

TECHNISCHE UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie am
Biederstein der Technischen Universität München
(Direktor: Univ.-Prof. Dr. Dr. J. Ring)

**Polymorphismus der Glutathion-S-Transferasen bei
Patienten mit polymorpher Lichtdermatose**

Constanze Margret Pürner

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

Vorsitzender: Univ.-Prof. Dr. D. Neumeier

Prüfer der Dissertation:

1. apl. Prof. Dr. B. Eberlein

2. Univ.-Prof. Dr. M. W. Ollert

Die Dissertation wurde am 10.02.2011 bei der Technischen
Universität München eingereicht und durch die Fakultät für
Medizin am 11.05.2011 angenommen.

Inhaltsverzeichnis

	Seite
1. Einleitung	1
1.1. Polymorphe Lichtdermatose	1
1.1.1. Epidemiologie	1
1.1.2. Klinik	3
1.1.3. Pathophysiologie	7
1.1.4. Genetik	13
1.2. Glutathion-S-Transferasen	14
1.2.1. Nomenklatur und Klassifikation	15
1.2.2. Aufbau	17
1.2.3. Funktion	18
1.2.4. Genetik	20
1.3. Fragestellung	23
2. Material und Methoden	25
2.1. Studienpopulation	25
2.1.1. Rekrutierung	26
2.1.2. Charakterisierung der Patientengruppe	26
2.1.3. Charakterisierung der Kontrollgruppe	27
2.2. Anamnese	27
2.2.1. Anamnese der Patienten	27
2.2.2. Anamnese der Kontrollpersonen	30
2.3. DNA-Extraktion	30
2.3.1. DNA-Extraktion aus Vollblut	31
2.3.2. DNA-Extraktion aus Speichelproben	31
2.4. DNA-Qualitätskontrolle	33
2.5. PCR	33

2.5.1.	GSTM1 und GSTT1: PCR	34
2.5.2.	GSTP1: Real-Time-Quantitative-PCR	35
2.6.	Agarosegelelektrophorese	36
2.7.	Verwendete Materialien	38
2.8.	Kandidatengenstudie	39
2.8.1.	Studiendesign	39
2.8.2.	Genotypisierung	40
2.8.3.	Statistische Auswertung	41
3.	Ergebnisse	42
3.1.	Phänotypische Daten	42
3.1.1.	Geschlechtsverteilung	42
3.1.2.	Alter	43
3.1.3.	Größe und Gewicht	45
3.1.4.	Nikotin	45
3.1.5.	Erstmanifestationsalter	46
3.1.6.	Morphe der Hautveränderungen und Begleitsymptome	47
3.1.7.	Lokalisation der Hautveränderungen	49
3.1.8.	Auftreten und Verlauf	51
3.1.9.	Externe Einflüsse auf die Entstehung der Hautveränderungen	54
3.1.10.	Hauttyp	55
3.1.11.	Licht- und Allergietestungen	56
3.1.12.	Begleiterkrankungen	57
3.1.13.	Familiäre Belastung	58
3.2.	Genotypische Daten	60
3.2.1.	Genotypisierung und Assoziationsanalyse von GSTM1	60
3.2.2.	Genotypisierung und Assoziationsanalyse von GSTT1	63
3.2.3.	Genotypisierung und Assoziationsanalyse von GSTP1	65

4.	Diskussion	75
4.1.	Phänotypische Daten bei polymorpher Lichtdermatose	75
4.2.	Die Rolle der Glutathion-S-Transferasen in Pathogenese und Therapie von Krankheiten	79
4.2.1.	Glutathion-S-Transferasen und Karzinogenese	80
4.2.2.	Klinische Bedeutung der Glutathion-S-Transferasen	81
4.2.3.	Die Rolle der Glutathion-S-Transferasen bei dermatologischen Erkrankungen	82
4.2.4.	Glutathion-S-Transferasen und polymorphe Lichtdermatose bzw. Lupus erythematoses	83
4.3.	Ausblick	89
5.	Zusammenfassung	91
6.	Literaturverzeichnis	93
7.	Anhang	98
7.1.	Phänotypische Daten der Patienten	98
7.2.	Phänotypische Daten der Kontrollpersonen	107
7.3.	Genotypische Daten der Patienten	112
7.4.	Genotypische Daten der Kontrollpersonen	113
7.5.	Fragebogen der Patienten	117
7.6.	Fragebogen der Kontrollpersonen	120
8.	Danksagung	121

Abkürzungsverzeichnis

A = Adenin

Abb. = Abbildung

ANA = antinukleärer Antikörper

bp = Basenpaare

C = Cytosin

DF = degree of freedom

DLE = diskoider Lupus erythematodes

DNA = Desoxyribonukleinsäure

dNTP = Desoxynukleosidtriphosphat

EDTA = Ethylendiamintetraessigsäure

FLAP = 5-lipoxygenase activating protein

G = Guanin

GST = Glutathion-S-Transferase

HLA = humane Leukozytenantigene

HSP 65 = Hitzeschockprotein 65

ICAM-1 = intercellular adhesion molecule 1

IL = Interleukin

Ile = Isoleucin

kb = Kilobasen

KOPLD = Kontrollperson

MAPEG = membrane-associated proteins in eicosanoid and glutathione metabolism

MED = minimale Erythemdosis

MGST = mikrosomale Glutathion-S-Transferase

MHC = major histocompatibility complex

PCR = Polymerasekettenreaktion

PGD/E/F = Prostagandin D/E/F

PLE = polymorphous light eruption

PLD = polymorphe Lichtdermatose

PLME = polymorphic light eruption

SCLE = subakut kutaner Lupus erythematodes

Sig. = Signifikanz

SNP = single nucleotide polymorphism

T = Thymin

Tab. = Tabelle

TBE = Tris-Borat-EDTA

TNF α = Tumornekrosefaktor α

Val = Valin

VCAM-1 = vascular cell adhesion molecule 1

1. Einleitung

1.1. Polymorphe Lichtdermatose

Die polymorphe Lichtdermatose (PLD) ist die am weitesten verbreitete Photodermatose. Sie wird zu den idiopathischen Lichtdermatosen gezählt. Dies bedeutet, sie manifestiert sich bei gesunden Personen durch die Einwirkung von natürlichem oder künstlichem Licht ohne den Einfluss eines exogenen Photosensibilisators (16). Synonym bezeichnet man die polymorphe Lichtdermatose unter anderem auch als „polymorphic light eruption“ (PMLE), „polymorphous light eruption“ (PLE), Sommerprurigo, Prurigo aestivalis, Eczema solare und Photodermatitis multififormis acuta (14; 5). Von Laien wird die PLD oftmals umgangssprachlich als „Sonnenallergie“ bezeichnet (16).

Definiert wird die PLD als eine verzögerte Lichtreaktion mit juckenden, distinkt stehenden, bei dem einzelnen Patienten monomorphen Effloreszenzen. Morphologisch unterscheidet man papulöse, papulovesikulöse und plaqueartige Varianten, die an typischen Prädilektionsstellen auftreten und wahrscheinlich auf einer Immunreaktion vom verzögerten Typ basieren (14; 5).

Erstmals wurde die polymorphe Lichtdermatose als „Eczema solare“ im Jahre 1785 von Dr. Robert Willan erwähnt. Die eigentliche Erstbeschreibung geht auf Sir Jonathan Hutchinson zurück, der ein Jahrhundert später unter dem Begriff „summer prurigo“ die heute als PLD verstandene Symptomatik beschrieb. Die Bezeichnung „polymorphe Lichtdermatose“ wurde 1900 erstmals von Rasch eingeführt, später unter anderem von Haxthausen weiter spezifiziert, so dass die Abgrenzung der PLD von anderen Photodermatosen bis hin zur heutigen Definition als eigene klinische Entität gelang (14; 43).

1.1.1. Epidemiologie

Die polymorphe Lichtdermatose schließt mehr als 90% aller Patienten mit lichtinduzierten Hautveränderungen ein. Ihre Prävalenz wird auf 10 bis 20% geschätzt, liegt jedoch wahrscheinlich höher, da in mildereren Fällen oftmals kein Arzt aufgesucht wird und somit eine sicherlich hohe Dunkelziffer besteht

(43). Die PLD tritt häufiger in gemäßigten als in tropischen Zonen auf und steht in ihrer Häufigkeit in einer deutlichen Beziehung zum geographischen Breitengrad (43; 14). So sind circa 21% der Skandinavier von der Erkrankung betroffen, im Norden der USA und in Großbritannien sind es 10 bis 15%, während in Australien und Singapur nur 5 bzw. 1% der Bevölkerung an einer PLD leiden (16).

Alle Rassen und Hauttypen können erkranken. Die polymorphe Lichtdermatose wird vornehmlich bei hellhäutigen Personen beobachtet, jedoch wurde auch über Fälle bei Schwarzen, aus dem Orient stammenden Menschen und bei amerikanischen Indianern berichtet (43). Auch bei Asiaten kann die polymorphe Lichtdermatose auftreten, in Indien beispielsweise beträgt die Prävalenz 0,56% (38). Bei amerikanischen Schwarzen tritt regelmäßig eine als „pinpoint“-Variante bezeichnete PLD auf, die sich durch das Auftreten von „pinpoint“-Papeln, die dem Lichen nitidus ähneln, auszeichnet (15) und als eine eigene Entität darstellt (1).

