie zu Präkanzerosen und letztlich zum Auftreten von Hautkrebs kommen. Zudem kommt es insbesondere durch die UVA1-Behandlung zu einer beschleunigten Hautalterung (Photoaging). Bezüglich des Hautkrebsrisikos sind aktuell nur Aussagen auf Grundlage der heutigen Beobachtungen bezüglich der vor 40 - 50 Jahren durchgeführten UV-Therapien möglich. Hierbei ist zu beachten, dass die aktuell durchgeführten Phototherapien viel restriktiver und kontrollierter durchgeführt werden als in der Vergangenheit. Weitere, aktuellere Studien zur Beobachtung der Effekte auf die heutzutage durchgeführte Phototherapie sind notwendig. (AWMF, 2015; Hölzle & Lehmann, 2018)

1.3 Photosensibilität

1.3.1 Individuelle Photosensibilität

1.3.1.1 Die Hauttypen nach Thomas Bernard Fitzpatrick

Die in der klinischen Praxis am weitesten verbreitete Methode zur Erfassung der individuellen Photosensibilität ist die Einteilung der Hauttypen nach Thomas Bernard Fitzpatrick. Die erste Einteilung in die Hauttypen I - III stammt aus einer in Australien durchgeführten Studie von T.B. Fitzpatrick von 1972. Hier testete Fitzpatrick Sonnenschutzmittel an Australiern, Europäern und US-Amerikanern im Freien (Pathak, 2004). 1975 kam es dann zu einer Weiterentwicklung und weiteren Einteilung, die durch die Bestimmung der Bestrahlungsdosen für die neu entwickelte PUVA-Therapie motiviert war; hier wurden mitunter auch bestimmte phänotypische Merkmale wie die Haar- oder Augenfarbe von sehr hell bis sehr dunkel beschrieben (Fitzpatrick, 1988).

Zur Einstufung des Hauttyps werden die beiden Parameter Sonnenbrand- und Bräunungsverhalten verwendet; die Erfassung erfolgt durch Selbsteinschätzung.

Zu unterscheiden sind die Hauttypen I - IV (Tab. 3):

Tabelle 3: Klassifikation der Hauttypen, Hautreaktionen auf die erste 30-minütige Sonnenexposition im Sommer (nach: Fitzpatrick, 1988)

Hauttyp	Hautrötung	Bräunung
I	Immer	Nie
II	Meist	Gelegentlich
III	Gelegentlich	Immer
IV	Selten	Immer

Für die Einstufung des Verhaltens der Haut gegenüber UV-Licht ist immer die erstmalige Exposition nach UV-Karenz, beispielsweise im Frühsommer heranzuziehen, um eine Beeinflussung der Hautreaktion durch Vorpigmentierung auszuschließen (Fitzpatrick, 1988).

Die Einteilung nach Hauttyp und somit die klinische Einstufung der individuellen Photosensibilität findet weitreichend Verwendung. So wird beispielsweise vor Beginn einer UV-Behandlung, PUVA-Therapie oder vor Beginn einer Laser-Behandlung der Hauttyp nach Fitzpatrick ermittelt und dient der Anpassung der initialen Bestrahlungsdosis oder Laserintensität. Auch im Rahmen einer individuellen Patientenberatung zum Umgang mit Sonnenexposition (maximale Aufenthaltsdauer in der Sonne, Eigenschutz) und für die

Verwendung eines adäquaten Lichtschutzfaktors (Sonnencreme) stellt der Hauttyp nach Fitzpatrick die richtungsgebende Entscheidungsgröße dar. Zudem dient er zur Analyse des individuellen, UV-induzierten Hautkrebsrisikos - so ist beispielsweise eine Neigung zu Sonnenbränden sowie das Vorliegen der Haarfarbe rot oder blond im Kleinkindalter mit einem erhöhten Auftreten von Melanomen assoziiert (Beral, Evans, Shaw, & Milton, 1983).

1.3.1.2 Nachweis der individuellen Photosensibilität durch UV-Testung

1.3.1.2.1 Lichttreppe und MED

Zur Beurteilung der individuellen Photosensibilität kann ergänzend zur Selbsteinschätzung nach Fitzpatrick eine Phototestung mit schrittweiser UV-Exposition zur Bestimmung der MED durchgeführt werden. Hierzu wird in nicht-sonnenexponierten Arealen (in der Regel gluteal) eine Bestrahlung definierter Hautareale in aufsteigender Bestrahlungsdosis durchgeführt. Diese sollte optimalerweise vor jeder Phototherapie durchgeführt werden; aus praktischen Gründen erfolgt eine Testung allerdings meist nur in begründeten Fällen beziehungsweise bei Verdacht auf eine erhöhte UV-Sensibilität (Herzinger et al., 2016). Alternativ stehen standardisierte Bestrahlungsschemata zur Verfügung.

Das Auftreten eines Erythems in den getesteten Hautarealen wird dann in Beziehung zur verwendeten UV-Dosis gesetzt und somit die individuelle MED bestimmt. Die MED wird visuell bestimmt und ist die niedrigste Dosis an UV-Licht, die circa 24 (+/- 2) Stunden nach der Bestrahlung erstmals zu einer scharf begrenzten, sichtbaren Hautrötung führt (de Gruijl, 2017; Herzinger et al., 2016; Hölzle & Lehmann, 2018).

Eine gute Korrelation zwischen der MED und dem Hauttyp nach Fitzpatrick wurde bereits in mehreren Studien nachgewiesen (Andreassi, Simoni, Fiorini, & Fimiani, 1987; Weinstock, 1992). Es konnte zudem gezeigt werden, dass zwischen der MED und dem Phänotyp mit roten Haaren, blauen Augen oder Sommersprossen - der mit dem Hauttyp I assoziiert wird - eine Korrelation bestand. Für andere phänotypische Charakteristika ließ sich diese Korrelation nicht nachweisen (Andreassi et al., 1987).

1.3.1.2.2 Instrumentelle Messmethoden

Die individuelle Photosensibilität kann neben der Einstufung nach Fitzpatrick und der visuellen Bestimmung der MED auch instrumentell über die Bestimmung des Parameters Erythem durch Farbmessung sowie durch Messung der Durchblutung gemessen werden.

Der Farbmessung dienen die Remissions-Spektrophotometrie (u.a. die Schmalband-Remissions-Spektrophotometrie) sowie die Remissions-Tristimulus CIE (Commission Internationale de L'Éclairage) Colorimetrie.

Bei der Schmalband-Remissions-Spektrophotometrie erfolgt eine logarithmische Berechnung des reflektierten Lichtanteils einer spezifischen Wellenlänge. Die Zielchromophore sind Melanin und Hämoglobin. Diese Methode verwendet das Dermacatch der Firma Scientis Pharma (Pierard, 1998).

Bei der Remissions-Tristimulus CIE Colorimetrie beruht die Farbmessung auf einem von der Commission Internationale de l'Éclairage entwickelten dreidimensionalen System ($L^*a^*b^*$ System), in dem das reflektierte Licht erfasst wird (Agache & Humbert, 2004; Pierard, 1998; Rubegni et al., 1997). In dieser Studie wurde das Minolta Chromameter CR-400 als Vertreter dieser Messmethode angewendet.

Um die Stärke des Blutflusses und somit des Erythems zu quantifizieren, steht die Laser-Doppler-Flowmetrie zur Verfügung, in der der auf Blutzellen treffende und anschließend reflektierte Laser erfasst wird. In dieser Studie kam auch diese Messmethode mit dem Laser-Doppler-Flowmeter Laser Doppler Imager moorLDI der Firma Lawrenz (Sulzbach, Deutschland) zur Anwendung.

1.3.2 Medikamenten-induzierte Photosensibilität

1.3.2.1 Phototoxische und photoallergische Reaktionen

Phototoxische und photoallergische Reaktionen sind klinisch nicht immer eindeutig voneinander zu differenzieren. Phototoxische Reaktionen treten weit häufiger als photoallergische Reaktionen auf. Charakteristisch ist das Auftreten der Hautläsionen in den sonnenexponierten Arealen. Sie werden durch Medikamente oder Stoffe ausgelöst, die entweder topisch (exogen) oder systemisch (endogen) auf den Körper einwirken. Manche Medikamente können über beide Mechanismen Hautreaktionen auslösen. Daher wird die Gruppe dieser auslösenden Substanzen allgemein als Photosensibilisatoren bezeichnet. Sie haben typischerweise ein geringes Molekulargewicht von 200 bis 500 Dalton und sind planarer, trizyklischer oder polyzyklischer Konfiguration. Die Photosensibilisatoren wirken als Chromophore, absorbieren also Photonen, und gelangen dadurch in einen energiereichen Zustand (Singulettzustand). (Moore, 2002)

Bei einer photoallergischen Reaktion kommt es dann in diesem energiereichen Zustand zu einer Bindung des Chromophors an Proteine in der Haut, welche als Allergene agieren. Nach einer Sensibilisierungsphase kommt es zu einer klinisch dem allergischen Kontaktekzem ähnelnden

Hautreaktion. Die Reaktion tritt verzögert und mit einer Crescendo-Symptomatik auf. Die Photoallergie stellt somit eine zellvermittelte allergische Typ IV-Reaktion dar. Klinisch zeigt sich ein unscharf begrenztes Ekzem mit Streureaktion.

Bei der phototoxischen Reaktion kommt es durch Abgabe von Energie (Rückkehr in Ausgangszustand oder in einen Triplett-Zustand) zu einer indirekten oder direkten phototoxischen Schädigung an anderen Molekülen. Zusätzlich kann es zu sauerstoffvermittelten Reaktionen kommen, die ebenfalls andere Moleküle schädigen. Die Reaktion kann ohne Sensibilisierungsphase sofort auftreten und zeichnet sich durch eine Decrescendo-Symptomatik aus. Klinisch zeigt sich eine scharf begrenzte Hautreaktion. Eine phototoxische Reaktion wird meist durch UVA (bereits in geringer Dosis) ausgelöst, seltener durch UVB oder sichtbares Licht.

Phototoxische Reaktionen können nach Klinik wie folgt (Tab. 4) unterschieden werden:

Tabelle 4: Klinik phototoxischer Reaktionen (Neumann & Schauder, 2013)

Klinische Manifestation	Typische Auslöser
Urtikarielle Reaktion	Amiodaron, Teer (topisch)
Verstärkte sonnenbrandähnliche Plateau-Reaktion	Amiodaron, Chinolone, Hydrochlorothiazid, Tetracycline
Verzögerte Reaktion mit Erythem und Blasenbildung	8-MOP
Pseudoporphyrie	Furosemid, Tetracycline, Amiodaron

Klassische Beispiele einer exogen-phototoxischen Hautreaktion sind die Wiesengräserdermatitis (pflanzliche Furocumarine aus Bärenklau, Bergamottöle u.a.) und die Berloque-Dermatitis (Kosmetika, Parfümstoffe). Phototoxisch induzierte Läsionen heilen in der Regel unter Hyperpigmentierung ab.

Bei Verdacht auf das Vorliegen einer photoallergischen oder phototoxischen Reaktion bestehen mehrere Möglichkeiten der weiteren Diagnostik. Durch einen Photopatchtest mit Beobachtung über 72h kann eine Diskriminierung der beiden Reaktionsmuster möglich sein. Dieser Test ist allerdings nicht für Substanzen anwendbar, die erst im Organismus in einen aktiven Metaboliten umgewandelt werden und stellt somit eine limitierte diagnostische Methode dar. Dasselbe gilt für eine Photoprick-, Photoscratchtestung und den belichteten Intrakutantest, die alle auf die

Detektion einer photoallergischen Reaktion abzielen. Zudem ist eine systemische Photoprovokation mit oraler Verabreichung der verdächtigen Agens mit Bestimmung der MED (UVA, UVB: typischerweise herabgesetzt) möglich. Nach Absetzen der Medikation kommt es zu einer Normalisierung der MED. Dennoch stellt die Detektion – besonders milder – phototoxischer und photoallergischer Reaktionen eine Herausforderung im klinischen Alltag dar. Zur Prophylaxe dieser unerwünschten Arzneiwirkungen ist eine gute Patientenaufklärung mit Beratung zu Sonnenschutz und gegebenenfalls Minimierung der therapeutischen Dosis bei Auftreten von Symptomen indiziert. (Mahler, 2017; Neumann & Schauder, 2013; Schauder, 2005; Wilm & Berneburg, 2015)

1.3.2.3 Photosensibilisierende Medikamente

Überblick

Die Liste der Medikamente, in deren Zusammenhang bereits eine phototoxische Reaktion beschrieben wurde, ist lang. Hierzu gehören Diuretika (beispielsweise Hydrochlorothiazid (HCT) oder Furosemid), NSAIDs (nonsteroidal anti-inflammatory drugs) wie beispielsweise Diclofenac, Antibiotika (zum Beispiel Tetrazykline wie Doxycyclin oder Fluorchinolone wie Ciprofloxacin), das pflanzliche Antidepressivum Johanniskraut, das Antiarrhythmikum Amiodaron, Neuroleptika (Phenothiazine), das Antimalariamedikament Chloroquin, die Gruppe der in den Fettstoffwechsel eingreifenden Fibrate oder die – im Rahmen der PUVA-Therapie genutzten – Psoralene (Mahler, 2017).

Im Bereich der Tetrazykline liegen mehrere Fallbeschreibungen über die photosensibilisierende Wirkung von Doxycyclin vor. Diese berichten meist über sonnenbrandähnlichen Hautreaktionen aber auch über das Phänomen der Photoonycholyse, lichenoider Hautreaktionen und aktinischer Granulome. Als Hauptauslöser für die Hautreaktion wird UVA-Strahlung vermutet. Eine Korrelation zwischen Schweregrad der Reaktion, Geschlecht, Alter oder Dauer der Therapie liegt vermutlich nicht vor (Goetze, Hiernickel, & Elsner, 2017).

In Vitro-Testungen von Ciprofloxacin zeigten das phototoxische Potenzial in der Zerstörung von Histidin, der Apoptose muriner Makrophagen sowie der Hemmung der Phytohaemagglutinin (PHA)-stimulierten DNA-Synthese in humanen Lymphozyten. Eine erniedrigte MED im UVA-Bereich wurde nachgewiesen (Ferguson & Johnson, 1990). Innerhalb der Gruppe der Chinolone bestehen Unterschiede im phototoxischen Potential der Substanzen (Ferguson & Dawe, 1997). Interessanterweise können sich die Hautläsionen auch erst Monate nach Beginn der Einnahme zeigen (Kimura, Kawada, Kobayashi, Hiruma, & Ishibashi, 1996).

Das Antiarrhythmikum Amiodaron kann zu einer erhöhten Photosensibilität mit Auftreten diverser Hautmanifestationen führen, die sich typischerweise in den sonnenexponierten Arealen mit einer Verzögerung von mindestens 4 Monaten nach Einnahmebeginn manifestieren. Die phototoxische Reaktion wird über den aktiven Metaboliten Desethylamiodaron vermittelt und führt typischerweise im UVA-Wellenlängenbereich zu einer Minderung der MED, seltener kann auch der UVB-Bereich betroffen sein. Aufgrund der langen Halbwertszeit im Organismus können phototoxische Reaktionen auch noch bis zu 100 Tage nach der letzten Einnahme auftreten; selten persistieren die Hautreaktionen auch viele Jahre nach Beendigung der Behandlung (Jaworski, Walecka, Rudnicka, Gnatowski, & Kosior, 2014).

Thiazide: Einsatzgebiet, Wirkung und Auswirkungen an der Haut

Thiazide gehören zur Gruppe der Diuretika und werden besonders im Fachbereich der Kardiologie (meist in Kombination mit anderen Medikamenten) als Antihypertensiva eingesetzt. Hauptvertreter dieser Gruppe ist HCT, ein Derivat des Benzothiadiazin. Weitere Substanzen sind beispielweise Benzthiazid oder Chlorothiazid und weitere Derivate. Zu den Thiazid-Analoga gehören Chlorthalidon, Indapamid und Xipamid. Thiazide gehören zu den Medikamenten der ersten Wahl, was die Behandlung der arteriellen Hypertonie angeht (Appel, 2002). Verwendung findet diese Medikamentengruppe seit den fünfziger Jahren; sie bewirken sowohl eine direkte Vasodilatation als auch durch eine Hemmung des Na-Cl-Cotransporters am distalen Tubulus in der Niere und führen somit zu einer gesteigerten Diurese (Ellison & Loffing, 2009). Die chemische Struktur der Thiazide zeichnet sich durch den Benzothiadiazin-Ring aus. Am Ring ist eine $\text{SO}_2\text{-NH}_2$ -Gruppe vorhanden. Die Wirkung der Thiazide wird durch das in unmittelbarer Nähe der Sulfonamidgruppe vorhandene Chlor-Atom hervorgerufen (Abb. 2) (Lüllmann, Mohr, & Hein, 2006).

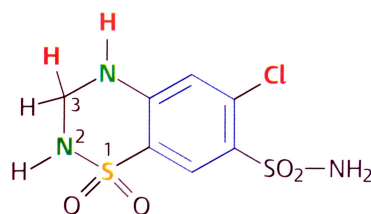


Abbildung 2: Chemisches Grundgerüst von Hydrochlorothiazid als klassischer Vertreter der Thiazide (Lüllmann et al., 2006).

Im Zusammenhang mit Thiaziden sind seit der Einführung der Medikamentengruppe eine Vielzahl an photoinduzierten Hautreaktionen beschrieben worden. In den meisten Fällen war HCT der Auslöser für erythematöse und ekzematöse Hautläsionen, die sich typischerweise in den sonnenexponierten Arealen in relativ scharfer Begrenzung präsentieren (Abb. 3). Durch in-vitro-Testungen konnte für HCT ein Absorptionsmaximum von 320 nm nachgewiesen werden (Diffey & Langtry, 1989). Eine herabgesetzte Photosensibilität konnte nicht nur im UVA- sondern auch im UVB-Wellenlängenbereich nachgewiesen werden. Patienten sind mit einer Häufigkeit von 1 bis 100 von 100000 von den beschriebenen Hautreaktionen betroffen. Neben ekzematösen Hautveränderungen wurden auch subakut-kutaner Lupus erythematodes (SLCE)-artige, lichenoidale Reaktionen oder auch das Phänomen einer Pseudoporphyrie, persistierender erhöhter Photosensibilität, Photoonycholyse oder Photoleukomelanoderma beschrieben. Bis 2011 wurden 62 Fälle einer Thiazid-induzierten erhöhten Photosensibilität beschrieben (Gomez-Bernal et al., 2014; Moore, 2002). Auf die unterschiedlichen klinischen Erscheinungsformen wird ausführlicher in der Diskussion eingegangen.



Abbildung 3: Ekzematöse Hautveränderungen an sonnenexponierten Arealen unter Einnahme von HCT (Gomez-Bernal et al., 2014)

1.4 Fragestellung

Aufgrund der beschriebenen Fallberichte über eine gesteigerte Photosensibilität unter Einnahme von Thiaziden stellt sich die Frage einer Limitierung oder Dosisanpassung der Phototherapie bei Patienten, die diese Medikamentengruppe zur Behandlung der arteriellen Hypertonie oder der Herzinsuffizienz einnehmen. Ebenso stellt sich die Frage, ob das alltägliche Sonnenverhalten unter dieser Medikation angepasst werden sollte. Diese Arbeit möchte daher den Zusammenhang zwischen einer möglichen gesteigerten Photosensibilität im UVA- , UVB- sowie UVB 311 nm-Wellenlängenbereich und der Einnahme von Thiaziden beleuchten.

In der Studie wurde die Hypothese aufgestellt, dass die MED (Minimale Erythemdosis) jeweils im UVA- , UVB- sowie UVB 311 nm-Bereich bei Patienten mit Thiazid-Einnahme in der Lichttreppe eine Stufe niedriger liegt als bei Patienten ohne diese potentiell photosensibilisierende Medikation und damit eine erhöhte Lichtempfindlichkeit vorliegt.

Hierbei wurde die MED visuell und zur Objektivierung und genauen Messung auch instrumentell (Dermacatch der Firma Scientis Pharma, Minolta Chromameter CR-400, Laser-Doppler-Flowmeter der Firma Lawrenz) erfasst und die Methoden verglichen.

2. Material und Methoden

2.1 Patientengut und Studiendesign

2.1.1 Allgemeines

Die Rekrutierung der Patienten erfolgte an der Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie am Biederstein (Klinikum Rechts der Isar, München) im Zeitraum vom 22.07.2015 - 22.02.2016 sowohl aus dem ambulanten als auch aus dem stationären Bereich. Bei allen teilnehmenden Patienten lag eine Indikation zur UV-Therapie oder Testung der Photosensibilität vor. Die Teilnahme an der Studie war freiwillig. Eingeschlossen wurden erwachsene, einwilligungsfähige Patienten. Das Gesamtkollektiv bestand aus 30 Patienten (17 Männer, 13 Frauen; 44 bis 87 Jahre; Durchschnittsalter 65,3 Jahre), davon 15 Patienten der Versuchsgruppe zugehörend - also unter Thiazid-Einnahme - und 15 Patienten der Kontrollgruppe zugehörend - daher ohne Einnahme von Thiaziden. Die Charakteristika Alter, Geschlecht, Hauttyp, Medikamenteneinnahme und Dosierung der Medikation, Einnahmedauer, Behandlungsdiagnose sowie die im Anschluss durchgeführte UV-Therapie und begleitende Behandlung wurden erfasst. Zu den Thiaziden wurden als Hauptvertreter Hydrochlorothiazid (HCT) sowie auch die Thiazid-Analoga Chlorthalidon, Xipamid und Indapamid gezählt.

Die durchgeführte Studie wurde vorab am 21.05.2015 durch die Ethikkommission der Fakultät für Medizin der Technischen Universität München genehmigt.

2.1.2 Einschlusskriterien

Versuchsgruppe

Eingeschlossen wurden Patienten mit einer anhaltenden, regelmäßigen und langandauernden Einnahme von Thiaziden über einen Mindestzeitraum von 3 Monaten (siehe Tab. 26). Eine Indikation zur Phototherapie musste gegeben sein und die Patienten einen Hauttyp I, II oder III nach Fitzpatrick aufweisen. Ein nicht mit Steroiden topisch vorbehandeltes, nicht vorgebräuntes und von der Dermatose nicht betroffenes Testungsareal ausreichender Größe musste vorhanden sein. Eine systemische Vorbehandlung mit Steroiden durfte nicht vorliegen.

Kontrollgruppe

Eingeschlossen wurden Patienten ohne Einnahme eines Thiazids (siehe Tab. 27). Eine Indikation zur Phototherapie musste gegeben sein und ein Hauttyp I, II oder III nach Fitzpatrick vorliegen.

Ein nicht mit Steroiden topisch vorbehandeltes, nicht vorgebräuntes und von der Dermatose nicht betroffenes Testungsareal ausreichender Größe musste vorhanden sein. Eine systemische Vorbehandlung mit Steroiden durfte nicht vorliegen.

2.1.3 Gemeinsame Ausschlusskriterien beider Gruppen

Ausschlusskriterien waren alle Erkrankungen, bei denen bereits a priori eine erhöhte Photosensibilität der Haut besteht wie beispielsweise ein systemischer Lupus erythematosus, ein Pemphigus erythematosus und vulgaris, Pellagra, Albinismus oder eine kutane Porphyrie. Die Einnahme anderer photosensibilisierender Medikamente wie beispielsweise Antibiotika (zum Beispiel Tetrazykline oder Fluorchinolone) oder auch anderer Substanzen wie Phytotherapeutika durfte nicht bestehen, da eine Erhöhung der Photosensibilität durch Einnahme einer anderen Substanz als Störfaktor ausgeschlossen werden sollte.

2.2 Durchführung

2.2.1 Einverständnis

Vor Einschluss der Patienten in die Studie erfolgte die ausführliche Darlegung ebendieser, die Aufklärung über ihren Nutzen sowie über die damit verbundenen Risiken. Die „Patienteninformation zur Durchführung einer wissenschaftlichen Studie“ wurde ausgehändigt (siehe Anhang). Anschließend erfolgte das Einholen der schriftlichen und freiwilligen Einwilligung der Patienten zur wissenschaftlichen Studie sowie die Einverständnis zur Photodokumentation der Testareale.

Vor Beginn der Testung erfolgte eine Anamnese mit Erfassung des Hauttyps nach Fitzpatrick, der Medikamenteneinnahme, der Haupt- und Nebendiagnosen des Patienten sowie der geplanten topischen und systemischen Therapie.

2.2.2 Ablauf

Nach Erhebung der Anamnese erfolgte am ersten Tag die Applikation von drei UV-Treppen: UVA, UVB sowie UVB 311 nm-Schmalband in einem nicht vorgebräunten Hautareal - meist am unteren Rücken oder gluteal. Eine annähernd horizontale Hautfläche ohne Vorhandensein von Pigmentflecken oder anderen Hautunregelmäßigkeiten wurde ausgewählt.

Die bestrahlten Hautareale wurden mit einem Hautmarker markiert. In der Sofortablesung kam es im UVB-Bereich zu keinem Erythem; im UVA-Bereich zeigten sich gelegentlich Wärmeerytheme. Der Patient wurde darüber informiert, das bestrahlte Areal bis nach Abschluss der Ablesung am Folgetag nicht mit topischen Steroiden zu behandeln, um die lokale Hautreaktion nicht zu beeinflussen; ebenso durfte das Hautareal nicht weiterem UV-Licht exponiert werden und nicht in Kontakt mit Wasser kommen, um die mit dem Hautmarker angebrachte Markierung der Bestrahlungsareale nicht zu entfernen.

Am Folgetag wurde die visuelle Ablesung der MED 24 Stunden (+/- 2h) später durchgeführt. Die bestrahlten Areale im Bereich der drei UV-Treppen wurden mittels der drei Messgeräte Dermacatch, Minolta Chromameter CR-400 sowie dem Laser-Doppler-Flowmeter vermessen. Vor Durchführung der Messung mit dem Laser-Doppler-Flowmeter wurde eine Photodokumentation durchgeführt. Anschließend wurden die Areale der UVA sowie der UVB-Treppe mit einem Hautmarker und der verwendeten Schablone markiert, um sie für die Messung des Laser-Doppler-Flowmeters kenntlich zu machen.

Alle Messungen erfolgten durch dieselbe Untersuchungsperson am ruhenden und liegenden Patienten unter den gleichen Beleuchtungsbedingungen (künstliches Licht) und bei Zimmertemperatur.

2.2.3 UV-Treppen

Die Erstellung der UV-Treppen erfolgte jeweils im Bereich von UVA, UVB sowie von UVB 311 nm-Schmalband. In allen drei genannten Wellenlängenbereichen wurde eine schrittweise UV-Exposition in aufsteigender Bestrahlungsdosis an jeweils unterschiedlichen Testarealen durchgeführt. Zum Einsatz bei der UVA- und UVB-Bestrahlung kam hierbei die Testschablone der Firma Waldmann (Villingen-Schwenningen, Deutschland), welche 6 annähernd runde Areale mit einem Durchmesser von 3 bzw. 2,5 cm besitzt. Sie ist mit einem Sensor und Steuergerät verknüpft. Die Testschablone wurde flach auf das Hautareal gelegt und mit einem Tape fixiert. Umgebende, nicht zu bestrahlende Hautareale wurden mit medizinischen OP-Tüchern abgedeckt.

Im Folgenden sind die jeweiligen Wellenlängen der drei Bestrahlungsqualitäten aufgeführt (Tab. 5).

Tabelle 5: Bestrahlungsqualitäten und entsprechende Wellenlänge

Bestrahlungsspektrum	Wellenlänge
UVA	330 - 450
UVB	285 - 350
UVB 311 nm	310 - 315 (Peak: 311)

Waldmann UVA 700: UVA

Das UVA 700 Bestrahlungsgerät der Firma Waldmann (Villingen-Schwenningen, Deutschland) ist eine 700W-Lampe vom Typ MSR mit einem Wellenspektrum von 330 - 450 nm (Abb. 4).

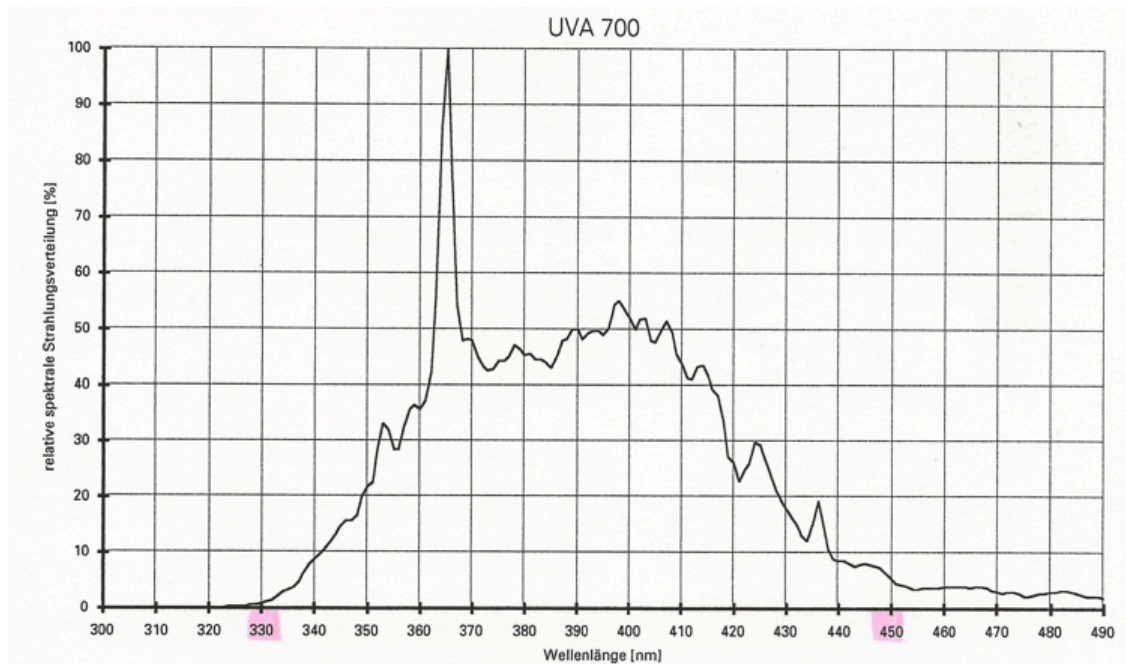


Abbildung 4: Strahlerkennlinie UVA 700 (Waldmann, 1997)

Es besitzt einen höhenverstellbaren und um 90 Grad schwenkbaren Kopf und dient der Bestrahlung in einem definierten Hautareal. Die Lampe erzeugt eine gleichmäßig hohe Intensität der Bestrahlung auf einem Areal von mindestens 15 cm Durchmesser. Nach dem Einschalten führt das Gerät einen 3 Sekunden andauernden Selbsttest durch. Anschließend wärmt sich die Lampe über drei Minuten auf (Waldmann, 1997). Während dieser Zeit wurde die Testschablone der Firma Waldmann, Villingen-Schwenningen, Deutschland (Abb. 5), flach auf das Hautareal gelegt und mit einem Tape fixiert.

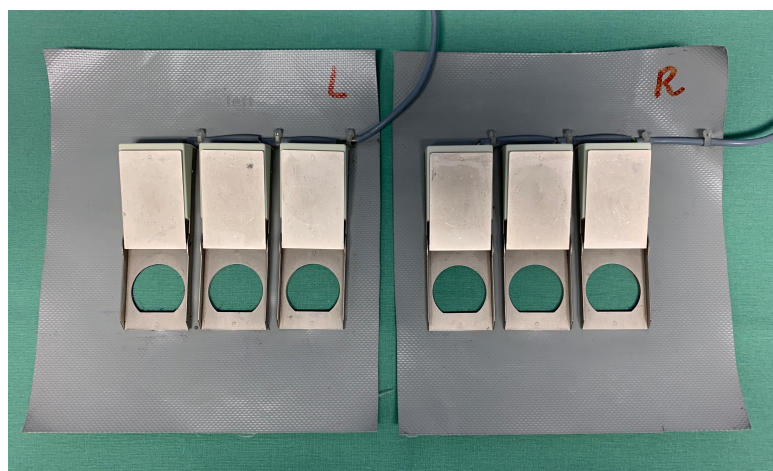


Abbildung 5: Testschablone der Firma Waldmann

Mit einem Hautmarker wurde der untere Rand der jeweiligen Testareale markiert. Die umliegende Haut wurde mit OP-Tüchern zum Schutz vor UV-Strahlung abgedeckt. Anschließend wurde ein Abstand von 20 cm zwischen der Lampe und dem Hautareal mit Hilfe eines Lineals eingestellt. Danach erfolgte die Intensitätsmessung. Hierzu erfolgte die Eingabe eines Bestrahlungszeitraumes von 10 Sekunden in das Display und eine kurze Bestrahlung wurde bei geschlossenen Schablonendeckeln und einem im Schablonenareal zentral platziertem Lichtkreis (Wartestellung) durchgeführt. Parallel dazu wurde der Schalter Intensität gedrückt und die im Gerät integrierte Messkelle zentral auf Höhe der Haut unter den Lichtkreis gehalten. Aus der gemessenen Strahlenintensität und der gewünschten Dosis erfolgte die Berechnung der Bestrahlungszeit für die jeweiligen Testareale mit folgender Formel:

$$\text{Bestrahlungszeit in sec} = (\text{gewünschte Dosis in J/cm}^2 \times 1000) / \text{Strahler-Intensität in mW/cm}^2$$

Die Dosis in J/cm^2 ist dementsprechend abhängig von der Zeit und der Intensität der Strahlen (mW/cm^2). Bei einem Abstand von 20 cm lag die Intensität im Schnitt bei 50 J/cm^2 im Zentrum des Bestrahlungsfeldes. Nach Berechnung der Bestrahlungszeiten für jedes Areal wurden die einzelnen Testfelder nacheinander bestrahlt (siehe Tab. 6). Die jeweils restlichen Felder blieben mittels Schablonendeckel vor einer weiteren Bestrahlung geschützt. Zunächst wurde der Strahler über dem zu bestrahlenden Testfeld zentral platziert. Dabei wurde der in der Wartestellung des Gerätes angezeigte Lichtkreis verwendet. Die Zeiteingabe in die Digitaluhr erfolgte über die Taste Clear und die anschließende Zahleneingabe. Jede Bestrahlung wurde durch die Taste Enter/Start gestartet; nach Beendigung der Bestrahlung ertönte jedes Mal ein akustisches Signal über 5 Sekunden.

Tabelle 6: UVA-Treppe und entsprechende Bestrahlungsdosis

Bestrahlungs- spektrum	Feld 1	Feld 2	Feld 3	Feld 4	Feld 5	Feld 6	Einheit
UVA	5	10	15	20	25	30	J/cm^2

UV 800 K Waldmann Lichttechnik: UVB (=TL 20W/12)

Der UV 800 K Strahler der Firma Waldmann (Villingen-Schwenningen, Deutschland) ist unter anderem für die Testung der minimalen UVB-MED konzipiert. Das Gerät ist höhenverstellbar und enthält 10 Röhren (TL 20W/12 Philips, Hamburg, Deutschland). Das Strahlungsspektrum

der Strahler reicht von 285 - 350 nm mit einem Maximum, das zwischen 310 und 315 nm liegt (Abb. 6). Durch die spezielle Konstruktion des Gerätes wird eine gleichmäßige und intensive Bestrahlung gewährleistet (Waldmann, o.J.)

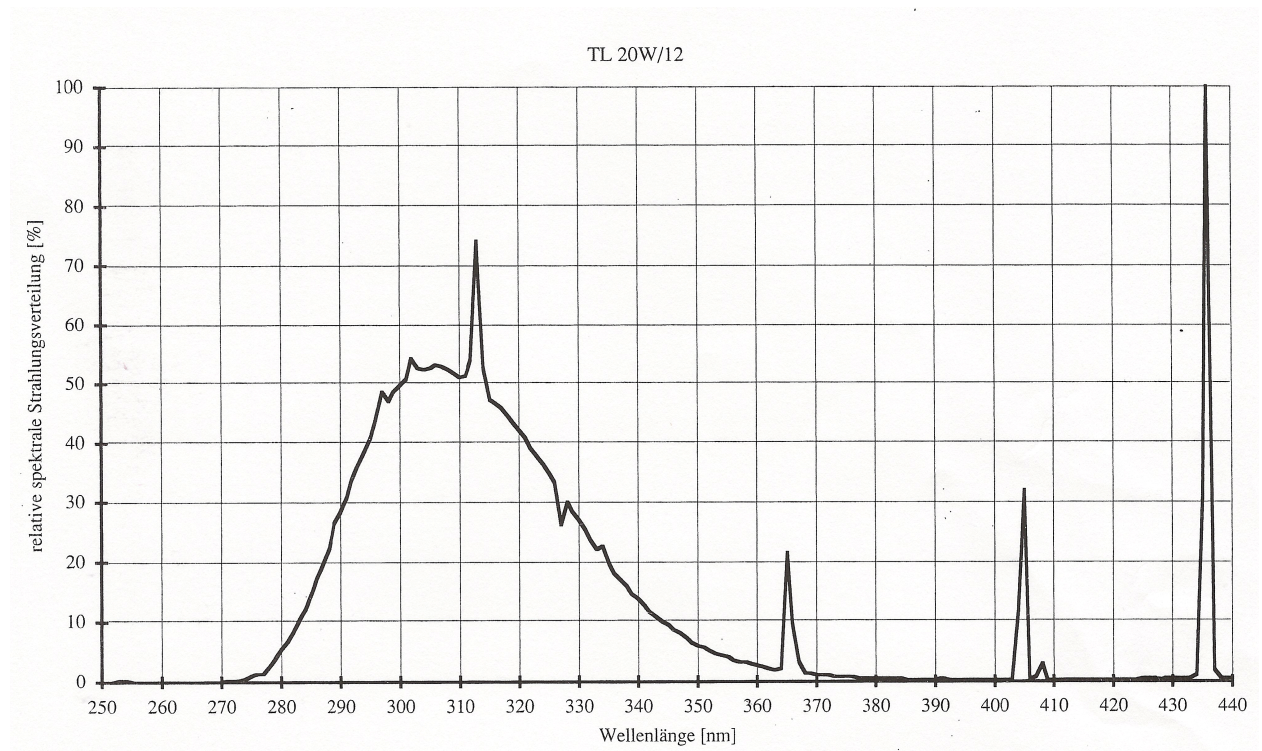


Abbildung 6: Strahlerkennlinie UV 800 K (Waldmann, o.J.)

Auch hier wurde ein Bestrahlungsabstand von 20 cm zur Haut des Patienten mithilfe eines Lineals eingestellt. Die mit einem Sensor und Steuergerät verknüpfte Testschablone der Firma Waldmann wurde flach auf das Hautareal gelegt und mit einem Tape fixiert. Die 6 Metallklappen wurden manuell geöffnet und der mit dem Testgerät verknüpfte Intensitätssensor mittig an der Schablone fixiert. Anschließend wurde das Testgerät eingeschaltet. Zunächst erfolgte eine Kontrolle des Klappenschlusses über die Funktion „Klappensatz-Test“. Nachdem das Gerät startbereit war, wurde der UVB-Strahler für die Dauer von 5 Minuten eingeschaltet; vor Bestrahlung führt dieser einen kurzen Selbsttest durch (Dauer 3 Sekunden).

Die Bestrahlungszeit wird durch den angebrachten und mit dem Hauttestgerät verknüpften Sensor in Abhängigkeit zu der gewünschten Bestrahlungsintensität automatisch berechnet. Für die UVB-Treppe wurde die Dosiseinstellung für Hauttyp I und II (siehe Tab. 7) gewählt. Die Metallklappen der Schablone schließen nacheinander automatisch auf das Signal des Testgerätes hin, sodass das erste Hautareal am kürzesten und das letzte Hautareal am längsten bestrahlt wird. Nach Schluss der letzten Klappe wurde dann der UVB-Strahler sofort manuell ausgeschaltet und die Schablone nach Markierung des Anlagepunktes durch einen Hautmarker abgenommen.

Tabelle 7: UVB-Treppe und entsprechende Bestrahlungsdosis

Bestrahlungsspektrum	Feld 1	Feld 2	Feld 3	Feld 4	Feld 5	Feld 6	Einheit
UVB	25	50	75	100	125	150	mJ/cm ²

Phototest 300: UVB 311 nm-Schmalband

Der Phototest 300 von der Firma Medilux Medizintechnik (Korntal-Münchingen, Deutschland) ist ein Gerät zur Feststellung der MED (minimalen Erythemdosis) im Bereich von UVA, UVB und UVB 311 nm. Es enthält drei Strahler: Einen UVA-Strahler (350 - 400 nm), einen UVB-Strahler (280 - 350 nm) und einen UVB/TL01-Schmalband-Strahler (Abb. 7). Für die Testung wurde der UVB/01 Schmalband-Strahler verwendet. Das UVB-Schmalband umfasst eine Wellenlänge von 310 - 315 nm mit einem Peak bei 311 nm (Abb. 7). Durch das lange Kabel an dem die Messköpfe angebracht sind, sind die Strahler gut senkrecht auf der Haut platzierbar (Medilux, 2009).



Abbildung 7: Phototest 300 (Medilux, 2009)

Zunächst wurde der Messkopf Nr. 3 (UVB/01) ausgewählt. Anschließend wurde der Testmodus 2 ausgewählt, welcher 7 Einzeldosen appliziert (siehe Tab. 8). Es wurde der Hauttyp I ausgewählt (Auto 7) und 2 Minuten gewartet, um das Gerät warmlaufen zu lassen. Währenddessen wurden mit einer von der Firma zur Verfügung gestellten Schablone 7 Areale von 3,5 cm Durchmesser mit einem Hautmarker auf der Haut markiert und nummeriert; ein Kontrollfeld wurde neben den zu bestrahlenden Arealen angezeichnet. Anschließend erfolgte die Bestrahlung jedes markierten Areals einzeln mit dem Messkopf Nr. 3. Dabei wurde der Messkopf erst auf die Haut aufgesetzt und anschließend die Bestrahlung mit der Start-Taste begonnen. Nach Beendigung der Einzelbestrahlung wurde dann das darauffolgende Areal bestrahlt.

Im Folgenden sind die Bestrahlungszeiten und die sich ergebenden Bestrahlungsdosen aufgeführt (Tab. 8).

Tabelle 8: UVB 311 nm-Treppe: Entsprechende Bestrahlungsdosis im Automatikmodus 2 1 - 7 Hauttyp I

Bestrahlungsspektrum	Feld 1	Feld 2	Feld 3	Feld 4	Feld 5	Feld 6	Feld 7	Einheit
UVB 311 nm	0,03	0,07	0,18	0,30	0,37	0,56	0,75	J/cm ²

2.3 Messungen

2.3.1 Klinisch-visuell

Die visuelle Beurteilung des Erythems, also die Bestimmung der MED an den einzelnen, UV-exponierten Arealen erfolgte durch die Promovendin und somit jedes Mal durch dieselbe Person. Die Ableseung erfolgte 24 +/- 2 Stunden nach der Applikation der UV-Treppen (siehe Abb. 8).

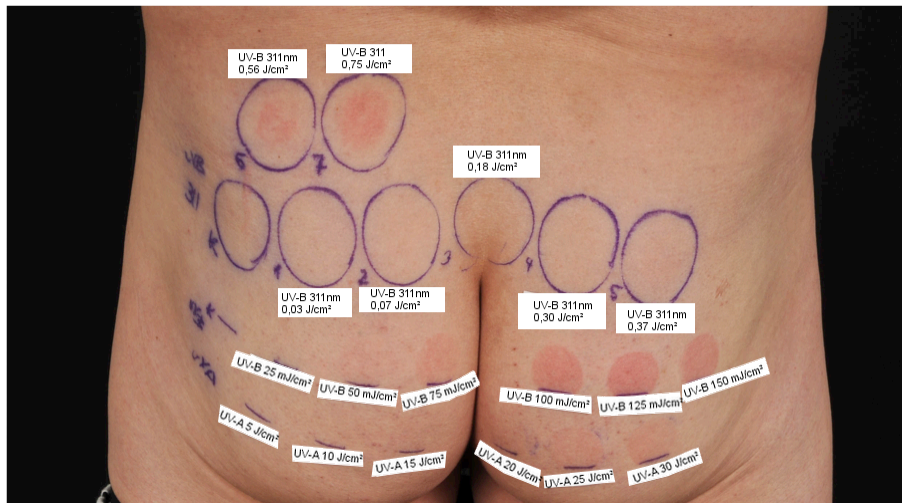


Abbildung 8: Ableseung der UV-Treppen am Beispiel der UVB-Lichttreppe 24h nach UV-Applikation. Im UVB-Bereich beträgt die MED 75 mJ/cm^2 . Höhere Bestrahlungsintensitäten zeigen eine zunehmende, lokalisierte Hautrötung.

2.3.2 Instrumentell

Dermacatch

Das Dermacatch der Firma Colorix (Neuchâtel, Schweiz) ist ein Colorimeter mit neuer Technologie, welches mit dem gesamten Spektrum des sichtbaren Lichts arbeitet und nur für die Messung auf der Haut geeignet ist. Es ist durch den Batteriebetrieb portabel und durch seine Größe von 120x40x35 cm handlich (Abb. 9). Im Inneren besteht es aus einer das Licht emittierenden Diode, die in einem Winkel von 45° angebracht ist und aus einem Photodetektor (RGB-Detektor), der das gesamte reflektierte Licht erfasst. Dadurch können über die Verrechnung des emittierten Lichts im Verhältnis zum reflektiertem Licht zwei Messparameter ermittelt werden: Der Melaninwert, also die Pigmentierung der Haut, und der Erythemwert, also die Hautrötung. Ein erhebliches Erythem besteht, wenn der Delta-Wert zwischen dem gemessenen Kontrollwert (nicht bestrahltes Hautareal) und dem Wert im bestrahlten Areal mehr als 10 Einheiten beträgt (Colorix, 2012).



Abbildung 9: Dermacatch-Gerät der Firma Scientis Pharma

Die Hautfläche, die von dem Messgerät erfasst wird beträgt 24 mm^2 bei einem Kreisdurchmesser von 5,5 mm. Zur Messung wurde das Gerät mit der Messöffnung zentral und ohne Druck auf die Haut auszuüben auf das bestrahlte Areal der jeweiligen UV-Treppe platziert. Vor jeder Verwendung wurde das Gerät mittels Weißabgleich kalibriert. In jedem Testareal (saubere und unbehaarte Haut) wurde die Messung drei Mal hintereinander durchgeführt, wobei zwischen jeder Einzelmessung das Gerät von der Haut entfernt und neu aufgelegt wurde. Die ermittelten Werte (gerätespezifische Einheit) für Melanin und Erythem wurden in einem Messprotokoll manuell notiert. Hieraus wurde der Anstieg der absoluten Rötungsintensität mit zunehmender Bestrahlungsdosis berechnet. Zudem erfolgte ebenso eine dreimalige Messung in einem unbestrahlten Kontrollfeld, woraus der relative Anstieg der Rötungsintensität (in Bezug auf unbestrahlte Haut) berechnet werden konnte.

Minolta Chromameter CR-400

Das Minolta Chromameter CR-400 (Konica Minolta, Langenhagen, Deutschland) (Abb. 10a und 10b) ist ein Tristimulus-Colorimeter, welches den Anteil an Grundfarben in einer Farbmischung bestimmt.



Abbildung 10a und Abbildung 10b: Minolta Chromameter CR-400

Ein weißes Licht wird lokal appliziert. Dieses wird vom Gewebe reflektiert. Das senkrecht und rückwärts streuende Licht wird gefiltert und über einen Messsensor erfolgt die Messung des Anteils von Rot, Grün und Blau. Jede dieser Farben wird in den drei Charakteristika Farbton, Farbsättigung und Farbleuchtkraft vermessen und in einem dreidimensionalen Modell eingeordnet (nach der Commission Internationale de l'Éclairage, CIE, 1976); dieses System kommt der Farbwahrnehmung des Auges sehr nahe. Somit kann die exakte Farbe eines definierten Hautareals ermittelt werden. Zur Messung wurde das bereits in der Dermatologie zur Messung an der Haut etablierte $L^*a^*b^*$ -System verwendet. Das entstehende Erythem ist Folge vermehrten Blutflusses und steht somit für den lokalen Anstieg von Hämoglobin; dieses wiederum absorbiert spezifisch besonders den Grünanteil von Licht und nur einen geringen Rotanteil (Fullerton, Fischer, et al., 1996). Als Parameter für die Messgröße Erythem wurde daher a^* verwendet (gerätespezifische Einheit) (Konica Minolta, o.J.). Vor jeder Messung erfolgte eine Kalibrierung gegen den von der Firma beiliegendem Weiß-Standard, zudem wurde das Messgerät nach jeder Einzelmessung von der Haut entfernt und neu angesetzt, ohne erheblichen Druck auf die Haut auszuüben, da der Druck auf die Haut die Messwerte L^* und a^* beeinflusst (Pierard, 1998). Die Messung dauert einige Sekunden; die Einzelwerte wurden manuell in ein Messprotokoll eingetragen. Hieraus wurde der Anstieg der absoluten Rötungsintensität mit zunehmender Bestrahlungsdosis berechnet. Zudem erfolgte ebenso eine dreimalige Messung in einem unbestrahlten Kontrollfeld, woraus der relative Anstieg der Rötungsintensität (in Bezug auf unbestrahlte Haut) berechnet werden konnte.

Laser-Doppler-Flowmeter

Das Laser-Doppler-Flowmeter (LDF) Laser Doppler Imager moorLDI der Firma Lawrenz (Sulzbach, Deutschland) misst die Mikrozirkulation in einem definierten Hautareal. Es erfolgt die lokale Applikation eines Lasers (Helium/Neon Gas Laser $\lambda=632,8$ nm, sichtbares Rot), welcher auf die zirkulierenden Blutzellen im Blut trifft und von diesen reflektiert wird. Durch diese Reflektion können relative Veränderungen des Blutflusses in einem entsprechenden Hautareal detektiert werden (Bisgaard, 1987). Das Laser-Doppler-Flowmeter besteht aus einer Laser-Einheit sowie einem damit verbundenen Rechner mit der entsprechenden Software MOORLDI V3.0. Für die Messung wurde das auf dem Rechner installierte Programm mit den Funktionen Measurement (Messung) und Image Processing (Auswertung) verwendet. Die Messung erfolgte im Liegen durch einen senkrecht auf die Haut einfallenden Laserstrahl. Der Patient durfte sich hierbei nicht bewegen, um die Messung nicht zu stören. Nach der Messung wurden dann die einzelnen Areale am Rechner durch die Funktion Image Processing ausgewertet. Hierzu wurden manuell die im Bild erkennbaren Testfelder markiert und dann durch den Computer der Blutfluss im markierten Areal (Abb. 11) berechnet. Dieser wird in der Einheit FLUX angegeben. Der FLUX wird durch einen Algorithmus, in den Skalierungskonstanten wie die Frequenz der Passfilter, die Frequenz des Dopplershifts, die Leistung des Signals bei der Frequenz des Dopplershifts, die Intensität allen erkannten Lichts sowie das Rauschen des Detektors eingehen, berechnet. Die entsprechenden Werte wurden manuell in das Messprotokoll übertragen. Hieraus wurde der Anstieg der absoluten Rötungsintensität mit zunehmender Bestrahlungsdosis berechnet. Zudem erfolgte ebenso eine dreimalige Messung in einem unbestrahlten Kontrollfeld, woraus der relative Anstieg der Rötungsintensität (in Bezug auf unbestrahlte Haut) berechnet werden konnte.

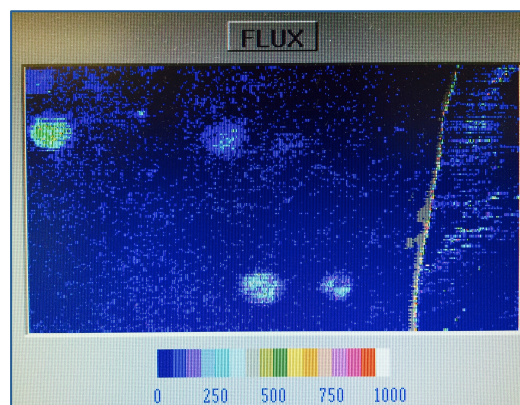


Abbildung 11: Visuelle Darstellung des FLUX in den einzelnen, bestrahlten Feldern.

2.4 Durchführung der Phototherapien

Nach Abschluss der Messungen wurde die bei den Patienten indizierte Phototherapie begonnen. Die Behandlung fand sowohl stationär als auch ambulant statt und wurde ärztlich überwacht. Je nach Bestrahlungsqualität erfolgte eine schrittweise Steigerung der Bestrahlungsdosis individuell (UVB 311 nm, UVA1) oder nach regulärem Schema (PUVA-Therapie) unter besonderer Berücksichtigung der individuellen Verträglichkeit. In der Regel fand eine tägliche (UVB 311 nm, UVA1) bzw. eine Bestrahlung an 4 Tagen/Woche (PUVA-Therapie) statt. Begleitend wurde eine – je nach Dermatose individuell angepasste – topische Therapie durchgeführt. Der Verlauf der Therapie (Ansprechen, Nebenwirkungen, Anpassung der Therapie) wurde schriftlich dokumentiert. Bei einem Teil der Patienten wurde die UV-Therapie nach Entlassung von Station wohnortnah fortgeführt, bei einem weiteren Teil der Patienten kam es aus Compliance-Gründen zum Abbruch der Therapie, sodass der Verlauf der Behandlung nicht bis zum Abschluss der Therapie dokumentiert werden konnte (siehe Tab. 26 und 27).