Vor allem Frauen erkranken an polymorpher Lichtdermatose. Studienabhängig wird die Erkrankungshäufigkeit von Frauen im Vergleich zu Männern mit einem Verhältnis von 2:1 (46) bis hin zu 9:1 (5) angegeben.

Studien haben gezeigt, dass das Erstmanifestationsalter bei 62% der Betroffenen in den ersten drei Lebensdekaden liegt (46), aber die Erkrankung kann sich aufgrund früher UV-Exposition auch bereits im Kindesalter erstmalig zeigen (43) und dann vor allem Gesicht und Ohren betreffen (45).

Eine familiäre Häufung des Auftretens der PLD wird beschrieben (5). Mit einer Häufigkeit von 3 bis 56% der Fälle findet man eine positive Familienanamnese (43). Ebenso besteht eine Assoziation zu Minorkriterien der atopischen Diathese (5).

Aufgrund des hohen Leidensdrucks kann die polymorphe Lichtdermatose mit psychischen Begleiterscheinungen wie Angst und Depression einhergehen (36).

Ein wichtiger Aspekt ist ebenfalls, dass bei Patienten mit Lupus erythematoses (SCLE und DLE) und ihren Verwandten ersten Grades eine erhöhte Prävalenz der polymorphen Lichtdermatose beobachtet wird (29). Es konnte in einer Studie bei Patientinnen mit subakut kutanem Lupus

erythematoses in 60% der Fälle eine PLD nachgewiesen werden, was ein relatives Risiko von 3,37 bedeutet. Bei dem Vorliegen eines diskoiden Lupus erythematoses litten die Patientinnen in 55% zusätzlich unter einer PLD, welches ein relatives Risiko von 3,11 darstellt. Bei Verwandten ersten Grades von Patienten mit LE und PLD konnte in 35% ebenfalls eine polymorphe Lichtdermatose diagnostiziert werden, bei Verwandten von Patienten mit LE ohne zusätzliche PLD in 29%. Dies deutet darauf hin, dass eine gemeinsame Pathogenese mit einer gemeinsamen genetischen Basis der beiden Erkrankungen bestehen könnte (30). Umgekehrt ist jedoch auch bei PLD-Patienten mit einem positiven Titer für antinukleäre Antikörper (ANA) keine Tendenz der PLD, in einen Lupus erythematoses fortzuschreiten, feststellbar (44).

1.1.2. Klinik

Die polymorphe Lichtdermatose zeichnet sich – wie der Name bereits impliziert – durch eine Vielfalt an klinischen Erscheinungsbildern aus (32).

Es werden verschiedene Manifestationsformen unterschieden. Hauptvarianten sind der papulöse Typ, der Plaques-Typ und der papulovesikulöse Typ. Ersterem wird als Subtyp der hämorrhagische Typ zugeordnet, zweiterem der Erythema-exsudativum-multiforme Typ sowie letzterem der Iktus- und vesikulobullöse Typ.

Am häufigsten ist der papulöse Typ (*Abb. 1*), der kleine, disseminiert und dicht aggregiert stehende, kuppelförmige oder urtikarielle Papeln aufweist (14).



Abb. 1: Papulöser Typ der polymorphen Lichtdermatose (32)

Im Fall des seltenen hämorrhagischen Typs sind die Papeln mit Erythrozytenextravasaten assoziiert.

Die am zweithäufigsten auftretende Plaque-Variante (*Abb. 2*) ist durch scharf begrenzte, infiltrierte Plaques, welche oftmals im Gesicht manifest werden, gekennzeichnet (14).



Abb. 2: Plaques-Typ der polymorphen Lichtdermatose (31)

Bei ihrer seltenen Sonderform, dem Erythema-exsudativum-multiforme-Typ, findet man angedeutet kokardenartige Läsionen.

Der papulovesikulöse Typ (*Abb. 3*) zeigt distinkte Papeln, Papulovesikel, Vesikel und Bullae (14).



Abb. 3: Papulovesikulöser Typ der polymorphen Lichtdermatose (15)

Leidet der Patient unter der Sonderform des Iktus-Typs, treten an den betroffenen Körperpartien wenige disseminiert stehende urtikarielle Papeln mit einer zentralen Vesikel auf. Bei der in unseren Breiten seltenen Maximalform des papulovesikulösen Typs, dem vesikulobullösen Typ, lassen sich teilweise konfluierende Vesikel und Bullae nachweisen (14).

Trotz der mannigfaltigen morphologischen Erscheinungsformen der PLD trifft man bei einem Patienten stets den gleichen Typ mit denselben Hautveränderungen an. Dies lässt sich auch durch Provokationstestungen nachweisen. Das parallele Auftreten mehrerer Varianten oder der Übergang unterschiedlicher Morphen ineinander scheint sehr selten aufzutreten (14).

Dem Erscheinen der typischen Hautveränderungen geht charakteristischerweise das Auftreten von Juckreiz und fleckigen Erythemen voraus.

Ekzemartige Bilder, Schuppung, Hyperkeratose, Lichenifikation oder Narbenbildung gehören nicht zu den charakteristischen Manifestationen der polymorphen Lichtdermatose. Sie können jedoch sekundär durch Exkoriationen, Ekzematisierung oder gleichzeitig auftretende Sonnenbrandreaktion auftreten (14; 5).

Sonderformen der PLD sind zum einen die oben bereits erwähnte, v.a. auf dunkler Haut auftretende sogenannte „pinpoint“-Variante. Eine weitere seltene Form ist die als „juvenile spring eruption“ bezeichnete Form, die vor allem Knaben im Frühling betrifft und sich durch papulovesikulöse Hautveränderungen an den Helices der Ohren auszeichnet (46). Ebenfalls abzugrenzen ist die in Europa vorkommende „benign summer light eruption“ genannte Erscheinungsart, die man anhand von kleinen Papeln erkennt, die in der Regel das Gesicht aussparen und nach mehrtägiger Sonnenexposition im Urlaub auftreten (16).

Leidet der Patient lediglich unter Juckreiz ohne Hauteffloreszenzen, spricht man von polymorpher Lichtdermatose „sine eruptione“ (46).

Selten kann die PLD mit Allgemeinsymptomen assoziiert sein, die sich unter anderem als Schüttelfrost, Kopfschmerzen, Fieber und Übelkeit manifestieren können (16).

Die polymorphe Lichtdermatose ist eine verzögerte Reaktion auf intensive Sonneneinstrahlung. Sie tritt bevorzugt im Frühling oder Frühsommer, bei Urlaub in sonnenreichen Gebieten oder nach dem Besuch von Solarien auf. Auch ein Aufenthalt im Freien im Winter oder Sonnenexposition hinter Fensterglas kann einen Ausbruch verursachen (16).

Die PLD betrifft nur sonnenexponierte Hautareale. Gelegentlich kommt es zum Auftreten von Streuherden, dies ist vor allem bei längerer Erkrankungsdauer der Fall (14). Oftmals sind die im Winter durch Kleidung bedeckten Körperpartien befallen, selten auch durch Penetration der UV-Strahlung die durch Kleidung bedeckten Hautgebiete (16). Prädilektionsstellen sind in absteigender Häufigkeit Hals- und Brustausschnitt, Streckseiten der Arme, Handrücken, Beine und das Gesicht. Sehr selten ist bei sehr stark lichtempfindlichen Personen ein Befall größerer Areale des Stamms zu beobachten. Bei Kindern manifestiert sich die Erkrankung typischerweise im Gesicht. Charakteristisch bei dieser Hauterkrankung ist, dass bei einem Patienten die Hautveränderungen rezidivierend an immer gleichen, individuell verschiedenen Körperpartien auftreten (14).

Nach 30 Minuten bis wenigen Stunden Sonnenexposition, selten mit einer Latenz von ein bis drei Tagen, kommt es zum Auftreten der beschriebenen Hauterscheinungen (46). Die Hautveränderungen persistieren für ein bis mehrere Tage. V.a. bei kontinuierlicher Sonnenexposition können auch gelegentlich über Wochen bestehende Effloreszenzen beobachtet werden. Wird die Sonnenbestrahlung nicht fortgesetzt, erfolgt nach 1-7 Tagen, seltener innerhalb der nächsten zwei Wochen, eine narbenlose Abheilung (16). Bei Sonnenkarenz ist die Erkrankung selbstlimitierend (14).

Im Verlauf des Sommers kommt es zum sogenannten Gewöhnungseffekt (5). Dieser im Englischen als „hardening“ bezeichnete Prozess resultiert nach den Ergebnissen mehrerer Autoren aus gesteigerter Hautpigmentierung, epidermaler Dickenzunahme (32) sowie aus der lokalen und systemischen Immunsuppression durch repetitive UVA- und UVB-Bestrahlung (11). Infolgedessen kommt es im Verlauf der sonnenreichen Jahreszeit und länger andauernden Sonnenexposition zu einem weniger häufigen und milderen Erscheinungsbild der Hautläsionen. Der Gewöhnungseffekt wird auch als Ursache dafür betrachtet, dass perennial der Sonne ausgesetzte Hautareale wie Gesicht und Hände seltener von der polymorphen Lichtdermatose betroffen sind (32).

Untersuchungen zum spontanen Verlauf und dem Auftreten von Begleiterkrankungen ergaben, dass in einem Zeitraum von 32 Jahren bei 24%

der Probanden die polymorphe Lichtdermatose komplett verschwand, bei 51% kam es zu einer Abschwächung der Symptomatik und nur bei 24% zeigte sich ein Fortbestehen bzw. eine Verschlechterung der Erkrankung. In 15% der Fälle trat zusätzlich eine Autoimmunerkrankung auf, was in 2% die Neumanifestation eines Lupus erythematoses bedeutete. Bei 14% der Patienten war die Entstehung einer Schilddrüsenerkrankung zu beobachten (14).

Die Diagnose PLD kann durch die Anamnese, die dermatologische Evaluation der Hauteffloreszenzen an den typischen Lokalisationen, durch histologische Untersuchungen, durch Fehlen von Veränderungen von Laborparametern und durch Photoprovokation gestellt werden (45). Definierende diagnostische Kriterien sind die nach Sonnenexposition verzögert auftretenden Effloreszenzen mit Persistenz von meist nur wenigen Tagen, die distinkte Verteilung, die bei dem einzelnen Patienten immer monomorphen Hautveränderungen an den Prädilektionsstellen sowie die spontane Remission ohne Zurückbleiben von Residuen. Dadurch können mögliche Differentialdiagnosen wie der kutane Lupus erythematoses, lymphozytäre Infiltration (Jessner), chronische aktinische Dermatitis, Lichturtikaria, Erythema exsudativum multiforme, phototoxische und –allergische Reaktionen, kutanes Lymphozytom, Granuloma faciale und erythropoetische Porphyrie meist abgegrenzt werden (43; 14).

1.1.3. Pathophysiologie

Die polymorphe Lichtdermatose wird als eine abnorme Immunreaktion auf Sonnenlicht betrachtet, welche darüber hinaus durch genetische, photobiologische und biochemische Faktoren determiniert ist (43).

Frühere Hypothesen vermuteten, dass der PLD aufgrund der Prädominanz der weiblichen Patientinnen ein hormonell bedingter Entstehungsmechanismus zugrunde liegen könnte, der eventuell durch hormonelle Kontrazeptiva getriggert wird. Ebenfalls wurde untersucht, ob die vermehrte Freisetzung von Leukotrien B aus Leukozyten nach UVA-

Bestrahlung ursächlich für die Symptomatik sein könnte. Für beide Vermutungen konnte jedoch keine Evidenz gefunden werden (43).

Auch die Annahme, das Entstehen der polymorphen Lichtdermatose basiere auf einer Störung des Tryptophanmetabolismus mit der konsekutiven Akkumulation von Kynurenin, konnte nicht bewiesen werden. Jedoch dient diese Theorie heute weiterhin als Grundlage des therapeutischen Einsatzes von Nicotinamid (43).

Aufgrund des verzögerten Auftretens nach induzierter Bestrahlung sowie der klinischen und histologischen Manifestation (14) wird heutzutage postuliert, dass die PLD eine verzögert auftretende Hypersensitivitätsreaktion auf ein endogenes, kutanes, durch UV-Strahlung induziertes Antigen ist (15).

Bisher konnte das Antigen nicht identifiziert werden, jedoch wurde diese Annahme durch die Auslösung einer polymorphen Lichtdermatose nach einer photoallergischen Kontaktreaktion auf Fentichlor bestätigt (46). Als ein mögliches Antigen werden Hitzeschockproteine (HSP 65) diskutiert, die nach UV-Bestrahlung in der Epidermis exprimiert werden. Diese lassen sich eine Stunde bis sechs Tage nach Induktion von Hautveränderungen in den Endothelien der dermalen Blutgefäße und in den Keratinozyten nachweisen und spielen auch bei Autoimmunerkrankungen wie v.a. dem Lupus erythematoses eine wichtige Rolle (14).

Auch sprechen einige weitere Untersuchungsergebnisse für die Hypothese einer verzögerten Immunreaktion.

Entnimmt man Biopsien aus mit unterhalb der minimalen Erythemdosis (MED) künstlich bestrahlter Haut, lässt sich innerhalb weniger Stunden ein Infiltrat aus CD4+ T-Lymphozyten nachweisen, nach Tagen kann man ein aus CD8+ T-Lymphozyten bestehendes Infiltrat beobachten. Zudem fällt eine erhöhte Anzahl an epidermalen Langerhans-Zellen und dermalen Makrophagen auf. Ein ähnliches Geschehen kann man in anderen verzögerten Immunreaktionen wie der allergischen Kontaktdermatitis oder der Tuberkulinreaktion feststellen (15).

Ein weiterer Hinweis für eine verzögerte Immunpathogenese sind die messbar erhöhten Spiegel von E-Selektin, Vascular Cell Adhesion Molecule (VCAM-1)

sowie dem interzellulären Adhäsionsmolekül (ICAM-1), das vor allem von den Keratinozyten oberhalb der dermalen leukozytären Infiltrate exprimiert wird. Diese sind wie bei anderen verzögert auftretenden Immungeschehen darstellbar (15).

Als spezifisch für die PLD hat sich eine Dominanz der CD45RO+ Zellen in der CD45+ Untergruppe herausgestellt (23).

Ein weiteres Suszeptibilitätsmerkmal für die polymorphe Lichtdermatose könnte ein Versagen der normalen UV-induzierten Immunsuppression (15) sowie das Vorliegen einer Leukozyten-Funktionsstörung sein (14).

In gesunder Haut verringert sich nach UV-Exposition die Anzahl der Langerhans-Zellen und sie werden durch CD11b+ Makrophagen-ähnliche Zellen ersetzt (14).

Köllgen et al. zeigten, dass es im Vergleich zu gesunden Personen bei Patienten mit polymorpher Lichtdermatose nach UVB-Bestrahlung zu einer geringeren Migration von CD1+ Langerhans Zellen aus der Epidermis kommt. Auch wurde eine signifikante Verminderung der UVB-induzierten Infiltration mit CD11b+ Makrophagen-ähnlichen Zellen nachgewiesen (15). Nach der Durchführung eines sogenannten „UVB-Hardening“ konnte wieder ein normales Niveau in der Migration von Langerhans-Zellen und neutrophilen Zellen erreicht werden (17).

Ebenso konnte bewiesen werden, dass die normalerweise durch UV-Strahlen induzierten Zytokine TNF α , IL-4 und IL-10b bei Patienten mit polymorpher Lichtdermatose vermindert sind. Dies beruht auf einer reduzierten Langerhans-Zell-Migration, einem Mangel an neutrophilen Granulozyten und einer herabgesetzten Migration von Th2-Lymphozyten. Die Störung dieser vor allem durch UVB-Strahlung ausgelösten Mechanismen könnte eine wichtige Rolle in der Pathogenese der PLD spielen (15).

Für die Interleukine 6, 8 und eventuell 1 konnten durch Norris et al. im Gegensatz dazu erhöhte Aktivitäten nachgewiesen werden (43).

Weitere Studien zeigten, dass es bei UVB-Bestrahlung der Haut von PLD-Patienten zu einer Persistenz der Langerhans-Zellen von bis zu 72 Stunden kommt. Dies geschieht auch bei Bestrahlung mit der sechsfachen MED. Im

Gegensatz zu der oben aufgeführten Studie von Köllgen et al. zeigte sich hier jedoch ein Anstieg der CD11+ Zellen, wie er auch in normaler Haut zu finden ist. Infolgedessen könnte es anstatt der physiologischen Immunsuppression zu einer Immunreaktion gegen UV-induzierte Antigene kommen. Einschränkend muss jedoch bemerkt werden, dass nur eine geringe Anzahl von PLD-Patienten auf die Bestrahlung mit UVB-Strahlen reagiert (14).

Biochemische Untersuchungen haben gezeigt, dass bei Personen, die unter einer PLD leiden, Störungen im Arachidonsäuremetabolismus und Prostaglandinstoffwechsel vorliegen können. So konnte bei einem Teil der Patienten durch die topische Applikation von Indomethacin wie bei den gesunden Probanden die Erythemreaktion auf UVB aber nicht auf UVA verhindert werden. Bei einem weiteren Teil jedoch wurde dadurch die Reaktion auf UVA und UVB verstärkt, so dass der Verdacht nahe liegt, dass schwere Formen der PLD mit einer Störung des Arachidonsäuremetabolismus durch UV-Strahlung einhergehen können (43).

Die Gabe von mehrfach ungesättigten Fettsäuren, die zu einer Verminderung der Aktivität von Prostanoiden führt, konnte in einer Studie die basalen und UVB-induzierten Prostaglandinspiegel in der Haut verringern und die Empfindlichkeit der Patienten gegenüber einer UVA-induzierten Provokation der PLD herabsetzen (43).

Ein weiterer Ansatz um die Pathogenese der polymorphen Lichtdermatose zu erklären ist die Untersuchung des Oxidans-Antioxidansstatus der Keratinozyten. Bei Bestrahlung mit UVA entsteht Singulett-Sauerstoff, der zur Expression des ICAM-1-Gens führt. Es ließ sich feststellen, dass bei Personen mit PLD das endogene Antioxidantiensystem beeinträchtigt ist. Untersuchungen haben gezeigt, dass nach UVA-Bestrahlung bei polymorpher Lichtdermatose die Konzentration des antioxidativen Enzyms Katalase im Vergleich zu der Konzentration in gesunder Haut um 30% reduziert ist (14).

Es konnte nachgewiesen werden, dass die topische Applikation von antioxidativ wirksamen Substanzen wie beispielsweise α -Glycosylrutin, Ferulasäure und Tocopherolacetat vor und während einer durchgeführten Photoprovokation das Auftreten von PLD-Hautläsionen verringert (11).