2.5 Statistik

Zur Erstellung einer Datenbank wurde Microsoft®Excel® für Mac 2011 verwendet. Angewandt wurde die Version 14.0.0. Die statistische Auswertung der Daten erfolgte mithilfe der Statistiksoftware SPSS Statistics (Statistical Package for Social Sciences) der Firma IBM. Angewandt wurde die Version IBM SPSS Statistics 25.

Die Patienten wurden in zwei Gruppen – ohne und mit Thiazideinnahme – eingeteilt. Alter, Geschlecht und auch Hauttyp wurden erfasst. Für die Berechnung des Geschlechtsverhältnisses in beiden Gruppen wurde der prozentuale Anteil des jeweiligen Geschlechts am Gesamtkollektiv in der jeweiligen Patientengruppe berechnet. Anschließend wurden die beiden Patientenkollektive diesbezüglich durch den Chi-Quadrat-Test nach Pearson verglichen.

Für den Vergleich des mittleren Alters in beiden Patientengruppen wurde der Welch Two Sample T-Test verwendet. Dieser überprüft die Hypothese, dass zwei Populationen denselben Mittelwert haben. Dabei gilt ein p-Wert < 0,05 als Indikator für statistische Signifikanz. Die Darstellung der Altersverteilung in beiden Patientengruppen erfolgte im Box-Plot. Die Darstellung des Alters in absoluten Zahlen für die jeweilige Patientengruppe erfolgte durch ein Balkendiagramm. Eine Charakterisierung der dermatologischen Diagnose der Patienten erfolgte durch Kategorisierung der Erkrankungen. Die graphische Darstellung in absoluten Zahlen erfolgte durch ein Kuchendiagramm. Für den Verlauf der Phototherapie wurden die absoluten Zahlen der Patienten, die eine Hautrötung aufwiesen, gegenübergestellt.

Zum Vergleich der Photosensibilität zwischen den beiden Patientengruppen im jeweiligen UV-Bereich (UVA, UVB, UVB 311 nm) jeweils anhand der Ergebnisse der visuellen sowie instrumentellen Bewertung mittels Dermacatch erfolgte eine Regressionsanalyse nach dem *Poisson-Modell*. Das *Poisson-Modell* stellt ein Regressionsmodell für Zähldaten dar. Zum Vergleich der MED zwischen beiden Patientengruppen wurde die Anzahl der pro Patient für die jeweilige Wellenlänge geröteten Felder (y) verwendet und gegenübergestellt. Es wurden Regressionskoeffizienten für jeweils das Geschlecht, das Alter sowie die Zugehörigkeit zu einem Patientenkollektiv (ohne Thiazideinnahme und mit Thiazideinnahme) berechnet. Für die Berechnung des erwarteten Outcomes E wurde folgende Formel verwendet:

$$E(y) = e^a \times e^{b \times Tz} \times e^{c \times G} \times e^{d \times A}$$

e^0 ist stellt den Regressionskoeffizienten für das Merkmal ohne Thiazideinnahme dar, sodass letztlich nur e^a und $e^{c \times G}$ (Regressionskoeffizient für das Geschlecht) sowie $e^{d \times A}$

(Regressionskoeffizient für das Alter) das Ergebnis mathematisch bestimmen. e^b ist also der Faktor, um den sich die beiden Gruppen unterscheiden. Er ist der bereinigte, adjustierte, multiplikative Gruppeneffekt. Der Hauttyp wurde aufgrund der zu geringen Fallzahl aufgrund der nur bei 3 Patienten insgesamt vorhandenen Abweichung vom Hauttyp 2 in den Berechnungen nicht berücksichtigt. Ein p-Wert $< 0,05$ wurde als Indikator für statistische Signifikanz angenommen. Graphisch wurde die absolute Anzahl an geröteten Feldern pro Stufe in der Lichttreppe in der jeweiligen UV-Qualität und der jeweiligen Auswertungsmethode (visuell und Dermacatch) mittels Balkendiagramm dargestellt.

Ein Vergleich der Photosensibilität anhand der mittels Minolta Chromameter CR-400 sowie des Laser-Doppler-Flowmeter gewonnenen Daten war dadurch limitiert, dass für beide Geräte kein standardisierter Cut-off für das Vorhandensein eines Erythems vorliegt, sondern nur eine Messung des relativen Anstiegs der Rötungsintensität erfolgt.

Für $n=4$ Patienten ($n=2$ ohne Thiazideinnahme und $n=2$ mit Thiazideinnahme) konnte aufgrund eines technischen Problems keine Messung durch den LDF erfolgen.

Für die Berechnung des Anstieges der Rötungsintensität in beiden Patientengruppen für die verschiedenen UV-Qualitäten sowie die jeweilige Bewertung wurde das *ANOVA-Modell* (Analysis of variance) verwendet. Das *ANOVA-Modell* ist ein lineares Modell. Für die Berechnungen wurde ein ordinales Merkmal angenommen, da davon ausgegangen wurde, dass der Effekt zwischen zwei Bestrahlungsstufen unterschiedlich stark ausgeprägt sein kann. Es wurden jeweils der Stufeneffekt (Verlauf/Trend der Kurve), der Gruppeneffekt (Abstand der Gruppenkurven zueinander) sowie der Interaktionseffekt (Abhängigkeit des Kurvenverlaufes von der Gruppe) berechnet. Ein p-Wert $< 0,05$ wurde als Indikator für statistische Signifikanz angenommen. Graphisch wurden die vertikalen Mittelwerte für die jeweilige Patientengruppe dargestellt (schwarz = ohne Thiazid, rot = mit Thiazideinnahme). Neben der Darstellung des absoluten Anstiegs der Rötungsintensität erfolgte auch eine Darstellung des Verlaufs der relativen Rötungsintensität. Hierzu wurden die einzelnen Erythemwerte jeweils durch den Wert im Kontrollfeld (unbestrahlte Haut) geteilt und somit die von Beginn an bestehenden Differenzen zwischen den Patienten wie Vorbräunung (entspricht indirekt anteilig dem Hauttyp) herausgerechnet.

Für den Vergleich der Sensitivität und Spezifität der instrumentellen Messmethoden wurde eine ROC-Analyse (Receiver Operating Characteristics) durchgeführt; hierbei wurde die visuelle Auswertung als Goldstandard verwendet. Für die ROC-Analyse wurde die visuelle Auswertung der MED als der zu diagnostizierende Zustand verwendet. In Bezug auf die drei Messgeräte wurde somit der graduelle Anstieg des Erythems (also der Erythemverlauf) mit der visuellen

MED verglichen. Als Effektgröße wurde die Area under the curve (AUC) berechnet. Für die drei Geräte wurde anschließend die Signifikanz in der Differenz der AUC (Nullhypothese: Es gibt keinen Unterschied; Alternativhypothese: Es gibt einen Unterschied) geprüft. Aufgrund der 4 fehlenden LDF-Messungen konnte der Vergleich an nur 26 Patienten erfolgen; pro Patient ergaben sich 6 (UVA, UVB) bzw. 7 Messungen (UVB 311 nm) (Mittelwerte der pro Testfeld erfolgten dreimaligen Messungen).

3. Ergebnisse

3.1 Patientengut

3.1.1 Geschlechtsverteilung

In der Patientengruppe ohne Thiazideinnahme wurden 8 Männer und 7 Frauen eingeschlossen, in der Gruppe mit Thiazideinnahme waren es 9 Männer sowie 6 Frauen (Abb. 12).

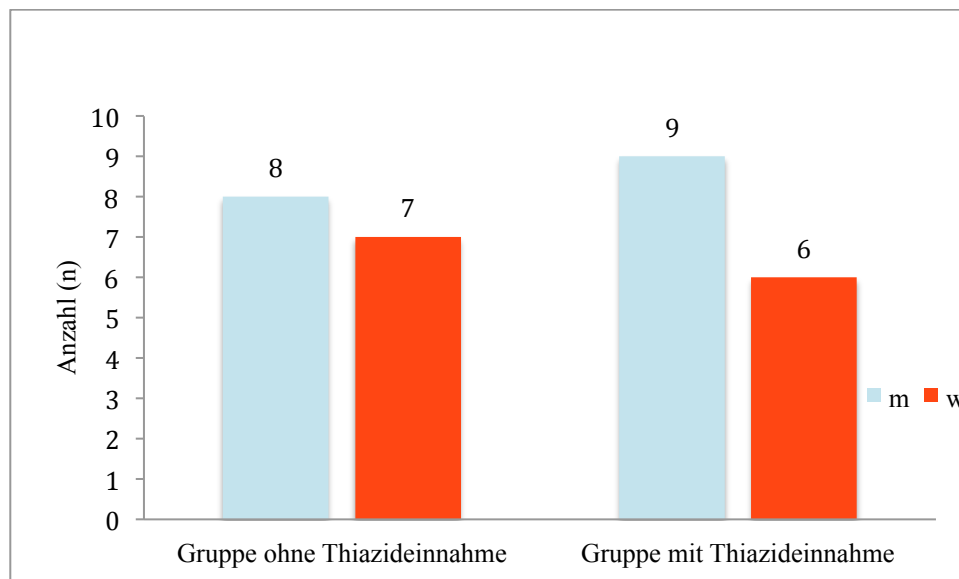


Abbildung 12: Verteilung des Geschlechts im Patientenkollektiv in absoluten Werten.

Der prozentuale Anteil an Männern in der Gruppe ohne Thiazideinnahme betrug 0,53% (entsprechend 0,47% Frauen), in der Gruppe mit Thiazideinnahme betrug der prozentuale Anteil an Männern 0,60% (entsprechend Frauen 0,40%) (p-Wert 0,7125).

Tabelle 9: Relative Geschlechtsverteilung im Patientenkollektiv

	Gruppe ohne Thiazideinnahme	Gruppe mit Thiazideinnahme
Männer (%)	0,53	0,60
Frauen (%)	0,47	0,40

3.1.2 Altersverteilung

In der Patientengruppe ohne Einnahme von Thiaziden ließ sich ein mittleres Alter von 64,2 Jahren berechnen, in der Gruppe mit Thiazideinnahme lag das mittlere Alter bei 66,4 Jahren. Der Unterschied war nicht signifikant (p-Wert 0,5155; 95%-Konfidenzintervall).

Tabelle 10: Mittleres Alter im Patientenkollektiv

	Gruppe ohne Thiazideinnahme	Gruppe mit Thiazideinnahme
Mittleres Alter (J)	64,2	66,4
Standardabweichung	8,65	9,62

In der Boxplot-Darstellung zeigte sich ein ähnlicher Median in beiden Gruppen, in der Gruppe ohne Thiazideinnahme lag dieser (65 Jahre) etwas höher als in der Gruppe mit Thiazideinnahme (63 Jahre). Das höchste Patientenalter in der Gruppe ohne Thiazideinnahme betrug 77 Jahre, der jüngste Patient war 44 Jahre alt. In der Gruppe mit Thiazideinnahme betrug das höchste Patientenalter 87 Jahre, der jüngste Patient war 51 Jahre alt (Abb. 13).

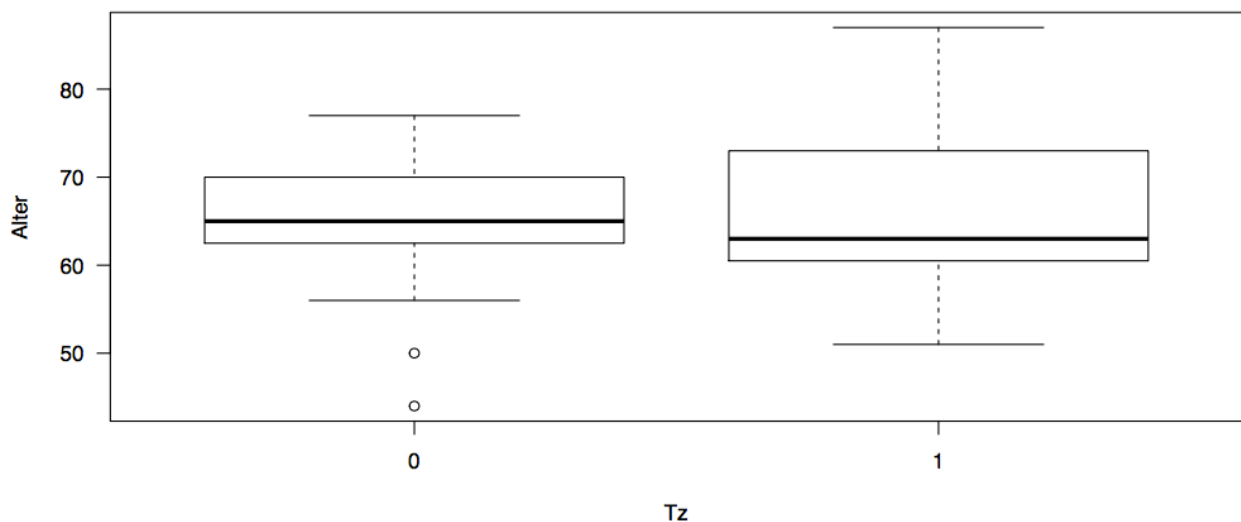


Abbildung 13: Altersverteilung im Patientenkollektiv. Gegenüberstellung der Patientengruppe ohne Thiazideinnahme (Tz) ($x=0$) sowie mit Thiazideinnahme ($x=1$)

3.1.3 Hauttyp nach Fitzpatrick und Charakterisierung der Dermatosen

Im Patientengesamtkollektiv lag bei 27 Patienten ein Hauttyp 2 nach Fitzpatrick vor. Bei 3 Patienten lag ein Hauttyp 3 nach Fitzpatrick vor. Von den 3 Patienten mit Hauttyp 3 gehörte 1 Patient zum Kollektiv ohne Thiazideinnahme und 2 Patienten gehörten zum Kollektiv mit Thiazideinnahme. Der Hauttyp nach Fitzpatrick wurde aufgrund der zu geringen Fallzahl und der bei nur 3 Patienten vorhandenen Abweichung vom Hauttyp 2 in den Berechnungen nicht berücksichtigt. In beiden Patientengruppen lag bei der Mehrheit der Patienten die Diagnose eines Ekzems (prurigiformes Ekzem, hyperkeratotisches Hand- und Fußekzem, atopisches Ekzem) vor, gefolgt von der Diagnose einer Psoriasis (Psoriasis vulgaris, Psoriasis palmoplantaris). Im Patientenkollektiv ohne Thiazideinnahme wurde zudem jeweils ein Patient mit der Diagnose eines Lichen ruber, eines Lichen simplex chronicus, einer Sarkoidose sowie einer Morphea eingeschlossen (siehe Abb. 14).

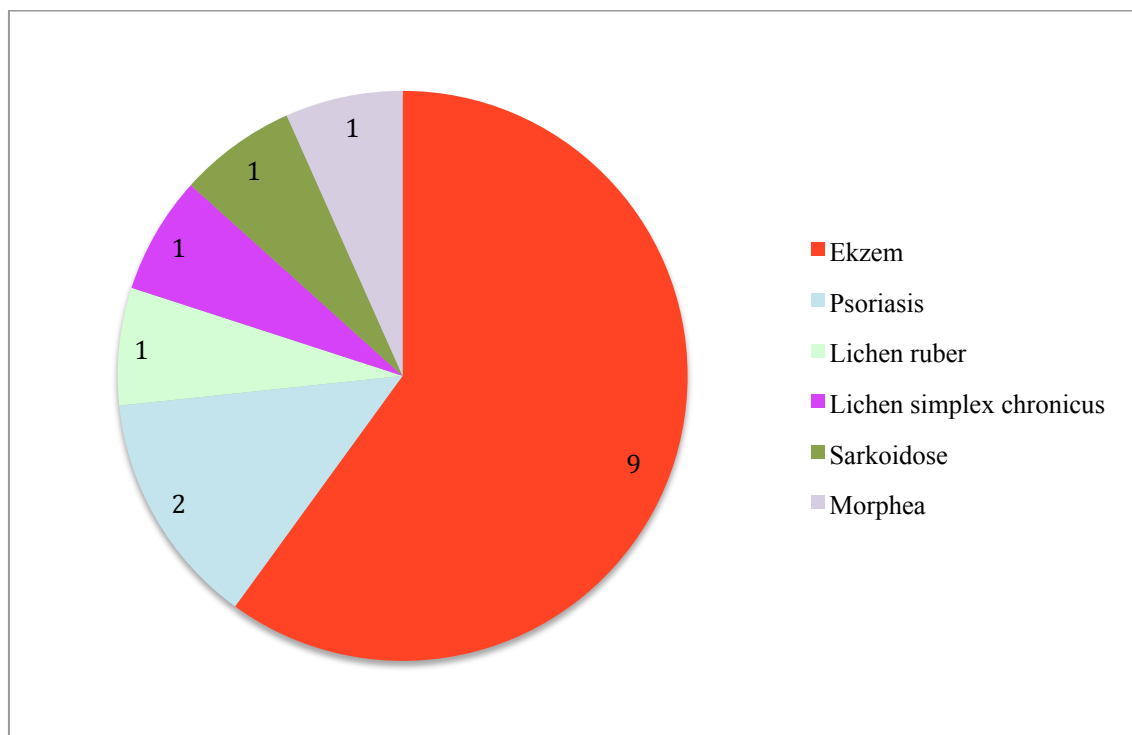


Abbildung 14: Übersicht über die Diagnosen in der Gruppe ohne Thiazideinnahme.

In die Patientengruppe unter Thiazideinnahme wurde zudem jeweils ein Patient mit der Diagnose einer Prurigo simplex subacuta, Prurigo nodularis, eines Pruritus sine materia, einer Parapsoriasis en plaques sowie einer perforierenden Kollagenose eingeschlossen (siehe Abb. 15).

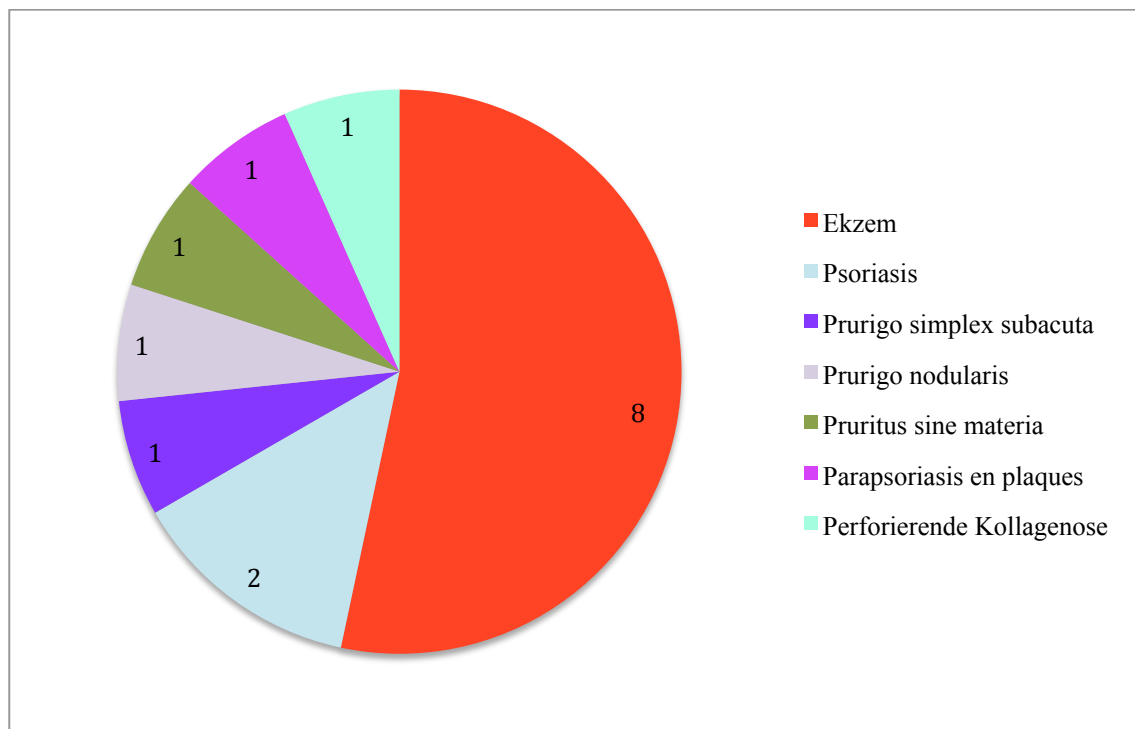


Abbildung 15: Übersicht über die Diagnosen in der Gruppe mit Thiazideinnahme

3.1.4 Medikation

In der Gruppe mit Thiazideinnahme nahmen 14 Patienten HCT ein, ein Patient stand unter Einnahme des Thiazid-Analogons Indapamid à 1,25 mg täglich (n=14 für HCT, n=1 für Indapamid). Bei den Patienten unter Medikation mit HCT nahm die Mehrheit 12,5 mg HCT täglich ein (n=10), nur 3 Patienten nahmen mit 25 mg täglich eine höhere Dosis an HCT ein, lediglich ein Patient nahm eine geringere Dosis mit 6,25 mg HCT täglich ein. Die Einnahmedauer der beschriebenen Medikation lag insgesamt bei 1,5 - 18 Jahren (siehe Tab. 26).

3.2 Photosensibilität: Vergleich beider Patientengruppen

3.2.1 Visuelle Beurteilung

3.2.1.1 UVA

Die Regressionsanalyse (Poisson-Modell) ergab für ein mittleres Alter von 65,3 Jahren und einen gemittelten Geschlechtseffekt eine erwartete Anzahl an geröteten Bestrahlungsfeldern/Lichttreppeinstufen (y) von 0,6 in der Gruppe ohne Thiazideinnahme und 1,33 (p-Wert 0,047) in der Gruppe mit Thiazideinnahme. Für die Berechnung des Outcomes ($E(y) = e^a \times e^{b \times Tz} \times e^{c \times G} \times e^{d \times A}$) ergaben sich die in Tabelle 11 aufgeführten Regressionskoeffizientwerte für jeweils das Geschlecht ($e^{c \times G}$), das Alter ($e^{d \times A}$) sowie die Zugehörigkeit zu einem Patientenkollektiv ($e^{b \times Tz}$); e^a (Intercept) stellt einen für die korrekte Darstellung der Regressionsanalyse notwendigen Regressionskoeffizienten dar (keine Interpretation).

Tabelle 11: Modellierung Regressionsmodell: Visuelle Beurteilung UVA-Lichttreppe

Regressionskoeffizient	Regressionskoeffizientwert	Standardabweichung	p-Wert
Intercept (a)	-0,338	1,37	0,8056
Gruppe (b)	0,802	0,40	0,0474
Geschlecht (c)	-0,029	0,38	0,9384
Alter (d)	-0,002	0,02	0,9039

In der Gruppe der Patienten mit Thiazideinnahme zeigte sich bereits ab der geringsten Bestrahlungsintensität im Feld Nr. 1 (5 J/cm^2) ein Erythem bei $n=1$ aus dem Patientenkollektiv. In der Gruppe ohne Thiazideinnahme kam es erst ab Feld Nr. 4 (20 J/cm^2) zum Auftreten eines Erythems. Im Gesamtvergleich kam es in der Gruppe mit Thiazideinnahme bei mehr Patienten zum Auftreten eines Erythems in der applizierten Lichttreppe ($n=7$ mit Thiazideinnahme, $n=4$ ohne Thiazideinnahme) (siehe Abb. 16).

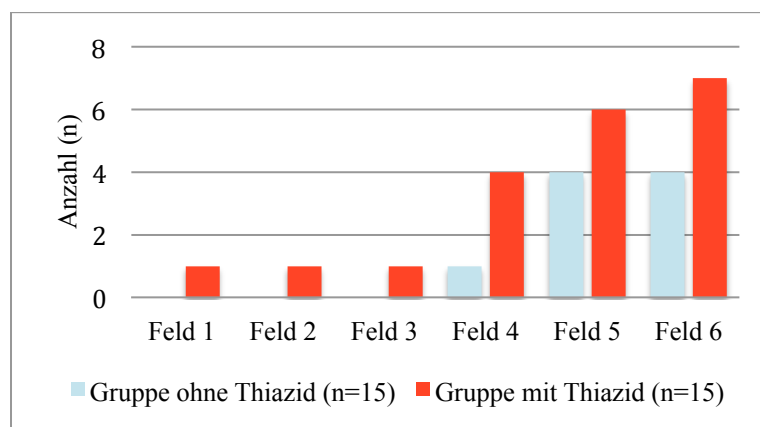


Abbildung 16: Absolute Anzahl erythematöser Felder in der UVA-Lichttreppe in der visuellen Auswertung für beide Patientengruppen im Vergleich.

3.2.1.2 UVB

Die Regressionsanalyse (Poisson-Modell) ergab für ein mittleres Alter von 65,3 Jahren und einen gemittelten Geschlechtseffekt eine erwartete Anzahl an geröteten Bestrahlungsfeldern/Lichttreppe (y) von 2,92 in der Gruppe ohne Thiazideinnahme und 2,74 (p-Wert 0,773) in der Gruppe mit Thiazideinnahme. Für die Berechnung des Outcomes ($E(y) = e^a \times e^{b \times Tz} \times e^{c \times G} \times e^{d \times A}$) ergaben sich die in Tab. 12 aufgeführten Regressionskoeffizientenwerte für jeweils das Geschlecht ($e^{c \times G}$), das Alter ($e^{d \times A}$) sowie die Zugehörigkeit zu einem Patientenkollektiv ($e^{b \times Tz}$); e^a (Intercept) stellt einen für die korrekte Darstellung der Regressionsanalyse notwendigen Regressionskoeffizienten dar (keine Interpretation).

Tabelle 12: Modellierung Regressionsmodell: Visuelle Beurteilung UVB-Lichttreppe

Regressionskoeffizient	Regressionskoeffizientwert	Standardabweichung	p-Wert
Intercept (a)	0,988	0,80	0,2146
Gruppe (b)	-0,063	0,22	0,7730
Geschlecht (c)	-0,161	0,22	0,4668
Alter (d)	0,002	0,01	0,8368

In der Gruppe der Patienten mit Thiazideinnahme zeigte sich bei n=1 bereits ab Feld Nr. 2 (50 mJ/cm²) ein Erythem. In der Gruppe ohne Thiazideinnahme kam es erst ab Feld Nr. 3 (75 mJ/cm²) zum Auftreten eines Erythems. Insgesamt kam es innerhalb der applizierten Lichttreppe bei mehr Patienten ohne Thiazideinnahme zum Auftreten eines Erythems (n=14 ohne Thiazideinnahme, n=13 mit Thiazideinnahme) (siehe Abb. 17).

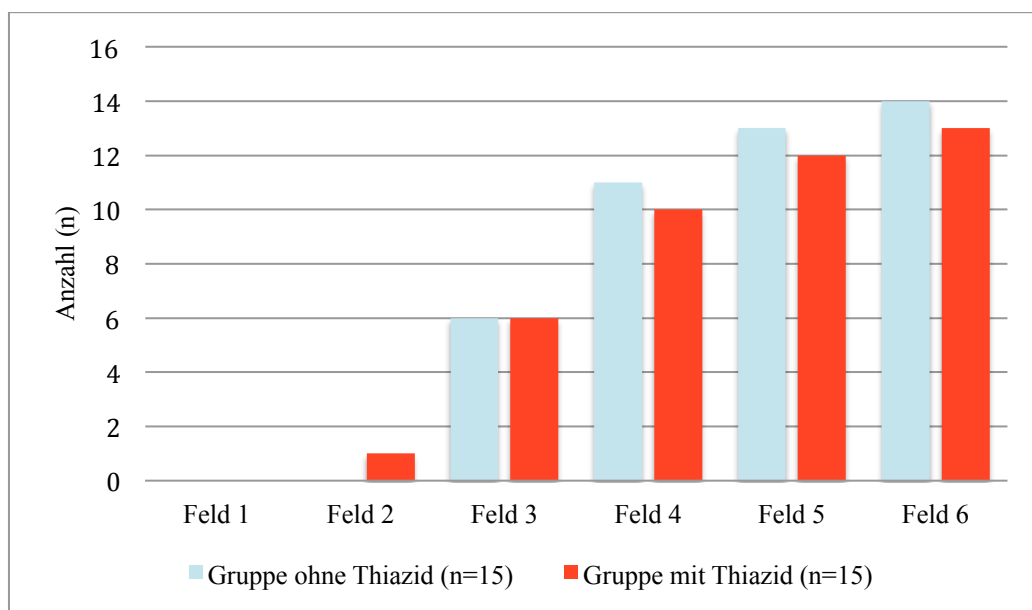


Abbildung 17: Absolute Anzahl erythematöser Felder in der UVB-Lichttreppe in der visuellen Auswertung für beide Patientengruppen im Vergleich.

3.2.1.3 UVB 311 nm

Die Regressionsanalyse (Poisson-Modell) ergab für ein mittleres Alter von 65,3 Jahren und einen gemittelten Geschlechtseffekt eine erwartete Anzahl an geröteten Bestrahlungsfeldern/Lichttreppe (y) von 1,33 in der Gruppe ohne Thiazideinnahme und 1,15 (p-Wert 0,655) in der Gruppe mit Thiazideinnahme. Für die Berechnung des Outcomes ($E(y) = e^a \times e^{b \times Tz} \times e^{c \times G} \times e^{d \times A}$) ergaben sich die aufgeführten Regressionskoeffizienten für jeweils das Geschlecht ($e^{c \times G}$), das Alter ($e^{d \times A}$) sowie die Zugehörigkeit zu einem Patientenkollektiv ($e^{b \times Tz}$); e^a (Intercept) stellt einen für die korrekte Darstellung der Regressionsanalyse notwendigen Regressionskoeffizienten dar (keine Interpretation).

Tabelle 13: Modellierung Regressionsmodell: Visuelle Beurteilung UVB 311 nm-Lichttreppe

Regressionskoeffizient	Regressionskoeffizientwert	Standardabweichung	p-Wert
Intercept (a)	0,469	1,23	0,7029
Gruppe (b)	-0,149	0,33	0,6555
Geschlecht (c)	0,096	0,33	0,7706
Alter (d)	-0,004	0,02	0,8501

In der Gruppe der Patienten mit Thiazideinnahme zeigte sich bei n=1 bereits ab Feld Nr. 4 (0,30 J/cm²) ein Erythem. In der Gruppe ohne Thiazideinnahme kam es erst ab Feld Nr. 6 (bei n=6) (0,56 J/cm²) zum Auftreten eines Erythems. Insgesamt kam es innerhalb der applizierten Lichttreppe bei mehr Patienten ohne Thiazideinnahme zum Auftreten eines Erythems (n=14 ohne Thiazideinnahme, n=10 mit Thiazideinnahme) (siehe Abb. 18).

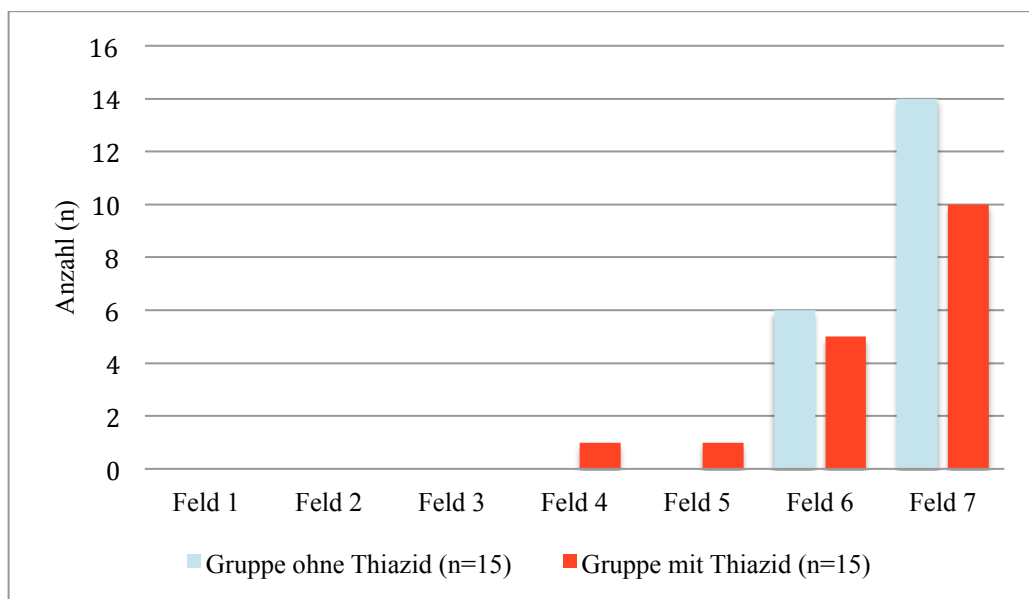


Abbildung 18: Absolute Anzahl erythematöser Felder in der UVB 311 nm-Lichttreppe in der visuellen Auswertung für beide Patientengruppen im Vergleich.

3.2.2 Intrumentelle Beurteilung: Dermacatch

3.2.2.1 UVA

Die Regressionsanalyse (Poisson-Modell) ergab für ein mittleres Alter von 65,3 Jahren und einen gemittelten Geschlechtseffekt eine erwartete Anzahl an geröteten Bestrahlungsfeldern/Lichttreppenstufen (y) von 3,02 in der Gruppe ohne Thiazideinnahme und 3,4 (p-Wert 0,557) in der Gruppe mit Thiazideinnahme. Für die Berechnung des Outcomes ($E(y) = e^a \times e^{b \times Tz} \times e^{c \times G} \times e^{d \times A}$) ergaben sich die in Tab. 14 aufgeführten Regressionskoeffizientwerte für jeweils das Geschlecht ($e^{c \times G}$), das Alter ($e^{d \times A}$) sowie die Zugehörigkeit zu einem Patientenkollektiv ($e^{b \times Tz}$); e^a (Intercept) stellt einen für die korrekte Darstellung der Regressionsanalyse notwendigen Regressionskoeffizienten dar (keine Interpretation).

Tabelle 14: Modellierung Regressionsmodell: Beurteilung UVA-Lichttreppe mit Dermacatch

Regressionskoeffizient	Regressionskoeffizientwert	Standardabweichung	p-Wert
Intercept (a)	2,296	0,68	0,0008
Gruppe (b)	0,117	0,20	0,5568
Geschlecht (c)	-0,530	0,21	0,0128
Alter (d)	-0,014	0,01	0,1828

In der Gruppe der Patienten mit Thiazideinnahme zeigte sich bei $n=4$ bereits ab Feld Nr. 1 (5 J/cm^2) ein Erythem. In der Gruppe ohne Thiazideinnahme kam es erst ab Feld Nr. 2 (bei $n=3$) (10 J/cm^2) zum Auftreten eines Erythems. Insgesamt kam es innerhalb der applizierten Lichttreppe in beiden Gruppen bei $n=13$ Patienten zum Auftreten eines Erythems (siehe Abb. 19).

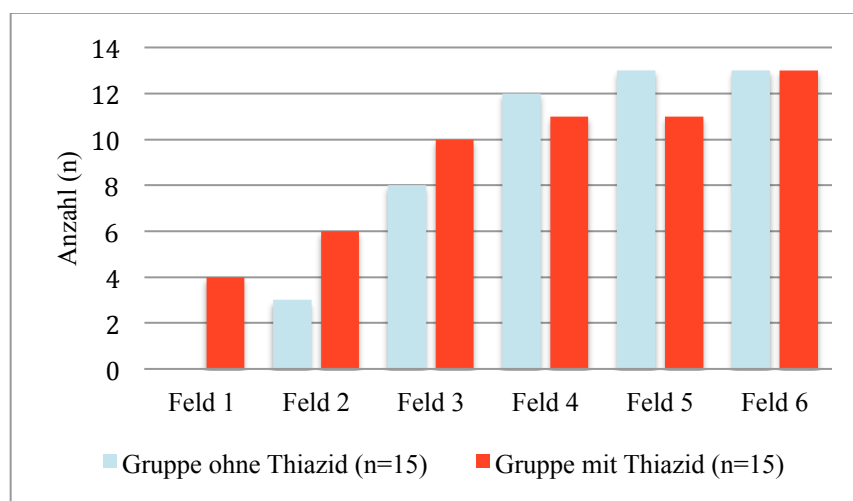


Abbildung 19: Absolute Anzahl erythematöser Felder in der UVA-Lichttreppe in der Auswertung mit dem Dermacatch für beide Patientengruppen im Vergleich.

3.2.2.2 UVB

Die Regressionsanalyse (Poisson-Modell) ergab für ein mittleres Alter von 65,3 Jahren und einen gemittelten Geschlechtseffekt eine erwartete Anzahl an geröteten Bestrahlungsfeldern/Lichttreppe (y) von 3,7 in der Gruppe ohne Thiazideinnahme und 3,67 (p-Wert 0,966) in der Gruppe mit Thiazideinnahme. Für die Berechnung des Outcomes ($E(y) = e^a \times e^{b \times Tz} \times e^{c \times G} \times e^{d \times A}$) ergaben sich die in Tab. 15 aufgeführten Regressionskoeffizientwerte für jeweils das Geschlecht ($e^{c \times G}$), das Alter ($e^{d \times A}$) sowie die Zugehörigkeit zu einem Patientenkollektiv ($e^{b \times Tz}$); e^a (Intercept) stellt einen für die korrekte Darstellung der Regressionsanalyse notwendigen Regressionskoeffizienten dar (keine Interpretation).

Tabelle 15: Modellierung Regressionsmodell: Beurteilung UVB-Lichttreppe mit Dermacatch

Regressionskoeffizient	Regressionskoeffizientwert	Standardabweichung	p-Wert
Intercept (a)	1,433	0,67	0,0337
Gruppe (b)	-0,008	0,19	0,9665
Geschlecht (c)	-0,361	0,20	0,0659
Alter (d)	0,001	0,01	0,9342

In der Gruppe der Patienten mit Thiazideinnahme zeigte sich bei n=4 bereits ab Feld Nr. 1 (25 mJ/cm²) ein Erythem. In der Gruppe ohne Thiazideinnahme kam es erst ab Feld Nr. 2 (bei n=4) (50 mJ/cm²) zum Auftreten eines Erythems. Insgesamt kam es innerhalb der applizierten Lichttreppe bei allen Patienten ohne Thiazideinnahme zum Auftreten eines Erythems (n=15) und bei nur 12 Patienten aus der Gruppe mit Thiazideinnahme zum Auftreten eines Erythems (n=12) (siehe Abb. 20).

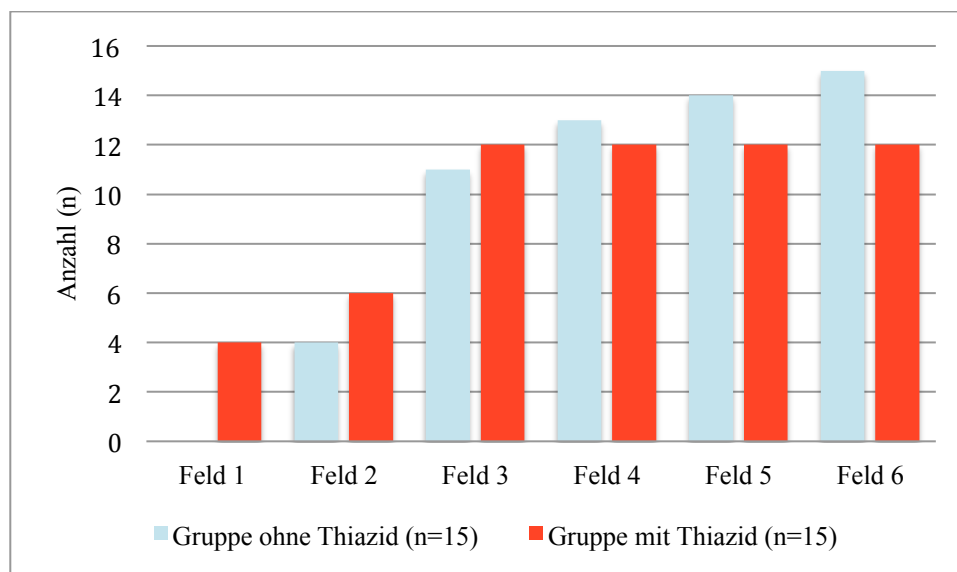


Abbildung 20: Absolute Anzahl erythematöser Felder in der UVB-Lichttreppe in der Auswertung mit dem Dermacatch für beide Patientengruppen im Vergleich.

3.2.2.3 UVB 311 nm

Die Regressionsanalyse (Poisson-Modell) ergab für ein mittleres Alter von 65,3 Jahren und einen gemittelten Geschlechtseffekt eine erwartete Anzahl an geröteten Bestrahlungsfeldern/Lichttreppe (y) von 3,24 in der Gruppe ohne Thiazideinnahme und 3,31 (p-Wert 0,917) in der Gruppe mit Thiazideinnahme. Für die Berechnung des Outcomes ($E(y) = e^a \times e^{b \times Tz} \times e^{c \times G} \times e^{d \times A}$) ergaben sich die in Tab. 16 aufgeführten Regressionskoeffizientwerte für jeweils das Geschlecht ($e^{c \times G}$), das Alter ($e^{d \times A}$) sowie die Zugehörigkeit zu einem Patientenkollektiv ($e^{b \times Tz}$); e^a (Intercept) stellt einen für die korrekte Darstellung der Regressionsanalyse notwendigen Regressionskoeffizienten dar (keine Interpretation).

Tabelle 16: Modellierung Regressionsmodell: Beurteilung UVB 311 nm-Lichttreppe mit Dermacatch

Regressionskoeffizient	Regressionskoeffizientwert	Standardabweichung	p-Wert
Intercept (a)	1,395	0,74	0,0596
Gruppe (b)	0,021	0,20	0,9168
Geschlecht (c)	-0,077	0,20	0,7067
Alter (d)	-0,003	0,01	0,8080

In beiden Gruppen zeigte sich bereits ab dem ersten Bestrahlungsfeld ($0,03 \text{ J/cm}^2$) ein Erythem. Die Anzahl der Patienten mit einem Erythem im Feld Nr. 1 in der Gruppe mit Thiazideinnahme beträgt $n=2$, in der Gruppe ohne Thiazideinnahme $n=1$. Insgesamt kam es innerhalb der applizierten Lichttreppe bei allen Patienten ohne Thiazideinnahme zum Auftreten eines Erythems ($n=15$) und bei nur 12 Patienten aus dem Kollektiv mit Thiazideinnahme zu einem Erythem ($n=12$) (siehe Abb. 21).

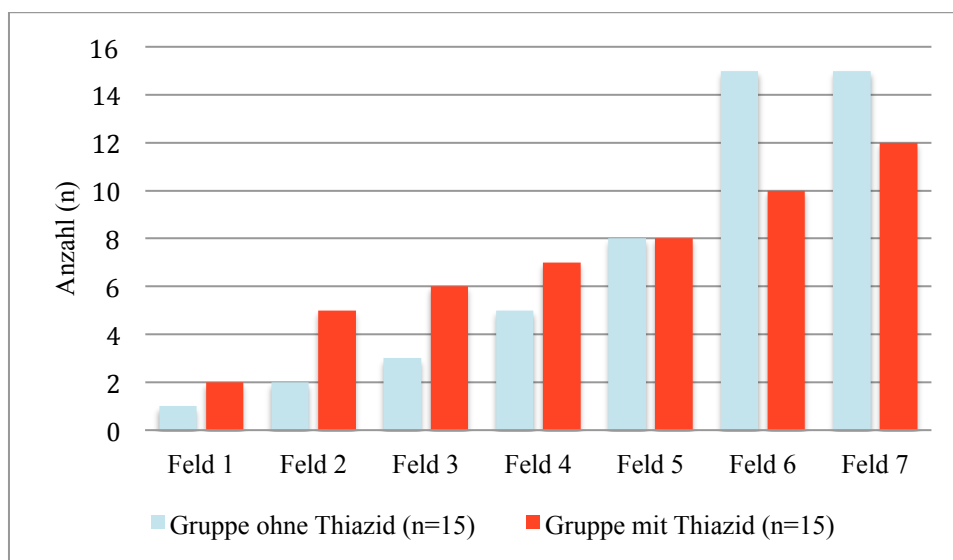


Abbildung 21: Absolute Anzahl erythematöser Felder in der UVB 311 nm-Lichttreppe in der Auswertung mit dem Dermacatch für beide Patientengruppen im Vergleich.

3.3 Anstieg der Rötungsintensität: Vergleich beider Patientengruppen

3.3.1 Dermacatch

3.3.1.1 UVA

Die sich aus den vertikalen Mittelwerten berechneten Kurven beider Patientenkollektive zeigten beide insgesamt steigende Erythemwerte mit zunehmender Bestrahlungsintensität. Die Kurve der Patienten ohne Thiazideinnahme zeigte zwischen Bestrahlungsfeld 5 (25 J/cm^2) und Bestrahlungsfeld 6 (30 J/cm^2) einen Abfall der Rötungsintensität an. Die Kurven wiesen einen ähnlichen Verlauf auf (Abb. 22 und 23). Ein signifikanter Anstieg der Rötungsintensität mit zunehmender Bestrahlungsintensität konnte für das Gesamtkollektiv nach UVA-Bestrahlung nachgewiesen werden ($p < 0,0001$). Die Nullhypothese, dass kein Unterschied im Abstand der beiden Patientenkurven zueinander besteht, konnte nicht abgelehnt werden (p -Wert 0,5013). Die Nullhypothese, dass kein Unterschied zwischen dem Verlauf der Kurve in Abhängigkeit von der Gruppenzugehörigkeit besteht, konnte nicht abgelehnt werden (p -Wert 0,4859).

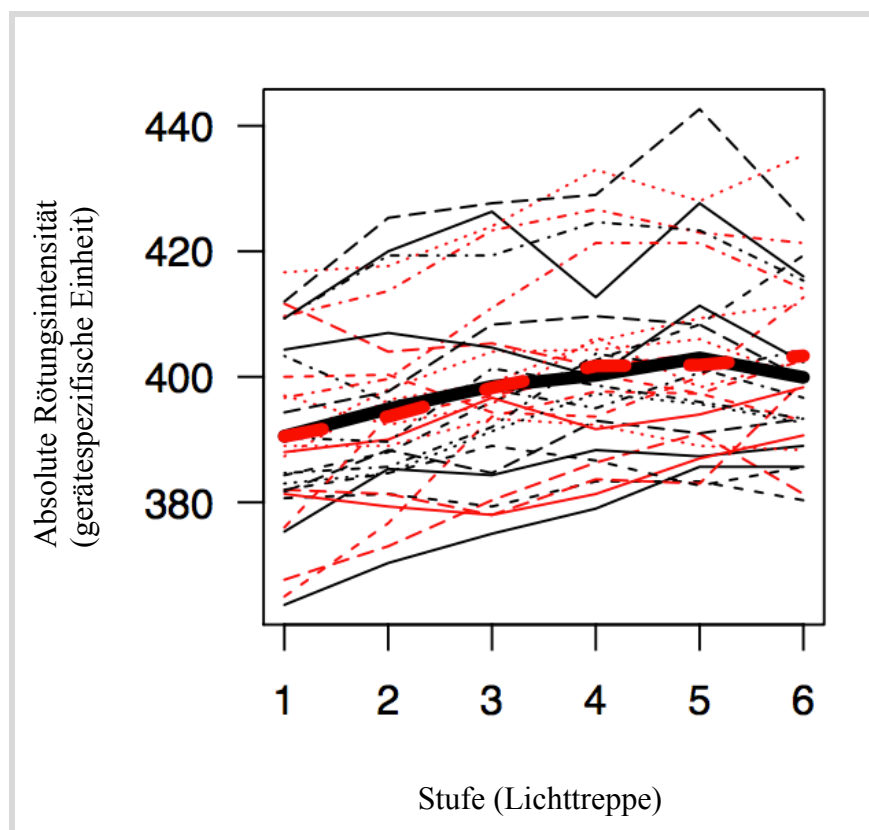


Abbildung 22: Anstieg der absoluten Rötungsintensität nach UVA-Bestrahlung gemessen mit dem Dermacatch (rote Kurven: Patienten mit Thiazideinnahme (n=15), schwarze Kurven: Patienten ohne Thiazideinnahme (n=15); Kurven *fett* stellen jeweils die Mittelwerte jeder Gruppe dar).

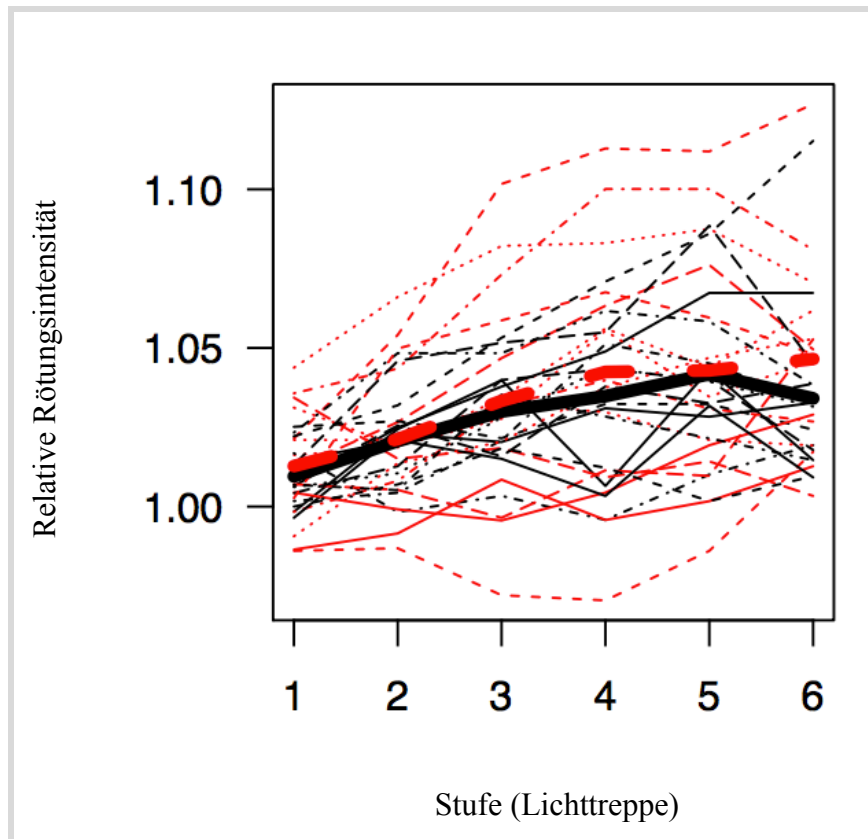


Abbildung 23: Anstieg der relativen Rötungsintensität nach UVA-Bestrahlung gemessen mit dem Dermacatch (rote Kurven: Patienten mit Thiazideinnahme (n=15), schwarze Kurven: Patienten ohne Thiazideinnahme (n=15); Kurven *fett* stellen jeweils die Mittelwerte jeder Gruppe dar).

3.3.1.2 UVB

Die sich aus den vertikalen Mittelwerten berechneten Kurven beider Patientenkollektive zeigten beide insgesamt steigende Erythemwerte mit zunehmender Bestrahlungsintensität mit einer leichten Abflachung sowie einen Abfall der Rötungsintensität zwischen Bestrahlungsfeld 5 (125 mJ/cm²) und 6 (150 mJ/cm²). Die Kurven wiesen einen ähnlichen Verlauf auf (Abb. 24 und 25). Ein signifikanter Anstieg der Rötungsintensität mit zunehmender Bestrahlungsintensität konnte für das Gesamtkollektiv nach UVB-Bestrahlung nachgewiesen werden ($p < 0,0001$). Die Nullhypothese, dass kein Unterschied im Abstand der beiden Patientenkurven zueinander besteht, konnte nicht abgelehnt werden (p -Wert 0,4949). Die Nullhypothese, dass kein Unterschied zwischen dem Verlauf der Kurve in Abhängigkeit von der Gruppenzugehörigkeit besteht, konnte nicht abgelehnt werden (p -Wert 0,7877).