Eberlein-König et al. zeigten, dass die systemische Gabe von Vitamin C und E im Vergleich zu einer Placebo-Gabe die Reaktionen im Photoprovokationstest jedoch nicht signifikant verbessern konnte (11).

Der Theorie, die oxidativen Stress als Ursache der PLD postuliert, widerspricht ebenfalls die Beobachtung, dass bei dem Besuch von Solarien die im Rahmen der PLD provozierten Hauterscheinungen vornehmlich an den Auflagestellen entstehen (14).

Klar bewiesen ist, dass die Effloreszenzen der polymorphen Lichtdermatose durch die elektromagnetische Strahlung der Sonne ausgelöst werden (14). Unklar ist jedoch nach wie vor das genaue Aktionsspektrum. Die Widersprüchlichkeit der Daten hierzu resultiert unter anderem aus der individuell unterschiedlichen Empfindlichkeit der Patienten mit saisonaler Abhängigkeit der Photosensibilität, aus den Diskrepanzen in der Ausprägung der PLD mit geographischen und rassistischen Unterschieden, aus der Verwendung verschiedener Bestrahlungsquellen sowie der Bestrahlung uneinheitlicher Hautareale und nicht zuletzt aus der unterschiedlichen Interpretation der Testergebnisse (14).

In den meisten Studien zeigte sich eine erhöhte Reaktionsbereitschaft bei Bestrahlung mit UVA (320-400 nm) im Vergleich zu einer UVB-Exposition (280-320 nm). So konnte studienabhängig beispielsweise nach täglicher Bestrahlung der Gesäßregion für 4-8 Tage in 56-68% eine Reaktion auf UVA, in 8-17% auf UVB und in 10-27% der Fälle auf beide Spektren festgestellt werden (15). Es existieren jedoch auch Studien, die eine häufigere Induktion von Hautveränderungen durch UVB-Bestrahlung beziehungsweise durch eine kombinierte Testung mit UVA und UVB nachweisen konnten (43). Die uneinheitlichen Ergebnisse sind möglicherweise Folge verschiedener UV-induzierter Antigene und unterschiedlicher Entstehungsorte dieser Antigene in den Hautschichten (15).

Die Variationen im Vorkommen von UVA- und UVB-Anteilen im natürlichen Sonnenlicht bieten eine Erklärung für die klinischen Charakteristika der PLD und bestätigen die UVA-Strahlung als möglichen Hauptauslösefaktor. So kann damit das bevorzugte Auftreten in gemäßigten Klimazonen begründet werden,

da dort das UVA-Spektrum überwiegt. Eine ebensolche Dominanz der UVA-Strahlen findet man im Frühling und im Herbst, während im Sommer der Anteil an UVB-Strahlen höher ist. Dies könnte das saisonal abhängige Auftreten der Hauteffloreszenzen erklären. Ebenso schützten ältere Sonnenschutzcremes ohne Schutzfaktor gegen UVA nicht vor dem Entstehen von PLD- Hauteffloreszenzen (15).

Ein weiteres Indiz für die Rolle der UVA-Strahlung in der Genese der PLD ist die Tatsache, dass bei Patienten oftmals die typischen Hautveränderungen auch durch Sonnenbestrahlung hinter Fensterglas, das UVA-Strahlung hindurchlässt, ausgelöst werden können (14).

PLD-Patienten weisen normale, ihrem Hauttyp gemäße physiologische Reaktionen auf Licht, wie Erythem und Pigmentierung, auf (14). Die meisten Patienten zeigen ebenfalls eine normale minimale Erythemdosis, wobei bei einer signifikanten Anzahl die MED für UVA oder UVB erniedrigt ist (43). In bis zu 49% der Fälle ist bei diesen Personen die minimale Erythemdosis sowohl im UVA- als auch im UVB-Aktionsspektrum reduziert. Dabei lässt sich eine besondere Empfindlichkeit bei männlichen Patienten feststellen. Diese reagieren in 88% auf eine kombinierte UVA- und UVB-Bestrahlung, während bei den weiblichen Probandinnen nur 52% eine positive Reaktion zeigen (14). Eine weitere Studie konnte eine verringerte MED für UVA bei 4% der Kandidaten belegen, für UVB war die MED in 47% erniedrigt (23). Bei einigen Patienten konnten auch durch sichtbares Licht Hauteffloreszenzen hervorgerufen werden, vornehmlich, wenn diese auch auf die kombinierte Bestrahlung mit UVA und UVB reagierten (14).

Die widersprüchlichen Ergebnisse im Hinblick auf das die PLD auslösende Aktionsspektrum könnten auf den inhibitorischen Effekt mancher Wellenlängen beruhen. In einer Studie konnte gezeigt werden, dass durch Breitspektrum-UVA Hautläsionen hervorgerufen werden können, während nach Herausfiltern der kürzerwelligen UVA-Strahlung keine Effloreszenzen auftraten. Dies legt den Verdacht nahe, dass langwellige UVA-Strahlen einen Ausbruch der PLD stimulieren können, wohingegen kurze Wellenlängen des UVA-Spektrums einen hemmenden Effekt bewirken (43).

1.1.4. Genetik

Die polymorphe Lichtdermatose ist eine erworbene idiopathische Photodermatose (27), der ein Zusammenspiel von genetischen Faktoren und Umwelteinflüssen zugrunde liegt (15). Bei dem Vergleich der Einflüsse durch die Genetik und die Umwelt auf das Auftreten einer polymorphen Lichtdermatose sind Forschungsgruppen zu dem Schluss gekommen, dass 84% auf genetische Einflüsse und 16% auf Umweltfaktoren zurückzuführen sind (14).

Man geht davon aus, dass 72% der Bevölkerung in Großbritannien das Suszeptibilitätsallel zu dieser Erkrankung besitzen, das jedoch nur eine niedrige Penetranz aufweist. Deswegen erkranken nur 24% der Frauen und 13% der Männer in der untersuchten Gruppe an einer klinisch manifesten PLD (14). Diese geringe Prävalenz ist auch durch eine Modifikation durch andere Gene und Umweltfaktoren begründet (46). Die familiäre Belastung wird auf 3 bis 56% geschätzt (14).

Zunächst wurde angenommen, dass die polymorphe Lichtdermatose autosomal dominant mit geringer Penetranz vererbt wird (32). Untersuchungen von McGregor et al. wiesen eine 21%ige Prävalenz von Photosensitivität bei Verwandten 1. Grades von PLD-Patienten nach, wohingegen die Prävalenz in der Gesamtbevölkerung bei 13,6% lag. Das relative Risiko belief sich auf 1,5 (26). Dies deutet auf eine gemischt dominante Vererbung mit einem dominanten Suszeptibilitäts-Allel, das das individuelle Risiko zu erkranken determiniert, hin, in Kombination mit einer starken polygenetischen Komponente, die für die Expression des PLE-Phänotyps verantwortlich ist (26).

Millard et al. fanden bei der Untersuchung von Zwillingspaaren heraus, dass bei monozygoten Zwillingen die Prävalenz der PLD 21% betrug, während bei dizygoten Zwillingen 18% betroffen waren. Die Konkordanzrate belief sich bei monozygoten Zwillingen auf 0,72, bei dizygoten auf 0,3. Die Familienanamnese bei erstgradigen Verwandten war bei den betroffenen Zwillingspaaren in 12% positiv, bei den gesunden Zwillingspaaren nur in 4%. Diese Ergebnisse bestätigen in hohem Maße eine genetische Ätiologie der

PLD und könnten sowohl durch ein polygenetisches Modell als auch durch ein autosomal dominantes Gen in Verbindung mit additiven genetischen und Umwelteffekten erklärt werden. Die Vererbbarkeit der polymorphen Lichtdermatose wird in dieser Studie auf 84-87% geschätzt (27).

Das genaue Gen ist nach wie vor unbekannt (15). Auch die Vermutung, dass die polymorphe Lichtdermatose mit einem spezifischen HLA-Haplotyp einhergehen kann, womit bewiesen werden könnte, dass es MHC-gesteuerte Überempfindlichkeiten auf UV-Strahlung gibt, konnte bisher nicht belegt werden (29). Man konnte keine Unterschiede zwischen den erkrankten und gesunden Studienteilnehmern finden (43).

Es wird auch vermutet, dass die unterschiedliche Expression des ICAM-1-Gens im Rahmen der Auslösung der PLD durch Störungen im endogenen Antioxidantiensystem durch genetische Unterschiede in der Regulation des dazugehörigen Transkriptionsfaktors AP-2 im Vergleich zu gesunder Bevölkerung erklärbar ist (14).

1.2. Glutathion-S-Transferasen

Die Glutathion-S-Transferasen (GST) sind eine Familie von Isoenzymen, die eine Rolle in der Verstoffwechslung einer großen Anzahl von sowohl endogenen als auch exogenen Komponenten spielen (3). Ihnen kommt zudem eine wichtige Funktion in der Entgiftung von elektrophilen Stoffen, wie zum Beispiel oxidierten Fetten, DNA und bei Schädigung von intrazellulären Molekülen durch reaktive Sauerstoffspezies entstandenen katecholaminergen Produkten zu (13). Die Glutathion-S-Transferasen sind am Arachidonsäuremetabolismus beteiligt (13) und sind als intrazelluläre Bindungsproteine von Bedeutung (4). Durch diese Aufgaben sind die Glutathion-S-Transferasen maßgeblich für den Schutz der Zellen vor oxidativem Stress und toxischen Chemikalien verantwortlich (13).

Diese Gruppe von multifunktionalen Proteinen wurde erstmalig 1961 entdeckt und steht seitdem wegen ihrer verschiedenen Funktionen im Zentrum des

Interesses von Forschungsgruppen verschiedener Fachbereiche (4). So konnte herausgefunden werden, dass ein Mangel an Glutathion-S-Transferasen die Empfindlichkeit gegenüber bestimmten Umweltkarzinogenen steigert, während eine erhöhte Expression dieser Enzyme zu einer verstärkten Resistenz gegenüber Medikamenten führen kann (3).

Man unterscheidet zwei Superfamilien der Glutathion-S-Transferasen. Zum einen gibt es die löslichen, im Zytosol gelegenen, dimeren Enzyme, zum anderen existiert eine Gruppe von mikrosomal gelegenen Proteinen, die sich wahrscheinlich durch eine Trimerstruktur auszeichnen (13).

Beim Menschen findet man Glutathion-S-Transferasen in fast allen Zellen (6) und Organen, unter anderem in Leber, Niere, Lunge, Darm, Haut, Gehirn, Erythrozyten, Leukozyten, Herz und Skelettmuskel (4). Das Vorkommen der verschiedenen GST-Isoenzyme ist von der Art des Organgewebes und vom jeweiligen Entwicklungsstadium abhängig und weist individuelle Verschiedenheiten auf (3).

1.2.1. Nomenklatur und Klassifikation

Die Erforschung der Glutathion-S-Transferasen hat zu zahlreichen Nomenklatursystemen geführt, wodurch es zu mehrfachen Entdeckungen und Neubenennungen von identischen Enzymen gekommen ist. Manche Systeme waren weiter verbreitet, während einige auch nur in einzelnen Laboren benutzt wurden (3).

Es wurden verschiedene Einteilungen entwickelt, in denen die einzelnen Isoenzyme mit Symbolen des griechischen Alphabets benannt wurden. Wieder andere Gruppen benutzten Eigenschaften wie basisch, neutral oder sauer, um die Glutathion-S-Transferasen zu klassifizieren (3).

Als erster nahm Board 1981 die genetischen Zusammenhänge zwischen den einzelnen Enzymen als Grundlage für eine Nomenklatur. Er benannte anhand seiner durch Elektrophorese gewonnenen Ergebnisse die drei Loci für die zahlreichen GST als GST1, 2 und 3. Diese Untersuchungen wurden durch weitere Studien bestätigt und es wurden noch GST4, GST5 und GST6 hinzugefügt (3).

1985 wurde durch Mannervik et al. eine Einteilung entworfen, die die Isoenzyme der löslichen zytosolischen Glutathion-S-Transferase in drei entwicklungsbedingte Klassen μ (mü), α (alpha) und π (pi) unterteilte. Weitere Studien haben gezeigt, dass GST1, GST4, GST5 und GST6 nach der Einteilung von Board der μ -Klasse zugeordnet werden können, GST2 ist in der α -Gruppe mit eingeschlossen und GST3 in der π -Gruppe enthalten (3). Die drei Klassen können beispielsweise durch Bestimmung der isoelektrischen Punkte unterschieden werden. So weist die α -Klasse einen alkalischen, die μ -Klasse einen nahezu neutralen und die π -Klasse einen sauren IP auf (4). Zudem basiert die Klassifikation unter anderem auf Substrateigenschaften, Reaktionen mit spezifischen Antikörpern und Aminosäuresequenzen (9).

Heute weiß man, dass die Familie der zytosolischen Glutathion-S-Transferasen mindestens 16 Gene beinhaltet, die zu einer Differenzierung in acht verschiedene GST-Klassen geführt hat, die mit α (alpha), κ (kappa), μ (mü), π (pi), σ (sigma), ϑ (theta), ζ (zeta) und ω (omega) benannt werden (13). Die in den Mikrosomen lokalisierten Glutathion-S-Transferasen werden als eigene Entität MAPEG genannt, die Abkürzung für die englische Bezeichnung „membrane-associated proteins in eicosanoid and glutathione metabolism“ (13).

1992 wurde von Mannervik et al. eine einheitliche Nomenklatur für die humanen Glutathion-S-Transferasen entwickelt. Darin werden die einzelnen Glutathion-S-Transferasen den Klassen α , μ , π und ϑ zugeordnet. Die Zugehörigkeit zu einer Klasse wird mit dem jeweiligen Großbuchstaben (A, M, P, T) angegeben. Die Untereinheiten werden durch arabische Ziffern gekennzeichnet.

Für die Kenntlichmachung der Genloci werden römische Buchstaben und arabische Zahlen verwendet.

Folglich wird die Glutathion-S-Transferase α 1-1 abgekürzt mit GSTA1-1 angegeben. Der entsprechende Genlocus wird in kursiver Schrift als *GSTA1* beziffert. Ist von Enzymformen die Rede, die zwar auf dem gleichen Genlocus liegen, aber sich in Allelen unterscheiden, wird dies durch Kleinbuchstaben bezeichnet. So beispielsweise im Fall der Klasse μ GSTM1a-1b. Bei Angabe des Genortes dieser Allelvarianten wird die Information über die Allele durch

einen Stern von der Bezeichnung des Genlocus getrennt und mit einem Großbuchstaben kenntlich gemacht (zum Beispiel *GSTM1*A*). Ein Nullallel wird mit dem Großbuchstaben O gekennzeichnet (24).

1.2.2. Aufbau

Die löslichen, im Zytosol lokalisierten Glutathion-S-Transferasen sind dimere Proteine (13) mit einem Molekulargewicht von ungefähr 23000 bis 27000 Dalton pro Untereinheit. Man findet Kombinationen von zwei identischen oder zwei unterschiedlichen Untereinheiten und spricht deshalb von homodimeren und heterodimeren Enzymen.

Jede Untereinheit besitzt ein vollständiges, unabhängiges aktives Zentrum. Dieses besteht aus einer Bindungsstelle für Glutathion, der sogenannten G-site, die ca. 80 Aminosäuren umfasst und sich an der N-terminalen Domäne der Untereinheit mit α,β -Faltblattstruktur befindet. Daneben liegt eine hydrophobe Bindungsstelle für das elektrophile Substrat, die H-site, die aus ca. 150 Aminosäuren zusammengesetzt ist und in der C-terminalen, α -helikalen Domäne der Untereinheit lokalisiert ist. Zudem weist jede Untereinheit eine L-site auf, die der Bindung von Liganden dient (6).

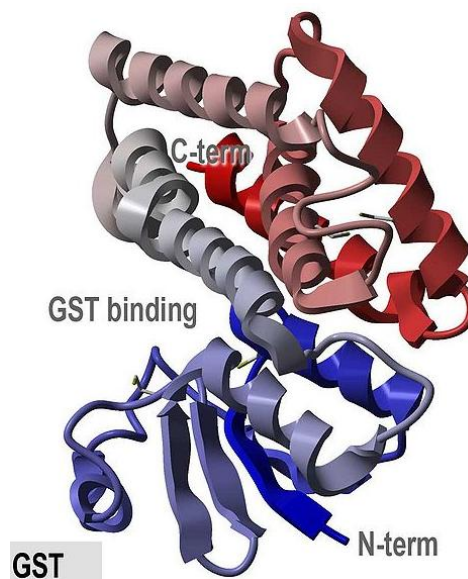


Abb. 4: Glutathion-S-Transferase (34)

Für die an den Membranen des endoplasmatischen Retikulums gelegenen, als mikrosomal bezeichneten Glutathion-S-Transferasen ist wahrscheinlich eine trimere Struktur charakteristisch (13).

1.2.3. Funktion

Die Glutathion-S-Transferasen tragen eine wichtige Funktion im Schutz der Zellen gegen oxidativen Stress und toxische Fremdstoffe (13). Den löslichen, zytosolischen Glutathion-S-Transferasen und den mikrosomal lokalisierten Enzymen der GST-Familie kommen dabei unterschiedliche Aufgaben zu. So sind erstere vornehmlich an der Biotransformation von toxischen Xenobiotika und Endobiotika beteiligt, während die mikrosomalen GST vor allem eine Rolle im Arachidonsäuremetabolismus spielen (13).

Die Glutathion-S-Transferasen katalysieren die Konjugation verschiedener Substrate mit Glutathion im Rahmen einer Phase-II-Reaktion in der Entgiftung und Reaktion auf Fremdstoffe. Glutathion ist ein Tripeptid und besteht aus den Aminosäuren Glutamin, Cystein und Glycin. Es kommt in allen Zellen vor und spielt als Antioxidans eine wichtige Rolle im Schutz der Zellen vor Sauerstoffradikalen. Für die Konjugation des Glutathions ist die SH-Gruppe im zentralen Cystein-Anteil von Bedeutung (35). Diese wird durch verschiedene Aminosäuren der Glutathion-S-Transferasen aktiviert. Im Fall der GSTA ist dies ein Arginin-Rest, bei den GST der Klassen μ und π ein Tyrosin-Rest (6). Die Konjugation des Glutathions mit unterschiedlichen Substraten erhöht deren Wasserlöslichkeit und sie können unter anderem nach Umwandlung des Glutathions in Mercaptursäure über die Niere ausgeschieden werden (35; 6).