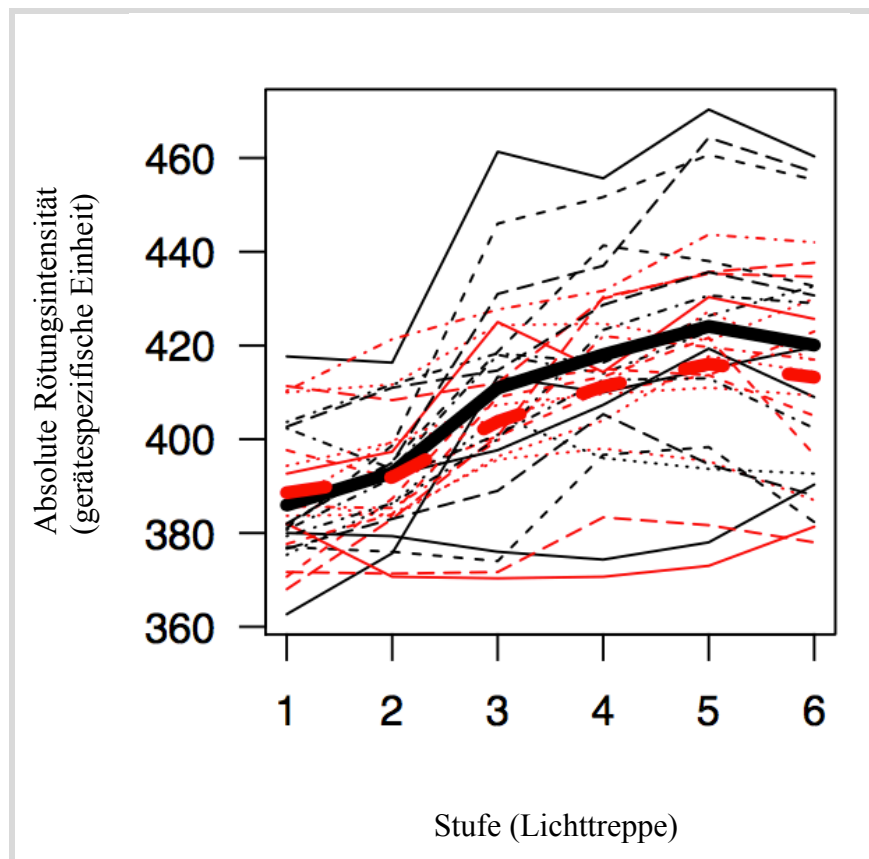


Abbildung 24: Anstieg der absoluten Rötungsintensität nach UVB-Bestrahlung gemessen mit dem Dermacatch (rote Kurven: Patienten mit Thiazideinnahme (n=15), schwarze Kurven: Patienten ohne Thiazideinnahme (n=15); Kurven *fett* stellen jeweils die Mittelwerte jeder Gruppe dar).

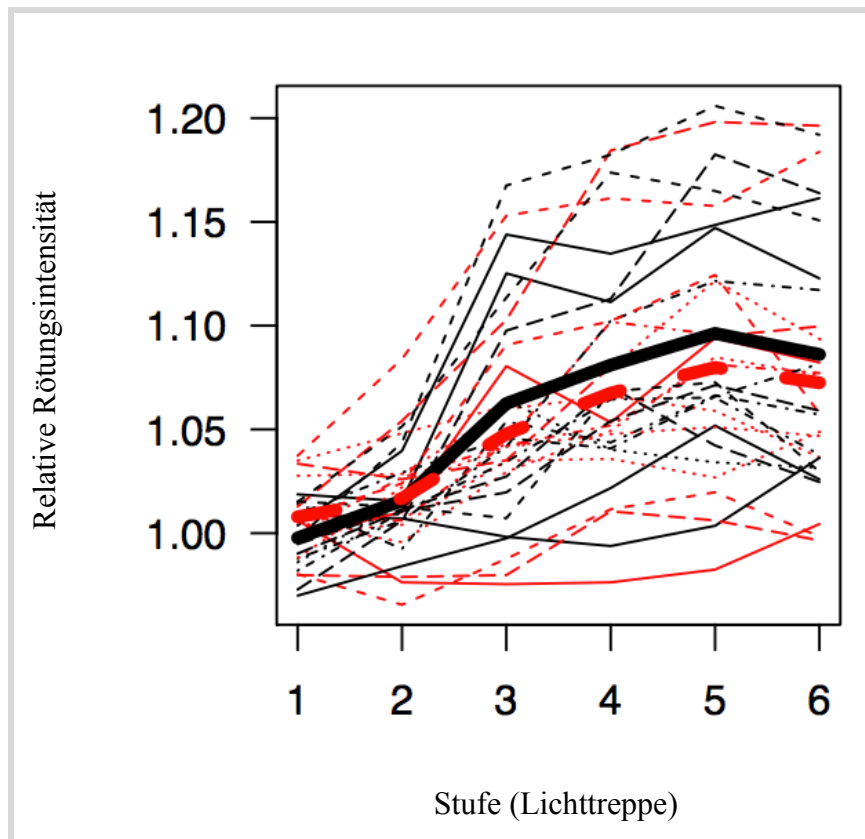


Abbildung 25: Anstieg der relativen Rötungsintensität nach UVB-Bestrahlung gemessen mit dem Dermacatch (rote Kurven: Patienten mit Thiazideinnahme (n=15), schwarze Kurven: Patienten ohne Thiazideinnahme (n=15); Kurven *fett* stellen jeweils die Mittelwerte jeder Gruppe dar).

3.3.1.3 UVB 311 nm

Die sich aus den vertikalen Mittelwerten berechneten Kurven beider Patientenkollektive zeigten beide insgesamt steigende Erythemwerte mit zunehmender Bestrahlungsintensität. In den ersten Stufen der Lichttreppe zeigte sich eine nur milde Zunahme des Erythems, die ab dem Bestrahlungsfeld 5 ($0,37 \text{ J/cm}^2$) für beide Gruppen eine deutliche Zunahme aufwies. Die Intensität des Erythems lag bei Patienten ohne Thiazideinnahme in den höheren Bestrahlungsstufen höher als bei Patienten mit Thiazideinnahme (Abb. 26 und 27). Ein signifikanter Anstieg der Rötungsintensität mit zunehmender Bestrahlungsintensität konnte für das Gesamtkollektiv nach UVB 311 nm-Bestrahlung nachgewiesen werden ($p < 0,0001$). Die Nullhypothese, dass kein Unterschied im Abstand der beiden Patientenkurven zueinander besteht, konnte nicht abgelehnt werden (p -Wert $0,1435$). Die Nullhypothese, dass kein Unterschied zwischen dem Verlauf der Kurve in Abhängigkeit von der Gruppenzugehörigkeit besteht, konnte nicht abgelehnt werden (p -Wert $0,1443$).

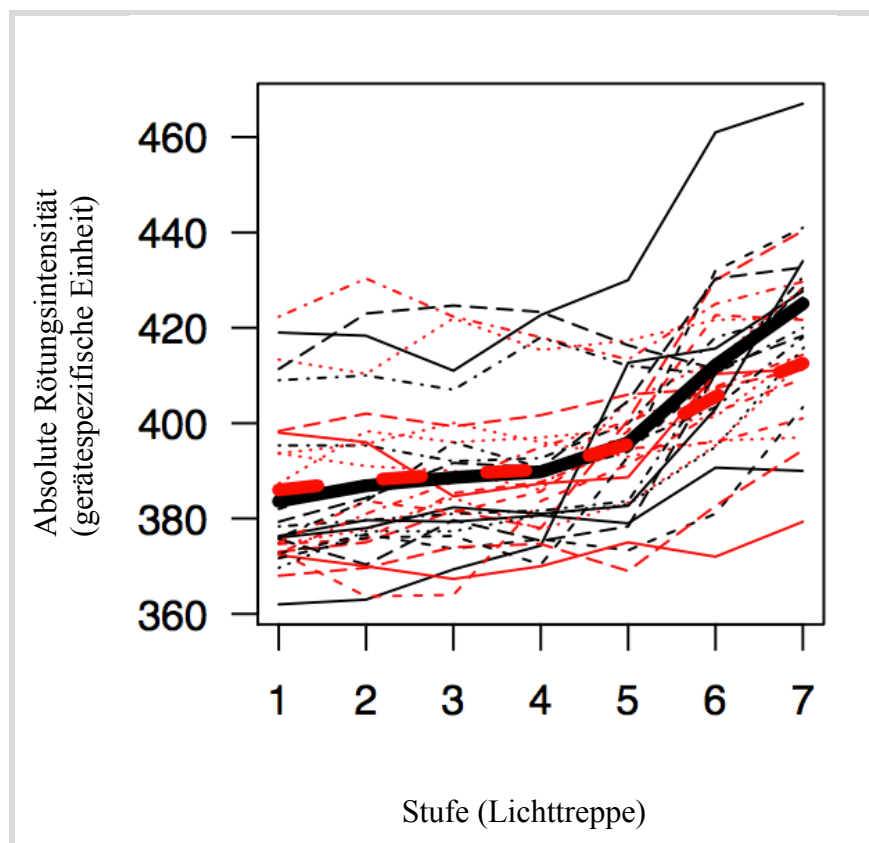


Abbildung 26: Anstieg der absoluten Rötungsintensität nach UVB 311 nm-Bestrahlung gemessen mit dem Dermacatch (rote Kurven: Patienten mit Thiazideinnahme ($n=15$), schwarze Kurven: Patienten ohne Thiazideinnahme ($n=15$); Kurven *fett* stellen jeweils die Mittelwerte jeder Gruppe dar).

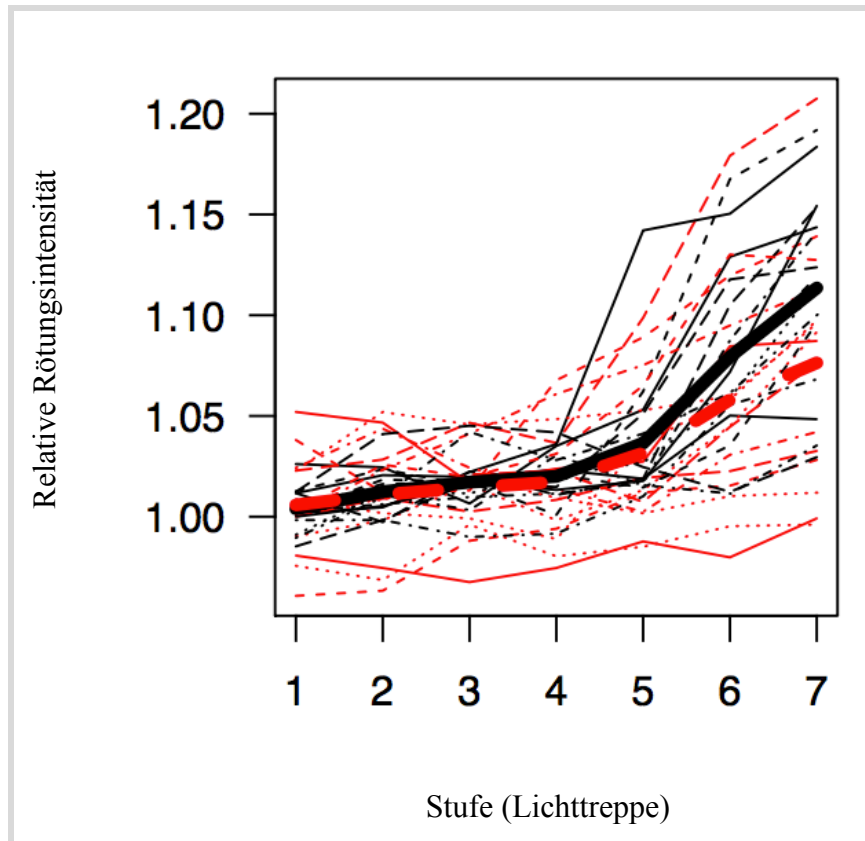


Abbildung 27: Anstieg der relativen Rötungsintensität nach UVB 311 nm-Bestrahlung gemessen mit dem Dermacatch (rote Kurven: Patienten mit Thiazideinnahme (n=15), schwarze Kurven: Patienten ohne Thiazideinnahme (n=15); Kurven *fett* stellen jeweils die Mittelwerte jeder Gruppe dar).

3.3.2 Minolta Chromameter CR-400

3.3.2.1 UVA

Die sich aus den vertikalen Mittelwerten berechneten Kurven beider Patientenkollektive zeigten beide insgesamt steigende Erythemwerte mit zunehmender Bestrahlungsintensität. Insgesamt zeigte sich eine nur geringe Zunahme der Erythemintensität. Beide Kurven wiesen einen ähnlichen Verlauf auf (Abb. 28 und 29). Ein signifikanter Anstieg der Rötungsintensität mit zunehmender Bestrahlungsintensität konnte für das Gesamtkollektiv nach UVA-Bestrahlung nachgewiesen werden ($p < 0,0001$). Die Nullhypothese, dass kein Unterschied im Abstand der beiden Patientenkurven zueinander besteht, konnte nicht abgelehnt werden (p -Wert 0,1382). Die Nullhypothese, dass kein Unterschied zwischen dem Verlauf der Kurve in Abhängigkeit von der Gruppenzugehörigkeit besteht, konnte nicht abgelehnt werden (p -Wert 0,1766).

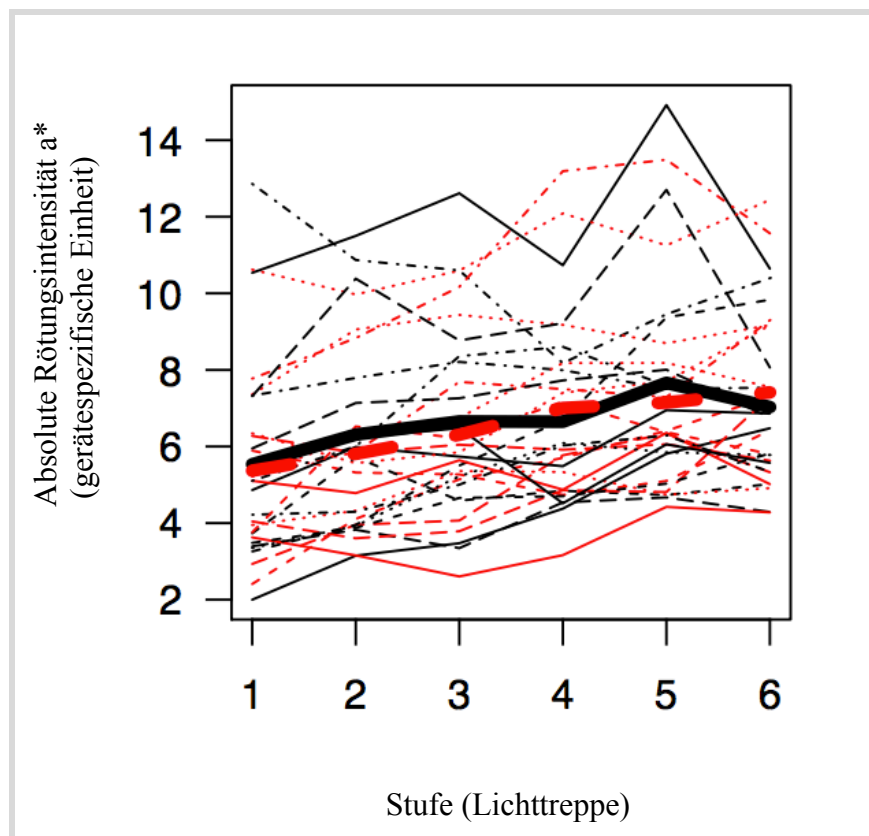


Abbildung 28: Anstieg der absoluten Rötungsintensität nach UVA-Bestrahlung gemessen mit dem Minolta Chromameter CR-400 (rote Kurven: Patienten mit Thiazideinnahme (n=15), schwarze Kurven: Patienten ohne Thiazideinnahme (n=15); Kurven *fett* stellen jeweils die Mittelwerte jeder Gruppe dar).

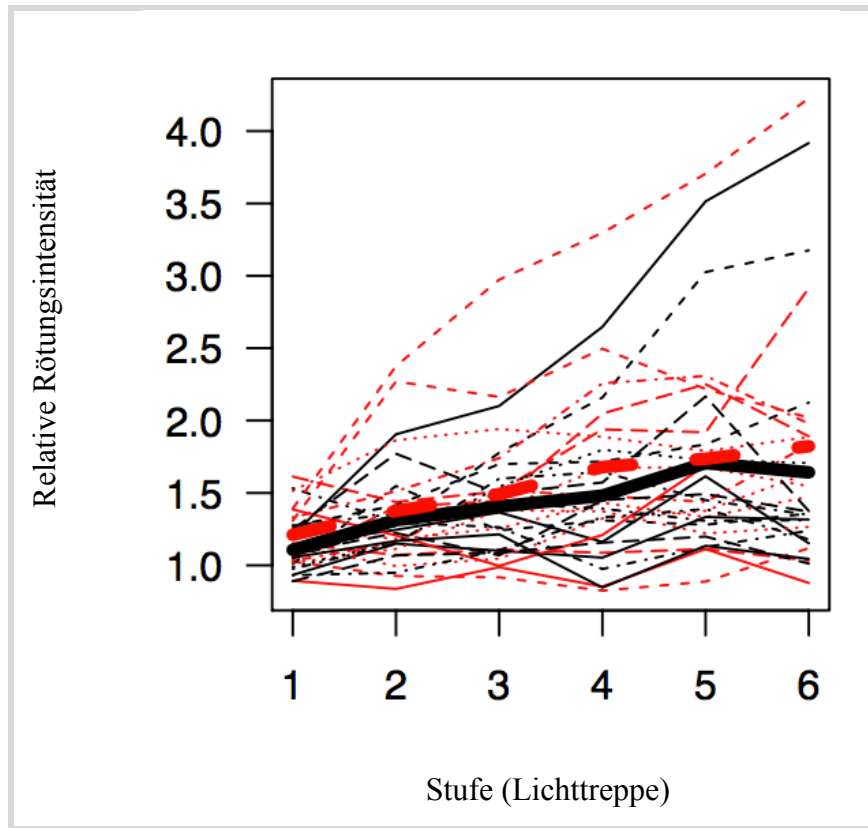


Abbildung 29: Anstieg der relativen Rötungsintensität nach UVA-Bestrahlung gemessen mit dem Minolta Chromameter CR-400 (rote Kurven: Patienten mit Thiazideinnahme (n=15), schwarze Kurven: Patienten ohne Thiazideinnahme (n=15); Kurven *fett* stellen jeweils die Mittelwerte jeder Gruppe dar).

3.3.2.2 UVB

Die sich aus den vertikalen Mittelwerten berechneten Kurven beider Patientenkollektive zeigten beide insgesamt steigende Erythemwerte mit zunehmender Bestrahlungsintensität. Die Erythemintensität lag bei Patienten ohne Thiazideinnahme höher als für Patienten mit Thiazideinnahme. Die beiden Kurven wiesen einen ähnlichen Verlauf auf (Abb. 30 und 31). Ein signifikanter Anstieg der Rötungsintensität mit zunehmender Bestrahlungsintensität konnte für das Gesamtkollektiv nach UVB-Bestrahlung nachgewiesen werden ($p < 0,0001$). Die Nullhypothese, dass kein Unterschied im Abstand der beiden Patientenkurven zueinander besteht, konnte nicht abgelehnt werden (p -Wert 0,0565). Die Nullhypothese, dass kein Unterschied zwischen dem Verlauf der Kurve in Abhängigkeit von der Gruppenzugehörigkeit besteht, konnte nicht abgelehnt werden (p -Wert 0,4397).

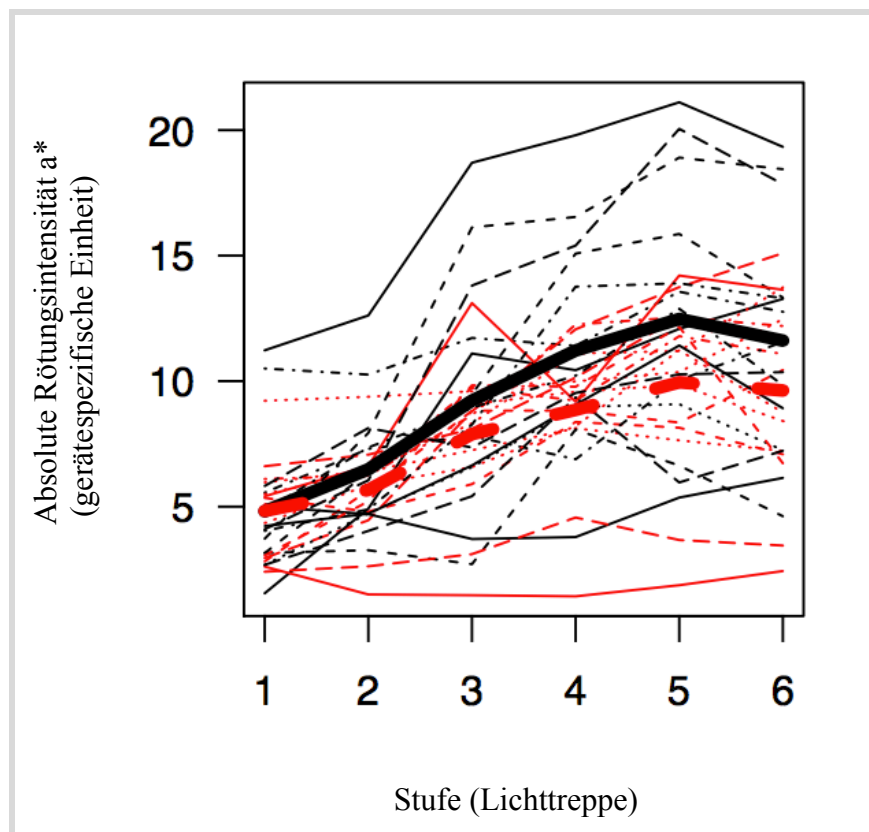


Abbildung 30: Anstieg der absoluten Rötungsintensität nach UVB-Bestrahlung gemessen mit dem Minolta Chromameter CR-400 (rote Kurven: Patienten mit Thiazideinnahme (n=15), schwarze Kurven: Patienten ohne Thiazideinnahme (n=15); Kurven *fett* stellen jeweils die Mittelwerte jeder Gruppe dar).

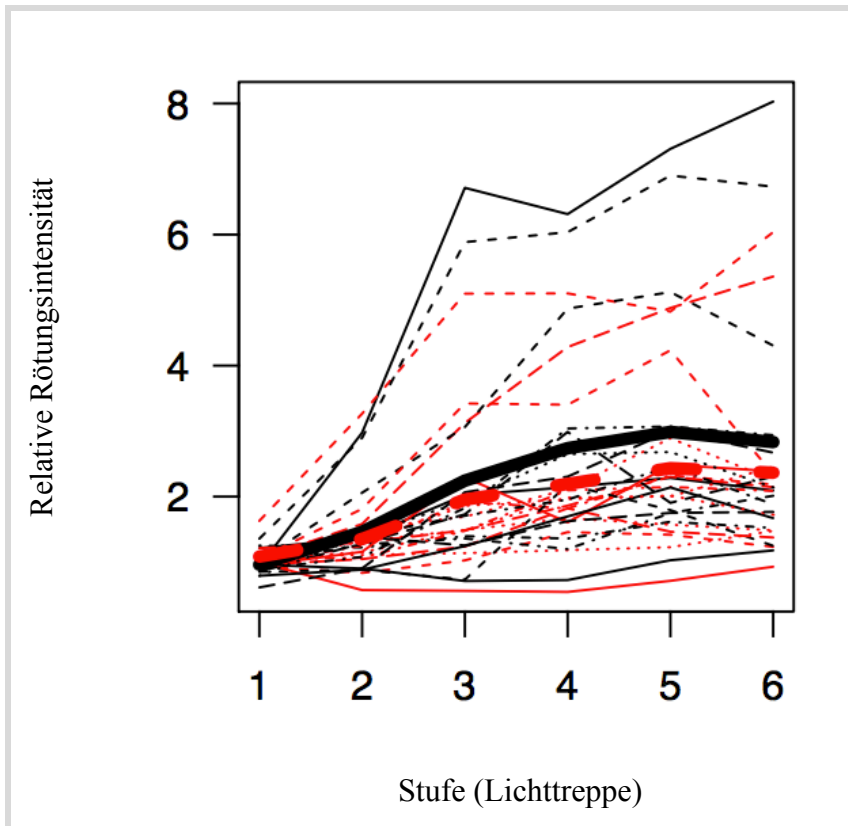


Abbildung 31: Anstieg der relativen Rötungsintensität nach UVB-Bestrahlung gemessen mit dem Minolta Chromameter CR-400 (rote Kurven: Patienten mit Thiazideinnahme (n=15), schwarze Kurven: Patienten ohne Thiazideinnahme (n=15); Kurven *fett* stellen jeweils die Mittelwerte jeder Gruppe dar).

3.3.2.3 UVB 311 nm

Die sich aus den vertikalen Mittelwerten berechneten Kurven beider Patientenkollektive zeigten beide insgesamt steigende Erythemwerte mit zunehmender Bestrahlungsintensität. Die Zunahme der Erythemintensität war zwischen den hohen Bestrahlungsdosen stärker ausgeprägt als in den niedrigeren Bestrahlungsdosen. Die Erythemintensität lag bei Patienten ohne Thiazideinnahme in den hohen Bestrahlungsdosen höher als für Patienten mit Thiazideinnahme. Die beiden Kurven wiesen insgesamt einen ähnlichen Verlauf auf (Abb. 32 und 33). Ein signifikanter Anstieg der Rötungsintensität mit zunehmender Bestrahlungsintensität konnte für das Gesamtkollektiv nach UVB 311 nm-Bestrahlung nachgewiesen werden ($p < 0,0001$). Die Nullhypothese, dass kein Unterschied im Abstand der beiden Patientenkurven zueinander besteht, konnte nicht abgelehnt werden (p -Wert 0,2885). Die Nullhypothese, dass kein Unterschied zwischen dem Verlauf der Kurve in Abhängigkeit von der Gruppenzugehörigkeit besteht, konnte nicht abgelehnt werden (p -Wert 0,2094).

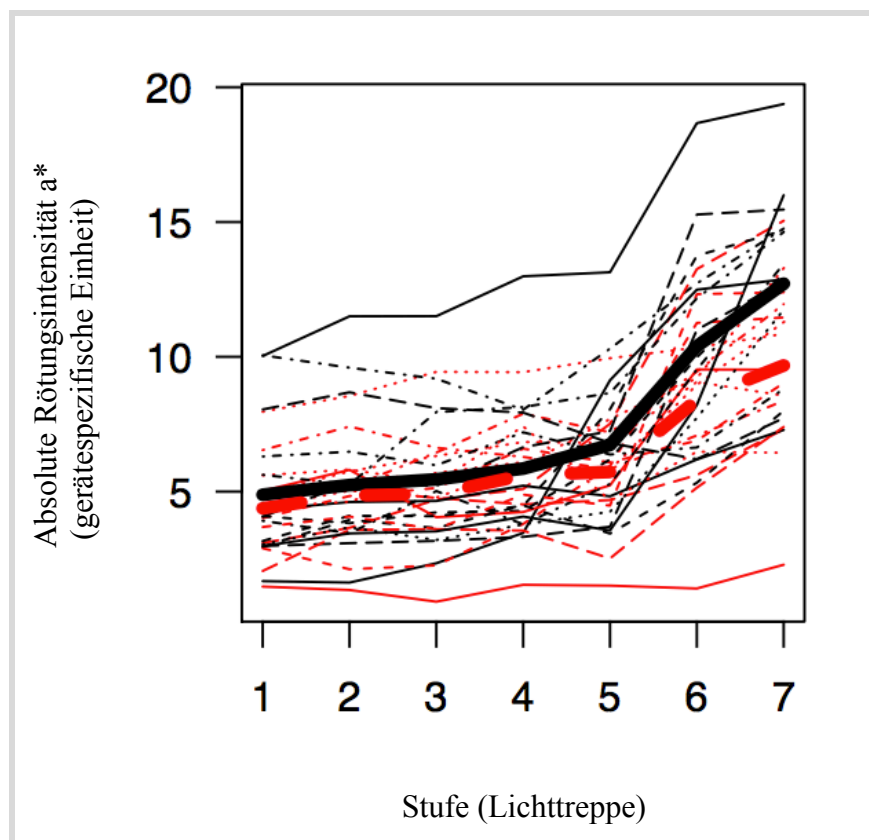


Abbildung 32: Anstieg der absoluten Rötungsintensität nach UVB 311 nm-Bestrahlung gemessen mit dem Minolta Chromameter CR-400 (rote Kurven: Patienten mit Thiazideinnahme (n=15), schwarze Kurven: Patienten ohne Thiazideinnahme (n=15); Kurven *fett* stellen jeweils die Mittelwerte jeder Gruppe dar).

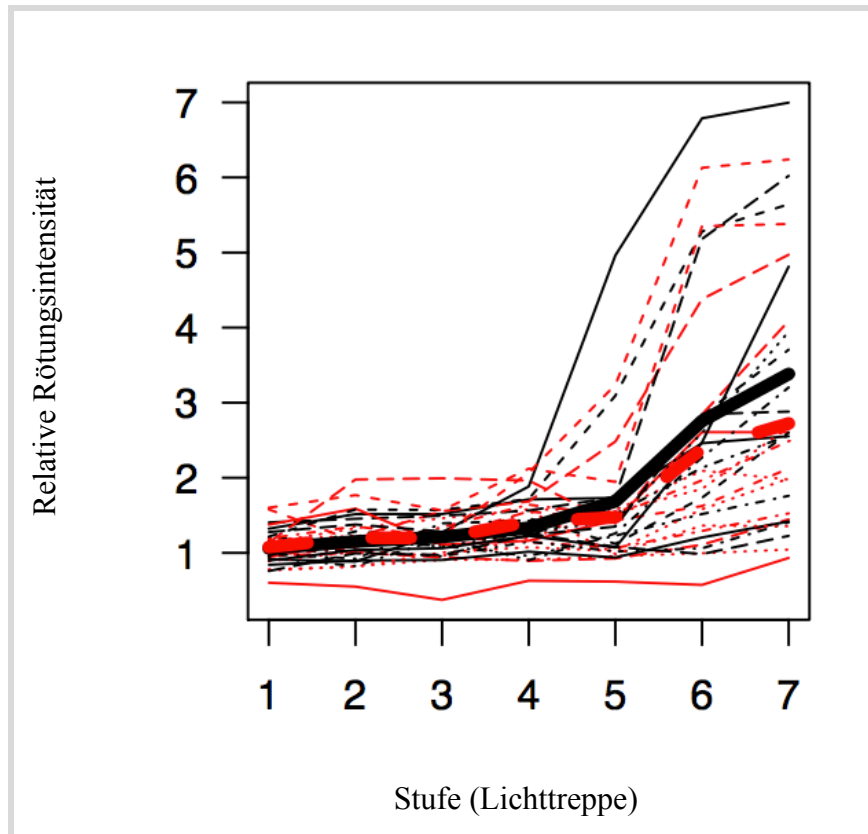


Abbildung 33: Anstieg der relativen Rötungsintensität nach UVB 311 nm-Bestrahlung gemessen mit dem Minolta Chromameter CR-400 (rote Kurven: Patienten mit Thiazideinnahme (n=15), schwarze Kurven: Patienten ohne Thiazideinnahme (n=15); Kurven *fett* stellen jeweils die Mittelwerte jeder Gruppe dar).

3.3.3 Laser-Doppler-Flowmeter

3.3.3.1 UVA

Die sich aus den vertikalen Mittelwerten berechneten Kurven beider Patientenkollektive zeigten beide insgesamt nur leicht steigende Werte mit zunehmender Bestrahlungsintensität. Die Durchblutungsintensität lag bei Patienten mit Thiazideinnahme in den hohen Bestrahlungsdosen etwas höher als für Patienten ohne Thiazideinnahme. Die beiden Kurven wiesen insgesamt einen ähnlichen Verlauf auf (Abb. 34 und 35). Ein signifikanter Anstieg der Durchblutung mit zunehmender Bestrahlungsintensität konnte für das Gesamtkollektiv nach UVA-Bestrahlung nachgewiesen werden ($p < 0,0001$). Die Nullhypothese, dass kein Unterschied im Abstand der beiden Patientenkurven zueinander besteht, konnte nicht abgelehnt werden (p -Wert 0,7153). Die Nullhypothese, dass kein Unterschied zwischen dem Verlauf der Kurve in Abhängigkeit von der Gruppenzugehörigkeit besteht, konnte nicht abgelehnt werden (p -Wert 0,8139).

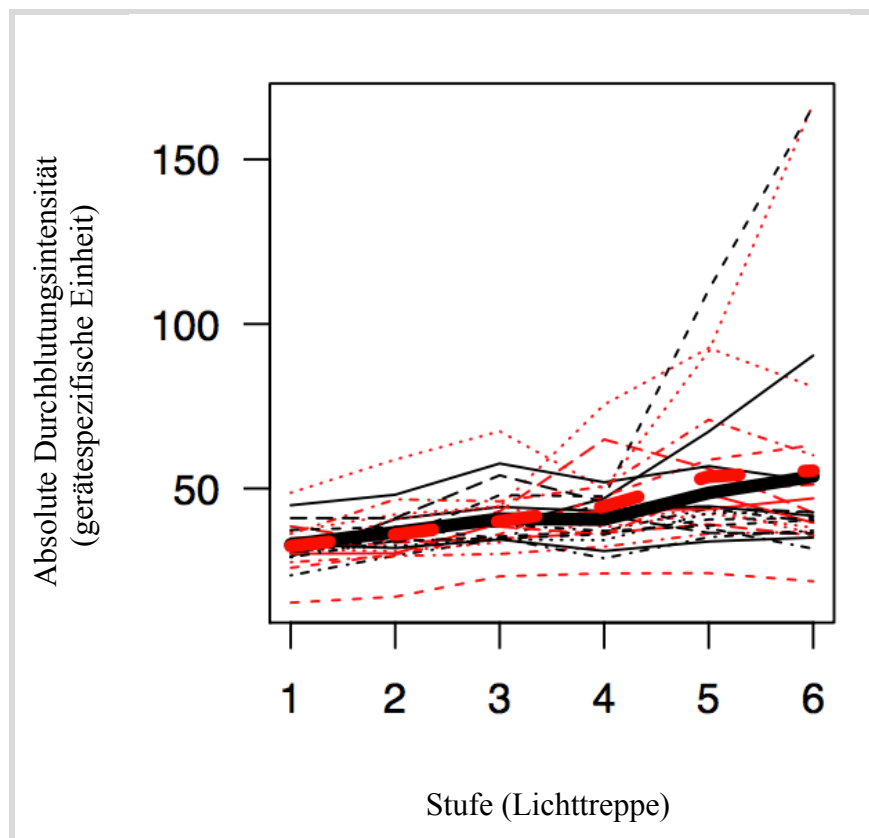


Abbildung 34: Anstieg der absoluten Durchblutung nach UVA-Bestrahlung gemessen mit dem Laser-Doppler-Flowmeter (rote Kurven: Patienten mit Thiazideinnahme (n=13), schwarze Kurven: Patienten ohne Thiazideinnahme (n=13); Kurven *fett* stellen jeweils die Mittelwerte jeder Gruppe dar).

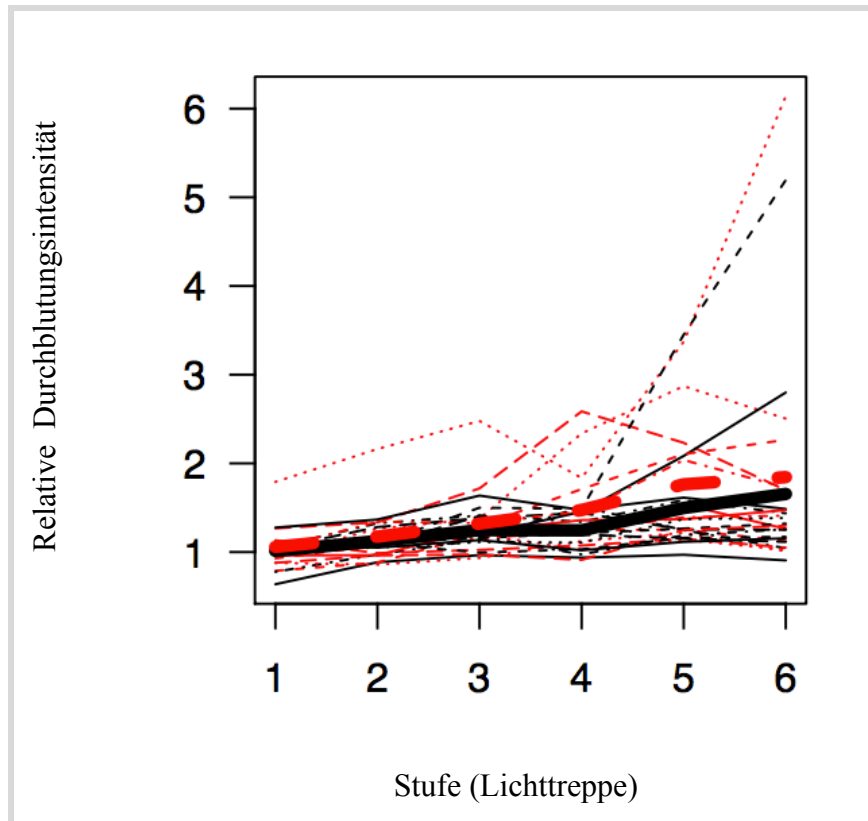


Abbildung 35: Anstieg der relativen Durchblutung nach UVA-Bestrahlung gemessen mit dem Laser-Doppler-Flowmeter (rote Kurven: Patienten mit Thiazideinnahme (n=13), schwarze Kurven: Patienten ohne Thiazideinnahme (n=13); Kurven *fett* stellen jeweils die Mittelwerte jeder Gruppe dar).

3.3.3.2 UVB

Die sich aus den vertikalen Mittelwerten berechneten Kurven beider Patientenkollektive zeigten beide insgesamt steigende Werte mit zunehmender Bestrahlungsintensität, wobei es zwischen Bestrahlungsfeld 5 (125 mJ/cm^2) und 6 (150 mJ/cm^2) in beiden Patientenkollektiven zu einer Abnahme der Intensität kam. Dies zeigte sich insbesondere in der Kurve der Patienten ohne Thiazideinnahme. Bei Patienten ohne Thiazideinnahme zeigte sich eine insgesamt stärkere Zunahme der Durchblutungsintensität, es wurden zudem höhere Intensitätswerte erreicht (Abb. 36 und 37). Ein signifikanter Anstieg der Durchblutung mit zunehmender Bestrahlungsintensität konnte für das Gesamtkollektiv nach UVB-Bestrahlung nachgewiesen werden ($p < 0,0001$). Die Nullhypothese, dass kein Unterschied im Abstand der beiden Patientenkurven zueinander besteht konnte nicht abgelehnt werden (p -Wert 0,2708). Die Nullhypothese, dass kein Unterschied zwischen dem Verlauf der Kurve in Abhängigkeit von der Gruppenzugehörigkeit besteht, konnte nicht abgelehnt werden (p -Wert 0,1856).

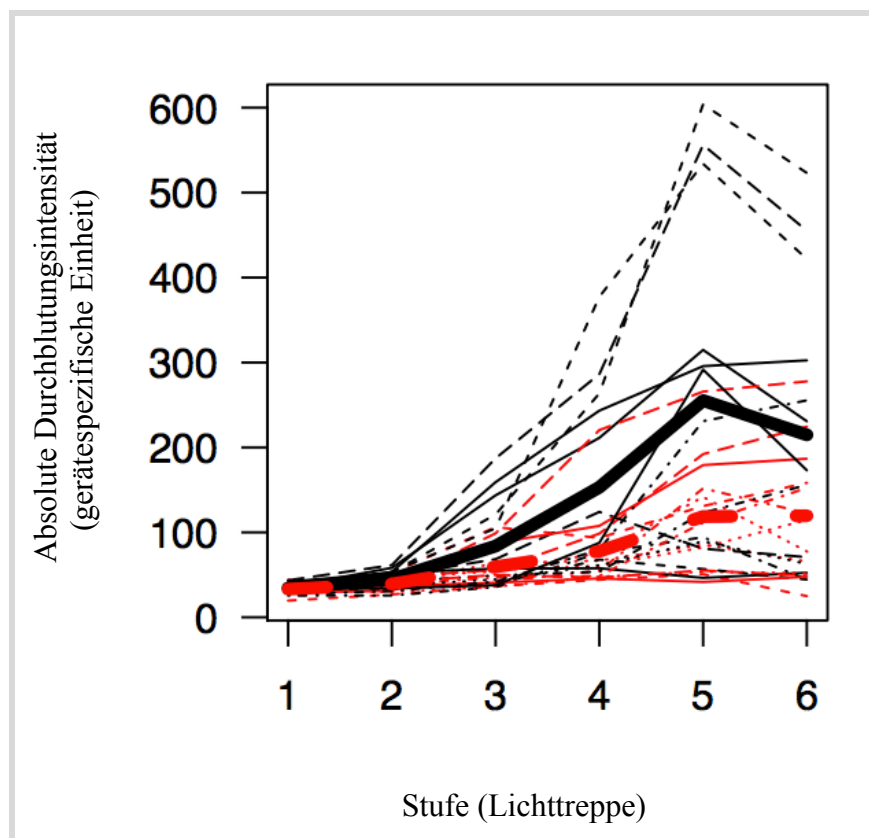


Abbildung 36: Anstieg der absoluten Durchblutung nach UVB-Bestrahlung gemessen mit dem Laser-Doppler-Flowmeter (rote Kurven: Patienten mit Thiazideinnahme ($n=13$), schwarze Kurven: Patienten ohne Thiazideinnahme ($n=13$); Kurven *fett* stellen jeweils die Mittelwerte jeder Gruppe dar).

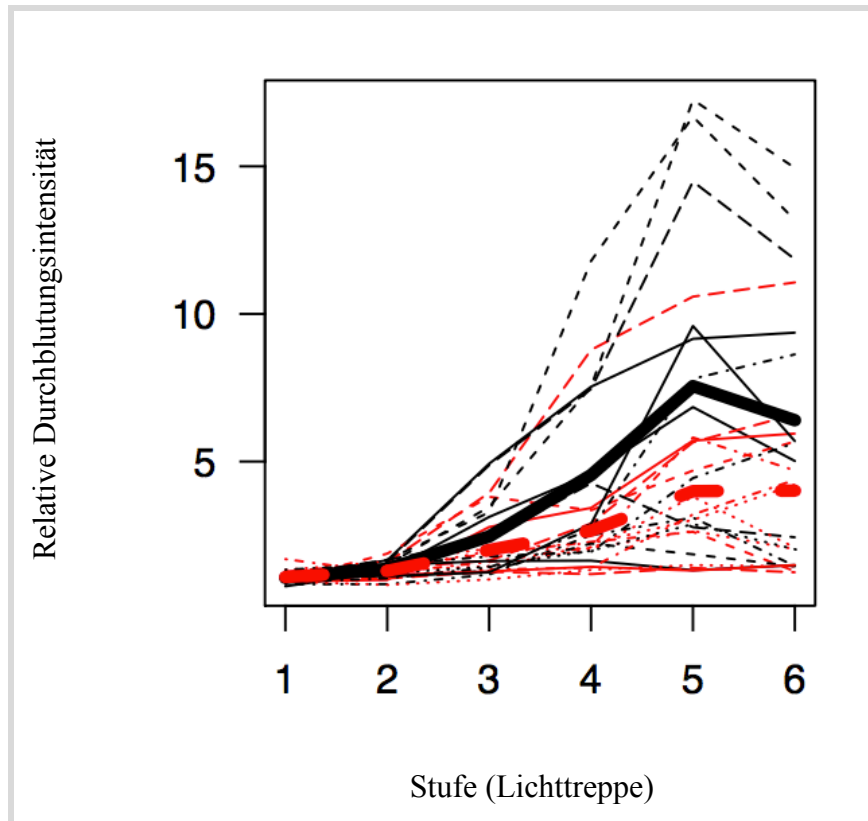


Abbildung 37: Anstieg der relativen Durchblutung nach UVB-Bestrahlung gemessen mit dem Laser-Doppler-Flowmeter (rote Kurven: Patienten mit Thiazideinnahme (n=13), schwarze Kurven: Patienten ohne Thiazideinnahme (n=13); Kurven *fett* stellen jeweils die Mittelwerte jeder Gruppe dar).

3.3.3.3 UVB 311 nm

Die sich aus den vertikalen Mittelwerten berechneten Kurven beider Patientenkollektive zeigten beide insgesamt nur leicht steigende bis stabile Werte in den ersten 5 Bestrahlungsfeldern (0,03 bis 0,37 J/cm²). Erst mit zunehmender Bestrahlungsintensität zwischen den Lichttreppenstufen 5 - 7 (0,37 bis 0,75 J/cm²) zeigte sich eine deutliche Zunahme der Durchblutungsintensität. Diese Zunahme war in der Gruppe der Patienten ohne Thiazideinnahme stärker ausgeprägt, es wurden zudem in diesem Patientenkollektiv höhere Intensitätswerte erreicht (Abb. 38 und 39). Ein signifikanter Anstieg der Durchblutung mit zunehmender Bestrahlungsintensität konnte für das Gesamtkollektiv nach UVB 311 nm-Bestrahlung nachgewiesen werden ($p < 0,0001$). Zudem konnte ein signifikanter Unterschied im Abstand der beiden Patientenkurven zueinander nachgewiesen werden (p -Wert 0,0185). Weiterhin konnte ein signifikanter Unterschied des Kurvenverlaufes in Abhängigkeit von der Gruppenzugehörigkeit nachgewiesen werden (p -Wert 0,0139).

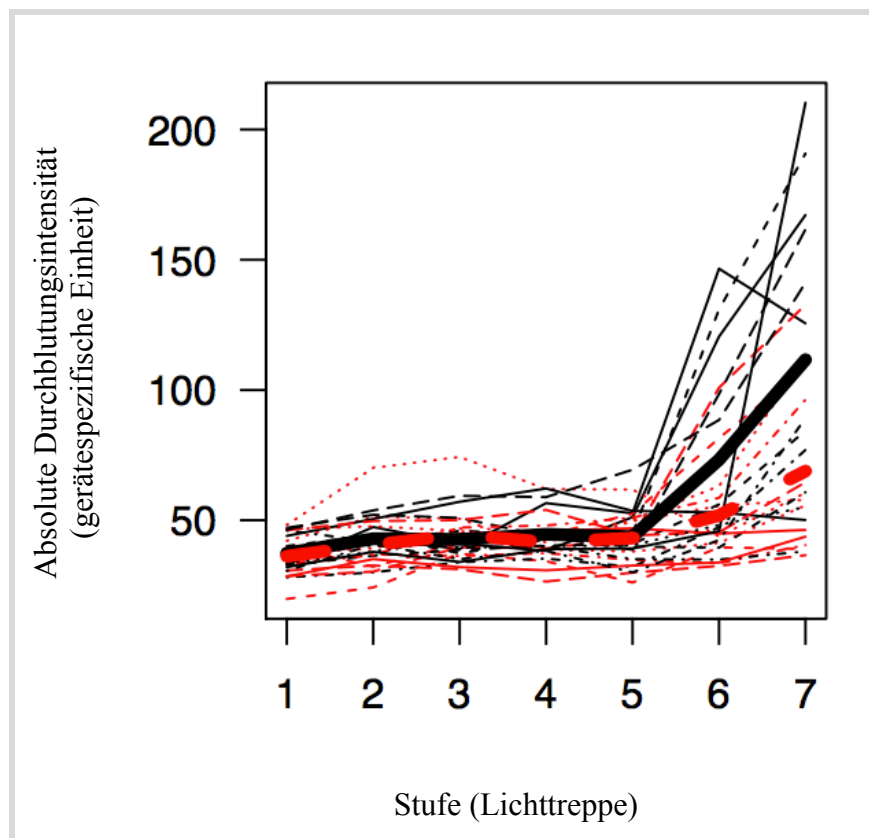


Abbildung 38: Anstieg der absoluten Durchblutung nach UVB 311 nm-Bestrahlung gemessen mit dem Laser-Doppler-Flowmeter (rote Kurven: Patienten mit Thiazideinnahme (n=13), schwarze Kurven: Patienten ohne Thiazideinnahme (n=13); Kurven *fett* stellen jeweils die Mittelwerte jeder Gruppe dar).

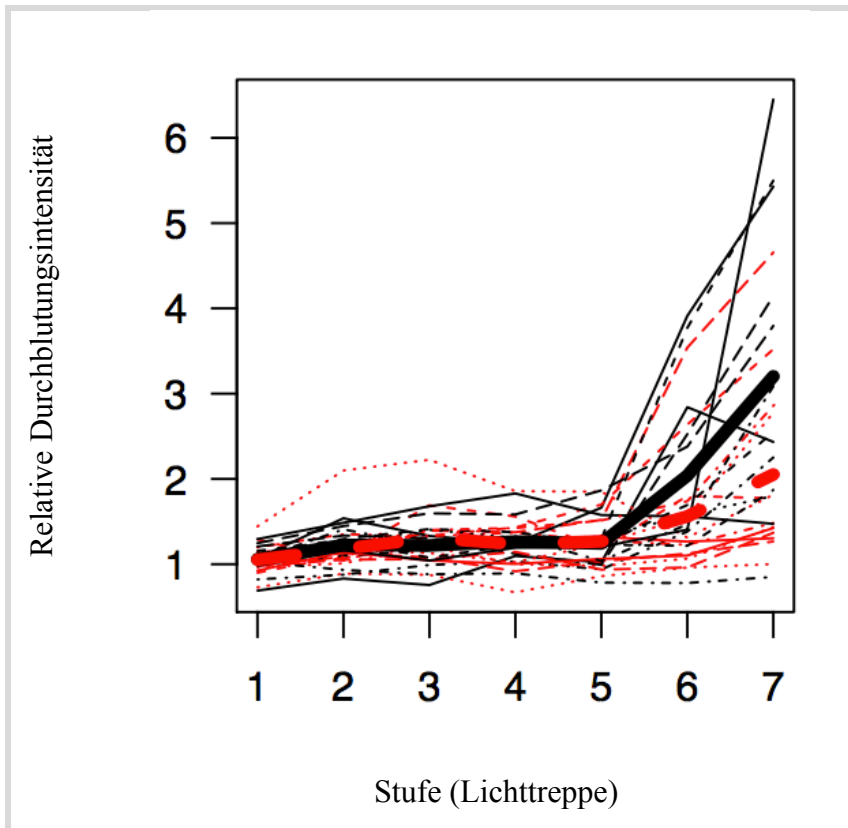


Abbildung 39: Anstieg der relativen Durchblutung nach UVB 311 nm-Bestrahlung gemessen mit dem Laser-Doppler-Flowmeter (rote Kurven: Patienten mit Thiazideinnahme (n=13), schwarze Kurven: Patienten ohne Thiazideinnahme (n=13); Kurven *fett* stellen jeweils die Mittelwerte jeder Gruppe dar).

3.4 Vergleich von Sensitivität und Spezifität instrumenteller Messmethoden versus visueller Beurteilung

3.4.1 Auswertung der Messungen im UVA-Wellenlängenbereich

Im UVA-Bereich zeigte sich eine höhere Sensitivität und Spezifität für die Messung mittels Laser-Doppler-Flowmeter (AUC=0,978; Standardfehler 0,01) als mit dem Minolta Chromameter CR-400 (AUC=0,804; Standardfehler 0,06) von statistischer Signifikanz (p-Wert 0,0044; 95%-Konfidenzintervall) (Tab. 17). Ebenso zeigte sich eine höhere Sensitivität und Spezifität für das Laser-Doppler-Flowmeter (AUC=0,978; Standardfehler 0,01) im Vergleich zum Dermacatch (AUC=0,651; Standardfehler 0,08) von statistischer Signifikanz (p-Wert $2,44e^{-05}$; 95%-Konfidenzintervall) (Tab. 18). Im Vergleich des Minolta Chromameters CR-400 mit dem Dermacatch konnte für das Minolta Chromameter CR-400 eine höhere Sensitivität und Spezifität (AUC=0,804; Standardfehler 0,06) als für das Dermacatch (AUC=0,651; Standardfehler 0,08) nachgewiesen werden (p-Wert 0,0081; 95%-Konfidenzintervall) (Tab. 19).

Tabelle 17: ROC-Analyse: Vergleich Minolta Chromameter CR-400 und Laser-Doppler-Flowmeter

	AUC	Standardfehler
Minolta CR-400	0,804	0,06
LDF	0,978	0,01
Differenz	0,173	0,06
p-Wert	0,0044	

Tabelle 18: ROC-Analyse: Vergleich Minolta Chromameter CR-400 und Dermacatch

	AUC	Standardfehler
Minolta CR-400	0,804	0,06
Dermacatch	0,651	0,08
Differenz	0,154	0,06
p-Wert	0,0081	

Tabelle 19: ROC-Analyse: Vergleich Laser-Doppler-Flowmeter und Dermacatch

	AUC	Standardfehler
LDF	0,978	0,01
Dermacatch	0,651	0,08
Differenz	0,327	0,08
p-Wert	2,44e-05	

Abbildung 40 zeigt die ROC-Analyse der drei verglichenen Messinstrumente.