Wichtige Substrate, die bei diesem Entgiftungsweg verstoffwechselt werden, sind vornehmlich die schädlichen α,β -ungesättigten Carbonyle wie zum Beispiel das im Zigarettenrauch enthaltene Acrolein. Klasse- μ -GST verfügen über die Fähigkeit, verschiedene karzinogene Epoxide umzusetzen, unter anderem das Aflatoxin B₁-8,9-Epoxid, Klasse- π -GST reagieren beispielsweise

mit dem Diolepiden von Benzo(a)pyren und Klasse α -GST eliminieren das bei der Oxidation von Membranen entstehende Cholesterol- α -Oxid (13). Auch kommt den GST eine wichtige Rolle beim Abbau von Akrylamid zu (10).

Viele der GST-Isoenzyme beider GST-Familien verfügen über eine Peroxidase-Aktivität. Ihnen kommt damit eine Schutzfunktion zu, da sie verhindern, dass die Wasserstoffperoxide von Phospholipiden, Fettsäuren und DNA durch Freisetzung von Radikalen zu einer Zerstörung von intrazellulären Makromolekülen durch oxidativen Stress führen (13).

Neben ihrer katalytischen Rolle binden die Glutathion-S-Transferasen über ihre als L-site bezeichnete Ligandenbindungsstelle eine Reihe hydrophober Substanzen, wie zum Beispiel Häm, Bilirubin, Steroide und polycyclische Kohlenwasserstoffe. Dies führt zu einer Verringerung der Toxizität von Stoffen und ist der Grund, weshalb die Glutathion-S-Transferasen der Leber vormals „Ligandin“ genannt wurden.

Insgesamt sind die Substrate der Glutathion-S-Transferasen zum großen Teil xenobiotischer Herkunft. So zählen unter anderem neben einigen endogenen Produkten des oxidativen Stoffwechsels zahlreiche Mutagene und Karzinogene, ebenso wie Arzneimittel, deren Metabolite und toxische sowie krebserregende Substanzen in Nahrungsmitteln, Pestiziden und aus industriellen Herstellungsprozessen zu den Konjugationssubstraten der GST (6; 3). Dies macht deutlich, weshalb postuliert wird, dass ein Mangel an Glutathion-S-Transferasen bei manchen Menschen zu einer erhöhten Empfindlichkeit gegenüber bestimmten karzinogenen Stoffen führen kann (3).

Darüber hinaus kommt Glutathion-S-Transferasen eine Funktion in der Modulation von Signaltransduktionswegen zu.

So können zum einen GST der Klasse α und μ nichtkatalytisch zahlreiche Liganden der nukleären Hormonrezeptoren binden. Die Isoenzyme sind sowohl in der Lage, Liganden für Rezeptoren an der Zelloberfläche zu synthetisieren, als auch diese zu inaktivieren. Auch können sie Substanzen inaktivieren, die agonistisch an intrazellulären, auf Stress ansprechenden Signalwegen wirken. Zudem könnten GST mit Proteinkinasen interagieren, die Teil des Signaltransduktionsweges sind (13).

Sowohl die zytosolischen als auch die mikrosomalen Glutathion-S-Transferasen sind an der Biosynthese von Prostaglandinen beteiligt.

Sie sind unter anderem bei der Entstehung von PGD_2 , PGE_2 und $\text{PGF}_{2\alpha}$ und somit bei verschiedenen Vorgängen wie Kontraktion und Relaxation der Gefäßmuskulatur, Stimulation und Inhibition von Hormonen und Neurotransmittern und tubulärer Wasserretention in der Niere von Bedeutung. α -, μ - und π -Glutathion-S-Transferasen katalysieren die Inaktivierung von Prostaglandin A_2 und J_2 . Da dadurch deren antiinflammatorischer Effekt unterdrückt wird, können GST auch proinflammatorisch wirken.

Die mikrosomalen Glutathion-S-Transferasen spielen eine wichtige Rolle im Arachidonsäuremetabolismus und sind dadurch in der Lage, die Leukotriensynthese zu beeinflussen (13).

Studien haben gezeigt, dass Glutathion-S-Transferasen an der Entwicklung von Resistenzen gegen Zytostatika beteiligt sind. Einige Ursachen dafür sind bekannt. Beispielsweise werden elektrophile Zytostatika durch direkte Konjugation mit Glutathion inaktiviert oder es kann zu einer Glutathion-abhängigen Denitrosation von Nitrosoharnstoffen kommen, wodurch deren Toxizität herabgesetzt wird. Weitere Mechanismen sind die Beseitigung von DNA-Addukten, die Reduktion von Peroxiden und die aktive Elimination von Glutathion-Konjugaten. Teilweise konnten isoenzymspezifische Überexpressionen von Glutathion-S-Transferasen in Tumoren und Tumorzelllinien als zugrunde liegend für die Resistenzentwicklung festgestellt werden (6).

Zudem ist erwiesen, dass die GST einen strahlenprotektiven Effekt ausüben und deshalb für ein Nichtansprechen von Strahlentherapien in der Onkologie mit verantwortlich sein können (40).

1.2.4. Genetik

Den Klassen der zytosolischen Glutathion-S-Transferasen können mindestens 16 Gene zugeordnet werden. Die mikrosomal gelegenen Isoenzyme umfassen mindestens 6 Gene (13).

Zunächst wurde angenommen, dass im menschlichen Genom multiple Loci für die Gene der GST der Klasse α existieren. 1987 konnten jedoch Board und Webb durch in-situ-Hybridisation von GST2 Typ 1 nachweisen, dass die Gene der Klasse α auf Chromosom 6p12 lokalisiert sind, wobei die einzelnen Gene von weniger als 2 kb voneinander getrennt sind (3).

Die Lokalisation der Gene der Klasse- μ -GST ist noch nicht völlig geklärt. In-situ-Hybridisation hat die Identifikation des Chromosoms 1p31 als Genlocus der GST1-Isoenzyme ermöglicht. Andere Untersuchungen haben jedoch Hinweise auf mögliche Loci auf Chromosom 3 ergeben. Dabei ist nicht klar, ob die Deletion des GST1-Gens, die bei 40% der Bevölkerung zu finden ist, in den untersuchten Genomen das Ergebnis beeinflusst haben könnte (3).

Der Genlocus für die π -Klasse-Glutathion-S-Transferasen beziehungsweise für GST3 konnte auf Chromosom 11q13 detektiert werden. Neben diesem Genort ist noch ein möglicher weiterer auf Chromosom 12q13-14 entdeckt worden, wobei jedoch nicht bekannt ist, ob es sich hier nicht um ein Pseudogen handelt. Wie bei den Enzymen der Klasse μ entstehen die Klasse π -Isoenzyme wahrscheinlich ebenfalls durch Allel-Variationen eines Genlocus (3).

Für die Klasse κ ist das genaue Chromosom unbekannt. Die Gene der Klasse σ liegen auf Chromosom 4q21-22, die der Klasse ϑ auf Chromosom 22q11. Die Lokalisation der Gene für die Klasse- ζ -Glutathion-S-Transferasen befindet sich auf Chromosom 14q24.3, die Gene der Klasse ω wurden auf Chromosom 10q23-25 nachgewiesen (13).

Die sechs Genorte der MAPEG, der mikrosomalen Glutathion-S-Transferasen, wurden auf Chromosom 12p13.1-13.2 (MGST-I), auf 9q34.3 (MGST-I-like I), auf 4q28-31 (MGST-II), auf 1q23 (MGST-III) sowie auf Chromosom 5q35 (LTC₄S) und 13q12 (FLAP) identifiziert (13).

Seit 1980 sind polymorphe Expressionen bei den Glutathion-S-Transferasen bekannt und konnten bei einer ansteigenden Anzahl von GST-Genen nachgewiesen werden (13).

Bisher wurden mehrere Allelvarianten in den Klasse α , μ , π , θ und ζ der zytosolischen Glutathion-S-Transferasen gefunden. In den Klassen κ , σ und ω liegen bis jetzt keine Hinweise auf Polymorphismen vor. Auch ist wenig bekannt über polymorphe Varianten der MAPEG-Gene.

In der α -Familie der GST existieren interindividuell verschiedene Expressionen von GSTA1 und GSTA2 (13).

Bei den Klasse- μ -Glutathion-S-Transferasen existiert für die GST1-Isoenzyme (nach der Nomenklatur von Board) ein in mehreren Studien bestätigtes genetisches Modell. Dieses besagt, dass die Isoenzyme dieser Klasse alle durch drei allelische Varianten eines einzigen, GST1 genannten Locus entstehen. Dabei kann entweder eine Homozygotie, eine Heterozygotie oder ein Nullallel vorliegen, wobei bei 40% der Menschen keinerlei GST1 Untergruppen exprimiert werden und man einen Null-Phänotyp feststellen kann (3).

Diese drei Allele lassen sich auch bei der Untergruppe GSTM1 feststellen, nämlich *GSTM1*O*, das Nullallel, *GSTM1*A* und *GSTM1*B*, die in ihrer katalytischen Funktion identische Proteine kodieren (13).

Das GSTM3-Gen unterscheidet sich von den anderen Genen der Klasse- μ -GST durch eine umgekehrte Orientierung auf Chromosom 1p13.3 sowie durch seine signifikant geringere Länge. Es besteht ein Kopplungs-Ungleichgewicht zwischen *GSTM3*A* und *B* und *GSTM1*O* (13).