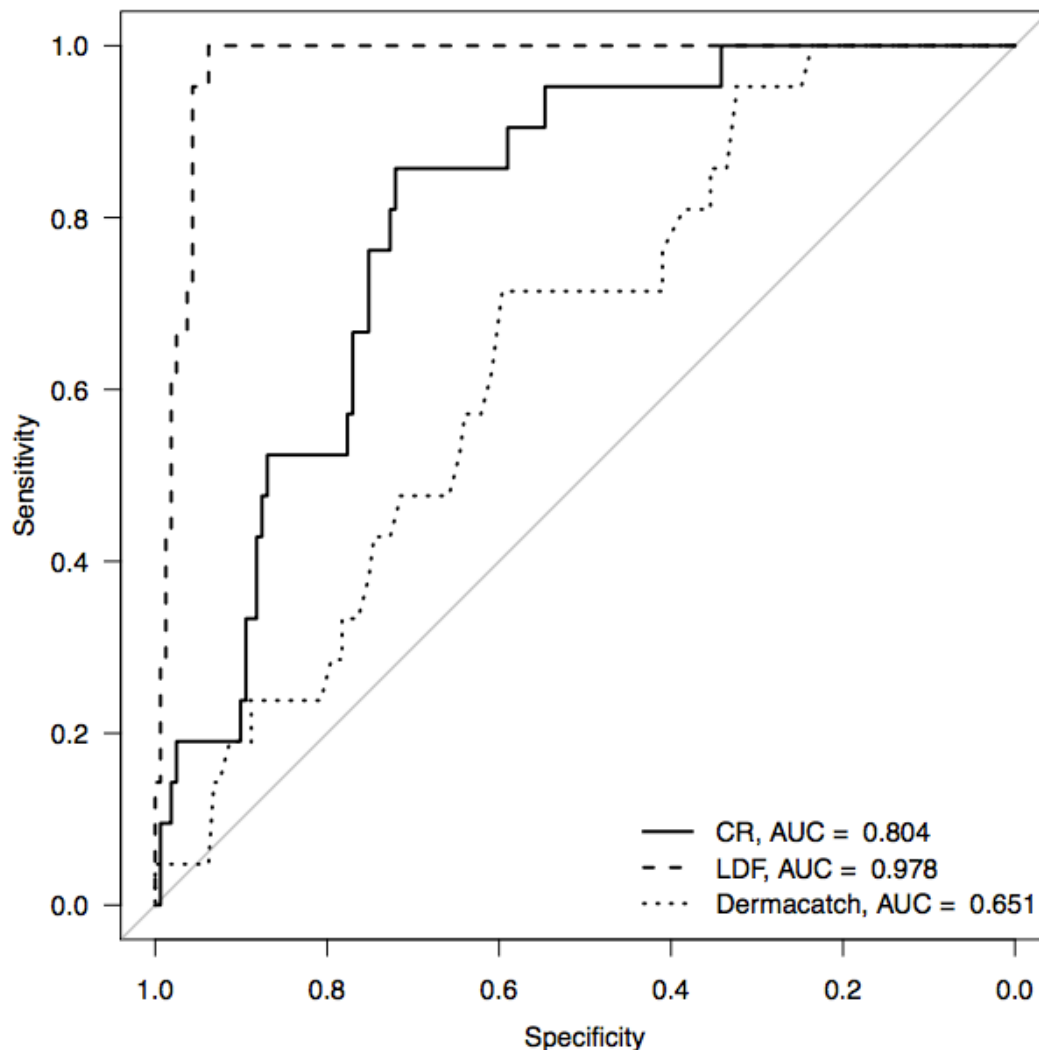


Abbildung 40: Vergleich der Sensitivität und Spezifität der drei Messgeräte Minolta Chromameter CR-400 (CR), Laser-Doppler-Flowmeter (LDF) sowie Dermacatch für die instrumentelle Erythembewertung im UVA-Wellenlängenbereich

3.4.2 Auswertung der Messungen im UVB-Wellenlängenbereich

Im UVB-Bereich zeigte sich insgesamt für die drei Messgeräte eine annähernd vergleichbare Sensitivität und Spezifität. Im Einzelnen konnte im Vergleich der Sensitivität und Spezifität des Minolta Chromameters CR-400 (AUC=0,915; Standardfehler 0,03) und der des Laser-Doppler-Flowmeters (AUC=0,958; Standardfehler 0,02) kein signifikanter Unterschied nachgewiesen werden (p-Wert 0,0904; 95%-Konfidenzintervall) (Tab. 20). Ebenso ergab sich kein signifikanter Unterschied in der Sensitivität und Spezifität zwischen dem Minolta Chromameter CR-400 (AUC=0,915; Standardfehler 0,03) und dem Dermacatch (AUC=0,881; Standardfehler 0,03) (p-Wert 0,0801; 95%-Konfidenzintervall) (Tab. 21). Im Vergleich der beiden Geräte Laser-Doppler-Flowmeter (AUC=0,958; Standardfehler 0,02) und Dermacatch (AUC=0,881; Standardfehler 0,03) ergab sich eine höhere Sensitivität und Spezifität für das Laser-Doppler-Flowmeter von statistischer Signifikanz (p-Wert 0,0113; 95%-Konfidenzintervall) (Tab. 22).

Tabelle 20: ROC-Analyse: Vergleich Minolta Chromamater CR-400 und Laser-Doppler-Flowmeter

	AUC	Standardfehler
Minolta CR-400	0,915	0,03
LDF	0,958	0,02
Differenz	0,044	0,03
p-Wert	0,0904	

Tabelle 21: ROC-Analyse: Vergleich Minolta Chromameter CR-400 und Dermacatch

	AUC	Standardfehler
Minolta CR-400	0,915	0,03
Dermacatch	0,881	0,03
Differenz	0,034	0,02
p-Wert	0,0801	

Tabelle 22: ROC-Analyse: Vergleich Laser-Doppler-Flowmeter und Dermacatch

	AUC	Standardfehler
LDF	0,958	0,02
Dermacatch	0,881	0,03
Differenz	0,077	0,03
p-Wert	0,0113	

Abbildung 41 zeigt die ROC-Analyse der drei verglichenen Messinstrumente.

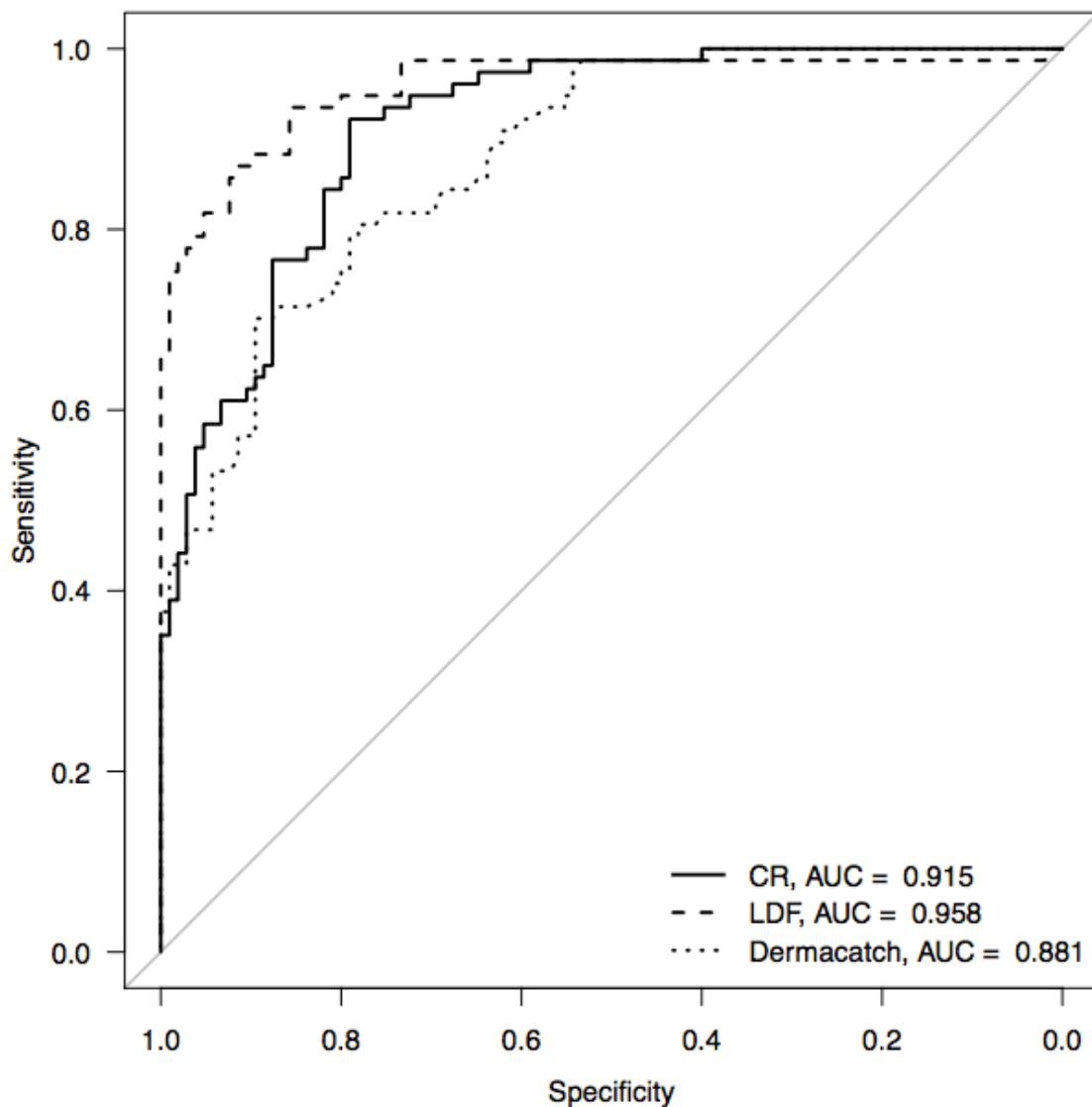


Abbildung 41: Vergleich der Sensitivität und Spezifität der drei Messgeräte Minolta Chromameter CR-400 (CR), Laser-Doppler-Flowmeter (LDF) sowie Dermacatch für die instrumentelle Erythembewertung im UVB-Wellenlängenbereich

3.4.3 Auswertung der Messungen im UVB 311 nm-Wellenlängenbereich

Im UVB 311 nm-Bereich zeigte sich insgesamt für die drei Messgeräte eine annähernd vergleichbare Sensitivität und Spezifität. Im Einzelnen konnte im Vergleich der Sensitivität und Spezifität des Minolta Chromameters CR-400 (AUC=0,948; Standardfehler 0,02) und der des Laser-Doppler-Flowmeters (AUC=0,830; Standardfehler 0,06) kein signifikanter Unterschied nachgewiesen werden (p-Wert 0,0863; 95%-Konfidenzintervall) (Tab. 23). Ebenso ergab sich kein signifikanter Unterschied in der Sensitivität und Spezifität zwischen dem Minolta Chromameter CR-400 (AUC=0,948; Standardfehler 0,02) und dem Dermacatch (AUC=0,894; Standardfehler 0,04) (p-Wert 0,0656; 95%-Konfidenzintervall) (Tab. 24). Im Vergleich der beiden Geräte Laser-Doppler-Flowmeter (AUC=0,830; Standardfehler 0,06) und Dermacatch (AUC=0,894; Standardfehler 0,04) ergab sich ebenso kein signifikanter Unterschied in Bezug auf die Sensitivität und Spezifität (p-Wert 0,3763; 95%-Konfidenzintervall) (Tab. 25).

Tabelle 23: ROC-Analyse: Vergleich Minolta Chromameter CR-400 und Laser-Doppler-Flowmeter

	AUC	Standardfehler
Minolta CR-400	0,948	0,02
LDF	0,830	0,06
Differenz	0,118	0,07
p-Wert	0,0863	

Tabelle 24: ROC-Analyse: Vergleich Minolta Chromameter CR-400 und Dermacatch

	AUC	Standardfehler
Minolta CR-400	0,948	0,02
Dermacatch	0,894	0,04
Differenz	0,054	0,03
p-Wert	0,0656	

Tabelle 25: ROC-Analyse: Vergleich Laser-Doppler-Flowmeter und Dermacatch

	AUC	Standardfehler
LDF	0,830	0,06
Dermacatch	0,894	0,04
Differenz	0,064	0,07
p-Wert	0,3763	

Abbildung 42 zeigt die ROC-Analyse der drei verglichenen Messinstrumente.

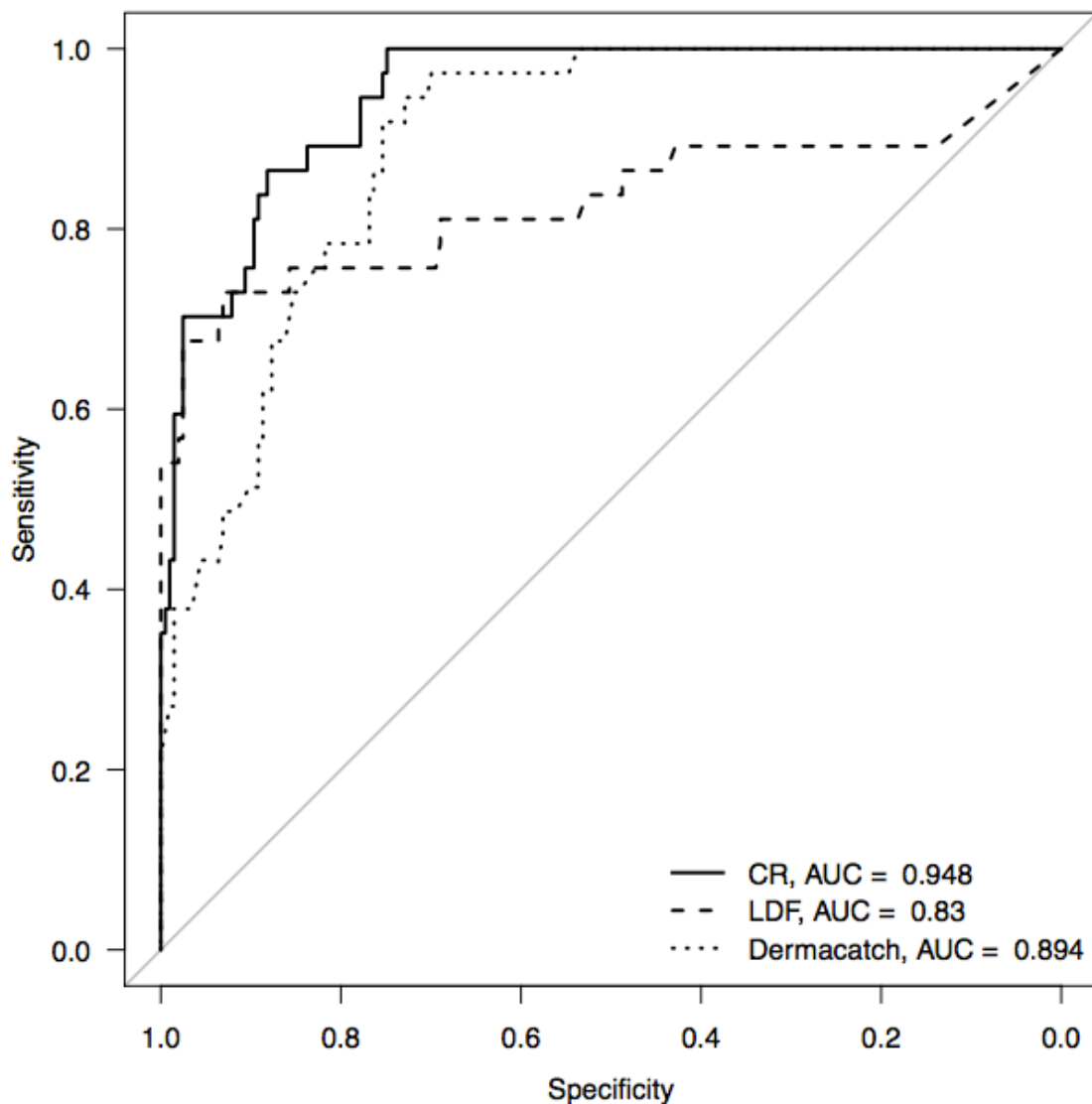


Abbildung 42: Vergleich der Sensitivität und Spezifität der drei Messgeräte Minolta Chromameter CR-400 (CR), Laser-Doppler-Flowmeter (LDF) sowie Dermacatch für die instrumentelle Erythembewertung im UVB 311 nm-Wellenlängenbereich

3.5 Verlauf der Phototherapie

In der Patientengruppe mit Thiazideinnahme erfolgte bei 9 Patienten eine Phototherapie mit UVB-Bestrahlung, 2 Patienten erhielten eine Bade-PUVA-Therapie, bei 2 Patienten kam es nicht zur Einleitung einer Phototherapie. Im Durchschnitt erfolgten insgesamt 11,31 Bestrahlungssitzungen, die Anzahl der Bestrahlungen lag zwischen 3 - 20 Sitzungen (siehe Tab. 26).

Bei den Patienten, die eine UVB-Therapie erhielten, lag die Anzahl der Bestrahlungen zwischen 4 - 18, im Durchschnitt erfolgten 10 Bestrahlungssitzungen. Die kumulative Bestrahlungsdosis lag bei diesen Patienten zwischen 0,7 und 9 J/cm² (Mittelwert=3,62 J/cm²).

Bei den beiden Patienten, die eine Bade-PUVA-Therapie erhielten, erfolgten bei einem der Patienten nur 3 Bestrahlungssitzungen bis zu einer Kumulativdosis von 1,25 J/cm², bei dem anderen Patienten wurden insgesamt 20 Einzelbestrahlungen mit einer Kumulativdosis von 27,75 J/cm² durchgeführt.

Zwei der 15 Patienten unter Einnahme von Thiaziden erhielten eine topische Creme-PUVA-Therapie an den Händen. Einer der beiden Patienten erhielt insgesamt 16 Bestrahlungen mit einer Kumulativdosis von 39,7 J/cm² an den Palmae (PUVA-Platte) und 36,5 an den Handrücken (PUVA-Bogen), der zweite Patient erhielt 15 Bestrahlungen mit kumulativ 36,5 J/cm² an den Palmae (PUVA-Platte) sowie 33,5 J/cm² an den Handrücken (PUVA-Bogen). Durchschnittlich erhielten diese beiden Patienten eine Kumulativdosis von 38,1 J/cm² palmar sowie 35 J/cm² an den Handrücken bei durchschnittlich 15,5 Bestrahlungen.

Bei insgesamt 4 Patienten kam es im Verlauf der Phototherapie zum Auftreten einer Dermatitis solaris. Bei n=3 erfolgte eine UVB-Therapie, einer der Patienten erhielt eine Behandlung durch PUVA-Badetherapie. Bei 3 der Patienten konnte die Phototherapie dennoch fortgesetzt werden, nur bei einem der Patienten wurde die Therapie daraufhin - auf eigenen Wunsch- abgebrochen.

Bei insgesamt 5 von 15 Patienten wurden weniger als 10 Bestrahlungssitzungen durchgeführt. Dies war teilweise durch eine mangelnde Compliance begründet, teilweise erfolgte auch eine ambulante externe Fortführung der Phototherapie nach Entlassung von Station, sodass der langfristige Verlauf unter Phototherapie nicht dokumentiert werden konnte (siehe Tab. 26).

In der Patientengruppe ohne Thiazideinnahme erfolgte nur bei einem der Patienten eine alleinige UVB-Therapie, ein Patient erhielt eine Bade-PUVA-Therapie, 9 Patienten erhielten eine Creme-PUVA-Therapie, 1 Patient erhielt eine kombinierte UVB-Bestrahlung am Körper sowie eine PUVA-Creme-Therapie an den Händen und bei 2 der 15 Patienten erfolgte eine UVA1-

Bestrahlung. Bei einem der Patienten kam es nicht zur Einleitung einer Phototherapie. Insgesamt erfolgten bei allen bestrahlten Patienten zwischen 2 - 23 Einzelsitzungen, im Durchschnitt also 13,29 Bestrahlungen (siehe Tab. 27).

Bei dem Patient mit isolierter UVB-Bestrahlung wurden 14 Einzelsitzungen mit einer Kumulativdosis von $6,6 \text{ J/cm}^2$ durchgeführt. Der Patient, bei dem eine kombinierte UV-Therapie durchgeführt wurde, erhielt eine UVB-Gesamtdosis von 7 J/cm^2 .

Bei dem Patienten, der eine Bade-PUVA-Therapie erhielt, erfolgten insgesamt 16 Bestrahlungen mit einer kumulativen Gesamtdosis von 36 J/cm^2 .

Bei den beiden Patienten, die eine UVA1-Therapie mit jeweils 7 und 15 Bestrahlungen erhielten (im Durchschnitt 11 Sitzungen), lag die Kumulativdosis bei 300 und 720 J/cm^2 (durchschnittliche Kumulativdosis von 510 J/cm^2).

7 der 10 Patienten, bei denen eine PUVA-Creme-Therapie durchgeführt wurde, erhielten eine Bestrahlung der Hände oder Füße mittels PUVA-Platte und PUVA-Bogen. Bei diesen 7 Patienten erfolgten jeweils 2 - 20 Einzelbestrahlungen, also durchschnittlich 12 Sitzungen.

Die Kumulativdosis lag bei diesen Patienten bei durchschnittlich $28,11 \text{ J/cm}^2$ (PUVA-Platte) sowie bei $22,45 \text{ J/cm}^2$ (PUVA-Bogen oder 2. PUVA-Platte an den Füßen; $n=6$, da ein Patient nur eine Bestrahlung an den Palmae erhielt). Ein zusätzlicher Patient wurde sowohl an den Händen (PUVA-Platte $36,8 \text{ J/cm}^2$; PUVA-Bogen $34,0 \text{ J/cm}^2$) als auch an den Füßen bestrahlt (PUVA-Platte 11 J/cm^2 ; PUVA-Bogen 10 J/cm^2); insgesamt erhielt dieser Patient 23 Bestrahlungen (parallel UVB-Bestrahlung am Körper, siehe oben).

Bei zwei Patienten wurden Areale am Körper mittels Creme-PUVA behandelt; hier 6 - 21 Sitzungen, Mittelwert $13,5$; Mittelwert der Kumulativdosis $31,5 \text{ J/cm}^2$, einzeln jeweils 6 und 57 J/cm^2 .

Im Verlauf der Phototherapie kam es nur bei $n=1$ zum Auftreten einer Dermatitis solaris unter Bade-PUVA-Therapie. Die Behandlung konnte ohne Unterbrechung fortgeführt werden.

Bei insgesamt 5 Patienten, die bestrahlt wurden, fanden weniger als 10 Einzelsitzungen statt, sodass der langfristige Verlauf unter Phototherapie nicht dokumentiert werden konnte (siehe Tab. 27).

Tabelle 26: Charakteristika der Patienten mit Thiazideinnahme

Pat.	Med.	Dos. (mg)	Dauer (J)	Therapie	Bestrahlung (Anzahl)	Kumulativdosis (J/cm ²)	Verlauf
1	HCT	12,5	2 bis 3	UVB	10	2,6	Dermatitis solaris, Fortsetzung der Therapie
2	HCT	25	2	UVB	4	0,7	Abbruch bei Non-Compliance
3	HCT	12,5	>2	UVB	7	1,6	Abbruch bei Entlassung
4	HCT	25	10	UVB	7	1,8	Abbruch bei Non-Compliance
5	HCT	12,5	6 bis 7	UVB	18	9	Dermatitis solaris, Fortsetzung der Therapie
6	HCT	12,5	>2	UVB	11	3,8	Abbruch aus privaten Gründen
7	HCT	12,5	1,5	UVB	13	5,2	Keine Nebenwirkungen
8	HCT	12,5	10	UVB	16	5,4	Keine Nebenwirkungen
9	HCT	12,5	>2	UVB	7	2,5	Dermatitis solaris; Externe Fortführung der Therapie
10	HCT	12,5	>2	Bade-PUVA	20	27,75	Dermatitis solaris, Fortsetzung der Therapie
11	Indapamid	1,5	3 bis 4	Bade-PUVA	3	1,25	Abbruch bei Non-Compliance
12	HCT	12,5	4 bis 5	Creme-PUVA	16	39,7 (PUVA-Platte, Palmae); 36,5 (PUVA-Bogen, Handrücken)	Keine Nebenwirkungen
13	HCT	25	13	Creme-PUVA	15	36,5 (PUVA-Platte, Palmae); 33,5 (PUVA-Bogen, Handrücken)	Keine Nebenwirkungen
14	HCT	12,5	3	Keine	-	-	-
15	HCT	6,25	18	Keine	-	-	-

Tabelle 27: Charakteristika der Patienten ohne Thiazideinnahme

Pat.	Therapie	Bestrahlung (Anzahl)	Kumulativdosis (J/cm ²)	Verlauf
1	Bade-PUVA	16	36	Dermatitis solaris, Fortsetzung der Therapie
2	Creme-PUVA	15	31,5 (PUVA-Platte, Palmae)	Keine Nebenwirkungen
3	Creme-PUVA	18	48,6 (PUVA-Platte, Plantae); 45,0 (PUVA-Bogen, Fußrücken)	Keine Nebenwirkungen
4	Creme-PUVA	2	1,4 (PUVA-Platte, Palmae); 1,0 (PUVA-Bogen, Handrücken)	Abbruch bei Entlassung
5	Creme-PUVA	8	11,6 (PUVA-Platte, Palmae); 10,0 (PUVA-Bogen, Handrücken)	Abbruch bei Entlassung
6	Creme-PUVA	5	5,5 (PUVA-Platte, Palmae); 4,5 (PUVA-Bogen, Handrücken)	Keine Nebenwirkungen; Externe Fortführung
7	Creme-PUVA	6	6,0 (Körper)	Keine Nebenwirkungen; Externe Fortführung
8	Creme-PUVA	16	39,2 (PUVA-Platte, Palmae); 36 (PUVA-Bogen, Handrücken)	Keine Nebenwirkungen
9	Creme-PUVA	21	57 (Körper)	Keine Nebenwirkungen
10	Creme-PUVA	20	59 (PUVA-Platte, Palmae); 38,2 (PUVA-Platte, Plantae)	Keine Nebenwirkungen
11	UVA1	15	720	Keine Nebenwirkungen
12	UVA1	7	300	Abbruch bei Entlassung
13	UVB+ Creme-PUVA	23	36,8 (PUVA-Platte, Palmae); 34,0 (PUVA-Bogen, Handrücken); 11 (PUVA-Platte, Plantae); 10 (PUVA-Bogen, Fußrücken); 7 (Körper)	Keine Nebenwirkungen
14	UVB	14	6,6	Keine Nebenwirkungen
15	Keine	-	-	-

3.6 Zusammenfassung der Ergebnisse

Insgesamt ließ sich nur für den UVA-Wellenlängenbereich anhand der visuellen Bewertung eine Minderung der MED in der Gruppe mit Thiazideinnahme nachweisen (siehe 3.2.1.1), dies war durch die instrumentelle Messung (Dermacatch) nicht reproduzierbar (3.2.2.1). Im UVB- und UVB 311 nm- Wellenlängenbereich zeigte sich eine ähnliche Photosensibilität (siehe visuelle Auswertung 3.2.1.2, 3.2.1.3 sowie instrumentelle Auswertung mit dem Dermacatch 3.2.2.2 und 3.2.2.3). Für beide Patientengruppen konnten mit zunehmender Bestrahlungsdosis steigende Erythemwerte in allen drei Wellenlängenbereichen für alle drei Messgeräte nachgewiesen werden (siehe 3.3.1, 3.3.2 und 3.3.3). Im UVB 311 nm-Wellenlängenbereich ließen sich in Abhängigkeit der Gruppenzugehörigkeit Unterschiede im Abstand der beiden Erythemkurven in der mit dem Laser-Doppler-Flowmeter durchgeführten Messung nachweisen (siehe 3.3.3.3). Im Hinblick auf die Sensitivität und Spezifität der verwendeten Messgeräte in Bezug auf die visuelle Erythembewertung ließ sich für das Laser-Doppler-Flowmeter im UVA-Bereich eine höhere Sensitivität und Spezifität nachweisen als für das Chromameter, welches wiederum eine höhere Sensitivität und Spezifität aufwies als das Dermacatch (siehe Abb. 40). Im UVB-Bereich konnte für das Laser-Doppler-Flowmeter eine höhere Sensitivität und Spezifität als für das Dermacatch nachgewiesen werden; das Laser-Doppler-Flowmeter verglichen mit dem Chromameter sowie das Chromameter verglichen mit dem Dermacatch zeigten eine ähnliche Sensitivität und Spezifität (siehe Abb. 41). Im UVB 311 nm-Wellenlängenbereich wiesen alle drei Messgeräte eine ähnliche Sensitivität und Spezifität auf (siehe Abb. 42).

Bei insgesamt vier Patienten mit Thiazideinnahme kam es im Verlauf der Phototherapie zum Auftreten einer Dermatitis solaris, in der Gruppe der Patienten ohne Thiazideinnahme trat nur bei einem Patienten eine Dermatitis solaris auf. Insgesamt variierten die durchgeführten UV-Therapien sowie die Anzahl der Bestrahlungssitzungen zwischen beiden Gruppen stark (siehe Tab. 26 und 27).

4. Diskussion

4.1 Photosensibilität

4.1.1 Photosensibilität durch Thiazide

4.1.1.1 Fallberichte und Fallserien

Bereits wenige Jahre nach der Einführung der Medikamentengruppe der Thiazide in den fünfziger Jahren (Ellison & Loffing, 2009) erschienen erste Fallberichte über das Auftreten einer erhöhten Photosensibilität unter Thiaziden. Gómez-Bernal et al. versuchten, alle bis Dezember 2011 veröffentlichten Fallberichte anhand klinischer Präsentationsformen (isolierte ekzematöse Dermatitis, SCLE und atypische Präsentationsformen) zu kategorisieren und näher zu beleuchten (Gomez-Bernal et al., 2014). Im Folgenden wird ein Überblick über die bis Mai 2019 in der Literatur beschriebenen Fälle gegeben, die in Zusammenhang mit der Gabe von Thiaziden und dem Auftreten einer erhöhten Photosensibilität beziehungsweise photoinduzierter Dermatosen stehen.

4.1.1.1.1 Ekzemartige Hautreaktionen und serielle Testungen der Photosensibilität

Typischerweise manifestiert sich eine medikamenteninduzierte erhöhte Photosensibilität mit ekzemartigen und/oder sonnenbrandähnlichen Hautreaktionen in den UV-exponierten Arealen wie Gesicht, Hals oder Handrücken. Schon 1959 wurden zwei Patientinnen mit ekzemartigen Hautveränderungen unter Einnahme von Chlorothiazid beschrieben; die Läsionen zeigten sich nach Absetzen der Medikation regredient (Harber, Lashinsky, & Baer, 1959a). 1983 folgte ein Fallbericht über einen 68-jährigen Patienten mit Auftreten von ekzemartigen Hautläsionen an UV-exponierten Arealen nach 3-monatiger Einnahme von HCT. Eine hier durchgeführte Photopatchtestung mit dem verdächtigten Agens zeigte eine positive Hautreaktion und die Hautveränderungen waren nach Absetzen von HCT reversibel (White, 1983). Ebenso beschrieb Torinuki 1980 einen Fall einer 54-jährigen, asiatischen Patientin, die nach Einnahme von zwei Tabletten HCT und nachfolgender UV-Exposition in den exponierten Hautarealen sonnenbrandähnliche sowie einer polymorphen Lichtdermatose ähnelnde Hautreaktionen entwickelte. Eine Phototestung erfolgte mit UVB (275 - 410 nm mit Maximum bei 310 nm), UVA (300 - 420 nm mit Maximum bei 350 nm) sowie sichtbarem Licht (310 - 650 nm, Maximum bei 420 nm). Im Vergleich zur Kontrollgruppe (nicht näher spezifiziert) zeigte sich lediglich im UVA-Wellenlängenbereich ein klinisch signifikantes Erythem nach 48h; die Testung wurde nach einwöchiger Karenz wiederholt und blieb unauffällig. Hier wurde von einer

photoallergischen Reaktion ausgegangen, da das Absorptionsspektrum von HCT nicht bei 350 nm liegt, sich histologisch ein mit einer photoallergischen Reaktion zu vereinbarender Befund zeigte und die Patientin dieselbe Reaktion bereits wenige Jahre zuvor nach akzidenteller Einnahme von HCT aufgewiesen hatte. (Torinuki, 1980)

Ein weiteres Fallbeispiel für das Auftreten ekzematöser Hautveränderungen nach UV-Exposition unter Chlorothiazideinnahme wurde 1994 an einem männlichen Patienten beschrieben; ob eine Phototestung erfolgte, ist aus der Publikation nicht ersichtlich (Enta, 1994).

Wenige Jahre zuvor war in einer Untersuchung von 9 Patienten vor und zwei Wochen nach dem Ansetzen einer Therapie mit HCT bei 5 der Patienten eine Steigerung der Photosensitivität gezeigt worden. Diese manifestierte sich zwar nicht klinisch, ließ sich aber in der Phototestung für die durch Hydrochlorothiazid absorbierte Wellenlänge (Maximum bei 320 nm) nachweisen, wobei bei keinem der Patienten vor Einleitung der Behandlung mit HCT Zeichen einer erhöhten Photosensibilität bestanden hatten: Eine signifikante Minderung der MED bei Patienten unter HCT konnte für den Wellenlängenbereich von 320 und 330 nm nachgewiesen werden; wobei die Phototestung insgesamt im Bereich von 300 - 400 nm in 5 verschiedenen Wellenlängenbereichen (300+/-5 nm; 320+/- 10 nm; 330+/-15 nm; 350+/- 30 nm; 370+/- 30 nm) erfolgte. Ähnliche Ergebnisse ließen sich in derselben Untersuchung für 8 von 13 Patienten unter Bendroflumethiazid (hier maximales Absorptionsspektrum bei 332 nm Wellenlänge; MED im Bereich von 330 und 350 nm vermindert) nachweisen. (Diffey & Langtry, 1989)

Die nachgewiesene Minderung der MED im Bereich von 330 - 350 nm unter Einnahme von Bendroflumethiazid deckt sich mit den Ergebnissen der hier durchgeführten Studie; in der Gruppe der Patienten mit Thiazideinnahme konnte im UVA-Wellenlängenbereich (hier: 330 - 450 nm) eine Erhöhung der Photosensibilität nachgewiesen werden. Die von Diffey beschriebene Minderung der MED für HCT im Bereich von 320 - 330 nm wiederum deckt sich nicht mit den Ergebnissen der hier durchgeführten Studie, in der eine Wellenlänge von 320 - 330 nm im Wellenlängenbereich des Strahlers für UVB-Testung lag (ähnliche Anzahl der geröteten Bestrahlungsfelder zwischen beiden Patientengruppen) (siehe Kapitel 3.2.1 und 3.2.2).

Addo et al. führten 1986 eine Studie an 33 Patienten (12 Männer, 21 Frauen, 42 - 75 Jahre alt) durch, die Thiazide einnahmen. 14 der Patienten nahmen alleinig Thiazide ein, 7 Patienten nahmen parallel hierzu andere photosensibilisierende Medikamente ein und 12 Patienten standen ebenso unter zusätzlicher Medikation, die allerdings nicht als bekanntermaßen photosensibilisierend galt. Die Beobachtungen erfolgten über 10 Jahre. Klinisch präsentierten sich alle der 33 untersuchten Patienten mit einer erhöhten Photosensitivität. Insgesamt zeigten sich bei der Mehrzahl der Patienten (n=30) die Hautveränderungen in den sonnenexponierten

Hautarealen. Die Phototestung fand bei 31 Fällen während der Einnahme der Thiazide ein, bei 2 Fällen nur nach Absetzen der Medikation; insgesamt erfolgte bei 12 Patienten nach Absetzen der angeschuldigten Medikation eine Phototestung. Nur bei 16 der 33 Patienten wurde die Medikation insgesamt abgesetzt; hier zeigte sich bei 11 eine vollständige Remission sowie bei 2 Patienten lediglich eine Besserung des Hautbefundes (Zeitraum 1 - 6 Monate). In der Phototestung (UVA, UVB, sichtbares Licht) ließ sich bei 7 Patienten keine Minderung der MED nachweisen. 10 Patienten wiesen sowohl im UVB- als auch im UVA-Wellenlängenbereich (290 - 400 nm) eine erhöhte Photosensibilität auf, 11 Patienten zeigten nur im UVA-Wellenlängenbereich (320 - 400 nm) eine Minderung der MED. Zwei Patienten zeigten lediglich bei Kombination von UV mit sichtbarem Licht (290 - 700 nm) eine erhöhte Lichtempfindlichkeit, zwei Patienten bei Kombination von UVA mit sichtbarem Licht (320 - 700 nm) sowie ein Patient alleinig im UVB-Wellenlängenbereich. (Addo, Ferguson, & Frain-Bell, 1987)

Insgesamt zeigte sich also bei 13 Patienten unter anderem eine erhöhte Photosensibilität im UVB-Wellenlängenbereich, obwohl das Absorptionsspektrum von Hydrochlorothiazid nicht in diesem Bereich liegt. Dem stehen die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit gegenüber, in der eine erhöhte Photosensibilität unter Thiazideinnahme im UVB-Wellenlängenbereich nicht nachweisbar war (siehe Abb. 16 zur visuellen Beurteilung und Abb. 19 zur instrumentellen Messung der MED). Allerdings konnte auch in der hier durchgeführten Studie eine erhöhte Photosensibilität im UVA-Bereich bei Patienten mit Thiazideinnahme nach visueller Beurteilung der MED nachgewiesen werden. In der Gruppe der Patienten mit Thiazideinnahme zeigte sich nicht nur ein früheres Auftreten eines Erythems (siehe Abb. 15 zur visuellen Beurteilung der MED), insgesamt kam es für ein mittleres Alter von 65,3 Jahren und einen gemittelten Geschlechtseffekt in dieser Patientengruppe zu einer größeren Anzahl an geröteten Bestrahlungsfeldern und somit zu einer niedrigeren MED im UVA-Wellenlängenbereich.

Eine aktuellere Fallserie beschrieb 12 Fälle von Patienten unter Einnahme von ACE (Angiotensin-Converting-Enzyme)-Hemmern oder Angiotensin II-Inhibitoren jeweils in Kombination mit HCT, bei denen es zu diffusen oder lokalisierten (vorwiegend untere Extremitäten), ekzemartigen Hautläsionen kam. Bei 4 Patienten wurde eine erneute Therapieeinleitung nach dem Absetzen durchgeführt. In allen 4 Fällen trat die ursprüngliche Symptomatik wieder auf. Inwiefern eine UV-Induktion eine Rolle spielte, wird hier nicht beschrieben. (Vena, Cassano, Coco, & De Simone, 2013)

4.1.1.1.2 Lupus erythematoses-artige Hautreaktionen

Neben ekzematösen Hautveränderungen ist auch das Auftreten von Hautveränderungen, die das klinische Bild eines kutanen Lupus erythematoses aufweisen, mehrfach in der Literatur beschrieben. In einer 1985 von Reed et al. veröffentlichten Fallsammlung über fünf Patienten mit Auftreten eines SCLE unter Einnahme von HCT lagen Anti-SS-A-Antikörper bei allen Patienten vor. Histologisch zeigte sich in den fünf vorliegenden Fällen ein mit der Diagnose eines Lupus erythematoses vereinbarer Befund. Nach Absetzen der Medikation kam es bei allen Patienten zur vollständigen Remission; bei einem der fünf Patienten waren die Anti-SS-A-Antikörper nachfolgend nicht mehr nachweisbar. (Reed et al., 1985)

Ein weiterer Fall einer 64-jährigen Patientin mit Lupus-erythematoses-ähnlichem histologischen Bild bei unspezifischen Hautveränderungen im Gesicht sowie am Hals mit Aussparung der Handrücken wurde 1987 von Addo et al. beschrieben. Hier ließen sich unter Medikation mit Hydrochlorothiazid Anti-La-Antikörper nachweisen. Nach - hier nicht weiter spezifizierter - Therapie der Hautveränderungen und Applikation eines topischen Lichtschutzes zeigten sich die Läsionen auch unter Fortführung der Thiazideinnahme regredient. Mit einer Verzögerung von einem Monat wurde die Medikation abgesetzt; bereits 2 Wochen darauf ließen sich die Anti-La-Antikörper nicht mehr serologisch nachweisen. (Addo et al., 1987)

Weitere 3 Fallbeschreibungen über SCLE-artige Hautveränderungen unter Einnahme einer Kombinationstherapie mit HCT sowie Triamteren stammen aus dem Jahr 1988 von Darken et al.. Die Hautveränderungen zeigten sich nach dem Absetzen der Medikation nach 1-6 Wochen vollständig regredient. Hier lagen allerdings die Anti-SS-A-Antikörper unter der Nachweisgrenze. (Darken & McBurney, 1988)

Wenig später berichteten Parodi et al. ebenfalls über SCLE-artige Hautveränderungen unter Einnahme von Hydrochlorothiazid (Parodi, Romagnoli, & Rebor, 1989). Brown und Deng beschreiben 1995 zwei weitere Fälle eines unter Thiazideinnahme auftretenden Lupus erythematoses. Neben den in einem der beiden Fälle bestehenden SCLE-typischen Hautveränderungen bei einem 65-jährigen Patienten bestanden bei einer 53-jährigen Patientin urtikarielle, Lupus tumidus-artige Hautveränderungen unter Einnahme von Chlorothiazid. Eine Karenz gegenüber Chlorothiazid führte beim ersten der beiden Fälle (unter paralleler Einnahme von Hydroxychloroquin) zu einer Regredienz der Hautveränderungen innerhalb von 2 Wochen. Beim zweiten der beschriebenen Fälle musste zusätzlich zur Therapie mit Hydroxychloroquin eine Behandlung mit systemischen Steroiden erfolgen. (Brown & Deng, 1995)

In beiden Fällen bleibt allerdings offen, ob sich die Symptomatik auch unter alleiniger Karenz von Chorothiazid gebessert hätte und ob die Medikation im direkten Zusammenhang mit der Symptomatik stand bzw. ggf. bereits ein subklinischer Lupus erythematoses vorlag.

Weitere fünf Fälle eines HCT-induzierten, Ro/SSA-positiven kutanen Lupus erythematoses wurden 2003 von Srivastava im Rahmen einer Untersuchung von 70 Patienten, die eine neue Systemmedikation im zeitlichen Zusammenhang (<6 Monate) mit dem Auftreten eines kutanen Lupus erythematoses erhalten hatten, näher charakterisiert. Bei allen der fünf Patienten (4 männlich, 1 weiblich; 4 kaukasischer Hauttyp, 1 afroamerikanischer Hauttyp) ließen sich Ro/SSA-Antikörper nachweisen. Nach Absetzen der Medikation zeigten sich die Hautveränderungen innerhalb von 6 - 10 Wochen regredient, in allen Fällen kam unterstützend ein topischer UV-Schutz zum Einsatz, in zwei der Fälle mussten zusätzlich topische Steroide sowie in einem dieser Fälle systemisch Hydroxychloroquin angewendet werden. (Srivastava et al., 2003)

4.1.1.1.3 Lichenoide Hautreaktionen, Pseudoporphyrie und Photoleukomelanoderma

Auch „atypische“ Manifestationsformen Thiazid-abhängiger, photoinduzierter Hautveränderungen sind weitreichend beschrieben. So wies beispielsweise eine 87-jährige Patientin zwei Wochen nach Beginn einer Einnahme von Chlorothiazid petechiale Hautveränderungen alleinig in den lichtexponierten Arealen auf. Nach dem Absetzen der Medikation zeigten sich diese innerhalb von vier Wochen reversibel (Norins, 1959).

Harber et al. beschrieben 1959 verschiedene Fälle HCT- sowie Chlorothiazid-induzierter, UV-abhängiger Hautveränderungen (insgesamt 5 Frauen, 61 - 71 Jahre). 3 Patientinnen wiesen Lichen-planus-artige Hautveränderungen auf; 2 der Patientinnen präsentierten sich mit dem Bild einer Dermatitis solaris. Die Symptome zeigten sich bei allen Patientinnen nach dem Absetzen der Medikation regredient bis zu vollständig reversibel. Die Patientinnen wurden teilweise Phototestungen unterzogen, die eine Bestrahlung mit natürlichem Sonnenlicht sowie künstlichem Licht (ab einer Wellenlänge von 275 nm) mit und ohne Applikation eines Glasfilters (Absorption von UV-Strahlung unter einer Wellenlänge von 310 nm) sowie Karenz und Re-Exposition gegenüber der Medikation einschlossen. Unter Karenz der Medikamente ließ sich keine erhöhte UV-Empfindlichkeit nachweisen, nach Re-Exposition kam es zu einer erhöhten UVB-Empfindlichkeit, da bei Applikation des Glasfilters keine erhöhte UV-Sensitivität mehr nachweisbar war. (Harber, Lashinsky, & Baer, 1959b; Harber et al., 1959a)

In der Literatur sind vorwiegend Fälle reversibler Thiazid-induzierter, UV-abhängiger Hautveränderungen aufgeführt. Robinson et al. beschrieben aber 1985 vier Fälle, in denen die Hautveränderungen auch nach Absetzen der verdächtigten Medikation (HCT) über Monate bis Jahre persistierten und eine Behandlung mit oralem Prednisolon sowie einer PUVA-Therapie erforderlich machten. Die Patienten im Alter von 44 - 66 Jahren wiesen ekzematöse Hautveränderungen in den UV-exponierten Arealen (sowie in einem Fall in Form einer Erythrodermie) auf. Die Phototestung wurde mit UVB-Strahlung (280 - 320 nm), UVA-Strahlung (320 - 400 nm) sowie in einem Fall mit UVA-Strahlung und Methoxsalen durchgeführt. Alle Patienten wiesen eine Minderung der MED auf. Bei 3 Patienten im UVA-Bereich (1 Patient erhielt eine UVA-Testung nur im Zusammenhang mit Methoxsalen, hier Minderung der minimalen phototoxischen Dosis), bei 2 Patienten im UVB-Bereich (1 Patient wurde nicht im UVB-Bereich getestet). Eine Induktion einer persistierenden Lichtreaktion durch die Einnahme von HCT wurde vermutet. (Robinson, Morison, & Hood, 1985)

Desweiteren wurde ein einzelner Fall einer Pseudoporphyrie unter Einnahme einer Kombination aus Triamteren und HCT beschrieben. Ein 65-jähriger Patient wies in seit Jahren vorbestehenden Vitiligo-Arealen an den Fingern innerhalb eines Monats nach Beginn der neuen Medikation eine Blasenbildung sowie erhöhte Hautfragilität auf, wobei die Symptomatik nach dem Absetzen der Medikation innerhalb von vier Monaten vollständig reversibel war (Motley, 1990).

In einem Fallbericht von 2002 wurde das Auftreten lichenoider Hautveränderungen in sonnenexponierten Arealen, interessanterweise allerdings auch an der nicht UV-exponierten, oralen Mucosa unter HCT-Einnahme bei einem männlichen Patienten im Alter von 77 Jahren beschrieben. Eine Phototestung erfolgte nicht. Nach dem Absetzen der Medikation verschwanden alle Hautveränderungen - einschließlich derer an der oralen Mukosa - bereits nach 2 Monaten (Johnston, 2002). Ein weiterer Fall über Lichen planus-artige Hautveränderungen im Zusammenhang mit einer neu eingeleiteten HCT-Therapie bei einem 89-jährigen Patienten wurde erst kürzlich beschrieben, allerdings wurde hier aufgrund der Anamnese (kein Hinweis auf verlängerte UV-Exposition) von einem UV-unabhängigen Mechanismus ausgegangen (Sin, Miller, & Chew, 2017). Histologische Untersuchungen, Phototestungen oder eine kurzfristige Verlaufsbeobachtung erfolgten allerdings nicht, was die Interpretation und Einordnung des beschriebenen Falles erschwert.

Eine weitere, atypische Manifestationsform UV-induzierter Hautveränderungen unter Thiazideinnahme stellt das Auftreten eines Photoleukomelanoderma durch HCT (männlicher Patient, 68 Jahre, Japan) dar. Hier konnte unter Einnahme von Hydrochlorothiazid eine erhöhte UVA-Sensibilität nachgewiesen werden, die sich 2 Monate nach dem Absetzen der Medikation

zurückbildete. Histologisch hatten sich in hypopigmentierten Arealen keinerlei Melanin-positiven Zellen nachweisen lassen, hingegen zeigte sich in hyperpigmentierten Arealen eine Vermehrung melaninhaltiger Zellen. Möglicherweise kam es sekundär durch die phototoxische, proinflammatorische Wirkung von HCT zu einer Funktionsstörung der Melanozyten in den nachfolgend hypopigmentierten Arealen, die nach Absetzen der Medikation reversibel war. (Masuoka, Bito, Shimizu, & Nishigori, 2011)

In einem aktuelleren Fallbericht von 2016 wurde das Auftreten von Hyperpigmentierungen an den UV-exponierten Arealen wie dem Gesicht, der Vorderseite des Halses sowie den Handrücken bei einem 79-jährigen Patienten beschrieben, der unter Medikation mit einer Kombination aus Telmisartan und HCT stand. Nach der Umstellung auf andere Antihypertensiva kam es innerhalb von 3 Monaten zu einer nahezu vollständigen Befundregredienz (Gimenez-Garcia, 2016). In den hier beschriebenen Fällen bleibt die Frage nach dem Pathomechanismus in weiten Teilen unbeantwortet. Neben phototoxischen Mechanismen lässt sich unter anderem aufgrund der Persistenz von Hautveränderungen trotz Absetzen der Thiazidmedikation sowie aufgrund des Auftretens von Hautveränderungen an nicht-UV-exponierten Arealen und deren Regredienz nach Absetzen der Medikation vermuten, dass hier vielschichtige Mechanismen zur Pathogenese beitragen. Diese Vielschichtigkeit erschwert eine klare Kategorisierung und limitiert somit auch einen stringenten pathomechanistischen Erklärungsansatz.

4.1.1.2 Mechanismen

Grundsätzlich unterscheidet man photoallergische und phototoxische Reaktionen (siehe 1.3.2.1). Photoallergische Reaktionen weisen typischerweise klinisch eine unscharf begrenzte Dermatitis auf, entstehen nach Sensibilisierung auf das Allergen und sind nicht dosisabhängig. Phototoxische Reaktionen hingegen imponieren klinisch mit einer scharf begrenzten Hautreaktion, treten bei jedem Individuum nach ausreichender UV-Exposition und ausreichender Akkumulation des toxischen Agens auf und sind dosisabhängig. Betrachtet man alle Patienten in der Weltbevölkerung, die unter einer diuretischen Therapie mit Thiaziden stehen, stellt sich hier die Frage, warum nur ein geringer Anteil dieser Gruppe unter einer erhöhten Photosensibilität oder photoinduzierten Dermatosen leidet. Ebenso stellt sich im Hinblick auf die im Vorfeld aufgeführten Fälle die Frage, weshalb in manchen Fällen auch nicht UV-exponierte Areale von der photoinduzierten Dermatose betroffen sein können. Die Mechanismen sind komplex und bisher nur in Anteilen erforscht. J. Ferguson unterscheidet photosensibilisierende Mechanismen in drei große Kategorien: Phototoxizität, medikamenteninduzierte Dermatosen wie Lupus

erythematodes oder photosensitiver Lichen planus und Photoallergie. Photoinduzierte Reaktionen auf systemisch verabreichte Medikamente wie beispielsweise Thiazide weisen meist den Mechanismus der Phototoxizität auf. (Ferguson, 2002)

Die Medikamenten-induzierte Phototoxizität lässt sich über die spezifische Absorptionswellenlänge der zugeführten Substanz erklären. Durch molekulare Anteile der Substanz, die in der Lage sind Photonen aus dem UV-Licht zu absorbieren, kommt es zu einer Überführung der Substanz in einen energiereichen Zustand. Nachfolgende verschiedene photochemische Effekte rufen einen Zellschaden hervor (Ferguson, 2002; Neumann & Schauder, 2013). Pathomechanistisch werden hier zwei Wege unterschieden (sauerstoffunabhängig, sauerstoffabhängig) - ausgehend von der durch Photonen aus dem Grundzustand in einen instabilen, energiereichen Zustand versetzten Substanz (Singulett-Zustand). Die Substanz kann durch verschiedene Mechanismen (Photonenemission/Fluoreszenz, interne Umwandlung) wieder in den Grundzustand umgewandelt werden – oder aus diesem energiereichen Zustand in weiteren Schritten eine phototoxische Wirkung entfalten. Im ersten Mechanismus kommt es nach Übergang in den sogenannten Triplett-Zustand zur Bildung von Singulett-Sauerstoff, der dann durch Oxygenierung Proteine und zelluläre Strukturen angreift oder es werden durch direkte Energieabgabe aus dem Triplett-Zustand auf Biomoleküle diese durch Oxidation oder molekulare Veränderungen geschädigt. Über den zweiten Mechanismus kommt es durch Photoionisierung oder Bindungsspaltung – sauerstoffunabhängig (Autooxidation) – zu einer Elektronen- oder Wasserstoffumlagerung mit konsekutiver Bildung von freien Radikalen und anschließend direkter Schädigung von Proteinen und Nukleinsäuren (siehe Abb. 43). (Moore, 1977; Moore, 1998; Svensson, Cowen, & Gaspari, 2001)

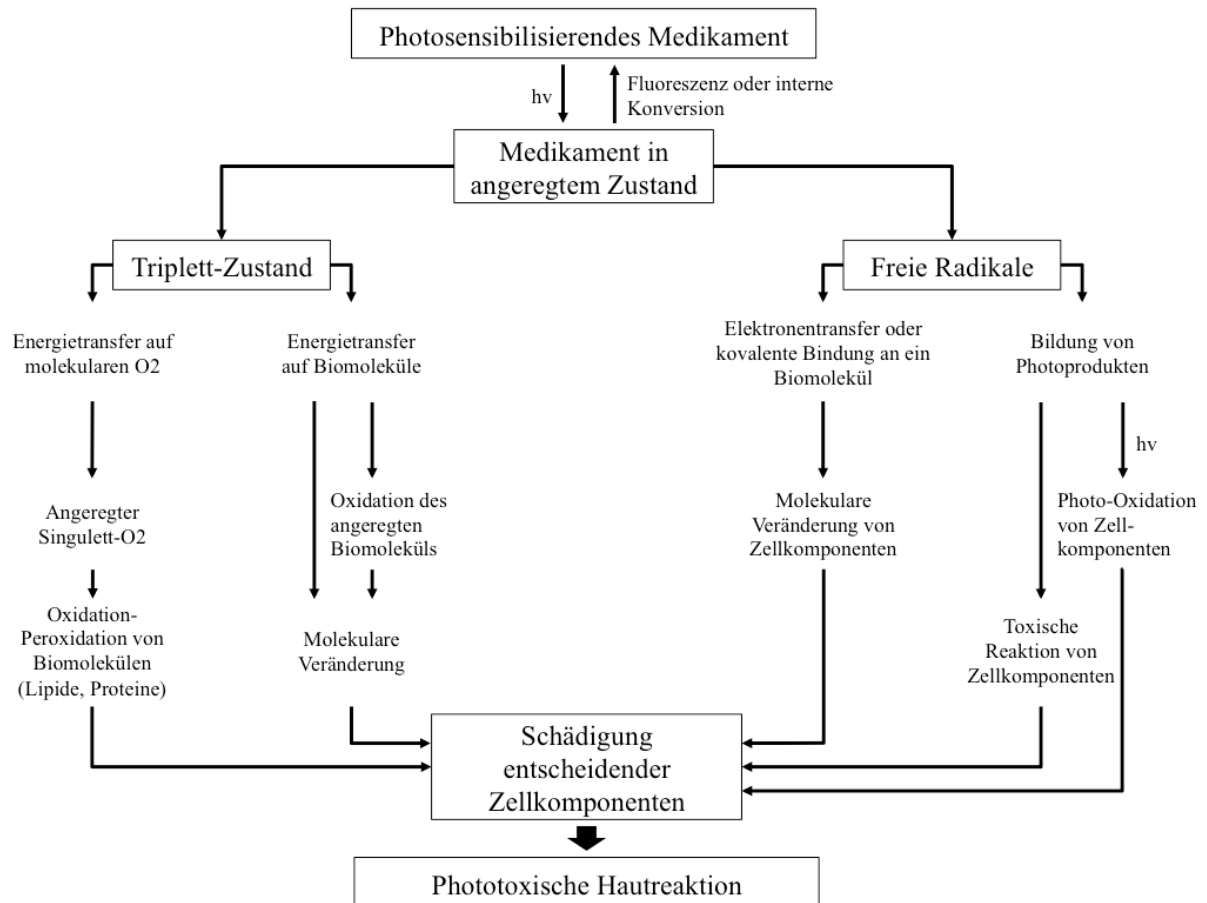


Abbildung 43: Mechanismen der Phototoxizität (nach Moore, 1998)

Für HCT und andere Thiazidabkömmlinge konnte Moore 1977 durch eine UV-Bestrahlung (310 - 420 nm Wellenlänge mit Glasfilter mit 28%iger Transmission bei 365 nm) in Anwesenheit der Substrate Dimethylfuran (Abnehmer für Singulett-Sauerstoff) sowie Acrylamid (Radikalfänger) eine Photosensibilisierung über beide beschriebenen Mechanismen nachweisen (Moore, 1977). HCT - Hauptvertreter der Medikamentengruppe der Thiazid-Diuretika - enthält Chlorsubstituenten am chemischen Grundgerüst (siehe Abb. 2) und entfaltet seine photochemische Wirkung unter anderem über den zweiten beschriebenen Mechanismus über die Aufspaltung dieser Verbindung („Photodechlorination“), also den Weg der Bindungsspaltung. Je nach Vorhandensein von Sauerstoff überwog der sauerstoffabhängige phototoxische Mechanismus (Gomez-Bernal et al., 2014; Moore, 2002). Bestimmte Substanzen weisen unterschiedliche zelluläre Zielstrukturen auf, die sie schädigen und akkumulieren in unterschiedlichen Zonen der Epidermis und Dermis, wodurch sich die große Bandbreite der klinischen Präsentationsformen - bei Thiaziden typischerweise sonnenbrandähnliche Hautreaktionen - unter anderem erklären lässt. Zusätzlich beeinflussen Dosierung,

Bioverfügbarkeit und Metabolisierung der Substanz sowie die Photosensibilisierungspotenz eines Medikaments (für HCT mittelgradig ausgeprägt) und das Aktionsspektrum der UV-Strahlung, die einwirkende UV-Dosis sowie auch die Zeit zwischen der Applikation des Sensibilisators und der UV-Exposition das Auftreten von photoinduzierten Reaktionen. In der hier durchgeführten Studie konnte die Thiazid-Dosis aufgrund der geringen Fallzahl statistisch nicht berücksichtigt werden. Auch der individuelle Hauttyp, der Bräunungsgrad der Haut, die Hautdicke, die Ausprägung der Behaarung, Temperatur und Feuchtigkeit spielen eine bestimmende Rolle. Diese Einflussgrößen können bestehende Unterschiede zwischen phototoxischen Hautreaktionen unterschiedlicher Individuen sowie intraindividuell erklären. (Ferguson, 2002; Moore, 2002; Moore & Tamat, 1980; Schauder, 2005)

Zur näheren Betrachtung der Einflussfaktoren im Rahmen der hier durchgeführten Studie siehe 4.3. Die beschriebenen zahlreichen Faktoren können eine Erklärung für die Diskrepanz zwischen klinisch manifester erhöhter Photosensibilität und alleinig in der Phototestung nachweisbar erhöhter Photosensibilität (verminderte MED) sein. So konnte bei 13 Patienten unter HCT sowie Bendroflumethiazid eine Minderung der MED nach Neueinleitung der Medikation nachgewiesen werden. Diese blieb klinisch allerdings inapparent (Diffey & Langtry, 1989). Im Rahmen der Phototherapie bei den in der vorliegenden Studie eingeschlossenen Patienten zeigte sich hingegen bei 4 Patienten (n=3 für UVB-Therapie, n=1 für PUVA-Badetherapie) mit Thiazideinnahme eine Dermatitis solaris unter UV-Therapie. Aufgrund der divergierenden Qualität der durchgeführten UV-Therapie (UVA1-, UVB 311 nm- und PUVA-Therapie) und der unterschiedlichen Anzahl der Bestrahlungssitzungen zwischen beiden Patientengruppen ist ein direkter Vergleich der Gruppen miteinander allerdings eingeschränkt, hierzu siehe auch 4.4.

Bei photoallergischen Hautreaktionen, die für systemisch verabreichte Medikamente sehr selten beschrieben sind, kommt es durch die wie im Vorfeld beschriebene in einen energiereichen Zustand versetzte Substanz zu einer Bindung an ein Protein und somit zu einer Antigenentstehung. Die photosensibilisierenden Medikamente wirken also als Hapten. Anschließend kommt es zu einer klassischen, T-Zell-vermittelten allergischen Typ IV-Reaktion (Allen, 1993; Wilm & Berneburg, 2015).

Im Folgenden werden Fallbeispiele diskutiert, in denen von einem photoallergischen Mechanismus auf HCT ausgegangen wurde:

Die von Harber et al. durchgeführten Phototestungen an zwei von einer erhöhten Photosensibilität betroffenen Patientinnen zeigten zwar im Patchtest, Photopatchtest sowie Intrakutan- und Photo-Intrakutantest mit jeweils HCT sowie Chlorothiazid keine positiven

Testreaktionen, jedoch ließ sich nach Ingestion von HCT/Chlorothiazid und nachfolgender Exposition gegenüber natürlichem Sonnenlicht sowie künstlichem UV-Licht ab einer Wellenlänge von 275 nm eine verminderte UV-Empfindlichkeit nachweisen. Diese ließ sich durch die Applikation eines Glasfilters mit Absorption von UV-Licht unter einer Wellenlänge von 310 nm nicht mehr nachweisen. Dies steht im Widerspruch mit dem Absorptionsmaximum von HCT/Chlorothiazid und somit zum Mechanismus einer phototoxischen Reaktion. Zudem zeigte sich bei beiden Patientinnen nachfolgend ein „flare-up“ an zuvor betroffenen, aber in der Testung vor UV-Strahlung geschützten Arealen, weswegen hier eine photoallergische Reaktion als zugrunde liegender Mechanismus vermutet wurde. Als möglicher Pathomechanismus wurde hier eine hämatogene Streuung von Antigenen aus dem in der Testung UV-exponierten Areal in den Kreislauf und nachfolgende Reaktion mit gewebegebundenen Antikörpern vermutet. (Harber et al., 1959a)

Im von Torinuki 1980 beschriebenen Fall einer Patientin mit sonnenbrandähnlichen, polymorpher-Lichtdermatose-ähnlichen Hautveränderungen, war ebenso eine photoallergische Genese diskutiert worden. Hier stützten sich die Überlegungen hauptsächlich auf die Tatsache, dass in der Phototestung mit Licht einer Wellenlänge von 300 - 420 nm mit einem Maximum bei 350 nm eine positive Hautreaktion aufgetreten war, und diese im Widerspruch mit dem bekannten maximalen Absorptionsspektrum von HCT stand. Auch der histologische Befund wurde mehr einer photoallergischen Reaktion zugeordnet (Torinuki, 1980), wobei dies aufgrund der beschriebenen und unspezifischen Merkmale (intra- und interzelluläres Ödem in der Epidermis, ausgeprägtes Ödem und Blasenbildung in der Papillarzone, dichtes lymphocelluläres Infiltrat und Vasodilatation in der Dermis überwiegend in der Retikularschicht) kritisch zu hinterfragen ist. Auch die im Vorfeld aufgeführte Fallbeschreibung von White lässt eine photoallergische Reaktion auf HCT vermuten, da der durchgeführte Photopatchtest positiv war (White, 1983).

Bezüglich der Pathogenese eines HCT-induzierte Lupus erythematoses werden unterschiedliche Mechanismen diskutiert. Als mögliche Mechanismen wurden durch Reed et al. (siehe vorangehende Fallberichte) direkte und indirekte Effekte der Thiazide auf die Schädigung der Keratinozyten durch Bindung von SS-A-Antikörpern an ihre Zelloberfläche beschrieben (u.a. Induktion der Antikörperbildung, Verstärkung der Zytotoxizität durch UV-induzierte Prozesse, Induktion der SS-A-Antigen-Expression). Aufgrund der beobachteten Regredienz der Hautveränderungen unter HCT-Karenz wurde die direkte Induktion der Antikörperproduktion als weniger wahrscheinlich angenommen (Reed et al., 1985). Gerade im Zusammenhang mit

Thiaziden wurde besonders der medikamenteninduzierte SCLE beschrieben. Im Gegensatz zum idiopathischen SCLE können hier auch nicht-sonnenexponierte Areale betroffen sein, was eine multifaktorielle Pathogenese vermuten lässt. Verschiedene Pathomechanismen wie die Bindung an ein Hapten mit Immunantwort, die zuvor beschriebene direkte Zytotoxizität, die Unterbrechung der zentralen Immuntoleranz mit Entstehung autoreaktiver T-Zellen sowie eine gestörte T-Zell Funktion durch Hypomethylierung werden diskutiert (Marzano, Vezzoli, & Crosti, 2009).

Die Mechanismen für weitere beschriebene klinische Erscheinungsformen einer HCT-induzierten, erhöhten Photosensibilität wie beispielsweise lichenoider Präsentationsformen sind unbekannt.

4.1.1.3 Nachweis der Phototoxizität

Die Photoxizität eines Medikaments kann durch den Vergleich der MED am Menschen vor und nach Einnahme des Medikaments bestimmt werden. Im Folgenden wird auf In-vitro und In-vivo-Testungen an anderen Modellen mit der Substanz eingegangen (siehe Kapitel 4.1.1).

4.1.1.3.1 Nachweismethoden in vitro

Zu den in-vitro-Tests mit Überprüfung der DNA-wirksamen Phototoxizität gehört beispielsweise die Inkubation einer *Candida-albicans*-Kultur mit dem zu untersuchenden Agens mit nachfolgender UV-Bestrahlung und Evaluation des Überlebens der Kultur/der Wachstumshemmung (*Candida-albicans*-Test) (Ferguson & Johnson, 1990; Han et al., 2000). Zudem kann die DNA-wirksame Phototoxizität (Messung von Cyclobutan-Pyrimidin-Dimeren) durch Inkubation von Tumorzellen unterschiedlicher Zellreihen mit der Substanz und anschließender UV-Bestrahlung bestimmt werden. Weiterhin kann die Hemmung der Phytohaemagglutinin (PHA)-induzierten DNA-Synthese über die Messung des ³H-Thymidin-Uptake in Lymphozyten nach Inkubation mit dem zu untersuchenden Agens und UV-Bestrahlung untersucht werden, wobei hier die inter- und intraindividuelle Reaktion von Lymphozyten zu fehlerhaften Ergebnissen führen kann. Eine weitere Methode stellt der Photohämolysen-Test dar, in dem durch Bestrahlung humaner Erythrozyten unter Inkubation mit dem zu testenden Medikament und der nachfolgenden Beurteilung des freigesetzten Hämoglobins die membranwirksame Phototoxizität bestimmt werden kann. (Becker, Eberlein-König, & Przybilla, 1996; Eberlein-König, 2003; Eberlein-König, Bergner, Diemer, & Przybilla, 1993; Eberlein-König, Rueff, & Przybilla, 1996; Kahn & Fleischaker, 1971)

Zuletzt kann auch eine Untersuchung der Photooxidation von Histidin (Öffnung des Imazolringes) zur Bestimmung der Phototoxizität erfolgen, indem das nach Bestrahlung verbleibende Histidin bestimmt wird und somit indirekt die phototoxische Wirkung auf zelluläre Proteine untersucht werden kann (Johnson, Walker, & Hetherington, 1986; Schauder, 2005). In einer In-vitro-Studie konnte für Thiazide sowohl die photosensibilisierende Wirkung über die Bildung freier Radikale (Autoxidation) sowie über die direkte Interaktion mit Singulett-Sauerstoff (Oxygenierung) nachgewiesen werden. Als Substrate wurden hier 2,5-Dimethylfuran (Akzeptor für Singulett-Sauerstoff) und Acrylamid (Radikalfänger) verwendet; die Bestrahlung erfolgte mit UV-Licht in einer Wellenlänge von 300 - 400 nm. Für HCT lag der Absorptionspeak bei einer Wellenlänge von 318 nm (Moore, 1977; Moore & Tamat, 1980), der sich damit mit dem von Diffey et al. nach In-vitro-Testung beschriebenen maximalen Absorptionsspektrum für HCT von 320 nm deckt. Zudem konnte hierzu passend die Minderung der MED nach Einleitung

einer Medikation mit Hydrochlorothiazid durch Phototestung für einen annähernd dem maximalen Absorptionsspektrum entsprechenden Wellenlängenbereich nachgewiesen werden (Diffey & Langtry, 1989). Das in der hier durchgeführten Studie verwendete UVA-Licht umfasste den Wellenlängenbereich von 330-450 nm, sodass sich dies gegebenenfalls auf die Signifikanz des Ergebnisses ausgewirkt haben könnte.

Han et al. untersuchten die Phototoxizität von HCT beziehungsweise dessen durch UV-Bestrahlung entstehenden Metaboliten Ethoxyhydrochlorothiazid anhand des Photohämolysetests und des *Candida-albicans*-Tests. Für die Untersuchung der Photohämolyse erfolgte eine Bestrahlung mit UVA-Licht (Wellenlänge 315 - 385 nm, Peak bei 355 - 365 nm). Eine signifikante membranschädigende Wirkung in Abhängigkeit von der Bestrahlungsdauer konnte durch die induzierte Photohämolyse nachgewiesen werden. Der *Candida-albicans*-Test erfolgte anhand Bestrahlung mit UVB, UVA sowie sichtbarem Licht unter Hinzunahme eines WG295-Filters. In dieser Untersuchung ließ sich keine DNA-schädigende Wirkung von HCT nachweisen, da es zu keinem signifikanten Absterben der Pilzhefen nach Inkubation mit HCT und UV-Bestrahlung kam. (Han et al., 2000)

Hingegen konnten Kunisada et al. für HCT eine DNA-schädigende Wirkung nachweisen. In einer In-vitro-Testung, in der isolierte DNA mit HCT inkubiert wurde und mit UVA bestrahlt wurde, konnte eine signifikante Induktion von Cyclobutan-Pyrimidin-Dimeren, speziell TT (Thymin-Thymin)-Dimeren, durch die HCT-Exposition nachgewiesen werden. Die Bildung der Dimere war sauerstoffunabhängig (die Testung erfolgte unter aeroben und anaeroben Bedingungen), sodass die DNA-schädigende Wirkung am ehesten auf den im Vorfeld (siehe 4.1.1.2) sauerstoffunabhängigen Mechanismus der Phototoxizität, in dem HCT als UVA-Zielchromophor agiert und durch die Umwandlung in einen energiereichen Zustand diese Energie an umgebende Pyrimidine abgibt, die dann zu einer Bildung von TT-Dimeren führen, zurückgeführt wurde. (Kunisada et al., 2013)

Selvaag et al. untersuchten die Phototoxizität zahlreicher photosensibilisierender Substanzen durch In-vitro-Tests. Im Zellkulturmodell (NHIK 3025 Zelllinie) konnte eine von der HCT-Konzentration abhängige und unter UVA-Bestrahlung induzierte Apoptose beobachtet werden. Elektronenmikroskopisch ließ sich ein Anschwellen zellulärer Strukturen wie des endoplasmatischen Retikulums und der Mitochondrien nachweisen (Selvaag, 1997; Selvaag, Anholt, Moan & Thune, 1996; Selvaag, Anholt, Moan, & Thune, 1997b). Zudem konnte durch die Zugabe der Antioxidantien Ascorbinsäure und Alpha-Tocopherol eine Minderung phototoxischer Effekte unter anderem von HCT in einer Zellkultur nachgewiesen werden (Selvaag, Anholt, Moan, & Thune, 1997a). Die Untersuchungen wurden wenig später mit der

HaCaT-Keratinocytenzell-Linie fortgeführt und das Zellüberleben sowie die DNA-Schäden nach Inkubation mit HCT und UVA-Bestrahlung durch einen Koloniebildungstest (clonogenic assay) und eine Einzelzellgelelektrophese evaluiert. In der Einzelzellgelelektrophese konnte eine dosisabhängige Phototoxizität für HCT nachgewiesen werden (Selvaag, Petersen, Gniadecki, Thorn, & Wulf, 2002).

4.1.1.3.2 Nachweismethoden in vivo

In-vivo-Testmethoden der Phototoxizität umfassen den Photo-Hühnerei-Test sowie Mausmodelle.

Im Photo-Hühnerei-Test wird das Dottersacksystem von Hühnerembryonen betrachtet. Nach Inkubation mit der zu untersuchenden Substanz und anschließender UV-Bestrahlung werden die Letalität der Embryonen sowie auch morphologische Veränderungen wie Ausbleichen der Membran oder Hämorrhagien evaluiert und als Parameter für die Phototoxizität genutzt (Bafteh, Siegesmund, Kuerten, & Neumann, 2015; Neumann et al., 1997).

Selvaag et al. führten Untersuchungen im Mausmodell anhand haarloser Mäuse durch. Hier wurde die Testsubstanz – unter anderem HCT – intradermal injiziert und die Maus einer UVA-Bestrahlung ausgesetzt (Wellenlänge 290 - 680 nm, Transmissionshemmung von UVB-Licht durch Mylar-Kunststoff-Filter). 24 und 48 Stunden später traten Hautreaktionen wie Ödeme und Nekrosen sowie eine Zunahme der Hautfaltendicke auf (Selvaag & Thune, 1997).

In einer In-vivo-Untersuchung zeigte sich im Xeroderma-pigmentosum-Mausmodell (defekter Nukleotid-Exzisions-Reparatur-Mechanismus) ein signifikanter Anstieg an Cyclobutan-Pyrimidin-Dimeren nach Verabreichung von HCT und nachfolgender UVA-Bestrahlung (isoliertes UV-Licht in einer Wellenlänge von 365 nm) im Vergleich zum Wildtyp. Zudem zeigte sich im Vergleich der beiden Gruppen eine längere Persistenz der induzierten CPDs bei der Xeroderma-pigmentosum-Gruppe woraus sich die Vermutung ergab dass die Nukleotid-Exzisions-Enzyme eine tragende Rolle im Schutz vor Phototoxizität spielen. (Kunisada et al., 2013)

4.1.1.4 Karzinogene Wirkung

Die im Vorfeld beschriebene direkte Schädigung der DNA ist vermutlich die Ursache für die - die weitreichende Relevanz dieses Themas verdeutlichende - potentiell karzinogene Wirkung von Thiaziden. Ein Zusammenhang zwischen dem Auftreten aktinscher Keratosen und der Einnahme von potentiell photosensibilisierenden Medikamenten ist bereits im Vorfeld beschrieben worden (Placzek, Eberlein-König, & Przybilla, 1999). In Bezug auf die Einnahme der Gruppe der Thiazide konnte nicht nur ein erhöhtes Auftreten photoinduzierter Dermatosen sondern auch ein erhöhtes Auftreten von Malignomen an der Haut nachgewiesen werden. Nardone et al. konnten durch eine gematchte Kohortenstudie (hier standen 15.166 Patienten unter Thiazideinnahme) eine signifikante Assoziation zwischen der Einnahme eines Thiazides und dem Auftreten eines malignen Melanoms (OR (Odds Ratio) 1,82), Basalzellkarzinoms (OR 2,11) und spinozellulären Karzinoms (OR 4,11) nachweisen (Nardone et al., 2017). Gestützt wurden diese Befunde durch Jensen et al.; auch hier zeigte sich eine Assoziation zwischen der Einnahme von Thiaziden - hier in Kombination mit Amilorid, einem kaliumsparenden Diuretikum - und dem Auftreten von spinozellulären Karzinomen und malignen Melanomen (Jensen et al., 2008). In einer Untersuchung zur Detektion von Risikofaktoren für das Auftreten von aktinischen Keratosen (also obligaten Präkanzerosen) wurde unter anderem die Medikation mit Thiaziden mit einem erhöhtem Risiko für aktinische Keratosen assoziiert (Traianou et al., 2012). In einer Betrachtung protektiver sowie karzinogener Einflussgrößen konnte - hiermit kohärent - die Einnahme von Thiaziden als ein Risikofaktor für das Auftreten von spinozellulären Karzinomen detektiert werden (OR 1,66) (de Vries et al., 2012). Demgegenüber steht eine Studie von Ruiten et al., in der eine Assoziation zwischen dem erhöhten Auftreten von Basalzellkarzinomen nur für Schleifendiuretika, nicht aber für Thiazide nachgewiesen werden konnte (Ruiten et al., 2010). Diesen Beobachtungen widerspricht wiederum eine große Studie von Pedersen et al., die eine Assoziation zwischen einer Medikation mit Thiaziden und dem Auftreten von Basalzellkarzinomen und spinozellulären Karzinomen nachweisen konnte. Das Risiko für das Auftreten der genannten Karzinome war dosisabhängig mit steigendem Risiko unter höherer Kumulativdosis von Thiaziden (OR 1,54 für Basalzellkarzinome und 7,38 für spinozelluläre Karzinome für eine Thiazidkumulativdosis von ≥ 200.000 mg HCT); die Sonnenexposition konnte in der statistischen Berechnung aufgrund mangelnder Information allerdings nicht berücksichtigt werden (Pedersen et al., 2018).

In einer näheren Betrachtung der Assoziation zwischen dem Auftreten von spinozellulären Lippenkarzinomen und der Einnahme von HCT in einer dänischen Fall-Kontroll-Studie (633 Fälle, gematchtes Studiendesign) konnte eine starke und insbesondere dosisabhängige

Assoziation für HCT nachgewiesen werden; für andere Diuretika konnte dieser Zusammenhang nicht gezeigt werden (Pottegard et al., 2017).

Auch wurde eine Assoziation zwischen dem Auftreten von nodulären malignen Melanomen und der Einnahme von HCT vermutet; insgesamt konnte in Bezug auf das Auftreten maligner Melanome keine Assoziation zwischen der Thiazidkumulativedosis und dem Melanomrisiko detektiert werden (Pottegard et al., 2018). Zudem wiesen Pedersen et al. erst kürzlich durch die Untersuchung dänischer Gesundheitsregister im gematchten Studiendesign eine Assoziation zwischen einem erhöhtem Risiko für das Auftreten von Merkelzellkarzinomen sowie bösartigen Adnextumoren und der Einnahme von Hydrochlorothiazid nach. Eine geringe Risikoerhöhung für das Auftreten von Merkelzellkarzinomen unter Einnahme von Furosemid konnte ebenfalls nachgewiesen werden. Das Risiko war von der kumulativen HCT-Dosis abhängig; so war dieses beispielsweise für eine Dosis von ≥ 50.000 mg HCT 2,3-fach, für eine Dosis von ≥ 100.000 mg HCT 3,3-fach für das Auftreten eines Merkelzellkarzinoms erhöht (Pedersen et al., 2019).

Die Kenntnis dieser Zusammenhänge ist insbesondere für die bessere Versorgung von Patienten und das Erkennen von Risikogruppen notwendig. Hierzu erschien am 17.10.2018 ein Rote-Hand-Brief vom Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte. Eine Aufklärung des Patienten bei Verschreibung von HCT oder HCT-haltigen Medikamenten bezüglich eines erhöhten Risikos für das Auftreten von nichtmelanozytärem Hautkrebs und entsprechender Sonnenschutzmaßnahmen wurde empfohlen. Zudem sollte bei dieser Risikogruppe ein regelmäßiges Hautkrebscreening für eine optimale medizinische Versorgung erfolgen. Insbesondere bei Patienten mit positiver Eigenanamnese für nichtmelanozytäre Hauttumore sollte die Indikation zur dieser Medikation streng gestellt werden. Verdächtige oder histologisch gesicherte Fälle sollten gemeldet werden (BfArM, 2018). Auch aus gesundheitsökonomischen Aspekten sollten diese Zusammenhänge Beachtung finden. Seit dem 01.01.2015 sind das spinozelluläre Karzinom sowie das Auftreten multipler aktinischer Keratosen innerhalb eines kurzen Zeitraumes als Berufserkrankung anerkannt worden (Baua, 2017; Diepgen, 2016). Ob die Einnahme von photosensibilisierenden Medikamenten wie Hydrochlorothiazid bei der Beurteilung der karzinogenen Einflussgrößen Beachtung finden sollte, ist zu diskutieren.

In Bezug auf nähere Untersuchungen zur Korrelation zwischen der Einnahme von HCT und dem Auftreten von Karzinomen der Haut nach erfolgter Phototherapie liegen bislang keine Daten vor (Stand 22.04.2020). Bulur et al. führten eine retrospektive Studie an 95 Patienten über 65 Jahren mit der Frage nach der Effektivität und Sicherheit einer Schmalband-UVB- sowie PUVA-Therapie durch. 8 der Patienten nahmen Diuretika, unter anderem HCT ein. Ein Abbruch der Phototherapie bei Nebenwirkungen war in keinem der Fälle notwendig; langfristige

Nebenwirkungen wie die Entstehung von Karzinomen an der Haut wurden hier nicht betrachtet (Bulur, Erdogan, Aksu, Karapinar, & Saracoglu, 2018). Die aktuelle AWMF-Leitlinie zur UV-Phototherapie und Photochemotherapie (Stand 31.08.2015, gültig bis 30.08.2020) beinhaltet zwar den Hinweis auf Kontraindikationen wie die unvermeidbare Einnahme von photosensibilisierenden Medikamenten, geht aber nicht im Detail auf eine nähere Klassifizierung ebendieser ein. Eine besonders strenge Indikationsstellung und Überwachung während der Bestrahlung werden zwar empfohlen, jedoch bleibt ein großer individueller Interpretationsspielraum für den Umgang mit diesem Patientengut bestehen. Zudem stellt sich die Frage, ob eine strenge Überwachung während einer Phototherapie bei Patienten unter HCT-Einnahme nicht an der eigentlichen Problematik, nämlich der um Jahre verzögert auftretenden Karzinogenese, vorbeigeht. Das erhöhte Risiko für das Auftreten von aktinischen Keratosen oder spinozellulären Karzinomen ist als langfristiges Risiko in der Leitlinie aufgeführt, wird aber – insbesondere im Hinblick auf die Rolle photosensibilisierender Medikamente – nicht spezifiziert. (AWMF, 2015)

4.1.2 Hauttyp und MED

Wie vorab beschrieben (siehe 1.3.1.1 und 1.3.1.2) stehen zur Erfassung der individuellen Photosensibilität die anamnestiche Zuordnung zu einem der Hauttypen nach Fitzpatrick sowie die Bestimmung der MED nach Phototestung zur Verfügung; beide Kategorisierungen zeigten in der Vergangenheit eine gute Korrelation, die sich insbesondere für den Hauttyp I nachweisen ließ (Andreassi et al., 1987; Weinstock, 1992). Allerdings können auch hier Störgrößen die Korrelation der beiden Parameter beeinflussen. So weist beispielweise ein Individuum des gleichen Hauttyps bei unterschiedlicher habitueller Sonnenexposition eine differierende MED auf, da durch die Vorpigmentierung ein größerer Schutz vor der Entstehung einer Dermatitis solaris im Testareal besteht (Sayre, Desrochers, Wilson, & Marlowe, 1981).

In dieser Studie fiel während der Anamnese auf, dass mehrere der - insbesondere älteren Patienten - nur auf mehrfache, explizite Nachfrage den Parameter Dermatitis solaris nach Sonnenexposition zuordnen konnten, der einer der Kriterien für die Zuordnung zum jeweiligen Hauttyp ist (siehe 1.3.1.1). Das Entstehen einer Hautrötung, also einer Dermatitis solaris wurde von vielen als „normaler“ Prozess vor einer Pigmentierung und nicht als „Sonnenbrand“ eingeordnet. Somit muss davon ausgegangen werden, dass die Einstufung des Hauttyps nach Fitzpatrick auch von der individuellen Selbsteinschätzung und Körperwahrnehmung des Patienten abhängt und hierdurch beeinflusst werden kann. In dieser Studie konnte der Hauttyp nach Fitzpatrick aufgrund der zu geringen Fallzahl und der überwiegenden Anzahl der Patienten mit Hauttyp II nicht berücksichtigt werden. Die Beobachtungen stimmen mit einer Untersuchung von Ravnbak überein, in der vermutet wurde, dass die meisten Patienten zur Beantwortung der Fragen zum Hauttyp nach Fitzpatrick ihre individuelle Photosensibilität in Bezug auf das Rötungs- und Bräunungsverhalten der Haut nach mehrfacher und nicht erstmaliger UV-Exposition bewerten. Hier konnte keine Assoziation zwischen dem Hauttyp nach Fitzpatrick und der MED, hingegen aber ein Zusammenhang zwischen dem Hauttyp und dem Pigmentschutzfaktor (PPF) nachgewiesen werden. Der PPF basiert auf der Reflektion der Haut und ist ein Faktor, mit dem die UV-Dosis berechnet werden kann, die für die Entstehung einer MED benötigt wird (Ravnbak, 2010). Snellmann et al. stellten in einer Untersuchung an 21 kaukasischen Patienten fest, dass die anamnestiche Differenzierung des Hauttyps zu einer geringeren Differenzierung der individuellen Photosensibilität als der Vergleich der MED führte (Snellman et al., 1995), sodass die fehlende mathematische Berücksichtigung in dieser Studie vermutlich einen nur geringen Einfluss auf die Ergebnisse der Untersuchungen hatte.

4.2 Vergleich der Messinstrumente

Zur Objektivierung eines Hauterythems stehen sowohl die Messung der Farbe Rot als auch die Messung des Blutflusses zur Verfügung (siehe 1.3.1.2.2). Ein Erythem - also eine Hautrötung - ist bestimmt durch das in dem Hautareal fließende Blutvolumen sowie insbesondere durch die Menge an vorhandenem Oxyhämoglobin (Pierard, 1998). Veränderungen in der Oxygenierung des Blutes führen nur zu einer geringfügigen Beeinflussung der Messwerte (Nilsson, Tenland, & Oberg, 1980). Aufgrund der die visuelle Farbwahrnehmung und somit die Beurteilung des Erythems beeinflussenden Faktoren wie Lichteinfall und individuell unterschiedliche Farbwahrnehmung (Fullerton, Fischer, et al., 1996; Pierard, 1998) wurde im Anschluss an die klinisch-visuelle Ablesung zur objektiven Beurteilung eine instrumentelle Messung durchgeführt.

4.2.1 Farbmessung: Dermacatch und Minolta-Chromameter CR-400

Die Farbmessung kann durch zwei unterschiedliche Verfahren erfolgen: Die Remissions-Spektrophotometrie und die Remissions-Tristimulus CIE Colorimetrie.

Das Verfahren der Remissions-Spektrophotometrie verwendet entweder Breitband-sichtbares Licht von einer Wellenlänge von 350 nm (UV-Licht) bis hin zu Infrarotlicht (800 nm) oder Licht einer selektiven Wellenlänge bezogen auf das Zielchromophor (Melanin, Haemoglobin u.a.). Das zurückfallende Licht wird dann quantifiziert. Zu diesem Verfahren gehören die scannende Remissions-Spektrophotometrie, in der eine polychromatische Bestrahlung mit einer Xenon-Flashlampe erfolgt und die Farbberechnung anhand des bekannten Standardspektrums der Hautchromophore durchgeführt wird. Hierzu gehört das Minolta- und Zeiss-Spektrophotometer. Im Verfahren der Schmalband-Remissions-Spektrophotometrie wird eine spezifische Wellenlänge remittiert und der reflektierte Lichtanteil anhand einer logarithmische Berechnung ermittelt. Die Zielchromophore sind Melanin und Hämoglobin. Geräte, die mit dieser Methode arbeiten, sind das Dermaspectrometer von Cortex Technology, das Mexameter MX 16 von C-K Electronic oder das neuere, hier verwendete Dermacatch der Firma Scientis Pharma. (Pierard, 1998)

Die Firma Scientis Pharma SA konnte in einer Studie am Menschen zeigen, dass das Dermacatch im Vergleich zum etablierten Colorimeter Mexameter eine vergleichbare Sensitivität, aber höhere Spezifität in Bezug auf Melaninwerte und für die beiden Messparameter Melanin und Erythem eine höhere Reproduzierbarkeit aufwies. Es konnte weiterhin gezeigt werden, dass auch bei höheren Erythemwerten der Melaninwert genau gemessen wurde.

Umgebungslicht und Druck auf die Hautoberfläche beeinflussen die Messergebnisse nicht (Baquie & Kasraee, 2014). In unserer Studie zeigte das Dermacatch verglichen mit den anderen beiden Messgeräten im UVA-Bereich eine geringere Sensibilität und Spezifität (siehe 3.4.1) sowie im UVB-Bereich eine geringere Sensitivität und Spezifität als das Laser-Doppler-Flowmeter (siehe 3.4.2). Im Vergleich der Auswertung im UVB 311 nm-Bereich erbrachte das Dermacatch wiederum eine ähnliche Sensitivität und Spezifität wie die anderen beiden Messgeräte (siehe 3.4.3). Gegebenenfalls ist die etwas geringere Sensitivität und Spezifität des Dermacatch auch eine Erklärung für die in dieser Studie fehlende instrumentelle Reproduzierbarkeit (siehe 3.2.2.1) der durch visuelle MED-Bewertung festgestellten erhöhten Photosensibilität im UVA-Wellenlängenbereich (siehe 3.2.1.1) bei Patienten mit Thiazid-Einnahme.

Die Remissions-Tristimulus CIE Colorimetrie beruht auf einem von der *Commission Internationale de l'Eclairage* entwickelten dreidimensionalen System zur exakten Darstellung einer Farbe. Im $L^*a^*b^*$ System steht L^* für die beschriebene Farbleuchtkraft mit Werten von 0 für Schwarz bis 100 für Weiß. a^* ist ein Wert der das Verhältnis von Grün (bis -100, Negativwerte) zu rot (bis 100, Positivwerte) auf einer Achse angibt, b^* steht für das Verhältnis zwischen Blau (bis zu -100, Negativwerte) und Gelb (bis zu 100, Positivwerte) auf einer weiteren Achse im dreidimensionalen Farbsystem an (Pierard, 1998; Rubegni et al., 1997). Auch hier wird weißes Licht aus einer Xenon-Flashlampe emittiert und das reflektierte Licht über Silikonphotozellen detektiert. Messgeräte, die diese Methode verwenden sind beispielsweise das Minolta Chromameter CR-200, CR-300, das hier verwendete CR-400, Lange Micro Color, Visi-Chroma VC-100 oder auch Labscan 6000 (Agache & Humbert, 2004; Pierard, 1998). Das Minolta Chromameter ist in den vergangenen Jahren in vielen Bereichen der Dermatologie (UV-Empfindlichkeit, Pigmentierung, Depigmentierung, Vasokonstriktion) verwendet worden und zeichnet sich durch eine exzellente Reproduzierbarkeit der Messergebnisse aus (Barel et al., 2001; Fullerton, Lahti, Wilhelm, Perrenoud, & Serup, 1996; Van den Kerckhove, Staes, Flour, Stappaerts, & Boeckx, 2001). Auch Langzeitbeobachtungen waren hiermit bereits durchgeführt worden. Ein Anstieg dieses Wertes einen Tag nach UV-Exposition und somit das Auftreten eines Erythems nach UV-Bestrahlung wurde bereits in der Vergangenheit demonstriert (Park, Suh, & Youn, 1999). Eine lineare Korrelation zwischen gemessenen Erythemwerten a^* und der visuell wahrgenommenen Zunahme der Hautrötung wurde nachgewiesen (Seitz & Whitmore, 1988). Zudem wurde bereits eine gute Korrelation zwischen der visuellen Einschätzung eines Erythems und der Messung durch ein Chromameter gezeigt (Seitz & Whitmore, 1988; Westerhof, van Hasselt, & Kammeijer, 1986). In dieser Studie konnte insgesamt eine in Bezug auf die anderen

beiden instrumentellen Messmethoden vergleichbare Sensitivität und Spezifität des Minolta Chromameters CR-400 in allen drei Wellenlängenbereichen nachgewiesen werden (UVA: AUC=0,804; Standardfehler 0,06; UVB: AUC=0,915; Standardfehler 0,03; UVB 311 nm: AUC=0,948; Standardfehler 0,02); im Vergleich zum Dermacatch zeigte sich im UVA-Bereich eine höhere Sensitivität und Spezifität (siehe 3.4.1).

4.2.2. Blutfluss: Laser-Doppler-Flowmeter

In Bezug auf die beschriebenen Messparameter Erythem und Blutfluss, die beide als Äquivalent zur Reaktivität der Haut im Sinne einer visuell sichtbaren Rötung herangezogen werden, war in der Vergangenheit bereits gezeigt worden, dass es zu einem Anstiegspike der Rötung ca. 10 - 12 Stunden nach der Bestrahlung kommt, welcher bis zu ca. 30 Stunden nach der UV-Exposition anhält. Zudem war hier nach UVB-Bestrahlung (290 - 320 nm, Peak bei 306 nm) in einigen Fällen eine höhere Sensitivität – also ein früherer Anstieg der Messwerte – für den Parameter Blutfluss (Messung mit dem Periflux PF3 Laser-Doppler-Flowmeter) im Vergleich zu den Messwerten für den Parameter Erythem (Messung mit dem X-Rite 968 Tristimulus Chromameter) aufgefallen (Procaccini, Riccio, Casula, Posteraro, & Monfrecola, 1997). Auch in der hier durchgeführten Studie zeigte sich im UVA- sowie UVB-Wellenlängenbereich eine höhere Sensitivität und Spezifität in der Erythembewertung für den Laser-Doppler-Flowmeter im Vergleich zu den anderen beiden Messgeräten bezogen auf die visuelle Detektion eines Erythems (siehe 3.4.1 und 3.4.2). Passend hierzu zeigte sich einzig im Vergleich des Verlaufes der Rötungsintensität anhand der Messung mit dem Laser-Doppler-Flowmeter nach UVB 311 nm-Bestrahlung zwischen den beiden Patientengruppen ein signifikanter Unterschied in Abhängigkeit von der Gruppenzugehörigkeit (p-Wert 0,0139). Die Laser-Doppler-Flowmetrie quantifiziert die Stärke des Blutflusses und somit des Erythems. Diese Methode wurde bereits in vielen Bereichen der Medizin eingesetzt um relative Veränderungen im Blutfluss zu detektieren. In Bezug auf UV-induzierte Erytheme konnte bereits gezeigt werden, dass die visuell erkennbare Zunahme eines Erythems auch mit steigenden Messwerten in den Laser-Doppler-Flowmetrischen Messungen einherging (Frodin, Molin, & Skogh, 1988; Nose & Tsurumi, 1993). Auch in den hier durchgeführten Messungen zeigte sich für den Laser-Doppler-Flowmeter eine hohe Sensitivität und Spezifität (UVA: AUC= 0,978; Standardfehler 0,01; UVB: AUC=0,958; Standardfehler 0,02; UVB 311 nm: AUC=0,830; Standardfehler 0,06). Zudem ließen sich für steigende Bestrahlungsdosen in allen drei Wellenlängen auch steigende Werte für den Blutfluss nachweisen (siehe 3.3.3).

4.2.3 Gesamtvergleich

Insgesamt zählen die drei beschriebenen und verwendeten Messmethoden zu etablierten Untersuchungsmethoden eines Hauterythems. Alle der drei Messtechniken zeigten im Vergleich der Patientengruppe ohne Thiazideinnahme mit der Patientengruppe mit Thiazideinnahme einen ähnlichen Verlauf der Rötungsintensität mit zunehmender Bestrahlungsdosis (siehe 3.3.1, 3.3.2 und 3.3.3). Diese Beobachtungen bestätigen Beschreibungen über die positive Korrelation zwischen visueller, colorimetrischer und anhand des Laser-Doppler-Flowmeter durchgeführten Erythembewertungen (Serup & Agner, 1990). Lathi et al. schildern - kohärent zu den Ergebnissen der hier durchgeführten Studie - insgesamt eine gute Korrelation instrumenteller Messmethoden wie unter anderem dem Laser-Doppler-Flowmeter sowie Minolta-Chromameter und der visuellen Beurteilung des Erythems (Lahti, Kopola, Harila, Myllyla, & Hannuksela, 1993). Insgesamt zeichnen sich sowohl die colorimetrische als auch die laser-doppler-flowmetrische Messmethode als ein objektives und zuverlässiges Instrument aus (Wilhelm, Kaspar, & Funkel, 2001). Im Hinblick auf die alltägliche Praxis ist der geringere Zeitaufwand sowie die bessere Handlichkeit in der Verwendung des Dermacatch und des Minolta-Chromameter im Vergleich zum Laser-Doppler-Flowmeter zu berücksichtigen.

4.3 Einflussfaktoren

Trotz objektiver Messmethoden können verschiedene Faktoren die Intensität oder Ausprägung eines Erythems beeinflussen. Hierzu gehören unter anderem die regionale Anatomie und Oberflächenbeschaffenheit der Haut, Verzehr bestimmter Nahrungsmittel wie Alkohol oder auch Nikotinkonsum, orthostatische Effekte oder die Raumtemperatur (Fullerton, Fischer, et al., 1996). In dieser Studie war die Raumtemperatur Schwankungen ausgesetzt, was gegebenenfalls die Durchblutung und somit auch die Erythemintensität beeinflusst haben könnte. Die Messungen erfolgten alle am liegenden Patienten, um orthostatische Effekte zu vermeiden. Sowohl bei der Applikation der Lichttreppen als auch bei der instrumentellen Messung (hier insbesondere bei der Laser-Doppler-Flowmetrie) kam es gegebenenfalls durch die individuelle Anatomie der Patienten zur Beeinflussung der applizierten UV-Dosis sowie Reflektion des Lasers. Für die Untersuchung wurde bei jedem Patienten eine annähernd horizontale Hautfläche ausgewählt. Im Einzelfall können allerdings minimale Abweichungen durch konkave oder konvexe Hautareale nicht gänzlich ausgeschlossen werden. Hierdurch kann es in dem betroffenen Areal zu einer höheren oder niedrigeren Bestrahlungsintensität kommen sowie der Abstand vom Laserkopf minimal geringer oder größer ausfallen. Ebenso kann aufgrund der individuellen Beschaffenheit des Hautbildes eine Beeinflussung durch minimale, geringe Rötungen oder Pigmentflecken nicht ausgeschlossen werden. Insgesamt wurde bei jedem Individuum das untersuchte Areal so ausgewählt, dass makroskopisch keine Pigmentflecken, Papeln oder andere Hautunregelmäßigkeiten vorlagen, um diese Fehlerquelle möglichst gering zu halten. Parameter wie das einfallende Licht führen nicht zu einer Beeinflussung der Erythemwerte, wohingegen ein erhöhter Druck auf die Haut während der Messung zu falsch hohen Messwerten führen kann (Fullerton, Lahti, et al., 1996). In dieser Studie wurde versucht diesem Einflussfaktor entgegenzuwirken, indem alle Messungen von derselben Person mit möglichst gleichem Druck durchgeführt wurden.

4.4 HCT und UV-Exposition unter Phototherapie und im Alltag

In der Betrachtung des Verlaufes der Phototherapien zeigte sich bei 4 Patienten (n=3 für UVB-Therapie, n=1 für PUVA-Badetherapie) mit Thiazideinnahme eine Dermatitis solaris unter UV-Therapie, in der Gruppe ohne Thiazideinnahme trat nur bei 1 Patienten (PUVA-Badetherapie) eine Dermatitis solaris auf. Die Interpretation dieses Zusammenhanges ist allerdings dadurch limitiert, dass insgesamt bei 11 Patienten mit Thiazideinnahme eine Ganzkörper-Bestrahlung (n=9 für UVB, n=2 für PUVA-Bade-Therapie) stattfand und nur bei 5 Patienten ohne Thiazideinnahme (n=2 für UVB, n=1 für PUVA-Badetherapie, n=2 für UVA1-Therapie; überwiegender Anteil: PUVA-Creme-Therapie) und die Bestrahlungsqualitäten demnach für einen direkten Vergleich zu stark variieren. Das Risiko für das Auftreten einer Dermatitis solaris ist entsprechend innerhalb der beiden Gruppen nicht vergleichbar. Auch die Anzahl der Bestrahlungssitzungen variierte stark zwischen den einzelnen Patienten, sodass das Risiko für die Entstehung einer Dermatitis solaris nicht vergleichbar ist, da unterschiedliche Bestrahlungsdosen erreicht wurden und der Verlauf nicht bis zum Abschluss der Phototherapie dokumentiert werden konnte.

Ein Verzicht oder eine Umstellung der antihypertensiven Therapie ist – aufgrund komplexer internistischer Situationen mit teilweise vitaler Indikation – nicht immer möglich. Somit ist oftmals nur die Anpassung entsprechender Verhaltensmaßnahmen wie das Meiden einer direkten Sonnenexposition, insbesondere während der Mittagszeit, das Verwenden von topischen Lichtschutzmitteln (einschließlich eines hohen UVA-Filteranteiles) (Mancuso, Maruthi, Wang, & Lim, 2017) und das Tragen einer entsprechende Bekleidung zum direkten Schutz der Haut vor übermäßiger UV-Strahlung möglich. Eine prophylaktische orale Einnahme von Antioxidantien ebenso wie die Zugabe antioxidativer Substanzen zu topischen Lichtschutzmitteln zum Schutz vor oxidativer DNA-/Zellschädigung wird kontrovers diskutiert (Souza & Campos, 2017; Souza et al., 2017; Stoddard, Lyons, & Moy, 2018; St-Pierre et al., 2019; Zastrow, Meinke, Albrecht, Patzelt, & Lademann, 2017). Insbesondere eine zusätzliche UV-Exposition durch eine Phototherapie sollte vor diesem Hintergrund mit nur strenger Indikation zugeführt werden; vorrangig um die langfristigen Schäden, die aus der Photokarzinogenität dieser Medikation resultieren, zu vermeiden. Eine umfangreiche Testung der Photosensibilität wie in der hier durchgeführten Studie ist vor Beginn einer Phototherapie im klinischen Alltag nur schwer realisierbar. Zudem stellt sich die Frage, ob das Risiko für die Entstehung maligner, UV-induzierter Hauttumore bei unauffälligen Ergebnissen in der klinischen Testung kohärent weniger wahrscheinlich ist als bei auffälligen Befunden. Auch die AWMF-Leitlinie zur

Phototherapie lässt wie zuvor beschrieben im Umgang mit dem beschriebenen Patientenkollektiv einen großen Entscheidungsspielraum. Sollte eine Phototherapie unabdingbar sein, könnte diskutiert werden, dieses Patientenkollektiv nach Abschluss der Behandlung in langfristige, reguläre und engmaschige Nachsorgeuntersuchungen mit Inspektion des gesamten Integuments zur Früherkennung einer möglichen Karzinomentstehung zu integrieren.

5. Zusammenfassung

Ziel der Arbeit war es, die Assoziation zwischen der Einnahme von Thiaziden und dem Auftreten einer erhöhten Photosensibilität im UVA-, UVB- und UVB 311 nm-Wellenlängenbereich zu untersuchen, da das Risiko einer erhöhten Photosensibilität durch Thiaziddiuretika bisher mehrfach beschrieben worden war und sich im Hinblick auf eine gegebenenfalls zur Behandlung notwendigen Phototherapie die Frage nach entsprechenden Konsequenzen stellte. Die vorliegende Arbeit basiert auf einer klinischen Studie an 30 Patienten im Zeitraum von Juli 2015 bis Februar 2016.

15 Patienten standen unter Medikation mit Thiaziden, 15 Patienten nahmen keine Thiazide ein und gehörten somit der Kontrollgruppe an. Die individuelle Photosensibilität wurde durch Applikation von Lichttreppen im UVA-, UVB- sowie UVB 311 nm-Bereich und anschließende (24±2 h später) visuelle Ablesung der minimalen Erythemdosis (MED) sowie objektiven instrumentellen Messung des Erythems (Dermacatch, Minolta Chromameter CR-400, Laser-Doppler-Flowmeter) bestimmt.

Weiterhin wurden in dieser Arbeit die colorimetrischen (Dermacatch, Minolta Chromameter CR-400) und auf Laser-Doppler-Flowmetrie beruhenden Messmethoden zur Evaluation der MED und der Rötungsintensität nach Applikation der Lichttreppen dem Goldstandard im klinischen Alltag, der visuellen Evaluation der MED, gegenübergestellt.

Insgesamt ließ sich für den UVA-Wellenlängenbereich anhand der visuellen Bewertung eine Minderung der MED und somit eine erhöhte Photosensibilität in der Gruppe mit Thiazideinnahme nachweisen; mittels der instrumentellen Messung zeigten beide Gruppen eine ähnliche Photosensibilität. Der Vergleich der Photosensibilität im UVB- sowie UVB 311 nm-Bereich zeigte sowohl in der visuellen als auch in der instrumentellen Bewertung vergleichbare Ergebnisse zwischen beiden Gruppen. Im UVB 311 nm-Wellenlängenbereich ließ sich in Abhängigkeit der Gruppenzugehörigkeit ein Unterschied im Abstand der beiden Erythemkurven in der mit dem Laser-Doppler-Flowmeter durchgeführten Messung nachweisen, wobei die Gruppe ohne Thiazideinnahme insgesamt eine stärkere Rötungsintensität zeigte. Für das Laser-Doppler-Flowmeter ließ sich im UVA-Bereich eine höhere Sensitivität und Spezifität im Vergleich zu den anderen instrumentellen Messmethoden bezogen auf den Goldstandard der visuellen Erythembewertung (MED) nachweisen als für das Chromameter, welches wiederum eine höhere Sensitivität und Spezifität aufwies als das Dermacatch. Im UVB-Bereich konnte für das Laser-Doppler-Flowmeter eine höhere Sensitivität und Spezifität als für das Dermacatch

nachgewiesen werden. Im UVB 311 nm-Wellenlängenbereich wiesen alle drei Messgeräte eine ähnliche Sensitivität und Spezifität auf. Zusammenfassend konnte in der vorliegenden Studie im UVA-Bereich, aber nicht im UVB-Bereich, durch visuelle Bewertung des Erythems eine Minderung der MED bei Patienten unter Thiazideinnahme im Vergleich zur Kontrollgruppe gezeigt werden.