Für GSTP1 aus der π -Klasse der Glutathion-S-Transferasen wurden vier Allele entdeckt, die sich in den Aminosäuren 105 und 114 unterscheiden. Die Aminosäure 105 liegt am aktiven Zentrum des Enzyms und beeinflusst dadurch die katalytische Aktivität, während die funktionellen Konsequenzen einer Mutation der zentrumfern gelegenen Aminosäure 114 unbekannt sind und vermutet wird, dass sie verstärkend auf die Polymorphismen der Aminosäure 105 wirken könnte. Ein Beispiel dafür ist ein Single-Nukleotid-Polymorphismus der zu einer Aminosäuresubstitution von Isoleucin (Ile) zu Valin (Val) führt. Die Enzyme mit Val¹⁰⁵ sind siebenmal effektiver in der Umsetzung von Diolepoxiden von polycyclischen Kohlenwasserstoffen, während sie dreimal weniger effektiv in der Verstoffwechslung von 1-Chloro-2,4-Dinitrobenzene sind (13).

Bei 10 bis 20% der Bevölkerung liegt eine Deletion des GSTT1-Gens der Klasse ϑ vor. Bei diesen Personen findet man eine herabgesetzte Fähigkeit, Glutathion mit Substanzen wie Ethylenoxid und Methylbromid zu konjugieren. Für GSTT2 sind mehrere Allele identifiziert worden, die unter anderem eine Aminosäuresubstitution und eine Nonsense-Mutation einschließen (13). Die bei der Klasse- ζ -Glutathion-S-Transferase nachgewiesenen Allelvarianten führen zu Unterschieden in der Verstoffwechslung von Dichloracetat und Fluoracetat (13).

1.3. Fragestellung

Ziel dieser Arbeit ist es zu untersuchen, ob die Glutathion-S-Transferasen in der Pathogenese der polymorphen Lichtdermatose eine Rolle spielen und welche Funktion ihnen bei diesem Krankheitsbild gegebenenfalls zukommt.

So sollen im Bezug auf die PLD etwaige prädisponierende beziehungsweise protektive Effekte einiger Isoenzyme der Glutathion-S-Transferasen und auch ihrer Single-Nukleotid-Polymorphismen erforscht werden.

2008 untersuchten Millard et al. den Zusammenhang zwischen funktionellen Polymorphismen der Glutathion-S-Transferasen und dem Auftreten von polymorpher Lichtdermatose, subakut kutanem Lupus erythematodes (SCLE) und diskoidem Lupus erythematodes (DLE). Hierbei wurden Hinweise für einen protektiven Effekt von *GSTP1 Val¹⁰⁵* im Hinblick auf die Erkrankung an einer polymorphen Lichtdermatose gefunden (28).

Wir führten eine Fall-Kontroll-Studie mit an polymorpher Lichtdermatose erkrankten Patienten und gesunden Kontrollpersonen durch. Bei beiden Gruppen wurde durch genetische Analysen das Vorliegen der Isoenzyme Glutathion-S-Transferase μ 1 (GSTM1) und Glutathion-S-Transferase ϑ 1 (GSTT1) untersucht. In Anlehnung an die Studie von Millard et al. (2008) wurde für die Glutathion-S-Transferase π 1 (GSTP1) ermittelt, in welcher Verteilung der Wildtyp Ile/Ile, gleichbedeutend mit AA, auftritt, und ob die

Polymorphismen Val/Val (GG) beziehungsweise Ile/Val (AG) in der Patientensowie in der Kontrollgruppe nachgewiesen werden können.

2. Material und Methoden

Eine Studienpopulation von insgesamt 173 Personen wurde an der Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie am Biederstein in München sowie klinikextern rekrutiert. Die Durchführung der Genotypisierung mit DNA-Extraktion, PCR und Agarosegelelektrophorese wurde unter der Leitung von Prof. Jeroen Buters durch die Chemiestudenten Tobias Bauch (Patientennr. PLD 001 bis PLD 025 und Kontrollpersonen Nr. KOPLD 001 bis KOPLD 050), Cornelia Ritter, Stefanie Steger und Nicole Treichel (Patientennr. PLD 026 bis PLD 029 und Kontrollpersonen Nr. KOPLD 052 bis KOPLD 150) im Rahmen eines Toxikologie-Praktikums zum Teil mit Unterstützung der Doktorandin Renate Effner am Zentrum für Allergie und Umwelt (ZAUM) an der Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie am Biederstein durchgeführt. Cornelia Ritter, Stefanie Steger und Nicole Treichel übernahmen zudem teilweise die Rekrutierung der Kontrollpersonen.

Das genaue Vorgehen der experimentellen Arbeiten wurde in Protokollen und Laborbüchern festgehalten, auf die im Folgenden Bezug genommen wird.

2.1. Studienpopulation

Die Studienpopulation setzte sich aus zwei Personengruppen zusammen. Auf der einen Seite wurde eine Patientengruppe untersucht. Diese bestand aus Personen, die unter einer polymorphen Lichtdermatose litten, und umfasste 29 Personen, die als PLD 001 bis PLD 029 verschlüsselt wurden. Um einen Vergleich mit der gesunden Bevölkerung erstellen zu können, wurde eine Kontrollgruppe rekrutiert, deren Teilnehmer nicht an PLD erkrankt waren. Diese schloss insgesamt 147 Personen ein und wurde mit KOPLD 001 bis KOPLD 150 nummeriert. Dabei wurde KOPLD 100 in 100a und 100b unterteilt. Keine Daten und Ergebnisse lagen zu KOPLD 051, 126, 144 und 146 vor. Zu KOPLD 065, 076 und 081 existierten nur phänotypische und keine genetischen Daten. Somit konnten insgesamt die vollständigen Daten von 144 Kontrollpersonen für unsere Studie ausgewertet werden.

2.1.1. Rekrutierung

Die Rekrutierung der Patientengruppe fand im Zeitraum vom 26.02.2007 bis 13.11.2008 statt. Die Mehrzahl der Patienten (PLD 001 bis PLD 025) wurde anhand bereits vorhandener Patientenakten der Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie am Biederstein des Klinikums rechts der Isar der Technischen Universität München telefonisch kontaktiert und in die photodermatologische Abteilung der Klinik einbestellt. Dort wurde nach Unterzeichnung der Einverständniserklärung mit Hilfe eines Fragebogens eine detaillierte Anamnese erhoben und eine Blutabnahme vorgenommen. PLD 026 bis 029 wurden außerhalb der Klinik rekrutiert und ihre phänotypischen Daten mit dem identischen Fragebogen erfasst. Bei diesen Patienten fand keine Blutabnahme statt, die DNA-Gewinnung erfolgte mittels einer Speichelprobe.

Die Kontrollgruppe wurde in der Zeit vom 30.07.2008 bis zum 12.11.2008 erstellt. Sie erfolgte klinikextern. KOPLD 052 bis KOPLD 150 wurden von den Studenten Cornelia Ritter, Stefanie Steger und Nicole Treichel im Rahmen eines Toxikologie-Praktikums unter der Betreuung von Prof. Jeroen Buters am Zentrum für Allergie und Umwelt (ZAUM) am Biederstein rekrutiert. Die 147 Personen wurden nach Gabe ihres Einverständnisses gebeten, einen Fragebogen ausfüllen und eine Speichelprobe abzugeben.

2.1.2. Charakterisierung der Patientengruppe

Aus einer Zusammenstellung von Krankenblättern aus Patientenakten wurde nach Überprüfung der anamnestizierten Daten ein Kollektiv von PLD-Patienten erarbeitet, bei denen eine polymorphe Lichtdermatose mit hoher Sicherheit vorlag. Diese wurden wie oben beschrieben telefonisch um Teilnahme an der Studie gebeten und gegebenenfalls in die photodermatologische Abteilung der Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie am Biederstein des Klinikums rechts der Isar der Technischen Universität München einbestellt.

Ebenso wurden Patienten, die sich in der photodermatologischen Abteilung der Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie am Biederstein wegen ihrer PLD in Behandlung befanden, sowie in der Klinik stationäre Patienten mit gesicherter polymorpher Lichtdermatose in die Studie einbezogen.

2.1.3. Charakterisierung der Kontrollgruppe

Um zu vermeiden, dass durch andere Hauterkrankungen eine möglicherweise vorliegende, aber noch nicht diagnostizierte PLD verschleiert wurde, wurden die Kontrollpersonen außerhalb der Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie am Biederstein rekrutiert. Die typischen Symptome der polymorphen Lichtdermatose wurden den in Frage kommenden Probanden vorgestellt und durch genaue Anamnese sichergestellt, dass bei diesen Personen keine polymorphe Lichtdermatose vorlag. War dies der Fall, wurden die Personen in die Studie aufgenommen.

2.2. Anamnese

Sowohl für die Patienten- als auch für die Kontrollgruppe wurden detaillierte Fragebögen ausgearbeitet, mit denen im Falle der Patienten die für eine polymorphe Lichtdermatose typische Symptomatik standardisiert erfragt und dokumentiert werden konnte sowie im Falle der Kontrollpersonen eine Erkrankung an beziehungsweise eine familiär vorliegende Veranlagung zur PLD ausgeschlossen werden konnte (Fragebögen siehe Anhang S. 117-120).

2.2.1. Anamnese der Patienten

Die Patienten wurden anhand eines für die Studie erstellten Fragebogens anamnestiziert. Zunächst wurden die allgemeinen Daten der Patienten, das

heißt Initialen, Geburtsdatum, Geschlecht, Größe, Gewicht und Nikotinabusus erhoben.