Vor dem Hintergrund der Ergebnisse dieser Studie ist insbesondere vor Einleitung einer UVA-Therapie eine Phototestung im UVA-Wellenlängenbereich zur Erfassung der individuellen Photosensibilität bei Einnahme von Thiazid-Diuretika zu empfehlen. Aufgrund der beschriebenen Fallberichte sowie der bereits sowohl in vitro als auch in vivo nachgewiesenen Phototoxizität der Thiazide ist trotz fehlendem Nachweis in der vorliegenden Studie eine potentielle Erhöhung der Photosensibilität auch in kürzerwelligen Bereichen wie UVB- oder auch UVB 311 nm nicht auszuschließen. Für den wichtigen UVA-Wellenlängenbereich stellte sich als objektive Messmethode die Laser-Doppler-Flowmetrie gegenüber den anderen instrumentellen Messmethoden als überlegen dar.

Nachteil der instrumentellen Bewertung des Erythems stellt im klinischen Alltag allerdings der Zeitaufwand dar. Die visuelle Bestimmung der MED dauert wenige Sekunden, wobei eine instrumentelle Bewertung des Erythems - insbesondere bei der Laser-Doppler-Flowmetrie - einige Minuten in Anspruch nimmt. Im klinischen Alltag ist somit weiterhin die visuelle Bewertung der MED empfehlenswert. Die instrumentelle Erythembewertung sollte Studien oder ausgewählten klinischen Fällen vorbehalten werden. Die Indikation einer Phototherapie bei Patienten unter Thiazideinnahme sollte insbesondere vor den aktuellen Erkenntnissen bezüglich einer erhöhten Photokarzinogenese unter strenger Abwägung des Nutzen-Risikos gestellt werden. Eine ausführliche Aufklärung über die potentiellen Risiken einer Thiazideinnahme bei UV-Exposition, Hinweise auf effektiven Schutz vor UV-Strahlung sowie die Durchführung einer regelmäßigen Hautkrebsvorsorgeuntersuchung ist ebenso für Patienten, die eine Phototherapie erfahren, als auch für alle anderen Patienten unter dieser Medikation als Präventionsmaßnahme und für die Gewährleistung einer optimalen und individuellen Patientenversorgung unabdingbar.

6. Literaturverzeichnis

- Addo, H. A., Ferguson, J., & Frain-Bell, W. (1987). Thiazide-induced photosensitivity: a study of 33 subjects. *Br J Dermatol*, 116(6), 749-760.
- Agache, P., & Humbert, P. (2004). *Measuring the Skin*. Heidelberg: Springer, 33-39.
- Allen, J. E. (1993). Drug-induced photosensitivity. *Clin Pharm*, 12(8), 580-587.
- Andreassi, L., Simoni, S., Fiorini, P., & Fimiani, M. (1987). Phenotypic characters related to skin type and minimal erythemal dose. *Photodermatol*, 4(1), 43-46.
- Appel, L. J. (2002). The verdict from ALLHAT--thiazide diuretics are the preferred initial therapy for hypertension. *JAMA*, 288(23), 3039-3042.
- Aragane, Y., Kulms, D., Metze, D., Wilkes, G., Poppelmann, B., Luger, T. A., & Schwarz, T. (1998). Ultraviolet light induces apoptosis via direct activation of CD95 (Fas/APO-1) independently of its ligand CD95L. *J Cell Biol*, 140(1), 171-182.
- AWMF Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG). (31.08.2015). S1-Leitlinie zur UV-Phototherapie und Photochemotherapie [Internetseite]. Retrieved 28.05.2019, from https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/013-029l_S1_UV-Phototherapie__Photochemotherapie_2015-08.pdf
- Bafteh, P. R., Siegesmund, M., Kuerten, V., & Neumann, N. J. (2015). Phototoxicity of narrowband ultraviolet (UV) B (311 nm) compared with broadband UVB in the photo hen's egg test. *Br J Dermatol*, 172(2), 462-466.
- Baquie, M., & Kasraee, B. (2014). Discrimination between cutaneous pigmentation and erythema: comparison of the skin colorimeters Dermacatch and Mexameter. *Skin Res Technol*, 20(2), 218-227.
- Barel, A. O., Clarys, P., Alewaeters, K., Duez, C., Hubinon, J. L., & Mommaerts, M. (2001). The Visi-Chroma VC-100: a new imaging colorimeter for dermatocosmetic research. *Skin Res Technol*, 7(1), 24-31.
- Becker, L., Eberlein-König, B., & Przybilla, B. (1996). Phototoxicity of non-steroidal anti-inflammatory drugs: in vitro studies with visible light. *Acta Derm Venereol*, 76(5), 337-340.
- Beral, V., Evans, S., Shaw, H., & Milton, G. (1983). Cutaneous factors related to the risk of malignant melanoma. *Br J Dermatol*, 109(2), 165-172.
- Bickers, D. R., & Athar, M. (2006). Oxidative stress in the pathogenesis of skin disease. *J Invest Dermatol*, 126(12), 2565-2575.

- Bisgaard, H. (1987). Laser Doppler flowmeter. *Int J Dermatol*, 26(8), 511-512.
- Boyce, R. P., & Howard-Flanders, P. (1964). Release of ultraviolet light-induced thymine dimers from DNA in *E. coli* K-12. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 51, 293-300.
- Brash, D. E., Rudolph, J. A., Simon, J. A., Lin, A., McKenna, G. J., Baden, H. P., Halperin, A.J., Ponten, J. (1991). A role for sunlight in skin cancer: UV-induced p53 mutations in squamous cell carcinoma. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 88(22), 10124-10128.
- Brown, C. W., Jr., & Deng, J. S. (1995). Thiazide diuretics induce cutaneous lupus-like adverse reaction. *J Toxicol Clin Toxicol*, 33(6), 729-733.
- Bulur, I., Erdogan, H. K., Aksu, A. E., Karapinar, T., & Saracoglu, Z. N. (2018). The efficacy and safety of phototherapy in geriatric patients: a retrospective study. *An Bras Dermatol*, 93(1), 33-38.
- Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin (Baua). (01.08.2017). Liste der Berufskrankheiten. Anlage 1 zur Berufskrankheiten-Verordnung (BKV) in der Fassung der vierten Verordnung zur Änderung der Berufskrankheiten-Verordnung vom 10. Juli 2017 [Internetseite]. Retrieved 28.05.2019, from https://www.baua.de/DE/Angebote/Publicationen/Praxis-kompakt/F3.pdf?__blob=publicationFile&v=9
- Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM). (17.10.2018). Rote-Hand-Brief zu Hydrochlorothiazid (HCT): Risiko von nichtmelanozytärem Hautkrebs [Basalzellkarzinom (Basaliom); Plattenepithelkarzinom der Haut (Spinaliom)] [Internetseite]. Retrieved 28.05.2019, from https://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RHB/2018/rhb-hydrochlorothiazid.pdf?__blob=publicationFile&v=6
- Chan, I. H., & Murrell, D. F. (2016). Itch Management: Physical Approaches (UV Phototherapy, Acupuncture). *Curr Probl Dermatol*, 50, 54-63.
- Cleaver, J. E. (1968). Defective repair replication of DNA in xeroderma pigmentosum. *Nature*, 218(5142), 652-656.
- Colorix. (2012). Gebrauchsanleitung Dermacatch. Neuchâtel, Suisse.
- D'Orazio, J., Jarrett, S., Amaro-Ortiz, A., & Scott, T. (2013). UV radiation and the skin. *Int J Mol Sci*, 14(6), 12222-12248.
- Darken, M., & McBurney, E. I. (1988). Subacute cutaneous lupus erythematosus-like drug eruption due to combination diuretic hydrochlorothiazide and triamterene. *J Am Acad Dermatol*, 18(1 Pt 1), 38-42.
- de Gruijl, F. R. (2017). UV Adaptation; pigmentation and protection against overexposure. *Exp Dermatol*, 26(7), 557-562.

- De Haes, P., Garmyn, M., Verstuyf, A., De Clercq, P., Vandewalle, M., Degreef, H., Vantieghem, K., Bouillon, R., Segaert, S. (2005). 1,25-Dihydroxyvitamin D3 and analogues protect primary human keratinocytes against UVB-induced DNA damage. *J Photochem Photobiol B*, 78(2), 141-148.
- de Vries, E., Trakatelli, M., Kalabalikis, D., Ferrandiz, L., Ruiz-de-Casas, A., Moreno-Ramirez, D., Sotiriadis, D., Ioannides, D., Aquilina, S., Apap, C., Micallef, R., Scerri, L., Ulrich, M., Pitkänen, S., Saksela, O., Altsitsiadis, E., Hinrichs, B., Magnoni, C., Fiorentini, C., Majewski, S., Ranki, A., Stockfleth, E., Proby, C.; EPIDERM Group (2012). Known and potential new risk factors for skin cancer in European populations: a multicentre case-control study. *Br J Dermatol*, 167 Suppl 2, 1-13.
- Diepgen, T. L. (2016). Neue Entwicklungen in der Berufsdermatologie. *J Dtsch Dermatol Ges*, 14(9), 875-890.
- Diffey, B. L., & Langtry, J. (1989). Phototoxic potential of thiazide diuretics in normal subjects. *Arch Dermatol*, 125(10), 1355-1358.
- Duncan, B. K., & Miller, J. H. (1980). Mutagenic deamination of cytosine residues in DNA. *Nature*, 287(5782), 560-561.
- Eberlein-König, B. (2003). Parameter der UVB-Strahlungsempfindlichkeit des Menschen: In-vitro und In-vivo-Modelle zur Prüfung photosensibilisierender und photoprotektiver Substanzen. Aachen: Shaker Verlag.
- Eberlein-König, B., Bergner, T., Diemer, S., & Przybilla, B. (1993). Evaluation of phototoxic properties of some food additives: sulfites exhibit prominent phototoxicity. *Acta Derm Venereol*, 73(5), 362-364.
- Eberlein-König, B., Rueff, F., & Przybilla, B. (1996). Interaction of ultraviolet-B-rich and ultraviolet-A-rich radiation in ketoprofen-induced photohemolysis. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*, 12(3), 109-113.
- Ellison, D. H., & Loffing, J. (2009). Thiazide effects and adverse effects: insights from molecular genetics. *Hypertension*, 54(2), 196-202.
- Enta, T. (1994). Dermacase. Photodermatitis reaction to chlorothiazide. *Can Fam Physician*, 40, 1269, 1276.
- Fell, G. L., Robinson, K. C., Mao, J., Woolf, C. J., & Fisher, D. E. (2014). Skin beta-endorphin mediates addiction to UV light. *Cell*, 157(7), 1527-1534.
- Ferguson, J. (2002). Photosensitivity due to drugs. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*, 18(5), 262-269.
- Ferguson, J., & Dawe, R. (1997). Phototoxicity in quinolones: comparison of ciprofloxacin and grepafloxacin. *J Antimicrob Chemother*, 40 Suppl A, 93-98.

- Ferguson, J., & Johnson, B. E. (1990). Ciprofloxacin-induced photosensitivity: in vitro and in vivo studies. *Br J Dermatol*, 123(1), 9-20.
- Fitzpatrick, T. B. (1988). The validity and practicality of sun-reactive skin types I through VI. *Arch Dermatol*, 124(6), 869-871.
- Frodin, T., Molin, L., & Skogh, M. (1988). Effects of single doses of UVA, UVB, and UVC on skin blood flow, water content, and barrier function measured by laser-Doppler flowmetry, optothermal infrared spectrometry, and evaporimetry. *Photodermatol*, 5(4), 187-195.
- Fullerton, A., Fischer, T., Lahti, A., Wilhelm, K. P., Takiwaki, H., & Serup, J. (1996). Guidelines for measurement of skin colour and erythema. A report from the Standardization Group of the European Society of Contact Dermatitis. *Contact Dermatitis*, 35(1), 1-10.
- Fullerton, A., Lahti, A., Wilhelm, K. P., Perrenoud, D., & Serup, J. (1996). Interlaboratory comparison and validity study of the Minolta ChromaMeters CR-200 and CR-300. *Skin Res Technol*, 2(3), 126-135.
- Garland, C., Shekelle, R. B., Barrett-Connor, E., Criqui, M. H., Rossof, A. H., & Paul, O. (1985). Dietary vitamin D and calcium and risk of colorectal cancer: a 19-year prospective study in men. *Lancet*, 1(8424), 307-309.
- Gimenez-Garcia, R. (2016). Hyperpigmentation induced by combination therapy with telmisartan-hydrochlorothiazide. *J Clin Hypertens (Greenwich)*, 18(4), 361-362.
- Goethe, J. W. (2016). *Gedichte* (Vol. 6782) (S. 202). Stuttgart: Reclams Universal-Bibliothek.
- Goetze, S., Hiernickel, C., & Elsner, P. (2017). Phototoxicity of doxycycline: A systematic review on clinical manifestations, frequency, cofactors, and prevention. *Skin Pharmacol Physiol*, 30(2), 76-80.
- Gomez-Bernal, S., Alvarez-Perez, A., Rodriguez-Pazos, L., Gutierrez-Gonzalez, E., Rodriguez-Granados, M. T., & Toribio, J. (2014). Photosensitivity due to thiazides. *Actas Dermosifiliogr*, 105(4), 359-366.
- Gonzalez Maglio, D. H., Paz, M. L., & Leoni, J. (2016). Sunlight effects on immune system: Is there something else in addition to UV-induced immunosuppression? *Biomed Res Int*, 2016, 1934518.
- Gordon-Thomson, C., Gupta, R., Tongkao-on, W., Ryan, A., Halliday, G. M., & Mason, R. S. (2012). 1alpha,25 dihydroxyvitamin D3 enhances cellular defences against UV-induced oxidative and other forms of DNA damage in skin. *Photochem Photobiol Sci*, 11(12), 1837-1847.

- Gupta, R., Dixon, K. M., Deo, S. S., Holliday, C. J., Slater, M., Halliday, G. M., Reeve, V. E., Mason, R. S. (2007). Photoprotection by 1,25 dihydroxyvitamin D3 is associated with an increase in p53 and a decrease in nitric oxide products. *J Invest Dermatol*, *127*(3), 707-715.
- Han, K. D., Bark, K. M., Heo, E. P., Lee, J. K., Kang, J. S., & Kim, T. H. (2000). Increased phototoxicity of hydrochlorothiazide by photodegradation. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*, *16*(3), 121-124.
- Harber, L. C., Lashinsky, A. M., & Baer, R. L. (1959a). Photosensitivity due to chlorothiazide and hydrochlorothiazide. *N Engl J Med*, *261*, 1378-1381.
- Harber, L. C., Lashinsky, A. M., & Baer, R. L. (1959b). Skin manifestations of photosensitivity due to chlorothiazide and hydrochlorothiazide. *J Invest Dermatol*, *33*, 83-84.
- Hölzle, E., & Lehmann, P. (2018). Lichttherapie. In G. Plewig, T. Ruzicka, R. Kaufmann, M. Hertl (Eds.), *Braun-Falco's Dermatologie, Venerologie und Allergologie* (7.Auflage, S. 2093-2104). Berlin: Springer Berlin.
- Holick, M. F. (2016). Biological effects of sunlight, ultraviolet radiation, visible light, infrared radiation and Vitamin D for health. *Anticancer Res*, *36*(3), 1345-1356.
- Hosseini-nezhad, A., & Holick, M. F. (2013). Vitamin D for health: a global perspective. *Mayo Clin Proc*, *88*(7), 720-755.
- Huang, J. C., Svoboda, D. L., Reardon, J. T., & Sancar, A. (1992). Human nucleotide excision nuclease removes thymine dimers from DNA by incising the 22nd phosphodiester bond 5' and the 6th phosphodiester bond 3' to the photodimer. *Proc Natl Acad Sci U S A*, *89*(8), 3664-3668.
- Hyponen, E., Laara, E., Reunanen, A., Jarvelin, M. R., & Virtanen, S. M. (2001). Intake of vitamin D and risk of type 1 diabetes: a birth-cohort study. *Lancet*, *358*(9292), 1500-1503.
- Jarrett, P., & Scragg, R. (2017). A short history of phototherapy, vitamin D and skin disease. *Photochem Photobiol Sci*, *16*(3), 283-290.
- Jaworski, K., Walecka, I., Rudnicka, L., Gnatowski, M., & Kosior, D. A. (2014). Cutaneous adverse reactions of amiodarone. *Med Sci Monit*, *20*, 2369-2372.
- Jensen, A. O., Thomsen, H. F., Engebjerg, M. C., Olesen, A. B., Sorensen, H. T., & Karagas, M. R. (2008). Use of photosensitising diuretics and risk of skin cancer: a population-based case-control study. *Br J Cancer*, *99*(9), 1522-1528.
- Johnson, B. E., Walker, E. M., & Hetherington, A. M. (1986). In vitro models for cutaneous phototoxicity. In M. R. & P. G. (Eds.), *Skin Models* (S. 264-281). Berlin, Heidelberg: Springer.

- Johnston, G. A. (2002). Thiazide-induced lichenoid photosensitivity. *Clin Exp Dermatol*, 27(8), 670-672.
- Jussila, A., Huotari-Orava, R., Ylianttila, L., Partonen, T., & Snellman, E. (2016). Narrow-band ultraviolet B radiation induces the expression of beta-endorphin in human skin in vivo. *J Photochem Photobiol B*, 155, 104-108.
- Kahn, G., & Fleischaker, B. (1971). Evaluation of phototoxicity of salicylanilides and similar compounds by photohemolysis. *J Invest Dermatol*, 56(2), 91-97.
- Kimura, M., Kawada, A., Kobayashi, T., Hiruma, M., & Ishibashi, A. (1996). Photosensitivity induced by fleroxacin. *Clin Exp Dermatol*, 21(1), 46-47.
- Knight, J. A., Lesosky, M., Barnett, H., Raboud, J. M., & Vieth, R. (2007). Vitamin D and reduced risk of breast cancer: a population-based case-control study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 16(3), 422-429.
- Konica Minolta. (o.J.). Chroma Meter CR-400/410 Benutzerhandbuch [Internetseite]. Retrieved 28.05.2019, from https://www.konicaminolta.com/instruments/download/instruction_manual/color/pdf/cr-400-410_instruction_deu.pdf
- Krol, E. S., Kramer-Stickland, K. A., & Liebler, D. C. (2000). Photoprotective actions of topically applied vitamin E. *Drug Metab Rev*, 32(3-4), 413-420.
- Kunisada, M., Masaki, T., Ono, R., Morinaga, H., Nakano, E., Yogiarti, F., Okunishi, K., Sugiyama, H., Nishigori, C. (2013). Hydrochlorothiazide enhances UVA-induced DNA damage. *Photochem Photobiol*, 89(3), 649-654.
- Lahti, A., Kopola, H., Harila, A., Myllyla, R., & Hannuksela, M. (1993). Assessment of skin erythema by eye, laser Doppler flowmeter, spectroradiometer, two-channel erythema meter and Minolta chroma meter. *Arch Dermatol Res*, 285(5), 278-282.
- Leverkus, M., Yaar, M., & Gilchrest, B. A. (1997). Fas/Fas ligand interaction contributes to UV-induced apoptosis in human keratinocytes. *Exp Cell Res*, 232(2), 255-262.
- Lo, H. L., Nakajima, S., Ma, L., Walter, B., Yasui, A., Ethell, D. W., & Owen, L. B. (2005). Differential biologic effects of CPD and 6-4PP UV-induced DNA damage on the induction of apoptosis and cell-cycle arrest. *BMC Cancer*, 5, 135.
- Lüllmann, H., Mohr, K., & Hein, L. (2006). Thiazide und Analoga. In H. Lüllmann, K. Mohr, L. Hein (Eds.), *Pharmakologie und Toxikologie* (16. Auflage, S. 207). Stuttgart: Georg Thieme Verlag.
- Mahler, V. (2017). Umweltassoziierte dermatologische Erkrankungen. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*, 60(6), 605-617.

- Mancuso, J. B., Maruthi, R., Wang, S. Q., & Lim, H. W. (2017). Sunscreens: An Update. *Am J Clin Dermatol*, 18(5), 643-650.
- Marzano, A. V., Vezzoli, P., & Crosti, C. (2009). Drug-induced lupus: an update on its dermatologic aspects. *Lupus*, 18(11), 935-940.
- Masuoka, E., Bito, T., Shimizu, H., & Nishigori, C. (2011). Dysfunction of melanocytes in photoleukomelanoderma following photosensitivity caused by hydrochlorothiazide. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*, 27(6), 328-330.
- Mathieu, C., Waer, M., Casteels, K., Laureys, J., & Bouillon, R. (1995). Prevention of type I diabetes in NOD mice by nonhypercalcemic doses of a new structural analog of 1,25-dihydroxyvitamin D₃, KH1060. *Endocrinology*, 136(3), 866-872.
- Matos, T. R., & Sheth, V. (2016). The symbiosis of phototherapy and photoimmunology. *Clin Dermatol*, 34(5), 538-547.
- Maul, J. T., Kretschmer, L., Anzengruber, F., Pink, A., Murer, C., French, L. E., Hofbauer, G. F., Navarini, A. A. (2017). Impact of UVA on pruritus during UVA/B phototherapy of inflammatory skin diseases: a randomized double-blind study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 31(7), 1208-1213.
- Medilux. (2009). Gebrauchsanweisung Diagnosesystem Phototest 300: Medilux Medizintechnik GmbH.
- Metz, M., Grundmann, S., & Stander, S. (2011). Pruritus: an overview of current concepts. *Vet Dermatol*, 22(2), 121-131.
- Mohania, D., Chandel, S., Kumar, P., Verma, V., Digvijay, K., Tripathi, D., Choudhury, K., Mitten, S. K., Shah, D. (2017). Ultraviolet radiations: skin defense-damage mechanism. *Adv Exp Med Biol*, 996, 71-87.
- Mohr, S. B., Garland, C. F., Gorham, E. D., & Garland, F. C. (2008). The association between ultraviolet B irradiance, vitamin D status and incidence rates of type 1 diabetes in 51 regions worldwide. *Diabetologia*, 51(8), 1391-1398.
- Moore, D. E. (1977). Photosensitization by drugs. *J Pharm Sci*, 66(9), 1282-1284.
- Moore, D. E. (1998). Mechanisms of photosensitization by phototoxic drugs. *Mutat Res*, 422(1), 165-173.
- Moore, D. E. (2002). Drug-induced cutaneous photosensitivity: incidence, mechanism, prevention and management. *Drug Saf*, 25(5), 345-372.
- Moore, D. E., & Tamat, S. R. (1980). Photosensitization by drugs: photolysis of some chlorine-containing drugs. *J Pharm Pharmacol*, 32(3), 172-177.

- Motley, R. J. (1990). Pseudoporphyria due to dyazide in a patient with vitiligo. *BMJ*, *300*(6737), 1468.
- Moura Valejo Coelho, M., Matos, T. R., & Apetato, M. (2016). The dark side of the light: mechanisms of photocarcinogenesis. *Clin Dermatol*, *34*(5), 563-570.
- Munger, K. L., Levin, L. I., Hollis, B. W., Howard, N. S., & Ascherio, A. (2006). Serum 25-hydroxyvitamin D levels and risk of multiple sclerosis. *JAMA*, *296*(23), 2832-2838.
- Nardone, B., Majewski, S., Kim, A. S., Kiguradze, T., Martinez-Escala, E. M., Friedland, R., Amin, A., Laumann, A. E., Edwards, B. J., Rademaker, A. W., Martini, M. C., West, D. P. (2017). Melanoma and non-melanoma skin cancer associated with angiotensin-converting-enzyme inhibitors, angiotensin-receptor blockers and thiazides: A matched cohort study. *Drug Saf*, *40*(3), 249-255.
- Neumann, N. J., Hölzle, E., Lehmann, P., Rosenbruch, M., Klaucic, A., & Plewig, G. (1997). Photo hen's egg test: a model for phototoxicity. *Br J Dermatol*, *136*(3), 326-330.
- Neumann, N. J., & Schauder, S. (2013). Phototoxische und photoallergische Reaktionen. *Hautarzt*, *64*(5), 354-362.
- Nilsson, G. E., Tenland, T., & Oberg, P. A. (1980). Evaluation of a laser Doppler flowmeter for measurement of tissue blood flow. *IEEE Trans Biomed Eng*, *27*(10), 597-604.
- Norins, A. L. (1959). Chlorothiazide drug eruption involving photosensitization. *AMA Arch Derm*, *79*(5), 592.
- Nose, T., & Tsurumi, K. (1993). Pharmacological studies on cutaneous inflammation induced by ultraviolet irradiation (1): quantification of erythema by reflectance colorimetry and correlation with cutaneous blood flow. *Jpn J Pharmacol*, *62*(3), 245-256.
- Olson, R. L., & Everett, M. A. (1975). Epidermal apoptosis: cell deletion by phagocytosis. *J Cutan Pathol*, *2*(2), 53-57.
- Park, S. B., Suh, D. H., & Youn, J. I. (1999). A long-term time course of colorimetric evaluation of ultraviolet light-induced skin reactions. *Clin Exp Dermatol*, *24*(4), 315-320.
- Parodi, A., Romagnoli, M., Rebora A. (1989). Subacute cutaneous lupus erythematosus-like eruption caused by hydrochlorothiazide. *Photodermatol*, *6*(2), 100-102.
- Pathak, M. A. (2004). In memory of Thomas Bernhard Fitzpatrick. *J Invest Dermatol*, *122*(2), xx-xxi.

- Pedersen, S. A., Gaist, D., Schmidt, S. A. J., Holmich, L. R., Friis, S., & Pottegard, A. (2018). Hydrochlorothiazide use and risk of nonmelanoma skin cancer: A nationwide case-control study from Denmark. *J Am Acad Dermatol*, 78(4), 673-681.
- Pedersen, S. A., Johannesdottir Schmidt, S. A., Holmich, L. R., Friis, S., Pottegard, A., & Gaist, D. (2019). Hydrochlorothiazide use and risk of Merkel cell carcinoma and malignant adnexal skin tumors: A nationwide case-control study. *J Am Acad Dermatol*, 80(2), 460-465.
- Pfaff, S., Liebmann, J., Born, M., Merk, H. F., & von Felbert, V. (2015). Prospective randomized long-term study on the efficacy and safety of UV-free blue light for treating mild psoriasis vulgaris. *Dermatology*, 231(1), 24-34.
- Pierard, G. E. (1998). EEMCO guidance for the assessment of skin colour. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 10(1), 1-11.
- Placzek, M., Eberlein-König, B., & Przybilla, B. (1999). Association between actinic keratoses and potentially photosensitizing drugs. *N Engl J Med*, 341(19), 1474-1475.
- Pottegard, A., Hallas, J., Olesen, M., Svendsen, M. T., Habel, L. A., Friedman, G. D., & Friis, S. (2017). Hydrochlorothiazide use is strongly associated with risk of lip cancer. *J Intern Med*, 282(4), 322-331.
- Pottegard, A., Pedersen, S. A., Schmidt, S. A. J., Holmich, L. R., Friis, S., & Gaist, D. (2018). Association of hydrochlorothiazide use and risk of malignant melanoma. *JAMA Intern Med*, 178(8), 1120-1122.
- Procaccini, E. M., Riccio, G., Casula, L., Posteraro, G., & Monfrecola, G. (1997). Thirty hours' evaluation of UVB-induced erythema by chromometry and microflowmetry. *Dermatology*, 195(4), 317-320.
- Ravnbak, M. H. (2010). Objective determination of Fitzpatrick skin type. *Dan Med Bull*, 57(8), B4153.
- Reed, B. R., Huff, J. C., Jones, S. K., Orton, P. W., Lee, L. A., & Norris, D. A. (1985). Subacute cutaneous lupus erythematosus associated with hydrochlorothiazide therapy. *Ann Intern Med*, 103(1), 49-51.
- Robinson, H. N., Morison, W. L., & Hood, A. F. (1985). Thiazide diuretic therapy and chronic photosensitivity. *Arch Dermatol*, 121(4), 522-524.
- Röcken, M., Schaller, M., Sattler, E., & Burgdorf, W. (2010). Phototherapie. In M. Röcken, M. Schaller, E. Sattler, W. Burgdorf (Eds.), *Taschenatlas Dermatologie* (S. 118-120). Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG.

- Rubegni, P., Cevenini, G., Flori, M. L., Fimiani, M., Stanghellini, E., Molinu, A., Barbini, P., Andreassi, L. (1997). Relationship between skin color and sun exposure history: a statistical classification approach. *Photochem Photobiol*, 65(2), 347-351.
- Ruiter, R., Visser, L. E., Eijgelsheim, M., Rodenburg, E. M., Hofman, A., Coebergh, J. W., Nijsten, T., Stricker, B. H. (2010). High-ceiling diuretics are associated with an increased risk of basal cell carcinoma in a population-based follow-up study. *Eur J Cancer*, 46(13), 2467-2472.
- Rupert, C. S. (1962a). Photoenzymatic repair of ultraviolet damage in DNA. I. Kinetics of the reaction. *J Gen Physiol*, 45, 703-724.
- Rupert, C. S. (1962b). Photoenzymatic repair of ultraviolet damage in DNA. II. Formation of an enzyme-substrate complex. *J Gen Physiol*, 45, 725-741.
- Sancar, A. (2016). Mechanisms of DNA repair by photolyase and excision nuclease (Nobel Lecture). *Angew Chem Int Ed Engl*, 55(30), 8502-8527.
- Sancar, A., & Rupp, W. D. (1983). A novel repair enzyme: UVRABC excision nuclease of *Escherichia coli* cuts a DNA strand on both sides of the damaged region. *Cell*, 33(1), 249-260.
- Sayre, R. M., Desrochers, D. L., Wilson, C. J., & Marlowe, E. (1981). Skin type, minimal erythema dose (MED), and sunlight acclimatization. *J Am Acad Dermatol*, 5(4), 439-443.
- Schauder, S. (2005). Phototoxische Reaktionen der Haut durch Medikamente. *Dtsch Arztebl*, 102(34-35): A-2314 / B-1953 / C-1851, 2314-2319.
- Schuch, A. P., Moreno, N. C., Schuch, N. J., Menck, C. F. M., & Garcia, C. C. M. (2017). Sunlight damage to cellular DNA: Focus on oxidatively generated lesions. *Free Radic Biol Med*, 107, 110-124.
- Seitz, J. C., & Whitmore, C. G. (1988). Measurement of erythema and tanning responses in human skin using a tri-stimulus colorimeter. *Dermatologica*, 177(2), 70-75.
- Selvaag, E. (1997). Cell cultures in the investigation of thiazide phototoxicity. *Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol*, 356(3), 293-296.
- Selvaag, E., Anholt, H., Moan, J., & Thune, P. (1996). Phototoxicity due to sulphonamide derived oral antidiabetics and diuretics: investigations in a cell culture model. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*, 12(1), 1-6.
- Selvaag, E., Anholt, H., Moan, J., & Thune, P. (1997a). Inhibiting effects of antioxidants on drug-induced phototoxicity in cell cultures. Investigations with sulphonamide-derived oral antidiabetics and diuretics. *J Photochem Photobiol B*, 38(1), 88-93.

- Selvaag, E., Anholt, H., Moan, J., & Thune, P. (1997b). Phototoxicity to sulphonamide derived oral antidiabetics and diuretics. Comparative in vitro and in vivo investigations. *In Vivo*, *11*(1), 103-107.
- Selvaag, E., Petersen, A. B., Gniadecki, R., Thorn, T., & Wulf, H. C. (2002). Phototoxicity to diuretics and antidiabetics in the cultured keratinocyte cell line HaCaT: evaluation by clonogenic assay and single cell gel electrophoresis Comet assay. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*, *18*(2), 90-95.
- Selvaag, E., & Thune, P. (1997). Phototoxicity to sulphonamide-derived oral antidiabetics and diuretics: investigations in hairless mice. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*, *13*(1-2), 4-8.
- Serup, J., & Agner, T. (1990). Colorimetric quantification of erythema-a comparison of two colorimeters (Lange Micro Color and Minolta Chroma Meter CR-200) with a clinical scoring scheme and laser-Doppler flowmetry. *Clin Exp Dermatol*, *15*(4), 267-272.
- Setlow, R. B. (1966). Cyclobutane-type pyrimidine dimers in polynucleotides. *Science*, *153*(3734), 379-386.
- Setlow, R. B., & Carrier, W. L. (1964). The disappearance of thymine dimers from DNA: an error-correcting mechanism. *Proc Natl Acad Sci U S A*, *51*, 226-231.
- Silbernagl, S., Despopoulos, A. (2007). Zirkadiane Rhythmik, Schlafstadien. In S. Silbernagl, A. Despopoulos (Eds.), *Taschenatlas Physiologie* (7. Auflage, S. 336-337). Stuttgart: Georg Thieme Verlag.
- Sin, B., Miller, M., & Chew, E. (2017). Hydrochlorothiazide induced lichen planus in the emergency department. *J Pharm Pract*, *30*(2), 266-269.
- Sjerobabski Masnec, I., & Poduje, S. (2008). Photoaging. *Coll Antropol*, *32 Suppl 2*, 177-180.
- Slominski, A. (2007). A nervous breakdown in the skin: stress and the epidermal barrier. *J Clin Invest*, *117*(11), 3166-3169.
- Snellman, E., Jansen, C. T., Leszczynski, K., Visuri, R., Milan, T., & Jokela, K. (1995). Ultraviolet erythema sensitivity in anamnestic (I-IV) and phototested (1-4) Caucasian skin phototypes: the need for a new classification system. *Photochem Photobiol*, *62*(4), 769-772.
- Souza, C., & Campos, P. (2017). Development and photoprotective effect of a sunscreen containing the antioxidants Spirulina and dimethylmethoxy chromanol on sun-induced skin damage. *Eur J Pharm Sci*, *104*, 52-64.
- Souza, C., Maia Campos, P., Schanzer, S., Albrecht, S., Lohan, S. B., Lademann, J., Darvin, M. E., Meinke, M. C. (2017). Radical-Scavenging activity of a sunscreen enriched by

antioxidants providing protection in the whole solar spectral range. *Skin Pharmacol Physiol*, 30(2), 81-89.

Srivastava, M., Rencic, A., Diglio, G., Santana, H., Bonitz, P., Watson, R., Ha, E., Anhalt, G. J., Provost, T. T., Noursari, C. H. (2003). Drug-induced, Ro/SSA-positive cutaneous lupus erythematosus. *Arch Dermatol*, 139(1), 45-49.

St-Pierre, A., Blondeau, D., Boivin, M., Beaupre, V., Boucher, N., & Desgagne-Penix, I. (2019). Study of antioxidant properties of thylakoids and application in UV protection and repair of UV-induced damage. *J Cosmet Dermatol*.

Stege, H., Schopf, E., Ruzicka, T., & Krutmann, J. (1996). High-dose UVA1 for urticaria pigmentosa. *Lancet*, 347(8993), 64.

Stoddard, M., Lyons, A., & Moy, R. (2018). Skin Cancer Prevention: A review of current oral options complementary to sunscreens. *J Drugs Dermatol*, 17(12), 1266-1271.

Svensson, C. K., Cowen, E. W., & Gaspari, A. A. (2001). Cutaneous drug reactions. *Pharmacol Rev*, 53(3), 357-379.

Tominaga, M., & Takamori, K. (2013). An update on peripheral mechanisms and treatments of itch. *Biol Pharm Bull*, 36(8), 1241-1247.

Torinuki, W. (1980). Photosensitivity due to hydrochlorothiazide. *J Dermatol*, 7(4), 293-296.

Totonchy, M. B., & Chiu, M. W. (2014). UV-based therapy. *Dermatol Clin*, 32(3), 399-413, ix-x.

Traianou, A., Ulrich, M., Apalla, Z., De Vries, E., Bakirtzi, K., Kalabalikis, D., Ferrandiz, L., Ruiz-de-Casas, A., Moreno-Ramirez, D., Sotiriadis, D., Ioannides, D., Aquilina, S., Apap, C., Micallef, R., Scerri, L., Pitkänen, S., Saksela, O., Altsitsiadis, E., Hinrichs, B., Magnoni, C., Fiorentini, C., Majewski, S., Ranki, A., Proby, C. M., Stockfleth, E., Trakatelli, M.; EPIDERM Group (2012). Risk factors for actinic keratosis in eight European centres: a case-control study. *Br J Dermatol*, 167 Suppl 2, 36-42.

Ullrich, S. E., & Schmitt, D. A. (2000). The role of cytokines in UV-induced systemic immune suppression. *J Dermatol Sci*, 23 Suppl 1, S10-12.

Van den Kerckhove, E., Staes, F., Flour, M., Stappaerts, K., & Boeckx, W. (2001). Reproducibility of repeated measurements on healthy skin with Minolta Chromameter CR-300. *Skin Res Technol*, 7(1), 56-59.

Vena, G. A., Cassano, N., Coco, V., & De Simone, C. (2013). Eczematous reactions due to angiotensin-converting enzyme inhibitors or angiotensin II receptor blockers. *Immunopharmacol Immunotoxicol*, 35(3), 447-450.

- Waldmann. (1997). Gebrauchsanweisung UVA 700: Waldmann Medizintechnik.
- Waldmann. (o.J.). Gebrauchsanweisung UV-Therapiesysteme: UV/PUVA 800, UV 800 K: Waldmann Lichttechnik.
- Weinstabl, A., Hoff-Lesch, S., Merk, H. F., & von Felbert, V. (2011). Prospective randomized study on the efficacy of blue light in the treatment of psoriasis vulgaris. *Dermatology*, 223(3), 251-259.
- Weinstock, M. A. (1992). Assessment of sun sensitivity by questionnaire: validity of items and formulation of a prediction rule. *J Clin Epidemiol*, 45(5), 547-552.
- Westerhof, W., van Hasselt, B. A., & Kammeijer, A. (1986). Quantification of UV-induced erythema with a portable computer controlled chromameter. *Photodermatol*, 3(5), 310-314.
- White, I. R. (1983). Photopatch test in a hydrochlorothiazide drug eruption. *Contact Dermatitis*, 9(3), 237.
- Whitmore, S. E., Potten, C. S., Chadwick, C. A., Strickland, P. T., & Morison, W. L. (2001). Effect of photoreactivating light on UV radiation-induced alterations in human skin. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*, 17(5), 213-217.
- Wilhelm, K. P., Kaspar, K., & Funkel, O. (2001). Comparison of three techniques for evaluating skin erythema response for determination of sun protection factors of sunscreens: high resolution laser Doppler imaging, colorimetry and visual scoring. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*, 17(2), 60-65.
- Wilm, A., & Berneburg, M. (2015). Photoallergy. *J Dtsch Dermatol Ges*, 13(1), 7-12; quiz 13.
- Wlaschek, M., Briviba, K., Stricklin, G. P., Sies, H., & Scharffetter-Kochanek, K. (1995). Singlet oxygen may mediate the ultraviolet A-induced synthesis of interstitial collagenase. *J Invest Dermatol*, 104(2), 194-198.
- Zanello, S. B., Jackson, D. M., & Holick, M. F. (1999). An immunocytochemical approach to the study of beta-endorphin production in human keratinocytes using confocal microscopy. *Ann N Y Acad Sci*, 885, 85-99.
- Zanello, S. B., Jackson, D. M., & Holick, M. F. (2000). Expression of the circadian clock genes clock and period1 in human skin. *J Invest Dermatol*, 115(4), 757-760.
- Zastrow, L., Meinke, M. C., Albrecht, S., Patzelt, A., & Lademann, J. (2017). From UV protection to protection in the whole spectral range of the solar radiation: New aspects of sunscreen development. *Adv Exp Med Biol*, 996, 311-318.

7. Anhang

7.1 Einverständniserklärungen

Einverständniserklärung

Lichttestung



Klinikum rechts der Isar



Technische Universität München

Merkblatt und Einverständniserklärung für die Lichttestung

Patientenname:

Geburtsdatum:

Um festzustellen, ob Ihre Haut empfindlich auf UV-Belichtung reagiert, wird eine Lichttestung durchgeführt. Dabei wird ein Hautareal mit UV-Licht verschiedener Wellenlänge und Intensität belichtet.

Als natürliche Nebenwirkung kommt es zum Auftreten von Rötung und anschließender Bräunung dieses Areals. Die Pigmentveränderung kann über längere Zeit hinweg bestehen bleiben. In seltenen Fällen kann es, bei sehr großer Empfindlichkeit, zu sonnenbrandähnlichen Reaktionen mit Bläschenbildung kommen.

Ich bin über Wirkungen und Nebenwirkungen der Lichttestung durch einen Arzt aufgeklärt worden. Diesen Bogen habe ich vollständig und in Ruhe durchgelesen.

Ort, Datum

Unterschrift



Klinik und Poliklinik
für Dermatologie und Allergologie am Biederstein des
Klinikums rechts der Isar
der Technischen Universität München
Anstalt des öffentlichen Rechts
Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Tilo Biedermann
Biedersteiner Straße 29, 80802 München



Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie am Biederstein
TU München, Postfach 401 840, 80718 München

Anschrift: Biedersteiner Straße 29
D-80802 München
Telefon: (089) 41 40-3324/3191
Telefax: (089) 41 40-3526
<http://www.derma-allergie.med.tu-muenchen.de>
Öffentliche Verkehrsmittel: U6 ⇨ Dietlindenstraße
Email: eberlein@lrz.tum.de

Patienten-Information und –Einwilligung zur Durchführung einer wissenschaftlichen Studie

Prüfstelle:

Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie am Biederstein
Technische Universität München
Biedersteiner Str. 29
80802 München
Tel. 089-4140-0

Prüfarzt:

Prof. Dr. B. Eberlein

Titel der Studie

Einfluss von Thiaziden auf UV-Empfindlichkeit bei Menschen im Bereich von phototherapeutisch genutzter Strahlung

Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient,

wir möchten Sie fragen, ob Sie bereit sind, an der nachfolgend beschriebenen Studie teilzunehmen.

Die Studie, die wir Ihnen hier vorstellen, wurde - wie es das Gesetz verlangt - von einer Ethikkommission zustimmend bewertet. Die Studie wird veranlasst, organisiert und finanziert durch die Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie am Biederstein in Zusammenarbeit mit dem Zentrum Allergie und Umwelt, Technische Universität München, Biedersteiner Str. 29, München.

Ihre Teilnahme an dieser Studie ist freiwillig. Sie werden in diese Studie also nur dann einbezogen, wenn Sie dazu schriftlich Ihre Einwilligung erklären.

Sofern Sie nicht an der Studie teilnehmen oder später aus ihr ausscheiden möchten, erwachsen Ihnen daraus keine Nachteile.

Sie wurden bereits auf die geplante Studie angesprochen. Der nachfolgende Text soll Ihnen die Ziele und den Ablauf erläutern. Anschließend wird ein Prüfarzt das Aufklärungsgespräch mit Ihnen führen. Bitte zögern Sie nicht, alle Punkte anzusprechen, die Ihnen unklar sind. Sie werden danach ausreichend Bedenkzeit erhalten, um über Ihre Teilnahme zu entscheiden.

1. Warum wird diese Prüfung durchgeführt?

Die Einnahme von bestimmten Medikamenten, die die Wasserausscheidung fördern (Diuretika der Wirkstoffgruppe der Thiazide), kann zu einer erhöhten Empfindlichkeit der Haut gegenüber ultravioletter (UV) Strahlung führen. Solche sonnenbrandähnlichen Reaktionen können nach Bestrahlung mit natürlichem Sonnenlicht auftreten, aber auch mit therapeutischer UV-Strahlung, wie sie zur Therapie verschiedener Hauterkrankungen häufig in unserer Klinik angewendet wird.

Um eine wissenschaftlich gesicherte Aussage darüber treffen zu können, wie stark die Einnahme von Thiaziden die Empfindlichkeit der Haut auf therapeutische UV-Strahlen fördert, benötigen wir Ihre Hilfe.

Wir möchten in zwei unterschiedlichen Testgruppen die Reaktion der Haut auf bestimmte Bestrahlungsintensitäten messen.

Die erste Gruppe umfasst Patienten, die ein Diuretikum der Gruppe der Thiazide regelmäßig und seit Längerem einnehmen.

Die zweite Gruppe (Kontrollgruppe) betrifft Patienten, die keinerlei Medikamente einnehmen, welche zu einer erhöhten Empfindlichkeit der Haut für UV-Strahlen führen.

2. Wie ist der Ablauf der Studie und was muss ich bei Teilnahme beachten?

Vor Teilnahme an unserer Studie muss gewährleistet sein, dass Sie in der letzten Zeit keine Kortisonpräparate innerlich eingenommen haben und die zu testende Hautregion nicht mit kortisonhaltigen Cremes behandelt wurde.

Zur Sensibilitätstestung der Haut wird eine kleinflächige Testung in unterschiedlichen Bestrahlungsintensitäten (= Lichttreppe) in einem nicht vorgebräuntem Hautareal (in der Regel ist dies die Gesäßregion) durchgeführt. Mithilfe einer Schablone werden kreisrunde kleine Hautareale mit UV-Strahlen (UVB-Strahlung im Bereich von 311 nm, UVA-Strahlung im

Bereich von 340-400 nm) in aufsteigender Dosis bestrahlt. Dadurch kann die individuelle minimale Erythemdosis MED (Erythem= Hautrötung) vor einer großflächigen oder Ganzkörperanwendung einer UV-Bestrahlung bestimmt werden. Die minimale Erythemdosis ist die Dosis an UV-Licht, die 24 ± 2 Stunden erstmals zu einer sichtbaren Hautrötung führt und dient als Richtlinie für den Grenzwert, der für eine therapeutische UV-Bestrahlung gewählt werden sollte.

Die bestrahlte Region darf bis zur Ablesung am Folgetag nicht mit kortisonhaltigen Cremes behandelt werden.

Am Folgetag wird die Reaktion im bestrahlten Hautareal visuell erfasst und mittels Geräten zur Beurteilung der Farbstärke der Hautrötung (Chromameter und Dermacatch) und der Durchblutung (Laser-Doppler-Flowmeter) abgelesen. Die Ablesung ist nicht schmerzhaft.

Je nach Ausprägung der Reaktion wird die Haut im Laufe einer sich gegebenenfalls anschließenden Lichttherapie in regelmäßigen Abständen weiter beurteilt.

3. Welchen persönlichen Nutzen habe ich von der Teilnahme an der Studie?

Wenn Sie Thiazide einnehmen

- Und an einer Hauterkrankung leiden, bei welcher der *Einsatz einer Phototherapie erforderlich* ist, ist eine vorhergehende Testung ihrer individuellen UV-Lichtempfindlichkeit unverzichtbar. So kann verhindert werden, dass eine ungewollte, sonnenbrandähnliche Reaktion der Haut durch eine großflächige UV-Therapie entsteht. Sie profitieren von der Teilnahme an unserer Studie, da Sie dadurch nicht auf eine wichtige Therapie zur positiven Beeinflussung der bei Ihnen vorliegenden Hauterkrankung verzichten müssen.
- Und die Sie betreffende Hauterkrankung *keinen Einsatz einer Lichttherapie erfordert*, können wir durch die Testung im Rahmen unserer Studie eine Aussage über eine gegebenenfalls vorliegende erhöhte Lichtempfindlichkeit Ihrer Haut treffen. Dadurch kann festgestellt werden, ob Sie bei UV-Lichtexposition besondere Lichtschutzmaßnahmen treffen sollten.

Wenn Sie keine Thiazide einnehmen

- Ist *vor Anwendung einer Lichttherapie* die individuelle Testung der UV-Empfindlichkeit ihrer Haut ebenso sinnvoll. Durch Auswertung der lokalen Hautreaktion kann eine für Sie exakt abgestimmte UV-

Lichtintensität für die Lichttherapie gewählt werden, um Nebenwirkungen wie eine ausgeprägte Rötung der Haut zu vermeiden.

- Und bezüglich der bei Ihnen vorliegenden Hauterkrankung *keine Lichttherapie indiziert* ist, kann durch eine Teilnahme an unserer Studie dennoch eine individuelle Aussage über die Lichtempfindlichkeit Ihrer Haut getroffen werden.

4. Welche Risiken sind mit der Teilnahme an der Studie verbunden?

Die UV-Bestrahlung in einem definierten Hautareal führt ab einer bestimmten Intensität zu einer lokalisierten Rötung (Sonnenbrand), die von selbst zurückgeht und anschließend pigmentiert (gebräunt wird).

In seltenen Fällen kann es zu einer verstärkten, sonnenbrandähnlichen Hautrötung, die mit Bläschenbildung und Schmerzen einhergehen kann, kommen. Dabei kann es zu einer anschließenden lokalen Hyperpigmentierung kommen. Sollte diese unerwünschte Reaktion eintreten, gibt es Therapieoptionen um diese Reaktion zu bremsen und zu lindern.

In sehr seltenen Fällen können durch die UV-Bestrahlung an der bestrahlten Stelle dermatologische Erkrankungen wie zum Beispiel eine Schuppenflechte ausgelöst oder verstärkt werden.

Bitte teilen Sie den Mitarbeitern der Prüfstelle *alle* Beschwerden, Erkrankungen oder Verletzungen mit, die im Verlauf der Studie auftreten. Falls diese schwerwiegend sind, teilen Sie den Mitarbeitern der Prüfstelle diese bitte umgehend mit, ggf. telefonisch.

5. Entstehen für mich Kosten durch die Teilnahme an der Studie? Erhalte ich eine Aufwandsentschädigung?

Durch Ihre Teilnahme an dieser klinischen Prüfung entstehen für Sie keine zusätzlichen Kosten. Für Ihre Teilnahme an dieser Studie erhalten Sie keine Aufwandsentschädigung, Fahrtkosten können aber ersetzt werden.

6. Bin ich während der Studie versichert?

Bei der Studie sind alle Studienteilnehmer versichert. Der Umfang des Versicherungsschutzes ergibt sich aus den Versicherungsunterlagen, die auf Wunsch ausgehändigt bekommen.

Wenn Sie vermuten, dass durch die Teilnahme an der klinischen Prüfung Ihre Gesundheit geschädigt oder bestehende Leiden verstärkt wurden, müssen Sie dies unverzüglich dem Versicherer

HDI-Gerling Industrie Versicherung AG, Niederlassung München,
Ganghoferstr. 37-39; 80339 München

Telefon: 089-9243-262

Fax: 089-9243-356

Versicherungsnummer: 64449729-03037/390

direkt anzeigen, gegebenenfalls mit Unterstützung durch Ihren Prüfarzt, um Ihren Versicherungsschutz nicht zu gefährden. Sofern Ihr Prüfarzt Sie dabei unterstützt, erhalten Sie eine Kopie der Meldung. Sofern Sie Ihre Anzeige direkt an den Versicherer richten, informieren Sie bitte zusätzlich Ihren Prüfarzt.

Bei der Aufklärung der Ursache oder des Umfangs eines Schadens müssen Sie mitwirken und alles unternehmen, um den Schaden abzuwenden und zu mindern.

Auf Wunsch erhalten Sie ein Exemplar der Versicherungsbedingungen.

Wir weisen Sie ferner darauf hin, dass Sie auf dem Weg von und zur Prüfstelle nicht unfallversichert sind.

7. Werden mir neue Erkenntnisse während der Studie mitgeteilt?

Sie werden über neue Erkenntnisse, die in Bezug auf diese Studie bekannt werden und die für Ihre Bereitschaft zur weiteren Teilnahme wesentlich sein können, informiert. Auf dieser Basis können Sie dann Ihre Entscheidung zur weiteren Teilnahme an dieser Studie überdenken.

8. Wer entscheidet, ob ich aus der Studie ausscheide?

Sie können jederzeit, auch ohne Angabe von Gründen, Ihre Teilnahme beenden, ohne dass Ihnen dadurch irgendwelche Nachteile bei Ihrer medizinischen Behandlung entstehen.

9. Was geschieht mit meinen Daten?

Während der klinischen Prüfung werden medizinische Befunde und persönliche Informationen von Ihnen erhoben und in der Prüfstelle in Ihrer persönlichen Akte niedergeschrieben oder elektronisch gespeichert. Die für die klinische Prüfung wichtigen Daten werden zusätzlich in pseudonymisierter Form gespeichert, ausgewertet und gegebenenfalls weitergegeben.

Pseudonymisiert bedeutet, dass keine Angaben von Namen oder Initialen verwendet werden, sondern nur ein Nummern- und/oder Buchstabencode, evtl. mit Angabe des Geburtsjahres.

Die Daten sind gegen unbefugten Zugriff gesichert. Eine Entschlüsselung erfolgt nur unter den vom Gesetz vorgeschriebenen Voraussetzungen.

Die gesetzlichen Bestimmungen enthalten nähere Vorgaben für den erforderlichen Umfang der Einwilligung in die Datenerhebung und -verwendung. **Einzelheiten, insbesondere zur Möglichkeit eines Widerrufs, entnehmen Sie bitte der Einwilligungserklärung, die im Anschluss an diese Patienteninformation abgedruckt ist.**

10. An wen wende ich mich bei weiteren Fragen?

Beratungsgespräche an der Prüfstelle

Sie haben stets die Gelegenheit zu weiteren Beratungsgesprächen mit dem auf Seite 1 genannten oder einem anderen Prüfarzt, um weitere Fragen im Zusammenhang mit der Studie zu klären. Auch Fragen, die Ihre Rechte und Pflichten als Patient und Teilnehmer an der Studie betreffen, werden gerne beantwortet.

Prüfstelle:

Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie am Biederstein
Technische Universität München
Biedersteiner Str. 29
80802 München
Tel. 089-4140-0

Prüfarzt:

Prof. Dr. B. Eberlein

Einfluss von Thiaziden auf UV-Empfindlichkeit beim Menschen im Bereich von phototherapeutisch genutzter Strahlung

Einwilligungserklärung

.....
Name des Patienten in Druckbuchstaben

geb. am Teilnehmer-Nr.

Ich bin in einem persönlichen Gespräch durch den Prüfarzt

.....
Name der Ärztin / des Arztes

ausführlich und verständlich über Wesen, Bedeutung, Risiken und Tragweite der Studie aufgeklärt worden. Ich habe darüber hinaus den Text der Patienteninformation sowie die hier nachfolgend abgedruckte Datenschutzerklärung gelesen und verstanden. Ich hatte die Gelegenheit, mit dem Prüfarzt über die Durchführung der Studie zu sprechen. Alle meine Fragen wurden zufrieden stellend beantwortet.

Möglichkeit zur Dokumentation zusätzlicher Fragen seitens des Patienten oder sonstiger Aspekte des Aufklärungsgesprächs:

Ich hatte ausreichend Zeit, mich zu entscheiden.

Mir ist bekannt, dass ich jederzeit und ohne Angabe von Gründen meine Einwilligung zur Teilnahme an der Studie zurückziehen kann (mündlich oder schriftlich), ohne dass mir daraus Nachteile für meine medizinische Behandlung entstehen.

Datenschutz:

Mir ist bekannt, dass bei dieser Studie personenbezogene Daten, insbesondere medizinische Befunde über mich erhoben, gespeichert und ausgewertet werden sollen. Die Verwendung der Angaben über meine Gesundheit erfolgt nach gesetzlichen Bestimmungen und setzt vor der Teilnahme an der Studie folgende freiwillig abgegebene Einwilligungserklärung voraus, das heißt ohne die nachfolgende Einwilligung kann ich nicht an der Studie teilnehmen.

1. Ich erkläre mich damit einverstanden, dass im Rahmen dieser klinischen Prüfung personenbezogene Daten, insbesondere Angaben über meine Gesundheit, über mich erhoben und in Papierform sowie auf elektronischen Datenträgern bei/in der Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie am Biederstein, Biedersteiner Str.29, München aufgezeichnet werden. Soweit erforderlich, dürfen die erhobenen Daten pseudonymisiert (verschlüsselt) weitergegeben werden:
 - a) an
 - b) im Falle unerwünschter Ereignisse: an
2. Ich bin darüber aufgeklärt worden, dass ich jederzeit die Teilnahme an der Studie beenden kann. Beim Widerruf meiner Einwilligung, an der Studie teilzunehmen, habe ich das Recht, die Löschung aller meiner bis dahin gespeicherten personenbezogenen Daten zu verlangen.
3. Ich erkläre mich damit einverstanden, dass meine Daten nach Beendigung oder Abbruch der Prüfung mindestens zehn Jahre aufbewahrt werden. Danach werden meine personenbezogenen Daten gelöscht, soweit nicht gesetzliche, satzungsmäßige oder vertragliche Aufbewahrungsfristen entgegenstehen.
4. Ich bin damit einverstanden, dass mein Hausarzt

.....
Name

über meine Teilnahme an der klinischen Prüfung informiert wird (falls nicht gewünscht, bitte streichen).

Ich erkläre mich bereit,
an der oben genannten Studie
freiwillig teilzunehmen.

Ein Exemplar der Patienten-Information und -Einwilligung habe ich erhalten.

Ein Exemplar verbleibt im Prüfzentrum.

.....
Name des Patienten in Druckbuchstaben



.....
Datum

.....
Unterschrift des **Patienten**

Ich habe das Aufklärungsgespräch geführt und die Einwilligung des Patienten
eingeholt.

.....
Name des Prüfarztes/der Prüferin in Druckbuchstaben

.....
Datum

.....
Unterschrift des aufklärenden **Prüfarztes/der Prüferin**

7.2 Daten

ID	A	G	HT	Tz	Medik.	LT	MED	DC	DC	DC	DC		DC	CM	CM	CM	CM	LDF	LDF	LDF	LDF	LDF
								1	2	3	MeanE_dc	MED_dc	1	2	3	Mean_a	Flux	Flux	Flux	Flux	Flux	
								E	E	E			a	a	a		Mean	Std	Min	Max	Median	
1	64	m	2	0	-99	1	0	407	409	412	409,33	0	10,14	10,57	10,90	10,54	29,30	18,74	0	81	27	
1	64	m	2	0	-99	2	0	417	421	422	420,00	0	10,30	12,08	12,12	11,50	40,70	20,28	0	133	40	
1	64	m	2	0	-99	3	0	426	428	425	426,33	0	12,51	13,47	11,86	12,61	44,40	20,83	0	133	44	
1	64	m	2	0	-99	4	0	399	416	423	412,67	0	10,73	9,44	12,03	10,73	43,10	18,43	0	114	42	
1	64	m	2	0	-99	5	0	428	427	428	427,67	0	14,77	14,74	15,24	14,92	44,60	22,26	0	130	42	
1	64	m	2	0	-99	6	0	411	419	418	416,00	0	10,46	11,39	10,08	10,64	41,70	19,76	0	90	41	
1	64	m	2	0	-99	7	0	407	413	410	410,00	-	9,52	9,06	9,13	9,24	46,00	19,11	4	132	45	
1	64	m	2	0	-99	8	0	415	429	409	417,67	0	11,76	11,44	10,48	11,23	35,50	27,86	0	259	32	
1	64	m	2	0	-99	9	0	415	424	410	416,33	0	12,31	12,36	13,18	12,62	58,20	34,08	0	201	52	
1	64	m	2	0	-99	10	1	458	465	461	461,33	0	18,82	18,95	18,33	18,70	143,60	90,06	1	403	129	
1	64	m	2	0	-99	11	0	454	454	459	455,67	0	19,33	20,19	19,87	19,80	211,30	94,58	17	537	215	
1	64	m	2	0	-99	12	0	467	470	474	470,33	0	21,33	20,94	21,06	21,11	314,80	136,99	6	749	322	
1	64	m	2	0	-99	13	0	457	463	461	460,33	0	19,53	19,67	18,80	19,33	230,80	114,20	0	601	235	
1	64	m	2	0	-99	14	0	407	413	410	410,00	-	9,52	9,06	9,13	9,24	46,00	19,11	4	132	45	
1	64	m	2	0	-99	15	0	417	417	423	419,00	0	10,35	9,90	9,84	10,03	35,60	18,26	0	100	34	
1	64	m	2	0	-99	16	0	414	420	421	418,33	0	11,62	11,03	11,86	11,50	42,90	19,28	0	110	41	
1	64	m	2	0	-99	17	0	413	415	405	411,00	0	11,44	11,72	11,36	11,51	39,00	19,06	0	146	37	
1	64	m	2	0	-99	18	0	422	423	423	422,67	0	13,03	12,36	13,57	12,99	56,60	24,10	1	242	54	
1	64	m	2	0	-99	19	0	424	437	429	430,00	0	11,68	13,82	13,91	13,14	52,70	28,32	0	215	49	
1	64	m	2	0	-99	20	1	460	457	466	461,00	0	18,71	18,57	18,72	18,67	146,60	118,62	1	901	95	
1	64	m	2	0	-99	21	0	471	467	463	467,00	0	18,81	19,85	19,47	19,38	125,60	97,05	0	642	90	
1	64	m	2	0	-99	22	0	404	412	409	408,33	-	7,32	7,63	7,81	7,59	51,60	24,92	0	234	48	
2	60	w	2	1	HCT	1	0	399	401	400	400,00	0	5,80	5,83	6,05	5,89	15,30	12,26	0	61	13	
2	60	w	2	1	HCT	2	0	400	402	399	400,33	0	5,29	5,29	5,38	5,32	17,10	11,62	0	70	16	
2	60	w	2	1	HCT	3	0	394	396	393	394,33	0	5,16	5,38	5,27	5,27	23,30	13,31	0	71	22	
2	60	w	2	1	HCT	4	0	392	394	395	393,67	0	4,80	4,67	4,74	4,74	24,20	14,18	0	86	23	
2	60	w	2	1	HCT	5	0	401	399	400	400,00	0	5,06	5,02	5,22	5,10	24,30	13,06	0	67	24	
2	60	w	2	1	HCT	6	0	410	414	414	412,67	1	6,53	6,49	6,25	6,42	21,80	13,10	0	75	21	
2	60	w	2	1	HCT	7	0	403	408	406	405,67	-	5,82	5,80	5,61	5,74	19,40	11,70	0	56	18	
2	60	w	2	1	HCT	8	0	400	398	395	397,67	0	5,08	5,60	5,36	5,35	19,60	13,00	0	64	19	
2	60	w	2	1	HCT	9	0	392	391	392	391,67	0	5,01	4,80	4,59	4,80	26,90	14,56	0	100	25	
2	60	w	2	1	HCT	10	0	401	399	402	400,67	0	5,60	5,86	6,23	5,90	36,50	18,48	0	110	35	
2	60	w	2	1	HCT	11	0	413	407	411	410,33	0	7,80	8,26	9,06	8,37	44,20	24,76	0	162	41	
2	60	w	2	1	HCT	12	1	409	414	418	413,67	0	7,55	8,45	8,43	8,14	50,80	24,50	0	142	47	
2	60	w	2	1	HCT	13	0	405	404	406	405,00	0	7,19	7,06	7,01	7,09	24,90	14,37	0	64	24	
2	60	w	2	1	HCT	14	0	403	408	406	405,67	-	5,82	5,80	5,61	5,74	19,40	11,70	0	56	18	
2	60	w	2	1	HCT	15	0	375	375	374	374,67	0	3,83	4,15	4,06	4,01	19,80	13,15	0	78	19	
2	60	w	2	1	HCT	16	0	377	374	376	375,67	0	4,67	4,79	5,05	4,84	24,20	13,07	0	75	23	
2	60	w	2	1	HCT	17	0	390	382	384	385,33	0	5,30	5,19	4,91	5,13	37,20	15,91	0	97	36	
2	60	w	2	1	HCT	18	0	387	387	389	387,67	0	6,32	6,98	6,48	6,59	34,30	15,49	0	114	33	
2	60	w	2	1	HCT	19	0	394	394	396	394,67	0	5,96	6,13	6,16	6,08	26,10	14,27	0	88	25	
2	60	w	2	1	HCT	20	0	395	395	398	396,00	0	7,00	7,41	6,27	6,89	39,60	19,09	0	151	37	
2	60	w	2	1	HCT	21	1	403	398	402	401,00	0	8,84	9,08	9,16	9,03	39,00	27,79	0	193	32	
2	60	w	2	1	HCT	22	0	391	390	389	390,00	-	3,82	4,85	4,07	4,25	22,00	13,78	0	86	21	
3	78	m	2	1	HCT	1	0	414	418	418	416,67	0	10,63	10,55	10,68	10,62	30,80	17,60	0	93	30	
3	78	m	2	1	HCT	2	0	418	417	418	417,67	0	9,77	10,06	10,08	9,97	40,80	22,40	0	177	38	
3	78	m	2	1	HCT	3	0	424	424	424	424,00	0	10,83	10,49	10,46	10,59	44,50	24,52	0	186	42	
3	78	m	2	1	HCT	4	0	432	433	434	433,00	0	12,06	12,29	11,91	12,09	75,50	45,89	0	282	64	
3	78	m	2	1	HCT	5	0	429	428	427	428,00	0	11,24	11,21	11,31	11,25	92,70	60,95	1	493	79	
3	78	m	2	1	HCT	6	1	434	434	438	435,33	0	11,96	12,87	12,49	12,44	80,90	42,72	0	341	73	
3	78	m	2	1	HCT	7	0	411	410	409	410,00	-	8,43	8,22	8,67	8,44	32,30	20,42	0	213	31	
3	78	m	2	1	HCT	8	0	410	406	414	410,00	0	9,08	9,37	9,20	9,22	29,60	16,32	0	98	28	
3	78	m	2	1	HCT	9	0	411	412	412	411,67	0	9,75	9,04	9,34	9,38	42,40	21,30	0	121	40	
3	78	m	2	1	HCT	10	0	424	428	421	424,33	0	9,94	9,35	9,50	9,60	63,40	32,18	0	292	57	
3	78	m	2	1	HCT	11	0	422	427	425	424,67	0	10,30	9,72	9,95	9,99	66,70	31,41	9	228	64	
3	78	m	2	1	HCT	12	0	419	422	422	421,00	0	10,15	10,41	10,53	10,36	85,50	43,43	0	313	79	
3	78	m	2	1	HCT	13	1	429	429	432	430,00	0	12,63	12,25	12,52	12,47	65,60	39,47	0	357	60	
3	78	m	2	1	HCT	14	0	411	410	409	410,00	-	8,43	8,22	8,67	8,44	32,30	20,42	0	213	31	
3	78	m	2	1	HCT	15	0	411	416	413	413,33	0	7,65	7,66	8,58	7,96	42,10	20,14	0	131	41	
3	78	m	2	1	HCT	16	0	413	411	407	410,33	0	8,21	8,08	9,36	8,55	51,40	21,99	0	187	50	
3	78	m	2	1	HCT	17	0	418	423	425	422,00	0	9,17	9,41	9,75	9,44	50,60	24,31	0	198	47	
3	78	m	2	1	HCT	18	0	413	417	416	415,33	0	9,04	9,68	9,57	9,43	38,70	18,85	0	111	37	
3	78	m	2	1	HCT	19	0	412	422	418	417,33	0	10,00	9,97	9,87	9,95	49,70	24,18	0	248	47	
3	78	m	2	1	HCT	20	0	426	417	422	421,67	0	10,31	10,29	10,44	10,35	55,50	26,83	0	262	52	
3	78	m	2	1	HCT	21	0	429	418	419	422,00	0	10,71	10,75	11,10	10,85	57,90	30,34	0	237	53	
3	78	m	2	1	HCT	22	0	426	425	420	423,67	-	11,02	9,89	10,29	10,40	57,80	24,45	0	194	56	

ID	A	G	HT	Tz	Medik.	LT	MED	DC	DC	DC	DC	DC	CM	CM	CM	CM	LDF	LDF	LDF	LDF	LDF
								1	2	3											
								E	E	E	MeanE_dc	MED_dc	1	2	3	Flux	Flux	Flux	Flux	Flux	
4	65	m	2	0	-99	1	0	400	405	405	403,33	0	12,67	12,59	13,32	12,86	23,60	14,78	0	76	22
4	65	m	2	0	-99	2	0	397	397	394	396,00	0	11,05	11,06	10,50	10,87	29,60	17,23	0	136	27
4	65	m	2	0	-99	3	0	396	399	399	398,00	0	10,80	10,46	10,54	10,60	34,60	17,11	0	96	32
4	65	m	2	0	-99	4	0	393	396	396	395,00	0	8,20	8,32	8,01	8,18	45,90	22,96	0	147	41
4	65	m	2	0	-99	5	0	399	399	404	400,67	0	9,59	9,27	9,50	9,45	37,90	18,07	0	111	37
4	65	m	2	0	-99	6	0	398	406	409	404,33	0	10,14	10,37	10,68	10,40	31,70	17,71	0	122	29
4	65	m	2	0	-99	7	0	397	396	397	396,67	-	8,50	8,30	8,37	8,39	30,40	15,31	0	98	28
4	65	m	2	0	-99	8	0	400	402	405	402,33	0	10,38	10,52	10,61	10,50	25,50	14,52	0	75	25
4	65	m	2	0	-99	9	0	393	394	394	393,67	0	10,23	10,22	10,33	10,26	25,70	13,42	0	70	25
4	65	m	2	0	-99	10	0	419	417	418	418,00	0	11,74	11,72	11,70	11,72	35,50	16,98	0	120	34
4	65	m	2	0	-99	11	1	411	420	411	414,00	0	11,56	11,24	11,44	11,41	76,10	39,07	12	238	70
4	65	m	2	0	-99	12	0	418	424	427	423,00	0	13,49	13,56	13,63	13,56	94,20	50,14	0	276	88
4	65	m	2	0	-99	13	0	420	418	420	419,33	0	12,73	12,88	12,68	12,76	44,40	24,01	0	146	41
4	65	m	2	0	-99	14	0	397	396	397	396,67	-	8,50	8,30	8,37	8,39	30,40	15,31	0	98	28
4	65	m	2	0	-99	15	0	401	393	392	395,33	0	10,02	10,22	9,93	10,06	28,10	15,14	0	80	27
4	65	m	2	0	-99	16	0	395	392	399	395,33	0	9,27	9,91	9,61	9,60	30,00	14,60	0	88	29
4	65	m	2	0	-99	17	0	393	392	391	392,00	0	9,79	8,95	8,82	9,19	33,90	15,59	0	94	32
4	65	m	2	0	-99	18	0	390	393	395	392,67	0	7,96	7,91	8,24	8,04	35,30	16,65	0	120	34
4	65	m	2	0	-99	19	0	400	399	401	400,00	0	9,99	10,30	10,62	10,30	32,10	15,62	0	97	31
4	65	m	2	0	-99	20	0	420	417	417	418,00	0	12,48	13,04	12,65	12,72	47,30	30,14	0	280	41
4	65	m	2	0	-99	21	1	422	420	427	423,00	0	14,38	15,15	14,74	14,76	77,00	67,48	0	382	48
4	65	m	2	0	-99	22	0	396	397	395	396,00	-	7,94	8,49	8,73	8,39	34,20	15,74	0	100	33
5	63	w	2	1	HCT	1	0	367	366	370	367,67	0	3,28	2,91	2,61	2,93	31,80	15,96	0	82	31
5	63	w	2	1	HCT	2	0	373	375	371	373,00	0	3,83	3,83	4,11	3,92	33,50	15,98	0	83	32
5	63	w	2	1	HCT	3	0	383	379	379	380,33	0	4,23	4,27	3,70	4,07	43,10	18,27	0	100	42
5	63	w	2	1	HCT	4	0	385	387	387	386,33	0	5,66	5,46	6,19	5,77	64,90	28,77	5	243	61
5	63	w	2	1	HCT	5	0	390	393	390	391,00	0	6,54	6,32	6,16	6,34	56,00	24,47	0	217	53
5	63	w	2	1	HCT	6	0	383	380	381	381,33	0	4,76	6,23	4,99	5,33	42,60	19,90	0	146	40
5	63	w	2	1	HCT	7	0	360	364	366	363,33	-	2,86	2,68	2,91	2,82	25,10	16,75	0	89	23
5	63	w	2	1	HCT	8	0	368	368	368	368,00	0	2,75	3,12	2,99	2,95	31,70	16,53	0	84	32
5	63	w	2	1	HCT	9	0	384	381	384	383,00	0	4,48	4,41	4,48	4,46	39,50	17,27	0	108	39
5	63	w	2	1	HCT	10	1	401	404	397	400,67	0	8,85	8,89	8,66	8,80	98,80	55,22	2	335	87
5	63	w	2	1	HCT	11	0	431	429	431	430,33	0	12,40	11,87	11,92	12,06	220,40	125,24	18	631	205
5	63	w	2	1	HCT	12	0	438	436	432	435,33	0	13,61	13,55	14,07	13,74	265,70	141,26	4	781	265
5	63	w	2	1	HCT	13	0	433	436	435	434,67	0	15,09	15,01	15,19	15,10	277,80	160,68	7	836	278
5	63	w	2	1	HCT	14	0	360	364	366	363,33	-	2,86	2,68	2,91	2,82	25,10	16,75	0	89	23
5	63	w	2	1	HCT	15	0	374	373	372	373,00	0	3,09	3,14	3,05	3,09	28,60	17,50	0	89	27
5	63	w	2	1	HCT	16	0	375	375	375	375,00	0	3,16	3,94	3,87	3,66	30,30	17,46	0	108	29
5	63	w	2	1	HCT	17	0	382	382	381	381,67	0	5,16	4,49	4,47	4,71	39,70	20,66	0	144	38
5	63	w	2	1	HCT	18	0	378	380	376	378,00	0	4,58	5,42	5,29	5,10	39,20	19,03	0	161	38
5	63	w	2	1	HCT	19	0	402	399	401	400,67	0	7,32	7,47	7,76	7,52	43,30	21,16	0	174	41
5	63	w	2	1	HCT	20	1	435	425	430	430,00	0	13,34	13,11	13,31	13,25	100,90	98,76	0	606	61
5	63	w	2	1	HCT	21	0	441	440	440	440,33	1	14,97	14,97	15,20	15,05	132,70	161,28	0	779	54
5	63	w	2	1	HCT	22	0	365	366	363	364,67	-	3,16	2,96	2,96	3,03	28,50	17,21	0	94	28
6	64	w	2	0	-99	1	0	362	365	364	363,67	0	2,00	2,11	1,89	2,00	33,20	17,99	0	95	32
6	64	w	2	0	-99	2	0	369	373	369	370,33	0	3,12	2,92	3,41	3,15	37,80	18,67	0	108	36
6	64	w	2	0	-99	3	0	375	377	373	375,00	0	3,23	3,58	3,61	3,47	38,50	18,59	0	116	37
6	64	w	2	0	-99	4	0	379	380	378	379,00	0	4,09	4,68	4,36	4,38	47,00	21,54	0	150	45
6	64	w	2	0	-99	5	1	387	386	384	385,67	0	6,05	5,57	5,81	5,81	67,30	45,73	0	401	56
6	64	w	2	0	-99	6	0	385	386	386	385,67	0	6,77	6,37	6,29	6,48	90,40	53,72	0	343	79
6	64	w	2	0	-99	7	0	361	364	359	361,33	-	1,72	1,57	1,67	1,65	32,30	17,12	0	86	31
6	64	w	2	0	-99	8	0	361	365	362	362,67	0	1,44	1,79	1,41	1,55	35,30	17,13	0	106	34
6	64	w	2	0	-99	9	0	374	377	376	375,67	0	4,58	4,78	5,40	4,92	53,40	28,27	0	163	49
6	64	w	2	0	-99	10	1	412	415	413	413,33	0	11,55	10,78	10,97	11,10	159,10	96,89	0	536	157
6	64	w	2	0	-99	11	0	408	410	412	410,00	0	10,50	10,42	10,39	10,44	243,30	113,05	0	663	239
6	64	w	2	0	-99	12	0	416	415	414	415,00	0	12,13	12,05	12,07	12,08	295,70	123,79	24	667	300
6	64	w	2	0	-99	13	0	419	420	420	419,67	0	13,22	13,04	13,57	13,28	302,50	155,75	27	834	313
6	64	w	2	0	-99	14	0	361	364	359	361,33	-	1,72	1,57	1,67	1,65	32,30	17,12	0	86	31
6	64	w	2	0	-99	15	0	362	361	363	362,00	0	1,57	1,65	1,82	1,68	32,90	16,18	0	97	32
6	64	w	2	0	-99	16	0	362	365	362	363,00	0	1,61	1,54	1,73	1,63	47,40	20,66	0	16	45
6	64	w	2	0	-99	17	0	369	368	371	369,33	0	2,66	2,23	2,14	2,34	41,00	18,38	0	148	40
6	64	w	2	0	-99	18	0	373	373	377	374,33	0	3,68	3,30	3,42	3,47	38,30	17,17	0	113	36
6	64	w	2	0	-99	19	0	413	414	411	412,67	0	8,71	9,31	9,37	9,13	51,20	38,44	0	265	42
6	64	w	2	0	-99	20	1	418	412	417	415,67	0	12,27	12,32	12,88	12,49	120,50	97,65	0	461	80
6	64	w	2	0	-99	21	0	429	428	426	427,67	1	12,88	12,81	12,93	12,87	167,20	103,42	0	516	156
6	64	w	2	0	-99	22	0	361	360	363	361,33	-	2,05	1,76	1,71	1,84	30,80	16,13	0	94	29

ID	A	G	HT	Tz	Medik.	LT	MED	DC	DC	DC	DC	DC	CM	CM	CM	CM	LDF	LDF	LDF	LDF	LDF
								1	2	3		1	2	3		Flux	Flux	Flux	Flux	Flux	
								E	E	E	MeanE_dc	MED_dc	a	a	a	Mean_a	Mean	Std	Min	Max	Median
7	87	m	3	1	HCT	1	0	366	362	367	365,00	0	2,47	2,31	2,45	2,41	25,90	16,45	0	90	25
7	87	m	3	1	HCT	2	0	379	377	374	376,67	0	4,07	4,18	4,08	4,11	30,00	16,37	0	101	29
7	87	m	3	1	HCT	3	0	390	397	394	393,67	0	5,06	5,22	5,15	5,14	36,10	18,75	0	123	34
7	87	m	3	1	HCT	4	1	399	397	397	397,67	0	5,65	5,97	5,49	5,70	47,70	20,66	0	151	46
7	87	m	3	1	HCT	5	0	399	397	396	397,33	0	6,49	6,62	6,12	6,41	58,70	27,72	3	177	54
7	87	m	3	1	HCT	6	0	404	401	403	402,67	0	7,01	7,32	7,60	7,31	63,20	34,75	0	228	56
7	87	m	3	1	HCT	7	0	358	357	357	357,33	-	2,13	1,54	1,52	1,73	27,90	15,07	0	69	27
7	87	m	3	1	HCT	8	0	372	367	373	370,67	0	2,70	2,80	2,96	2,82	27,10	15,14	0	82	26
7	87	m	3	1	HCT	9	0	387	390	385	387,33	0	5,78	5,67	5,50	5,65	52,40	27,17	0	192	49
7	87	m	3	1	HCT	10	1	414	409	413	412,00	0	9,15	9,09	8,22	8,82	106,10	71,91	0	414	89
7	87	m	3	1	HCT	11	0	418	414	413	415,00	0	8,38	9,02	9,08	8,83	93,40	47,47	4	281	89
7	87	m	3	1	HCT	12	0	414	414	413	413,67	0	8,47	8,39	8,18	8,35	130,90	67,96	11	447	125
7	87	m	3	1	HCT	13	0	425	423	421	423,00	0	10,14	9,97	11,22	10,44	158,30	89,01	9	518	148
7	87	m	3	1	HCT	14	0	358	357	357	357,33	-	2,13	1,54	1,52	1,73	27,90	15,07	0	69	27
7	87	m	3	1	HCT	15	0	374	373	372	373,00	0	3,04	2,96	2,70	2,90	39,90	16,52	0	101	39
7	87	m	3	1	HCT	16	0	362	366	363	363,67	0	2,21	2,08	2,07	2,12	32,20	15,06	0	82	31
7	87	m	3	1	HCT	17	0	363	364	365	364,00	0	2,34	2,09	2,36	2,26	41,20	18,87	0	180	39
7	87	m	3	1	HCT	18	0	385	383	383	383,67	0	3,82	4,03	3,55	3,80	44,20	18,39	0	124	42
7	87	m	3	1	HCT	19	0	391	391	392	391,33	0	6,40	6,11	5,33	5,95	52,50	27,20	0	201	47
7	87	m	3	1	HCT	20	1	395	408	404	402,33	0	10,27	11,72	11,78	11,26	81,50	67,33	0	442	55
7	87	m	3	1	HCT	21	0	410	411	407	409,33	0	12,29	10,81	11,28	11,46	108,80	91,08	0	545	71
7	87	m	3	1	HCT	22	0	358	360	360	359,33	-	1,62	2,06	1,83	1,84	30,90	14,96	0	99	30
8	59	w	2	1	HCT	1	1	389	387	393	389,67	0	7,44	7,27	7,37	7,36	48,70	22,30	0	144	45
8	59	w	2	1	HCT	2	0	399	398	397	398,00	0	8,97	8,96	9,24	9,06	58,80	27,36	0	188	55
8	59	w	2	1	HCT	3	0	405	404	403	404,00	0	9,28	9,37	9,66	9,44	67,40	30,09	8	187	64
8	59	w	2	1	HCT	4	0	402	406	405	404,33	0	8,99	9,29	9,25	9,18	49,90	22,16	0	120	49
8	59	w	2	1	HCT	5	0	406	406	406	406,00	0	8,53	8,68	8,58	8,60	91,70	40,08	3	478	86
8	59	w	2	1	HCT	6	0	401	398	400	399,67	0	9,24	9,07	9,20	9,17	167,00	81,37	21	487	159
8	59	w	2	1	HCT	7	0	373	371	376	373,33	-	4,42	5,24	4,92	4,86	27,20	15,76	0	87	26
8	59	w	2	1	HCT	8	0	383	384	384	383,67	0	4,91	4,81	5,54	5,09	36,00	16,86	0	95	35
8	59	w	2	1	HCT	9	0	382	384	386	384,00	0	6,31	6,18	6,73	6,41	43,90	19,48	0	157	42
8	59	w	2	1	HCT	10	0	397	398	392	395,67	0	7,31	7,11	7,32	7,25	55,70	22,37	8	154	54
8	59	w	2	1	HCT	11	0	398	398	398	398,00	0	8,25	7,80	8,31	8,12	60,50	25,90	0	167	57
8	59	w	2	1	HCT	12	0	396	395	395	395,33	0	7,79	7,46	7,67	7,64	82,20	33,20	5	263	79
8	59	w	2	1	HCT	13	0	390	386	385	387,00	0	7,35	7,26	7,05	7,22	114,70	50,64	3	289	110
8	59	w	2	1	HCT	14	0	373	371	376	373,33	-	4,42	5,24	4,92	4,86	27,20	15,76	0	87	26
8	59	w	2	1	HCT	15	0	388	385	389	387,33	0	4,84	4,85	5,04	4,91	48,20	19,82	0	142	46
8	59	w	2	1	HCT	16	0	396	397	402	398,33	0	5,65	5,89	5,71	5,75	70,10	34,99	0	246	63
8	59	w	2	1	HCT	17	0	397	395	396	396,00	0	6,17	6,21	6,59	6,32	74,30	37,82	0	455	69
8	59	w	2	1	HCT	18	1	397	394	400	397,00	0	6,81	6,88	6,83	6,84	62,00	29,93	0	176	59
8	59	w	2	1	HCT	19	0	398	400	398	398,67	0	6,85	6,52	7,03	6,80	61,80	30,47	0	219	58
8	59	w	2	1	HCT	20	0	402	401	401	401,33	0	8,61	9,67	8,92	9,07	43,80	25,69	0	403	41
8	59	w	2	1	HCT	21	0	415	417	413	415,00	1	8,67	8,63	8,38	8,56	60,60	31,38	0	251	56
8	59	w	2	1	HCT	22	0	376	378	382	378,67	-	4,48	4,22	4,29	4,33	33,40	16,84	0	103	32
9	75	m	2	1	HCT	1	0	409	409	411	409,67	0	5,20	5,26	5,22	5,23	27,60	16,46	0	92	26
9	75	m	2	1	HCT	2	0	413	412	416	413,67	0	5,64	5,62	6,32	5,86	29,50	17,60	0	106	28
9	75	m	2	1	HCT	3	0	423	424	423	423,33	0	7,77	7,56	7,73	7,69	30,10	15,76	0	106	28
9	75	m	2	1	HCT	4	0	425	428	427	426,67	0	7,71	7,33	7,46	7,50	32,30	17,94	0	132	30
9	75	m	2	1	HCT	5	0	426	423	420	423,00	0	7,24	7,34	7,29	7,29	36,30	18,81	0	102	35
9	75	m	2	1	HCT	6	0	423	419	422	421,33	0	9,81	8,87	9,21	9,30	36,80	21,17	0	156	34
9	75	m	2	1	HCT	7	0	411	411	409	410,33	-	5,01	4,93	5,27	5,07	26,10	15,87	0	79	24
9	75	m	2	1	HCT	8	0	409	411	411	410,33	0	4,99	4,98	5,00	4,99	44,20	31,92	0	277	37
9	75	m	2	1	HCT	9	0	418	423	423	421,33	0	6,45	6,34	6,25	6,35	32,00	16,78	0	109	30
9	75	m	2	1	HCT	10	0	427	430	426	427,67	0	9,34	9,89	9,97	9,73	41,70	18,84	0	120	40
9	75	m	2	1	HCT	11	1	432	431	432	431,67	0	9,17	9,40	9,10	9,22	54,80	26,77	0	175	53
9	75	m	2	1	HCT	12	0	441	445	445	443,67	0	11,75	11,70	11,92	11,79	151,70	89,72	0	475	145
9	75	m	2	1	HCT	13	0	441	443	442	442,00	0	11,28	10,58	11,37	11,08	122,60	73,83	7	380	110
9	75	m	2	1	HCT	14	0	411	411	409	410,33	-	5,01	4,93	5,27	5,07	26,10	15,87	0	79	24
9	75	m	2	1	HCT	15	0	421	423	423	422,33	0	6,48	6,39	6,75	6,54	32,70	16,12	0	103	32
9	75	m	2	1	HCT	16	0	430	431	430	430,33	0	7,37	7,33	7,55	7,42	36,90	16,88	0	112	36
9	75	m	2	1	HCT	17	0	425	422	420	422,33	0	6,65	6,66	6,57	6,63	36,30	15,80	0	98	35
9	75	m	2	1	HCT	18	0	416	420	418	418,00	0	6,11	6,35	6,40	6,29	37,40	16,53	0	105	36
9	75	m	2	1	HCT	19	0	415	413	412	413,33	0	5,66	5,86	5,99	5,84	34,80	15,70	0	98	34
9	75	m	2	1	HCT	20	0	423	425	427	425,00	0	7,00	7,06	7,19	7,08	33,50	15,69	0	103	32
9	75	m	2	1	HCT	21	0	428	433	428	429,67	0	8,72	8,20	8,18	8,37	40,50	17,11	0	111	39
9	75	m	2	1	HCT	22	0	413	411	413	412,33	-	5,57	5,43	5,45	5,48	27,30	15,63	0	83	27

ID	A	G	HT	Tz	Medik.	LT	MED	DC	DC	DC	DC	DC	CM	CM	CM	CM	LDF	LDF	LDF	LDF	LDF
								1	2	3											
								E	E	E	MeanE_dc	MED_dc	1	2	3	Flux	Flux	Flux	Flux		
													a	a	a	Mean_a	Mean	Std	Min	Max	Median
10	56	m	2	1	HCT	1	0	413	409	413	411,67	0	6,57	6,19	6,07	6,28	38,50	20,04	0	151	35
10	56	m	2	1	HCT	2	0	400	405	407	404,00	0	5,70	5,91	5,89	5,83	33,60	16,57	0	96	32
10	56	m	2	1	HCT	3	0	407	406	403	405,33	0	6,02	6,11	6,01	6,05	34,80	16,57	0	87	34
10	56	m	2	1	HCT	4	0	400	403	402	401,67	0	6,00	5,96	5,79	5,92	36,50	18,19	0	111	35
10	56	m	2	1	HCT	5	0	403	404	404	403,67	0	6,19	5,98	6,01	6,06	39,10	19,83	0	111	37
10	56	m	2	1	HCT	6	0	401	398	399	399,33	0	5,54	5,79	5,56	5,63	35,70	18,75	0	95	35
10	56	m	2	1	HCT	7	0	399	398	397	398,00	-	5,55	5,39	5,40	5,45	34,00	18,50	0	194	33
10	56	m	2	1	HCT	8	0	410	410	414	411,33	0	6,62	6,36	6,85	6,61	31,90	17,53	0	98	31
10	56	m	2	1	HCT	9	0	406	410	409	408,33	0	7,25	6,96	7,00	7,07	47,10	35,06	0	311	40
10	56	m	2	1	HCT	10	1	412	413	411	412,00	0	8,12	8,36	7,81	8,10	55,80	32,73	0	299	50
10	56	m	2	1	HCT	11	0	425	431	434	430,00	0	9,75	10,37	10,31	10,14	98,50	59,53	9	304	85
10	56	m	2	1	HCT	12	0	435	436	436	435,67	0	12,50	12,52	12,64	12,55	192,10	105,11	0	529	184
10	56	m	2	1	HCT	13	0	436	441	436	437,67	0	11,41	11,85	11,77	11,68	224,40	105,29	17	648	225
10	56	m	2	1	HCT	14	0	399	398	397	398,00	-	5,55	5,39	5,40	5,45	34,00	18,50	0	194	33
10	56	m	2	1	HCT	15	0	400	397	398	398,33	0	4,97	4,81	4,81	4,86	30,70	16,51	0	92	30
10	56	m	2	1	HCT	16	0	402	402	402	402,00	0	5,25	5,00	4,97	5,07	32,60	17,08	0	115	31
10	56	m	2	1	HCT	17	0	400	400	398	399,33	0	4,72	4,91	4,66	4,76	31,20	19,38	0	281	29
10	56	m	2	1	HCT	18	0	402	402	401	401,67	0	4,52	4,54	4,52	4,53	26,50	17,08	0	96	25
10	56	m	2	1	HCT	19	0	407	405	406	406,00	0	4,70	4,56	4,80	4,69	29,90	16,37	0	112	28
10	56	m	2	1	HCT	20	0	406	409	407	407,33	0	5,60	5,61	5,63	5,61	32,50	16,87	0	106	31
10	56	m	2	1	HCT	21	1	414	410	410	411,33	0	6,87	7,74	7,34	7,32	36,60	17,27	0	105	35
10	56	m	2	1	HCT	22	0	398	399	398	398,33	-	4,78	4,72	5,69	5,06	28,90	15,53	0	97	28
11	50	w	2	0	-99	1	0	377	374	375	375,33	0	4,49	4,90	5,20	4,86	44,90	21,36	0	134	45
11	50	w	2	0	-99	2	0	387	384	385	385,33	0	5,80	5,98	6,19	5,99	48,10	21,16	0	129	47
11	50	w	2	0	-99	3	0	382	385	386	384,33	0	5,74	5,68	5,79	5,74	57,60	25,45	0	230	54
11	50	w	2	0	-99	4	0	393	384	388	388,33	0	5,59	5,42	5,45	5,49	51,90	20,70	0	131	50
11	50	w	2	0	-99	5	1	385	388	389	387,33	0	7,05	7,03	6,77	6,95	56,80	25,75	3	176	54
11	50	w	2	0	-99	6	0	388	391	388	389,00	0	7,10	6,82	6,66	6,86	52,30	23,74	2	155	50
11	50	w	2	0	-99	7	0	378	374	378	376,67	-	4,93	5,34	5,36	5,21	35,20	21,96	0	179	34
11	50	w	2	0	-99	8	0	379	381	380	380,00	0	5,17	4,98	4,86	5,00	41,70	21,15	0	168	41
11	50	w	2	0	-99	9	0	377	381	380	379,33	0	4,79	4,92	4,39	4,70	52,50	25,64	0	201	50
11	50	w	2	0	-99	10	0	374	377	377	376,00	0	3,77	3,82	3,54	3,71	57,30	26,74	4	173	55
11	50	w	2	0	-99	11	0	375	374	374	374,33	0	3,75	3,90	3,71	3,79	57,70	25,72	0	175	56
11	50	w	2	0	-99	12	0	380	373	381	378,00	0	5,27	5,58	5,23	5,36	46,40	21,43	0	124	44
11	50	w	2	0	-99	13	1	393	389	389	390,33	1	6,08	6,12	6,23	6,14	52,40	24,95	0	126	49
11	50	w	2	0	-99	14	0	378	374	378	376,67	-	4,93	5,34	5,36	5,21	35,20	21,96	0	179	34
11	50	w	2	0	-99	15	0	375	377	377	376,33	0	4,29	4,31	4,36	4,32	44,00	21,17	0	237	42
11	50	w	2	0	-99	16	0	380	380	379	379,67	0	4,58	4,57	4,69	4,61	50,50	22,57	0	210	48
11	50	w	2	0	-99	17	0	379	381	378	379,33	0	4,78	4,52	4,66	4,65	57,10	24,23	0	186	55
11	50	w	2	0	-99	18	0	380	382	380	380,67	0	5,11	5,41	5,14	5,22	62,20	26,44	7	241	58
11	50	w	2	0	-99	19	0	379	379	379	379,00	0	4,86	4,68	4,94	4,83	53,60	22,36	0	168	52
11	50	w	2	0	-99	20	0	392	386	394	390,67	0	6,15	6,27	6,16	6,19	53,00	22,17	0	151	51
11	50	w	2	0	-99	21	1	390	392	388	390,00	0	6,65	7,83	7,39	7,29	50,10	22,49	0	259	47
11	50	w	2	0	-99	22	0	373	371	372	372,00	-	5,14	5,22	5,06	5,14	34,00	17,72	0	101	33
12	56	m	2	0	-99	1	0	384	384	385	384,33	0	3,47	3,04	3,27	3,26	34,80	16,33	0	93	35
12	56	m	2	0	-99	2	0	387	389	388	388,00	0	3,67	4,03	4,16	3,95	34,90	17,98	0	95	33
12	56	m	2	0	-99	3	0	395	398	395	396,00	0	5,16	5,64	5,71	5,50	48,00	22,31	4	200	46
12	56	m	2	0	-99	4	0	403	403	402	402,67	0	6,78	6,61	6,67	6,69	47,60	22,80	0	133	46
12	56	m	2	0	-99	5	1	410	408	407	408,33	0	9,28	9,84	8,99	9,37	110,40	58,90	0	335	108
12	56	m	2	0	-99	6	0	423	415	420	419,33	1	9,26	10,68	9,56	9,83	166,20	118,59	0	731	138
12	56	m	2	0	-99	7	0	377	376	375	376,00	-	2,86	3,36	3,07	3,10	32,00	17,05	0	94	31
12	56	m	2	0	-99	8	0	380	382	383	381,67	0	2,93	3,35	3,16	3,15	34,20	17,06	0	96	35
12	56	m	2	0	-99	9	0	394	395	397	395,33	0	6,29	6,46	6,38	6,38	53,50	25,82	0	168	52
12	56	m	2	0	-99	10	1	418	417	421	418,67	0	8,73	9,74	9,97	9,48	104,80	69,29	0	422	88
12	56	m	2	0	-99	11	0	444	438	442	441,33	0	15,07	15,26	14,91	15,08	377,40	189,22	3	958	379
12	56	m	2	0	-99	12	0	436	438	440	438,00	0	15,87	15,74	15,98	15,86	533,90	263,15	47	1389	576
12	56	m	2	0	-99	13	0	432	434	432	432,67	0	13,52	13,42	13,05	13,33	421,80	243,71	17	1112	411
12	56	m	2	0	-99	14	0	377	376	375	376,00	-	2,86	3,36	3,07	3,10	32,00	17,05	0	94	31
12	56	m	2	0	-99	15	0	385	381	380	382,00	0	4,03	4,15	4,09	4,09	32,80	16,47	0	107	32
12	56	m	2	0	-99	16	0	387	389	388	388,00	0	3,84	3,89	3,76	3,83	36,40	17,56	0	102	35
12	56	m	2	0	-99	17	0	387	386	390	387,67	0	3,83	4,38	4,48	4,23	38,60	18,53	0	119	37
12	56	m	2	0	-99	18	0	392	388	387	389,00	0	4,13	4,23	4,50	4,29	40,30	19,56	0	141	38
12	56	m	2	0	-99	19	0	394	393	395	394,00	0	5,92	6,68	5,98	6,19	40,90	19,52	0	120	39
12	56	m	2	0	-99	20	0	412	409	409	410,00	0	9,93	9,52	10,50	9,98	56,10	57,06	0	409	39
12	56	m	2	0	-99	21	1	429	424	426	426,33	1	12,83	13,16	13,26	13,08	84,40	84,44	0	504	49
12	56	m	2	0	-99	22	0	381	381	381	381,00	-	3,67	3,65	3,27	3,53	33,10	18,06	0	118	32

ID	A	G	HT	Tz	Medik.	LT	MED	DC	DC	DC	DC	DC	CM	CM	CM	CM	LDF	LDF	LDF	LDF	LDF
								1	2	3											
								E	E	E	MeanE_dc	MED_dc	a	a	a	Mean_a	Mean	Std	Min	Max	Median
13	61	m	3	1	HCT	1	0	397	395	399	397,00	0	6,73	6,05	6,25	6,34	31,60	18,54	0	100	30
13	61	m	3	1	HCT	2	0	392	393	392	392,33	0	5,52	5,43	5,75	5,57	30,90	17,25	0	113	28
13	61	m	3	1	HCT	3	0	391	397	399	395,67	0	6,16	5,66	5,73	5,85	33,60	16,60	0	138	32
13	61	m	3	1	HCT	4	0	401	409	404	404,67	0	7,33	7,66	7,22	7,40	40,40	17,90	3	120	39
13	61	m	3	1	HCT	5	0	397	397	401	398,33	0	6,87	8,11	8,12	7,70	43,80	37,50	0	849	40
13	61	m	3	1	HCT	6	0	404	402	402	402,67	0	9,18	9,11	9,21	9,17	36,30	16,94	0	117	35
13	61	m	3	1	HCT	7	0	386	384	385	385,00	-	5,66	5,53	5,59	5,59	36,00	18,11	0	91	34
13	61	m	3	1	HCT	8	0	386	386	389	387,00	0	6,23	5,64	6,03	5,97	33,70	17,46	0	92	32
13	61	m	3	1	HCT	9	0	388	380	382	383,33	0	6,68	6,54	6,06	6,43	29,50	15,67	0	82	28
13	61	m	3	1	HCT	10	0	395	395	399	396,33	0	8,14	8,52	8,28	8,31	36,10	18,92	0	124	35
13	61	m	3	1	HCT	11	1	401	404	407	404,00	0	12,41	10,28	10,62	11,10	47,80	22,07	0	168	46
13	61	m	3	1	HCT	12	0	414	422	417	417,67	0	11,51	11,23	10,86	11,20	53,60	25,19	1	155	50
13	61	m	3	1	HCT	13	0	413	416	414	414,33	0	12,85	14,41	13,94	13,73	52,10	28,12	0	356	48
13	61	m	3	1	HCT	14	0	386	384	385	385,00	-	5,66	5,53	5,59	5,59	36,00	18,11	0	91	34
13	61	m	3	1	HCT	15	0	374	376	374	374,67	0	4,88	4,22	4,18	4,43	37,40	17,38	0	115	36
13	61	m	3	1	HCT	16	0	378	378	377	377,67	0	4,62	4,96	4,30	4,63	39,20	18,35	0	180	37
13	61	m	3	1	HCT	17	0	382	387	384	384,33	0	63,35	5,71	11,14	26,73	46,90	19,46	0	145	45
13	61	m	3	1	HCT	18	0	378	376	379	377,67	0	5,69	6,58	6,01	6,09	38,80	18,53	0	112	38
13	61	m	3	1	HCT	19	0	385	383	382	383,33	0	5,98	5,72	5,74	5,81	38,00	16,81	0	98	37
13	61	m	3	1	HCT	20	0	394	397	395	395,33	0	8,90	9,25	8,73	8,96	41,30	18,25	0	155	40
13	61	m	3	1	HCT	21	1	416	409	414	413,00	1	11,16	11,13	11,57	11,29	55,70	25,23	2	176	53
13	61	m	3	1	HCT	22	0	378	379	378	378,33	-	5,64	5,70	5,67	5,67	38,80	19,48	0	100	38
14	62	w	2	0	-99	1	0	407	409	412	409,33	0	7,23	7,31	7,45	7,33	29,20	16,32	0	81	28
14	62	w	2	0	-99	2	0	420	418	420	419,33	0	7,67	7,94	7,76	7,79	36,70	18,29	0	119	35
14	62	w	2	0	-99	3	0	421	418	419	419,33	0	8,22	8,12	8,29	8,21	39,10	17,88	0	99	37
14	62	w	2	0	-99	4	0	426	423	425	424,67	0	8,09	8,02	7,87	7,99	37,10	18,32	0	132	35
14	62	w	2	0	-99	5	0	426	423	421	423,33	0	7,47	7,59	7,46	7,51	43,90	20,87	0	132	42
14	62	w	2	0	-99	6	0	413	416	417	415,33	0	7,59	7,48	7,54	7,54	39,80	16,68	0	116	39
14	62	w	2	0	-99	7	0	398	403	399	400,00	-	5,67	5,93	5,63	5,74	27,70	16,41	0	78	27
14	62	w	2	0	-99	8	0	406	401	404	403,67	0	5,57	5,67	5,43	5,56	36,90	18,70	0	98	35
14	62	w	2	0	-99	9	0	410	414	411	411,67	0	7,23	7,35	7,33	7,30	41,90	19,67	0	144	40
14	62	w	2	0	-99	10	0	417	419	419	418,33	0	7,83	7,83	7,79	7,82	49,30	20,57	0	128	46
14	62	w	2	0	-99	11	0	417	415	417	416,33	0	6,88	6,75	7,03	6,89	53,70	22,02	1	129	52
14	62	w	2	0	-99	12	1	426	425	428	426,33	0	10,24	10,02	9,87	10,04	122,90	67,98	10	438	113
14	62	w	2	0	-99	13	0	431	434	433	432,67	0	11,28	11,95	11,46	11,56	155,90	94,94	0	444	142
14	62	w	2	0	-99	14	0	398	403	399	400,00	-	5,67	5,93	5,63	5,74	27,70	16,41	0	78	27
14	62	w	2	0	-99	15	0	410	407	410	409,00	0	6,45	5,96	6,50	6,30	46,10	19,82	0	147	44
14	62	w	2	0	-99	16	0	408	411	411	410,00	0	6,39	6,55	6,50	6,48	41,80	18,62	0	115	40
14	62	w	2	0	-99	17	0	407	408	406	407,00	0	6,06	5,84	6,03	5,98	39,50	17,47	0	118	38
14	62	w	2	0	-99	18	0	419	416	419	418,00	0	7,22	7,24	7,14	7,20	40,00	19,16	0	137	39
14	62	w	2	0	-99	19	0	413	412	411	412,00	0	6,31	6,66	6,16	6,38	35,10	16,55	0	102	34
14	62	w	2	0	-99	20	0	413	408	410	410,33	0	6,56	6,67	6,68	6,64	34,90	17,16	0	106	33
14	62	w	2	0	-99	21	1	420	416	424	420,00	0	8,81	8,59	9,02	8,81	38,10	20,14	0	157	36
14	62	w	2	0	-99	22	0	406	406	405	405,67	-	6,31	6,19	6,28	6,26	44,80	18,55	0	113	43
15	71	m	2	0	-99	1	0	381	385	379	381,67	0	3,15	3,71	3,32	3,39	30,20	18,79	0	178	29
15	71	m	2	0	-99	2	0	392	387	386	388,33	0	3,93	3,86	3,69	3,83	37,30	20,09	0	123	35
15	71	m	2	0	-99	3	0	382	385	387	384,67	0	3,37	3,26	3,41	3,35	40,20	20,86	0	150	39
15	71	m	2	0	-99	4	0	396	390	393	393,00	0	4,74	4,42	4,46	4,54	41,90	20,97	0	130	41
15	71	m	2	0	-99	5	0	393	390	390	391,00	0	5,13	4,35	4,53	4,67	36,50	20,41	0	130	35
15	71	m	2	0	-99	6	0	394	396	390	393,33	0	4,27	4,09	4,51	4,29	36,40	19,73	0	99	33
15	71	m	2	0	-99	7	0	381	378	377	378,67	-	3,17	3,18	3,04	3,13	29,10	17,37	0	94	28
15	71	m	2	0	-99	8	0	377	377	376	376,67	0	2,84	2,85	2,35	2,68	33,60	18,58	0	102	33
15	71	m	2	0	-99	9	0	381	383	385	383,00	0	3,82	4,41	3,87	4,03	48,40	25,27	0	196	47
15	71	m	2	0	-99	10	0	389	391	387	389,00	0	4,98	5,74	5,52	5,41	68,40	40,55	0	286	60
15	71	m	2	0	-99	11	1	402	403	411	405,33	1	9,46	9,43	9,17	9,35	124,10	80,03	0	545	107
15	71	m	2	0	-99	12	0	396	391	397	394,67	0	6,22	5,71	5,96	5,96	80,70	44,15	0	244	71
15	71	m	2	0	-99	13	0	392	384	388	388,00	0	6,98	7,20	7,50	7,23	70,80	38,21	1	219	64
15	71	m	2	0	-99	14	0	381	378	377	378,67	-	3,17	3,18	3,04	3,13	29,10	17,37	0	94	28
15	71	m	2	0	-99	15	0	377	376	374	375,67	0	3,27	2,84	2,84	2,98	47,10	24,80	0	239	44
15	71	m	2	0	-99	16	0	371	370	370	370,33	0	2,72	3,00	3,54	3,09	52,10	26,70	0	212	48
15	71	m	2	0	-99	17	0	381	378	380	379,67	0	3,25	3,10	3,17	3,17	50,90	28,79	0	489	46
15	71	m	2	0	-99	18	0	376	378	372	375,33	0	3,27	3,77	2,92	3,32	43,80	22,56	0	154	41
15	71	m	2	0	-99	19	0	381	378	376	378,33	0	3,62	3,80	3,67	3,70	38,70	20,77	0	141	37
15	71	m	2	0	-99	20	1	411	409	411	410,33	0	10,97	11,30	10,73	11,00	98,50	89,55	0	668	63
15	71	m	2	0	-99	21	0	431	429	425	428,33	1	12,39	13,19	12,78	12,79	161,70	148,89	0	973	90
15	71	m	2	0	-99	22	0	372	372	370	371,33	-	1,95	2,15	2,27	2,12	39,00	19,56	0	135	37

ID	A	G	HT	Tz	Medik.	LT	MED	DC	DC	DC	DC	DC	CM	CM	CM	CM	LDF	LDF	LDF	LDF	LDF
								1	2	3		1	2	3		Flux	Flux	Flux	Flux	Flux	
								E	E	E	MeanE_dc	MED_dc	a	a	a	Mean_a	Mean	Std	Min	Max	Median
16	63	w	2	1	HCT	1	0	386	388	390	388,00	0	5,23	5,05	5,03	5,10	30,20	17,13	0	96	29
16	63	w	2	1	HCT	2	0	389	390	391	390,00	0	4,81	4,99	4,55	4,78	30,30	16,09	0	91	29
16	63	w	2	1	HCT	3	0	396	397	397	396,67	0	5,36	5,83	5,73	5,64	39,40	18,26	0	113	38
16	63	w	2	1	HCT	4	0	390	393	392	391,67	0	5,05	4,69	4,88	4,87	39,10	18,57	0	133	37
16	63	w	2	1	HCT	5	0	393	394	395	394,00	0	5,78	6,51	6,78	6,36	48,30	20,12	0	137	47
16	63	w	2	1	HCT	6	0	400	400	395	398,33	0	5,06	5,02	4,97	5,02	39,60	18,12	0	119	38
16	63	w	2	1	HCT	7	0	393	395	392	393,33	-	5,91	5,67	5,56	5,71	31,40	17,15	0	78	31
16	63	w	2	1	HCT	8	0	394	392	392	392,67	0	5,04	5,49	5,71	5,41	29,30	17,20	0	86	28
16	63	w	2	1	HCT	9	0	399	396	397	397,33	0	6,54	7,04	6,27	6,62	31,00	16,13	0	104	31
16	63	w	2	1	HCT	10	1	427	425	423	425,00	0	12,97	13,23	13,13	13,11	87,30	46,42	2	263	84
16	63	w	2	1	HCT	11	0	416	415	412	414,33	0	9,03	9,52	8,99	9,18	107,60	61,70	4	308	96
16	63	w	2	1	HCT	12	0	433	428	430	430,33	0	14,36	14,32	13,94	14,21	179,20	94,69	10	566	175
16	63	w	2	1	HCT	13	0	427	424	426	425,67	0	13,39	13,85	13,68	13,64	186,70	95,66	15	620	184
16	63	w	2	1	HCT	14	0	393	395	392	393,33	-	5,91	5,67	5,56	5,71	31,40	17,15	0	78	31
16	63	w	2	1	HCT	15	0	399	398	397	398,00	0	4,67	5,05	5,36	5,03	28,40	14,34	0	92	28
16	63	w	2	1	HCT	16	0	391	395	402	396,00	0	6,02	5,75	5,65	5,81	35,10	15,62	0	92	34
16	63	w	2	1	HCT	17	0	387	383	384	384,67	0	3,93	4,46	3,76	4,05	32,00	16,17	0	105	31
16	63	w	2	1	HCT	18	0	386	388	388	387,33	0	4,55	4,09	4,09	4,24	30,80	15,65	0	105	30
16	63	w	2	1	HCT	19	0	387	389	390	388,67	0	5,27	5,24	5,19	5,23	32,60	16,60	0	90	32
16	63	w	2	1	HCT	20	0	405	413	413	410,33	0	9,52	9,30	9,77	9,53	33,80	17,07	0	126	32
16	63	w	2	1	HCT	21	1	410	414	410	411,33	0	9,50	9,49	9,58	9,52	43,70	23,04	0	222	40
16	63	w	2	1	HCT	22	0	378	377	380	378,33	-	3,58	3,85	3,53	3,65	30,70	16,48	0	95	29
17	72	w	2	0	-99	1	0	379	382	381	380,67	0	3,75	3,97	3,48	3,73	32,20	15,30	0	83	31
17	72	w	2	0	-99	2	0	383	382	379	381,33	0	5,29	6,03	5,85	5,72	33,90	14,81	0	81	34
17	72	w	2	0	-99	3	0	380	378	380	379,33	0	4,66	4,62	4,48	4,59	35,40	15,36	0	103	35
17	72	w	2	0	-99	4	0	382	385	383	383,33	0	4,90	4,88	4,75	4,84	37,10	17,50	0	107	36
17	72	w	2	0	-99	5	0	382	383	385	383,33	0	4,75	4,71	4,74	4,73	38,70	18,75	0	125	36
17	72	w	2	0	-99	6	0	378	383	380	380,33	0	5,62	4,88	4,56	5,02	40,40	19,42	0	139	38
17	72	w	2	0	-99	7	0	372	370	372	371,33	-	3,68	3,83	3,58	3,70	30,60	15,18	0	99	29
17	72	w	2	0	-99	8	0	379	377	375	377,00	0	3,29	3,28	2,90	3,16	32,60	15,70	1	128	32
17	72	w	2	0	-99	9	0	376	375	377	376,00	0	3,17	3,44	3,18	3,26	33,80	15,68	0	105	33
17	72	w	2	0	-99	10	0	373	375	374	374,00	0	2,55	3,03	2,54	2,71	39,70	16,98	0	104	39
17	72	w	2	0	-99	11	1	396	396	398	396,67	0	8,25	8,15	7,82	8,07	67,90	40,69	1	261	58
17	72	w	2	0	-99	12	0	398	402	395	398,33	0	7,33	5,72	6,85	6,63	56,80	29,45	5	186	50
17	72	w	2	0	-99	13	0	380	383	384	382,33	0	4,69	4,79	4,37	4,62	44,40	19,94	1	122	42
17	72	w	2	0	-99	14	0	372	370	372	371,33	-	3,68	3,83	3,58	3,70	30,60	15,18	0	99	29
17	72	w	2	0	-99	15	0	371	374	373	372,67	0	2,90	3,14	2,83	2,96	36,60	15,96	0	108	36
17	72	w	2	0	-99	16	0	380	376	374	376,67	0	4,06	3,70	4,10	3,95	42,10	17,89	0	124	40
17	72	w	2	0	-99	17	0	373	373	375	373,67	0	3,63	3,50	3,82	3,65	45,90	18,14	0	124	44
17	72	w	2	0	-99	18	0	376	376	375	375,67	0	4,53	4,54	4,40	4,49	44,70	18,77	0	135	44
17	72	w	2	0	-99	19	0	371	374	375	373,33	0	3,43	3,34	3,56	3,44	39,90	17,34	0	111	39
17	72	w	2	0	-99	20	0	380	378	385	381,00	0	6,24	5,12	4,63	5,33	39,50	17,15	0	110	39
17	72	w	2	0	-99	21	1	402	404	404	403,33	1	9,73	5,49	8,77	8,00	60,80	37,45	4	283	51
17	72	w	2	0	-99	22	0	368	369	367	368,00	-	3,10	3,18	2,94	3,07	32,50	15,49	0	97	32
18	63	m	2	1	HCT	1	0	387	391	389	389,00	0	3,84	3,88	4,13	3,95	36,90	17,02	0	105	36
18	63	m	2	1	HCT	2	0	389	389	389	389,00	0	4,38	4,36	4,23	4,32	42,10	18,29	0	110	41
18	63	m	2	1	HCT	3	0	392	395	393	393,33	0	5,47	5,24	5,37	5,36	44,60	18,79	5	134	42
18	63	m	2	1	HCT	4	0	392	393	392	392,33	0	5,48	5,42	5,10	5,33	38,20	16,55	0	97	37
18	63	m	2	1	HCT	5	0	388	389	390	389,00	0	4,75	4,76	4,71	4,74	42,40	19,10	0	132	42
18	63	m	2	1	HCT	6	0	387	389	389	388,33	0	5,03	5,00	4,71	4,91	38,10	18,47	0	101	38
18	63	m	2	1	HCT	7	0	385	378	380	381,00	-	3,78	4,14	3,73	3,88	37,20	18,77	0	105	35
18	63	m	2	1	HCT	8	0	392	391	400	394,33	0	4,34	4,33	4,36	4,34	37,50	17,52	0	130	36
18	63	m	2	1	HCT	9	0	398	400	400	399,33	0	6,05	6,02	5,50	5,86	48,80	25,31	0	286	46
18	63	m	2	1	HCT	10	0	404	409	400	404,33	0	6,44	6,53	6,76	6,58	53,90	21,57	7	147	52
18	63	m	2	1	HCT	11	0	411	410	413	411,33	0	8,29	8,28	8,05	8,21	75,80	39,54	2	227	68
18	63	m	2	1	HCT	12	1	426	427	429	427,33	0	11,08	11,30	11,30	11,23	141,60	78,49	0	407	135
18	63	m	2	1	HCT	13	0	418	417	415	416,67	0	8,95	8,69	8,62	8,75	77,50	48,36	0	371	65
18	63	m	2	1	HCT	14	0	385	378	380	381,00	-	3,78	4,14	3,73	3,88	37,20	18,77	0	105	35
18	63	m	2	1	HCT	15	0	393	395	393	393,67	0	4,35	4,52	4,40	4,42	46,60	19,10	2	125	45
18	63	m	2	1	HCT	16	0	390	393	390	391,00	0	4,59	5,10	5,42	5,04	47,70	19,51	0	161	46
18	63	m	2	1	HCT	17	0	391	390	389	390,00	0	4,97	4,55	4,81	4,78	45,90	18,88	0	145	44
18	63	m	2	1	HCT	18	0	385	385	388	386,00	0	5,74	6,35	5,76	5,95	41,60	18,09	0	138	40
18	63	m	2	1	HCT	19	0	405	404	405	404,67	0	7,58	7,90	7,60	7,69	50,20	20,23	0	158	49
18	63	m	2	1	HCT	20	1	414	413	412	413,00	0	8,51	10,21	8,90	9,21	63,10	36,91	0	342	54
18	63	m	2	1	HCT	21	0	429	429	427	428,33	1	12,83	13,81	13,22	13,29	112,70	107,70	0	565	63
18	63	m	2	1	HCT	22	0	389	391	391	390,33	-	4,82	5,31	4,78	4,97	40,60	17,50	0	129	39

ID	A	G	HT	Tz	Medik.	LT	MED	DC	DC	DC	DC	DC	CM	CM	CM	CM	LDF	LDF	LDF	LDF	LDF
								1	2	3		1	2	3		Flux	Flux	Flux	Flux	Flux	
								E	E	E	MeanE_dc	MED_dc	a	a	a	Mean_a	Mean	Std	Min	Max	Median
19	65	m	2	1	HCT	1	0	399	397	394	396,67	0	7,47	8,07	7,78	7,77	36,20	18,12	0	97	36
19	65	m	2	1	HCT	2	0	402	397	400	399,67	0	8,89	8,98	8,63	8,83	46,70	22,23	0	138	44
19	65	m	2	1	HCT	3	1	411	407	415	411,00	0	10,14	10,09	10,27	10,17	46,10	20,64	0	112	45
19	65	m	2	1	HCT	4	0	421	421	422	421,33	0	13,02	13,29	13,26	13,19	50,70	25,83	0	155	49
19	65	m	2	1	HCT	5	0	417	424	423	421,33	0	13,65	13,52	13,30	13,49	70,90	41,86	0	312	65
19	65	m	2	1	HCT	6	0	411	416	415	414,00	0	11,69	11,41	11,60	11,57	60,10	33,05	0	190	57
19	65	m	2	1	HCT	7	0	381	383	385	383,00	-	6,14	5,52	5,87	5,84	34,80	18,21	0	102	34
19	65	m	2	1	HCT	8	0	382	387	388	385,67	0	5,70	6,37	6,23	6,10	36,00	16,71	0	98	35
19	65	m	2	1	HCT	9	0	383	385	388	385,33	0	6,08	6,66	5,96	6,23	39,00	17,32	0	98	37
19	65	m	2	1	HCT	10	0	397	402	400	399,67	0	8,65	8,62	8,66	8,64	46,70	21,81	0	123	44
19	65	m	2	1	HCT	11	0	420	421	425	422,00	0	12,32	12,51	11,94	12,26	48,60	27,01	0	176	45
19	65	m	2	1	HCT	12	1	422	419	418	419,67	0	12,28	12,39	12,96	12,54	111,50	70,24	0	420	100
19	65	m	2	1	HCT	13	0	416	418	417	417,00	0	12,17	12,06	12,36	12,20	152,30	98,30	7	510	139
19	65	m	2	1	HCT	14	0	381	383	385	383,00	-	6,14	5,52	5,87	5,84	34,80	18,21	0	102	34
19	65	m	2	1	HCT	15	0	374	374	370	372,67	0	5,07	4,67	4,45	4,73	33,60	15,98	0	98	33
19	65	m	2	1	HCT	16	0	380	382	381	381,00	0	5,30	5,17	5,00	5,16	36,60	15,92	0	94	36
19	65	m	2	1	HCT	17	0	387	389	387	387,67	0	6,60	6,52	6,23	6,45	47,20	19,61	0	159	46
19	65	m	2	1	HCT	18	0	402	402	397	400,33	0	7,88	7,90	7,89	7,89	48,00	24,32	0	160	44
19	65	m	2	1	HCT	19	0	395	393	397	395,00	0	7,50	7,06	7,04	7,20	51,00	21,94	0	154	49
19	65	m	2	1	HCT	20	0	408	408	407	407,67	0	9,43	9,21	9,72	9,45	58,60	32,90	0	284	53
19	65	m	2	1	HCT	21	1	415	414	414	414,33	0	11,96	11,96	11,94	11,95	96,30	86,80	0	529	62
19	65	m	2	1	HCT	22	0	373	373	371	372,33	-	4,73	5,02	4,67	4,81	33,70	17,34	0	91	32
20	78	w	2	1	Indapamid	1	0	382	381	383	382,00	0	3,58	4,46	4,09	4,04	34,70	15,95	0	92	33
20	78	w	2	1	Indapamid	2	0	384	380	380	381,33	0	3,97	3,55	3,29	3,60	38,00	19,73	0	125	37
20	78	w	2	1	Indapamid	3	0	378	378	378	378,00	0	3,71	3,79	3,86	3,79	38,40	19,03	0	110	37
20	78	w	2	1	Indapamid	4	0	384	384	383	383,67	0	5,12	4,89	4,57	4,86	36,00	18,33	0	98	35
20	78	w	2	1	Indapamid	5	1	383	384	382	383,00	0	5,06	4,76	4,61	4,81	49,30	22,73	2	130	48
20	78	w	2	1	Indapamid	6	0	398	400	400	399,33	1	7,40	7,30	7,22	7,31	51,20	23,08	0	143	49
20	78	w	2	1	Indapamid	7	0	381	379	378	379,33	-	2,66	2,44	2,42	2,51	39,50	17,03	0	94	38
20	78	w	2	1	Indapamid	8	0	371	372	372	371,67	0	2,29	2,35	2,58	2,41	38,40	18,39	0	97	37
20	78	w	2	1	Indapamid	9	0	373	370	371	371,33	0	2,90	2,74	2,23	2,62	41,00	18,89	0	104	39
20	78	w	2	1	Indapamid	10	0	371	372	372	371,67	0	2,56	3,48	3,28	3,11	49,90	21,07	7	128	47
20	78	w	2	1	Indapamid	11	0	383	382	385	383,33	0	4,93	4,55	4,22	4,57	46,80	22,90	0	156	44
20	78	w	2	1	Indapamid	12	0	381	383	381	381,67	0	3,99	3,57	3,45	3,67	55,10	24,78	0	200	52
20	78	w	2	1	Indapamid	13	0	378	380	376	378,00	0	3,19	3,77	3,39	3,45	49,20	22,35	0	135	47
20	78	w	2	1	Indapamid	14	0	381	379	378	379,33	-	2,66	2,44	2,42	2,51	39,50	17,03	0	94	38
20	78	w	2	1	Indapamid	15	0	367	369	368	368,00	0	1,99	2,02	2,16	2,06	46,20	21,88	0	241	44
20	78	w	2	1	Indapamid	16	0	370	371	368	369,67	0	3,44	3,96	3,34	3,58	49,70	20,07	0	145	48
20	78	w	2	1	Indapamid	17	0	373	376	373	374,00	0	3,80	3,47	3,55	3,61	50,06	20,79	0	144	49
20	78	w	2	1	Indapamid	18	0	376	374	374	374,67	0	3,79	3,24	3,63	3,55	54,00	20,18	0	138	53
20	78	w	2	1	Indapamid	19	0	366	371	370	369,00	0	2,36	2,23	2,97	2,52	44,20	20,00	0	131	43
20	78	w	2	1	Indapamid	20	0	382	384	382	382,67	0	5,22	5,59	4,63	5,15	45,40	18,90	0	114	44
20	78	w	2	1	Indapamid	21	0	395	395	393	394,33	1	7,49	7,18	7,53	7,40	64,60	36,95	0	279	57
20	78	w	2	1	Indapamid	22	0	368	368	363	366,33	-	1,70	1,80	1,93	1,81	47,20	22,36	0	148	44
21	71	w	2	1	HCT	1	0	384	377	383	381,33	0	3,55	3,62	3,71	3,63	34,40	17,46	0	105	34
21	71	w	2	1	HCT	2	0	379	380	379	379,33	0	3,38	2,99	3,10	3,16	37,00	18,58	0	107	36
21	71	w	2	1	HCT	3	0	377	377	380	378,00	0	2,69	2,62	2,51	2,61	39,30	19,44	0	138	37
21	71	w	2	1	HCT	4	0	381	381	382	381,33	0	3,25	3,10	3,14	3,16	43,40	18,67	0	131	42
21	71	w	2	1	HCT	5	0	389	385	387	387,00	0	4,35	4,41	4,51	4,42	43,70	20,64	0	119	41
21	71	w	2	1	HCT	6	0	391	389	392	390,67	0	4,33	4,44	4,07	4,28	47,00	22,26	0	137	46
21	71	w	2	1	HCT	7	0	381	379	379	379,67	-	2,63	2,64	2,58	2,62	31,90	17,18	0	102	31
21	71	w	2	1	HCT	8	0	385	380	381	382,00	0	2,80	2,74	2,29	2,61	35,80	18,30	0	108	34
21	71	w	2	1	HCT	9	0	369	371	372	370,67	0	1,60	1,50	1,40	1,50	36,80	17,85	0	130	35
21	71	w	2	1	HCT	10	0	370	370	371	370,33	0	1,34	1,61	1,46	1,47	40,70	18,15	1	113	39
21	71	w	2	1	HCT	11	0	369	372	371	370,67	0	1,48	1,48	1,32	1,43	45,70	20,55	5	195	43
21	71	w	2	1	HCT	12	0	373	373	373	373,00	0	2,00	1,81	1,80	1,87	41,60	17,93	0	108	41
21	71	w	2	1	HCT	13	0	380	382	382	381,33	0	2,49	2,27	2,54	2,43	47,60	20,38	0	119	45
21	71	w	2	1	HCT	14	0	381	379	379	379,67	-	2,63	2,64	2,58	2,62	31,90	17,18	0	102	31
21	71	w	2	1	HCT	15	0	373	372	372	372,33	0	1,44	1,50	1,49	1,48	36,70	18,47	0	159	34
21	71	w	2	1	HCT	16	0	370	370	370	370,00	0	1,33	1,51	1,21	1,35	41,50	19,03	0	182	39
21	71	w	2	1	HCT	17	0	368	367	367	367,33	0	1,03	0,85	0,87	0,92	44,70	18,57	0	128	44
21	71	w	2	1	HCT	18	0	370	370	370	370,00	0	1,45	1,60	1,58	1,54	45,90	20,20	0	154	43
21	71	w	2	1	HCT	19	0	373	376	376	375,00	0	1,38	1,62	1,54	1,51	46,90	20,76	0	140	45
21	71	w	2	1	HCT	20	0	371	372	373	372,00	0	1,26	1,39	1,57	1,41	44,90	19,82	0	148	43
21	71	w	2	1	HCT	21	0	380	378	380	379,33	0	2,09	2,44	2,33	2,29	46,30	20,31	0	196	44
21	71	w	2	1	HCT	22	0	379	380	380	379,67	-	2,44	2,44	2,48	2,45	35,50	17,31	0	115	34

ID	A	G	HT	Tz	Medik.	LT	MED	DC	DC	DC	DC	DC	CM	CM	CM	CM	LDF	LDF	LDF	LDF	LDF
								1	2	3											
								E	E	E	MeanE_dc	MED_dc	1	2	3	Mean_a	Flux	Flux	Flux	Flux	Flux
22	71	w	2	0	-99	1	0	383	383	380	382,00	0	3,82	3,30	3,33	3,48	37,40	17,55	0	119	36
22	71	w	2	0	-99	2	0	384	385	385	384,67	0	3,75	4,01	3,87	3,88	38,30	18,04	0	112	36
22	71	w	2	0	-99	3	0	389	388	390	389,00	0	4,53	4,96	4,48	4,66	34,80	16,10	0	105	34
22	71	w	2	0	-99	4	0	388	387	385	386,67	0	4,81	4,68	4,62	4,70	36,10	18,88	0	185	34
22	71	w	2	0	-99	5	1	383	382	383	382,67	0	4,76	5,27	5,06	5,03	40,60	19,16	0	120	39
22	71	w	2	0	-99	6	0	387	384	386	385,67	0	5,90	5,70	5,86	5,82	41,00	19,51	0	119	39
22	71	w	2	0	-99	7	0	381	382	383	382,00	-	2,67	2,78	2,77	2,74	35,00	18,89	0	90	34
22	71	w	2	0	-99	8	0	379	382	382	381,00	0	3,56	3,57	4,03	3,72	37,30	16,75	0	105	36
22	71	w	2	0	-99	9	0	400	399	397	398,67	0	8,03	8,03	7,75	7,94	52,80	26,07	2	179	49
22	71	w	2	0	-99	10	1	447	445	446	446,00	0	16,42	15,95	16,00	16,12	121,00	70,19	1	326	119
22	71	w	2	0	-99	11	0	450	453	452	451,67	0	16,66	16,45	16,51	16,54	263,60	173,32	3	975	255
22	71	w	2	0	-99	12	0	460	461	461	460,67	0	19,30	18,75	18,67	18,91	603,90	275,54	46	1443	595
22	71	w	2	0	-99	13	0	456	453	457	455,33	0	18,42	18,44	18,47	18,44	523,20	267,76	13	1318	528
22	71	w	2	0	-99	14	0	381	382	383	382,00	-	2,67	2,78	2,77	2,74	35,00	18,89	0	90	34
22	71	w	2	0	-99	15	0	373	371	371	371,67	0	3,12	3,00	3,38	3,17	40,10	17,53	0	109	39
22	71	w	2	0	-99	16	0	378	375	375	376,00	0	4,06	3,99	4,26	4,10	44,40	20,01	0	228	42
22	71	w	2	0	-99	17	0	376	374	379	376,33	0	4,24	4,05	3,98	4,09	37,30	18,09	0	106	36
22	71	w	2	0	-99	18	0	371	371	369	370,33	0	4,54	4,53	4,34	4,47	42,60	20,53	0	150	41
22	71	w	2	0	-99	19	0	397	395	387	393,00	0	8,39	7,95	7,82	8,05	45,00	29,62	0	286	39
22	71	w	2	0	-99	20	1	432	432	432	432,00	0	13,49	13,70	14,06	13,75	130,90	122,82	0	717	74
22	71	w	2	0	-99	21	0	437	441	445	441,00	0	14,71	14,49	14,87	14,69	190,80	177,21	0	860	107
22	71	w	2	0	-99	22	0	368	371	371	370,00	-	2,62	2,74	2,45	2,60	34,70	16,68	0	99	34
23	63	m	2	0	-99	1	0	384	383	382	383,00	0	3,51	3,41	3,13	3,35	31,20	16,54	0	89	29
23	63	m	2	0	-99	2	0	384	386	384	384,67	0	3,85	3,93	4,00	3,93	32,60	15,54	0	110	32
23	63	m	2	0	-99	3	0	391	390	393	391,33	0	5,33	5,35	4,99	5,22	34,50	15,62	0	94	33
23	63	m	2	0	-99	4	0	397	396	399	397,33	0	5,80	6,65	5,82	6,09	34,30	17,00	0	102	33
23	63	m	2	0	-99	5	0	396	396	395	395,67	0	6,27	5,86	5,42	5,85	42,50	18,78	0	126	41
23	63	m	2	0	-99	6	0	390	393	395	392,67	0	5,65	5,72	5,97	5,78	42,90	19,23	0	197	40
23	63	m	2	0	-99	7	0	381	381	380	380,67	-	3,30	3,37	3,49	3,39	31,00	16,13	0	89	31
23	63	m	2	0	-99	8	0	376	373	377	375,33	0	2,55	2,87	2,60	2,67	31,50	15,01	0	76	30
23	63	m	2	0	-99	9	0	385	384	390	386,33	0	4,55	4,63	5,01	4,73	37,30	17,06	0	117	36
23	63	m	2	0	-99	10	1	405	404	406	405,00	1	6,50	6,60	6,62	6,57	44,60	19,05	0	125	42
23	63	m	2	0	-99	11	0	395	395	398	396,00	0	9,03	8,98	8,90	8,97	61,30	32,04	1	220	55
23	63	m	2	0	-99	12	0	392	393	396	393,67	0	9,10	9,19	8,95	9,08	89,30	47,16	4	294	83
23	63	m	2	0	-99	13	0	390	395	393	392,67	0	7,22	7,37	7,16	7,25	62,80	30,51	0	189	58
23	63	m	2	0	-99	14	0	381	381	380	380,67	-	3,30	3,37	3,49	3,39	31,00	16,13	0	89	31
23	63	m	2	0	-99	15	0	368	371	370	369,67	0	2,90	3,04	3,20	3,05	33,60	16,11	0	117	32
23	63	m	2	0	-99	16	0	377	377	378	377,33	0	3,61	3,77	3,64	3,67	38,00	16,87	0	123	37
23	63	m	2	0	-99	17	0	377	378	377	377,33	0	3,26	3,31	3,05	3,21	43,00	17,32	0	130	41
23	63	m	2	0	-99	18	0	381	381	380	380,67	0	3,86	3,61	3,87	3,78	40,00	17,90	0	138	38
23	63	m	2	0	-99	19	0	383	387	379	383,00	0	4,22	4,11	4,43	4,25	40,40	17,99	0	140	39
23	63	m	2	0	-99	20	1	396	394	395	395,00	0	7,68	7,67	7,84	7,73	48,20	27,54	0	221	42
23	63	m	2	0	-99	21	0	416	420	411	415,67	1	11,49	11,89	11,86	11,75	55,10	42,13	0	248	42
23	63	m	2	0	-99	22	0	373	373	373	373,00	-	2,93	2,94	3,06	2,98	30,60	16,04	0	99	29
24	67	w	2	0	-99	1	0	383	385	386	384,67	0	4,12	4,10	4,44	4,22	29,10	15,39	0	92	28
24	67	w	2	0	-99	2	0	385	387	385	385,67	0	4,34	4,24	4,31	4,30	34,10	16,61	0	94	33
24	67	w	2	0	-99	3	0	394	391	391	392,00	0	5,07	4,98	4,96	5,00	34,90	17,50	0	137	33
24	67	w	2	0	-99	4	0	404	403	404	403,67	0	5,95	5,77	6,36	6,03	28,80	16,11	0	102	28
24	67	w	2	0	-99	5	0	403	400	401	401,33	0	6,17	6,69	6,00	6,29	35,20	16,87	1	96	33
24	67	w	2	0	-99	6	0	396	397	397	396,67	0	5,60	4,91	5,51	5,34	37,20	17,11	0	94	36
24	67	w	2	0	-99	7	0	386	384	382	384,00	-	4,67	4,74	4,17	4,53	29,60	17,08	0	80	29
24	67	w	2	0	-99	8	0	379	379	380	379,33	0	3,96	4,07	4,08	4,04	26,80	14,55	0	80	26
24	67	w	2	0	-99	9	0	385	388	386	386,33	0	4,99	4,76	4,92	4,89	30,90	14,66	0	89	30
24	67	w	2	0	-99	10	0	400	400	400	400,00	0	8,28	8,12	8,41	8,27	41,70	19,42	0	125	40
24	67	w	2	0	-99	11	1	422	425	423	423,33	0	14,14	13,50	13,65	13,76	79,70	50,48	1	268	68
24	67	w	2	0	-99	12	0	433	428	431	430,67	0	13,85	13,99	13,85	13,90	230,90	132,41	8	665	223
24	67	w	2	0	-99	13	0	431	426	430	429,00	0	13,20	13,26	13,44	13,30	255,40	154,22	6	887	253
24	67	w	2	0	-99	14	0	386	384	382	384,00	-	4,67	4,74	4,17	4,53	29,60	17,08	0	80	29
24	67	w	2	0	-99	15	0	377	378	380	378,33	0	4,06	3,75	3,94	3,92	30,60	14,60	0	86	30
24	67	w	2	0	-99	16	0	379	380	380	379,67	0	3,45	3,38	3,54	3,46	40,70	17,90	0	116	39
24	67	w	2	0	-99	17	0	379	383	381	381,00	0	4,92	5,19	4,95	5,02	35,10	16,64	0	93	33
24	67	w	2	0	-99	18	0	381	384	380	381,67	0	3,75	3,56	4,05	3,79	38,30	17,38	0	114	37
24	67	w	2	0	-99	19	0	382	382	387	383,67	0	5,30	5,30	5,25	5,28	30,00	15,93	0	105	29
24	67	w	2	0	-99	20	0	412	407	412	410,33	0	9,05	10,50	9,03	9,53	42,40	22,85	0	165	39
24	67	w	2	0	-99	21	1	428	434	430	430,67	1	13,36	13,78	13,19	13,44	89,20	76,52	0	483	58
24	67	w	2	0	-99	22	0	378	378	376	377,33	-	4,28	4,02	4,29	4,20	28,90	15,45	0	84	28

ID	A	G	HT	Tz	Medik.	LT	MED	DC	DC	DC	DC	DC	CM	CM	CM	CM	LDF	LDF	LDF	LDF	LDF
								I	2	3		1	2	3		Flux	Flux	Flux	Flux	Flux	
								E	E	E	MeanE_dc	a	a	a	Mean a	Mean	Std	Min	Max	Median	
25	68	m	2	0	-99	1	0	394	392	397	394,33	0	5,83	5,45	6,57	5,95	41,00	19,46	0	133	40
25	68	m	2	0	-99	2	0	397	399	397	397,67	0	6,87	7,48	7,06	7,14	41,00	18,15	0	145	40
25	68	m	2	0	-99	3	0	409	407	409	408,33	0	7,41	7,29	7,08	7,26	54,00	26,16	0	165	51
25	68	m	2	0	-99	4	0	412	407	410	409,67	0	7,69	7,92	7,57	7,73	45,90	29,74	0	333	41
25	68	m	2	0	-99	5	0	409	408	408	408,33	0	7,91	8,05	8,06	8,01	44,30	20,93	0	118	42
25	68	m	2	0	-99	6	0	400	400	399	399,67	0	7,00	6,74	6,54	6,76	42,80	19,90	0	95	42
25	68	m	2	0	-99	7	0	394	395	389	392,67	-	7,10	6,53	6,41	6,68	38,40	18,51	0	102	37
25	68	m	2	0	-99	8	0	381	384	381	382,00	0	3,90	4,67	3,73	4,10	43,50	21,41	0	248	41
25	68	m	2	0	-99	9	0	396	398	391	395,00	0	6,42	6,14	5,59	6,05	61,40	25,51	11	240	59
25	68	m	2	0	-99	10	1	431	431	431	431,00	0	13,84	14,11	13,47	13,81	187,20	98,33	23	467	176
25	68	m	2	0	-99	11	0	439	436	436	437,00	0	15,10	15,71	15,39	15,40	286,30	182,14	19	1049	261
25	68	m	2	0	-99	12	0	464	464	465	464,33	0	20,00	20,42	19,73	20,05	556,20	262,99	32	1781	553
25	68	m	2	0	-99	13	0	457	457	457	457,00	0	17,82	17,82	17,90	17,85	455,20	268,79	39	1453	465
25	68	m	2	0	-99	14	0	394	395	389	392,67	-	7,10	6,53	6,41	6,68	38,40	18,51	0	102	37
25	68	m	2	0	-99	15	0	381	379	378	379,33	0	4,16	4,26	3,78	4,07	46,40	18,85	0	124	45
25	68	m	2	0	-99	16	0	385	384	384	384,33	0	5,46	5,19	5,35	5,33	53,80	21,69	6	172	51
25	68	m	2	0	-99	17	0	389	389	397	391,67	0	5,45	4,88	5,32	5,22	59,40	23,67	8	152	57
25	68	m	2	0	-99	18	0	392	386	394	390,67	0	6,34	7,06	6,54	6,65	58,90	24,00	1	178	56
25	68	m	2	0	-99	19	0	409	404	401	404,67	0	7,21	7,22	7,30	7,24	69,40	47,85	0	660	60
25	68	m	2	0	-99	20	1	432	430	429	430,33	0	15,08	15,40	15,35	15,28	88,50	88,31	0	595	54
25	68	m	2	0	-99	21	0	427	435	436	432,67	0	15,21	15,92	15,26	15,46	141,20	125,25	0	644	81
25	68	m	2	0	-99	22	0	388	384	383	385,00	-	5,41	5,49	5,20	5,37	37,20	16,59	0	112	36
26	69	w	2	0	-99	1	0	401	408	404	404,33	0	5,55	5,60	5,73	5,63	33,00	18,62	0	100	32
26	69	w	2	0	-99	2	0	408	407	406	407,00	0	6,11	6,43	6,16	6,23	31,90	16,47	0	100	31
26	69	w	2	0	-99	3	0	407	405	402	404,67	0	6,09	6,48	6,87	6,48	34,50	15,89	0	96	33
26	69	w	2	0	-99	4	0	401	400	399	400,00	0	4,41	4,60	4,54	4,52	31,00	15,81	0	85	30
26	69	w	2	0	-99	5	0	411	411	412	411,33	0	6,02	6,17	5,98	6,06	33,90	18,84	0	132	32
26	69	w	2	0	-99	6	0	404	403	400	402,33	0	5,47	5,68	5,57	5,57	35,10	17,82	0	99	34
26	69	w	2	0	-99	7	0	401	399	396	398,67	-	5,24	5,29	5,48	5,34	30,40	17,76	0	88	30
26	69	w	2	0	-99	8	0	388	387	385	386,67	0	4,46	4,22	4,00	4,23	33,40	15,42	0	81	34
26	69	w	2	0	-99	9	0	392	391	394	392,33	0	4,56	5,00	4,60	4,72	33,90	15,87	0	94	32
26	69	w	2	0	-99	10	0	397	396	400	397,67	0	6,67	7,01	6,24	6,64	37,80	17,92	0	113	36
26	69	w	2	0	-99	11	1	407	407	408	407,33	0	8,65	9,22	9,31	9,06	87,70	55,28	0	312	74
26	69	w	2	0	-99	12	0	422	418	418	419,33	0	11,14	11,50	11,62	11,42	291,60	209,65	12	1097	262
26	69	w	2	0	-99	13	0	412	406	409	409,00	0	8,97	8,90	8,89	8,92	173,00	128,64	0	660	146
26	69	w	2	0	-99	14	0	401	399	396	398,67	-	5,24	5,29	5,48	5,34	30,40	17,76	0	88	30
26	69	w	2	0	-99	15	0	378	376	374	376,00	0	2,93	3,06	2,95	2,98	32,00	15,54	0	92	31
26	69	w	2	0	-99	16	0	374	382	378	378,00	0	3,04	3,57	3,74	3,45	37,90	18,39	0	113	37
26	69	w	2	0	-99	17	0	380	383	384	382,33	0	3,52	3,53	3,53	3,53	34,00	17,10	0	115	32
26	69	w	2	0	-99	18	0	382	381	380	381,00	0	3,84	4,48	3,90	4,07	38,90	18,95	0	156	37
26	69	w	2	0	-99	19	0	382	383	383	382,67	0	3,62	3,56	3,50	3,56	39,20	17,73	0	119	38
26	69	w	2	0	-99	20	0	398	407	404	403,00	0	7,75	8,26	8,63	8,21	45,80	35,00	0	258	38
26	69	w	2	0	-99	21	1	432	436	434	434,00	1	16,01	16,01	15,97	16,00	210,30	259,90	0	1225	71
26	69	w	2	0	-99	22	0	377	376	375	376,00	-	2,79	3,92	3,26	3,32	32,60	16,80	0	107	31
27	51	m	2	1	HCT	1	0	375	377	376	376,00	0	3,67	3,81	3,80	3,76	-9999	-9999	-9999	-9999	-9999
27	51	m	2	1	HCT	2	0	397	392	392	393,67	0	6,67	6,85	6,05	6,52	-9999	-9999	-9999	-9999	-9999
27	51	m	2	1	HCT	3	0	397	397	397	397,00	0	6,40	6,13	6,12	6,22	-9999	-9999	-9999	-9999	-9999
27	51	m	2	1	HCT	4	1	400	402	399	400,33	0	7,29	6,91	7,32	7,17	-9999	-9999	-9999	-9999	-9999
27	51	m	2	1	HCT	5	0	398	398	396	397,33	0	6,30	6,41	6,41	6,37	-9999	-9999	-9999	-9999	-9999
27	51	m	2	1	HCT	6	0	393	395	391	393,00	0	5,95	5,54	5,92	5,80	-9999	-9999	-9999	-9999	-9999
27	51	m	2	1	HCT	7	0	374	375	376	375,00	-	2,83	2,89	2,90	2,87	-9999	-9999	-9999	-9999	-9999
27	51	m	2	1	HCT	8	0	377	377	379	377,67	0	3,47	2,40	3,29	3,05	-9999	-9999	-9999	-9999	-9999
27	51	m	2	1	HCT	9	0	384	384	384	384,00	0	4,99	5,23	5,40	5,21	-9999	-9999	-9999	-9999	-9999
27	51	m	2	1	HCT	10	1	410	410	407	409,00	0	9,79	9,98	9,73	9,83	-9999	-9999	-9999	-9999	-9999
27	51	m	2	1	HCT	11	0	411	413	416	413,33	0	9,66	9,76	9,91	9,78	-9999	-9999	-9999	-9999	-9999
27	51	m	2	1	HCT	12	0	422	421	422	421,67	0	12,35	12,14	12,00	12,16	-9999	-9999	-9999	-9999	-9999
27	51	m	2	1	HCT	13	0	397	398	395	396,67	0	6,69	6,32	7,17	6,73	-9999	-9999	-9999	-9999	-9999
27	51	m	2	1	HCT	14	0	374	375	376	375,00	-	2,83	2,89	2,90	2,87	-9999	-9999	-9999	-9999	-9999
27	51	m	2	1	HCT	15	0	375	374	376	375,00	0	3,82	3,49	3,75	3,69	-9999	-9999	-9999	-9999	-9999
27	51	m	2	1	HCT	16	0	384	383	384	383,67	0	4,12	4,23	3,87	4,07	-9999	-9999	-9999	-9999	-9999
27	51	m	2	1	HCT	17	0	381	381	382	381,33	0	3,49	3,43	3,90	3,61	-9999	-9999	-9999	-9999	-9999
27	51	m	2	1	HCT	18	0	386	385	386	385,67	0	4,67	4,89	5,10	4,89	-9999	-9999	-9999	-9999	-9999
27	51	m	2	1	HCT	19	0	401	398	396	398,33	0	5,10	3,79	4,55	4,48	-9999	-9999	-9999	-9999	-9999
27	51	m	2	1	HCT	20	1	422	424	422	422,67	0	12,38	12,61	11,98	12,32	-9999	-9999	-9999	-9999	-9999
27	51	m	2	1	HCT	21	0	421	422	422	421,67	0	12,45	12,05	12,68	12,39	-9999	-9999	-9999	-9999	-9999
27	51	m	2	1	HCT	22	0	373	374	375	374,00	-	2,34	2,24	2,33	2,30	-9999	-9999	-9999	-9999	-9999

ID	A	G	HT	Tz	Medik.	LT	MED	DC	DC	DC	DC	DC	CM	CM	CM	CM	LDF	LDF	LDF	LDF	LDF
								1	2	3											
								E	E	E	MeanE_dc	MED_dc	a	a	a	Mean_a	Mean	Std	Min	Max	Median
28	66	m	2	1	HCT	1	0	390	387	385	387,33	0	5,18	5,55	4,94	5,22	-9999	-9999	-9999	-9999	-9999
28	66	m	2	1	HCT	2	0	392	399	398	396,33	0	5,94	6,16	6,69	6,26	-9999	-9999	-9999	-9999	-9999
28	66	m	2	1	HCT	3	0	393	407	397	399,00	0	6,56	6,70	6,99	6,75	-9999	-9999	-9999	-9999	-9999
28	66	m	2	1	HCT	4	0	405	407	405	405,67	0	8,45	7,94	8,15	8,18	-9999	-9999	-9999	-9999	-9999
28	66	m	2	1	HCT	5	1	409	410	409	409,33	0	8,14	8,19	8,22	8,18	-9999	-9999	-9999	-9999	-9999
28	66	m	2	1	HCT	6	0	417	411	407	411,67	0	7,59	7,54	7,53	7,55	-9999	-9999	-9999	-9999	-9999
28	66	m	2	1	HCT	7	0	392	390	391	391,00	-	4,79	4,83	5,03	4,88	-9999	-9999	-9999	-9999	-9999
28	66	m	2	1	HCT	8	0	384	384	391	386,33	0	5,54	5,62	5,33	5,50	-9999	-9999	-9999	-9999	-9999
28	66	m	2	1	HCT	9	0	400	396	403	399,67	0	6,10	6,90	6,26	6,42	-9999	-9999	-9999	-9999	-9999
28	66	m	2	1	HCT	10	0	408	407	407	407,33	0	8,99	9,16	9,10	9,08	-9999	-9999	-9999	-9999	-9999
28	66	m	2	1	HCT	11	1	411	406	412	409,67	0	9,75	9,45	9,53	9,58	-9999	-9999	-9999	-9999	-9999
28	66	m	2	1	HCT	12	0	411	411	411	411,00	0	9,98	9,73	9,83	9,85	-9999	-9999	-9999	-9999	-9999
28	66	m	2	1	HCT	13	0	407	408	413	409,33	0	8,38	8,34	8,52	8,41	-9999	-9999	-9999	-9999	-9999
28	66	m	2	1	HCT	14	0	392	390	391	391,00	-	4,79	4,83	5,03	4,88	-9999	-9999	-9999	-9999	-9999
28	66	m	2	1	HCT	15	0	390	394	397	393,67	0	5,50	5,70	5,61	5,60	-9999	-9999	-9999	-9999	-9999
28	66	m	2	1	HCT	16	0	395	396	396	395,67	0	5,86	6,05	5,55	5,82	-9999	-9999	-9999	-9999	-9999
28	66	m	2	1	HCT	17	0	402	398	400	400,00	0	5,38	5,35	5,23	5,32	-9999	-9999	-9999	-9999	-9999
28	66	m	2	1	HCT	18	0	395	395	398	396,00	0	7,23	7,43	7,60	7,42	-9999	-9999	-9999	-9999	-9999
28	66	m	2	1	HCT	19	0	393	394	392	393,00	0	4,81	4,61	4,62	4,68	-9999	-9999	-9999	-9999	-9999
28	66	m	2	1	HCT	20	0	395	397	397	396,33	0	6,81	6,42	6,21	6,48	-9999	-9999	-9999	-9999	-9999
28	66	m	2	1	HCT	21	0	394	400	397	397,00	0	6,27	6,38	6,67	6,44	-9999	-9999	-9999	-9999	-9999
28	66	m	2	1	HCT	22	0	395	392	390	392,33	-	4,34	4,78	5,14	4,75	-9999	-9999	-9999	-9999	-9999
29	77	m	2	0	-99	1	0	391	391	389	390,33	0	5,06	5,54	4,71	5,10	-9999	-9999	-9999	-9999	-9999
29	77	m	2	0	-99	2	0	394	389	386	389,67	0	6,31	5,99	5,72	6,01	-9999	-9999	-9999	-9999	-9999
29	77	m	2	0	-99	3	0	403	398	403	401,33	0	8,18	8,43	8,47	8,36	-9999	-9999	-9999	-9999	-9999
29	77	m	2	0	-99	4	1	399	399	398	398,67	0	8,40	9,17	8,24	8,60	-9999	-9999	-9999	-9999	-9999
29	77	m	2	0	-99	5	0	394	399	395	396,00	0	7,56	7,87	7,33	7,59	-9999	-9999	-9999	-9999	-9999
29	77	m	2	0	-99	6	0	394	395	391	393,33	0	7,13	7,21	6,82	7,05	-9999	-9999	-9999	-9999	-9999
29	77	m	2	0	-99	7	0	386	388	389	387,67	-	5,29	5,15	5,25	5,23	-9999	-9999	-9999	-9999	-9999
29	77	m	2	0	-99	8	0	381	377	384	380,67	0	4,70	4,84	4,97	4,84	-9999	-9999	-9999	-9999	-9999
29	77	m	2	0	-99	9	0	392	388	395	391,67	0	7,61	6,91	7,55	7,36	-9999	-9999	-9999	-9999	-9999
29	77	m	2	0	-99	10	0	403	401	399	401,00	0	9,24	9,13	8,44	8,94	-9999	-9999	-9999	-9999	-9999
29	77	m	2	0	-99	11	0	410	412	416	412,67	0	9,82	10,59	10,26	10,22	-9999	-9999	-9999	-9999	-9999
29	77	m	2	0	-99	12	1	413	414	412	413,00	0	12,75	12,56	13,34	12,88	-9999	-9999	-9999	-9999	-9999
29	77	m	2	0	-99	13	0	403	405	399	402,33	0	9,68	9,77	10,07	9,84	-9999	-9999	-9999	-9999	-9999
29	77	m	2	0	-99	14	0	386	388	389	387,67	-	5,29	5,15	5,25	5,23	-9999	-9999	-9999	-9999	-9999
29	77	m	2	0	-99	15	0	378	375	375	376,00	0	5,68	5,52	5,67	5,62	-9999	-9999	-9999	-9999	-9999
29	77	m	2	0	-99	16	0	384	383	384	383,67	0	5,43	5,26	5,10	5,26	-9999	-9999	-9999	-9999	-9999
29	77	m	2	0	-99	17	0	394	397	397	396,00	0	8,01	7,59	8,25	7,95	-9999	-9999	-9999	-9999	-9999
29	77	m	2	0	-99	18	0	391	393	388	390,67	0	8,19	7,59	8,63	8,14	-9999	-9999	-9999	-9999	-9999
29	77	m	2	0	-99	19	0	393	397	397	395,67	0	8,76	8,61	8,60	8,66	-9999	-9999	-9999	-9999	-9999
29	77	m	2	0	-99	20	1	401	402	407	403,33	0	11,72	12,11	12,68	12,17	-9999	-9999	-9999	-9999	-9999
29	77	m	2	0	-99	21	0	415	421	418	418,00	1	14,67	15,31	13,91	14,63	-9999	-9999	-9999	-9999	-9999
29	77	m	2	0	-99	22	0	380	378	382	380,00	-	5,74	5,80	5,57	5,70	-9999	-9999	-9999	-9999	-9999
30	44	m	3	0	-99	1	0	413	413	410	412,00	0	7,51	6,98	7,46	7,32	-9999	-9999	-9999	-9999	-9999
30	44	m	3	0	-99	2	0	426	426	424	425,33	0	10,93	10,19	10,03	10,38	-9999	-9999	-9999	-9999	-9999
30	44	m	3	0	-99	3	0	426	428	429	427,67	0	8,83	8,69	8,79	8,77	-9999	-9999	-9999	-9999	-9999
30	44	m	3	0	-99	4	0	426	427	434	429,00	0	9,39	9,31	8,96	9,22	-9999	-9999	-9999	-9999	-9999
30	44	m	3	0	-99	5	0	442	442	444	442,67	0	13,08	12,63	12,40	12,70	-9999	-9999	-9999	-9999	-9999
30	44	m	3	0	-99	6	0	426	426	423	425,00	0	8,19	8,01	7,99	8,06	-9999	-9999	-9999	-9999	-9999
30	44	m	3	0	-99	7	0	406	407	407	406,67	-	5,73	5,88	5,98	5,86	-9999	-9999	-9999	-9999	-9999
30	44	m	3	0	-99	8	0	403	403	402	402,67	0	5,80	5,76	5,91	5,82	-9999	-9999	-9999	-9999	-9999
30	44	m	3	0	-99	9	0	416	408	409	411,00	0	7,15	7,58	9,66	8,13	-9999	-9999	-9999	-9999	-9999
30	44	m	3	0	-99	10	0	414	415	415	414,67	0	7,29	7,38	7,40	7,36	-9999	-9999	-9999	-9999	-9999
30	44	m	3	0	-99	11	0	427	427	432	428,67	0	9,10	9,56	9,93	9,53	-9999	-9999	-9999	-9999	-9999
30	44	m	3	0	-99	12	0	439	439	429	435,67	0	10,83	9,60	10,38	10,27	-9999	-9999	-9999	-9999	-9999
30	44	m	3	0	-99	13	0	429	431	432	430,67	0	10,22	10,26	10,60	10,36	-9999	-9999	-9999	-9999	-9999
30	44	m	3	0	-99	14	0	406	407	407	406,67	-	5,73	5,88	5,98	5,86	-9999	-9999	-9999	-9999	-9999
30	44	m	3	0	-99	15	0	413	410	411	411,33	0	7,77	7,99	8,38	8,05	-9999	-9999	-9999	-9999	-9999
30	44	m	3	0	-99	16	0	422	424	423	423,00	1	8,53	8,67	8,85	8,68	-9999	-9999	-9999	-9999	-9999
30	44	m	3	0	-99	17	0	428	422	424	424,67	1	8,07	7,84	8,38	8,10	-9999	-9999	-9999	-9999	-9999
30	44	m	3	0	-99	18	0	418	424	428	423,33	1	7,89	8,00	7,90	7,93	-9999	-9999	-9999	-9999	-9999
30	44	m	3	0	-99	19	0	416	415	418	416,33	0	6,82	6,60	6,99	6,80	-9999	-9999	-9999	-9999	-9999
30	44	m	3	0	-99	20	0	409	411	414	411,33	0	6,06	6,47	6,08	6,20	-9999	-9999	-9999	-9999	-9999
30	44	m	3	0	-99	21	0	418	420	417	418,33	0	7,84	7,75	7,60	7,73	-9999	-9999	-9999	-9999	-9999
30	44	m	3	0	-99	22	0	408	404	407	406,33	-	5,90	6,60	6,41	6,30	-9999	-9999	-9999	-9999	-9999

Patientenidentifikationsnummer (ID); Alter (A); Geschlecht (G; männlich/m, weiblich/w); Hauttyp nach Fitzpatrick (HT); Thiazideinnahme (Tz; ja/1, nein/0); Medikamentenname (Medik.); UV-Lichttreppe (LT; 1-6/UVA, 7/Kontrollfeld UVA; 8-13 UVB, 14/Kontrollfeld UVB; 15-21/UVB 311 nm, 22/Kontrollfeld UVB 311 nm); Minimale Erythemdosis (MED; nein/0, ja/1); Dermacatch (DC) mit Messungen (1-3) für Erythem

8. Danksagung

An erster Stelle gilt mein Dank Frau Professor Eberlein, die mich mit unermüdlichem Einsatz und mit großer Verlässlichkeit wissenschaftlich und methodisch durch meine Dissertation hindurch begleitet hat. Ihre frühe Unterstützung hat mir den Zugang nicht nur zum wissenschaftlichen Arbeiten in Form der Dissertation, sondern auch in Bezug auf meinen beruflichen Werdegang ermöglicht - dafür bedanke ich mich von ganzem Herzen.

Weiterhin bedanke ich mich bei Herrn Professor Biedermann - ärztlicher Direktor der Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie am Biederstein - für die Möglichkeit meine Dissertation an seiner Klinik durchführen zu dürfen, ebenso wie für die fortwährende Motivation, die Dissertation während meiner beruflichen Anfänge abzuschließen.

Darüber hinaus danke ich Herrn Privatdozent Zink für seinen Zuspruch und seine Unterstützung.

Außerdem möchte ich mich bei Herrn Doktor Hapfelmeier vom Institut für Medizinische Informatik, Statistik und Epidemiologie für die freundliche Zusammenarbeit und die kompetente Unterstützung bei der statistischen Auswertung der Daten bedanken.

Besonders möchte ich mich bei meinen Eltern bedanken, die mich stets unerschütterlich, ehrlich und voller Liebe – nicht nur während des Zeitraumes der Dissertation – sondern durch mein gesamtes Leben in immerwährender Vorbildfunktion begleitet haben und weiterhin begleiten.