Es wurde das Alter zum Zeitpunkt der Erstmanifestation der polymorphen Lichtdermatose erfragt. Anhand der vorliegenden Hautveränderungen oder der anamnestischen Schilderung der Patienten wurde die Manifestationsform der polymorphen Lichtdermatose eruiert. Dabei wurden die PLD-typischen Hauterscheinungen Erythem, Papeln, Vesikel, Blasen, Plaques, Krusten und Schuppung unterschieden. Ebenfalls wurden die Begleiterscheinungen wie Pruritus, Brennen, Stechen und Allgemeinsymptome notiert. Sowohl bei den morphologischen Angaben als auch bei den Begleitsymptomen waren Mehrfachnennungen möglich.

Von Interesse war auch der Zeitpunkt des Auftretens der Hautveränderungen, wobei als mögliche Antworten die vier Jahreszeiten, der Aufenthalt in südlichen, sonnigen Ländern und der Zeitpunkt der ersten intensiven Sonneneinstrahlung vorgegeben wurden. Des Weiteren wurden die notwendige Dauer der Sonneneinstrahlung zur Auslösung der Hautveränderungen (Stunden, Tag(e), Wochen), die Latenzzeit bis zum Auftreten der Hautveränderungen (Minuten, Stunden, Tage, Wochen), die Persistenz der Hautveränderungen ohne weitere Sonnenexposition (Minuten, Tage) sowie die Auswirkung von zunehmender Sonneneinwirkung auf die Hautveränderungen (Verbesserung, Verschlechterung, Gleichbleiben) erfasst. Zudem wurde berücksichtigt, ob sich die Hauterscheinungen unter Entstehung von Residuen zurückbildeten und ob sie jährlich, sporadisch oder aufgrund von prophylaktischen Maßnahmen nicht mehr auftraten.

Die Patienten wurden befragt, ob seit Manifestation der Erkrankung die Symptomatik eine Progression aufwies.

Um die jeweils betroffenen Hautareale zu dokumentieren, wurden die Patienten bei aktuell nicht sichtbaren Hautläsionen gebeten zu beschreiben, welche Körperpartien im Rahmen der PLD bei ihnen betroffen waren. Dabei wurden die typischen Lokalisationen Dekolleté, Streckseiten der Arme, Handrücken, Beine, Rumpf und Gesicht abgefragt, jedoch wurden auch bedeckte Hautareale, das Winkelmann'sche Dreieck, durch dünne Kleidung

bedeckte Hautareale, sowie das Auftreten von Hautveränderungen hinter Fensterglas in die Diagnostik mit einbezogen.

Ein weiteres Kriterium war die Wirkung von Hitze oder Wärme als Induktionsfaktor der Hautveränderungen beziehungsweise als Verstärker des Pruritus.

Um die beschriebenen Symptome von einer eventuell differentialdiagnostisch vorliegenden Porphyria cutanea tarda abgrenzen zu können, wurde eruiert, ob bei den Probanden bereits einmal Blasen im Gesicht oder auf den Handrücken vorgelegen hatten, ihnen eine vermehrte Verletzlichkeit der Haut oder eine Verfärbung des Urins aufgefallen war, beziehungsweise ob die Hautveränderungen jemals nach Alkoholgenuss aufgetreten waren.

Überdies wurde erhoben, ob es zu einer Abheilung der Hautsymptomatik bei Applikation von Cortison oder Sonnenschutzcreme kam.

Es wurde nach Externa vor und während der Sonnenexposition wie Kosmetika, Seifen, Deodorantien, Rasiercreme/Aftershave, Haarcreme/Haarspray, Parfum oder Intimspray gefragt, ebenso ob vor Eruption der Hautveränderungen ein Kontakt zu Pflanzen erinnerlich war. Dies diente zum Ausschluss von phototoxischen oder photoallergischen Reaktionen.

Auch wurden vor Erscheinen der Hautveränderungen eingenommene Medikamente erfasst, wie z.B. Antibiotika, Beruhigungsmittel, Antipruriginosa, Diuretika, Rheuma-/Schmerzmittel, Abführmittel, Süßstoffe und Ovulationshemmer, auf die eventuell die Symptomatik zurückzuführen sein könnte.

Die verwendeten Sonnenschutzmittel wurden ermittelt und es wurde der Hauttyp nach Fitzpatrick (I-VI) notiert.

Die Patienten wurden um Auskunft über mit der PLD assoziierte weitere Erkrankungen gebeten. Hier wurde nach Atopien, Allergien, Autoimmunerkrankungen, Schilddrüsenerkrankungen und sonstigen Nebendiagnosen gefragt. Auch sollten die Studienteilnehmer angeben, ob bei ihnen früher bereits eine Lichttreppe, eine Photoprovokation oder ein Photopatch-Test durchgeführt worden waren, das jeweilige Ergebnis wurde gegebenenfalls dokumentiert.

Abschließend wurden die Familienanamnese der Eltern und weiterer Angehöriger ersten Grades erhoben und eine eventuell vorliegende PLD, Atopie, Allergie, Lichtempfindlichkeit, Autoimmun- oder Schilddrüsenerkrankung in der Verwandtschaft erfasst.

2.2.2. Anamnese der Kontrollpersonen

Nachdem anamnestisch sichergestellt worden war, dass die Probanden nicht an einer polymorphen Lichtdermatose erkrankt waren, wurden sie gebeten, einen für die Studie erstellten Fragebogen auszufüllen.

Zunächst wurde wiederum nach allgemeinen Daten wie Geburtsdatum, Geschlecht, Größe und Gewicht gefragt. Dann wurde eruiert, ob in der Familie Fälle von polymorpher Lichtdermatose aufgetreten waren und - für die Studie nicht relevant - ob bei dem Probanden eine Birkenpollenallergie vorlag. Bei beiden Fragen bestand die Möglichkeit, keine Angaben zu machen.

2.3. DNA-Extraktion

Die DNA-Extraktion erfolgte bei den Kandidaten PLD 001 bis PLD 025 aus Vollblut. Bei den übrigen Patienten (PLD 026 bis PLD 029) sowie bei den Kontrollpersonen wurde die DNA aus Speichelproben isoliert. Bei diesen Probanden wurde die Probengewinnung mit sterilen Buccal Swab Sticks der Firma microRheologics (Brescia, Italien) vorgenommen. Wegen Lieferschwierigkeiten wurden die Speichelproben der Kontrollpersonen KOPLD 083 bis 150 und des Patienten PLD 029 mit nicht sterilen Wattestäbchen mit Holzgriff abgegeben. Die durchschnittliche DNA-Konzentration bei Verwendung eines Swab Sticks betrug 117,58 ng/µl, bei Verwendung des Wattestäbchens konnten im Durchschnitt 44,45 ng/µl gewonnen werden, was einem Verlust von 62,12% entspricht. Die Eindeutigkeit der Resultate war jedoch bei beiden Arten der Probengewinnung vergleichbar.

2.3.1. DNA-Extraktion aus Vollblut

Für die DNA-Isolation aus dem Vollblut der Patienten PLD 001 bis 025 wurde das DNA-Isolations-Kit QIAamp DNA Blood Midi – Kit (Proteinase K, Buffer ATL, Buffer AL, Carrier RNA, Buffer AW1/2, Buffer AE und Säulen) der Firma Qiagen (Hilden, Deutschland) verwendet. Alle Zentrifugationsschritte erfolgten bei Raumtemperatur (ca. 21°C).

Nach Equilibration der Blutproben auf Raumtemperatur wurden 1,5 ml Blut mit 100 µl QIAGEN Protease und 1,2 ml Puffer AL in einem Zentrifugenröhrchen (15 ml) gemischt und nach fünfzehnsekündigem Puls-Vortexen und einminütigem Schütteln 10 Minuten bei 70°C im Wasserbad inkubiert.

Anschließend wurde die Hälfte des Ansatzes nach Zugabe von 1 ml Ethanol abs. und nochmaligem zehnssekündigem Puls-Vortexen und einminütigem Schütteln auf eine in einem 15 ml-Zentrifugenröhrchen platzierten QIAamp Midi-Säule übertragen und bei 1850 g für drei Minuten zentrifugiert. Hierbei adsorbierte die DNA an die Membran der Säule. Dasselbe Vorgehen wurde mit der zweiten Hälfte des Ansatzes wiederholt.

Das Filtrat wurde verworfen, 2 ml Waschpuffer AW1 auf die Säule aufgetragen und diese eine Minute bei 4500 g zentrifugiert. Nach Applikation von 2 ml Waschpuffer AW2 auf die Säule nochmalig 15 Minuten Zentrifugation bei 4500 g. Daraufhin wurde das Filtrat wiederum verworfen, die Säule in einem frischen Zentrifugenröhrchen platziert und 200 µl Extraktionspuffer AE (10 mM Tris, ph 7) auf die Säulenmembran pipettiert. Nach fünfminütiger Inkubation bei Raumtemperatur erfolgte eine zweiminütige Zentrifugation bei 4500 g, wobei die DNA von der Membran gelöst wurde. Dieser Schritt wurde ein zweites Mal durchgeführt, abschließend wurde das Eluat mit der DNA in ein Mikrozentrifugenröhrchen pipettiert und bei -20°C gelagert.

2.3.2. DNA-Extraktion aus Speichelproben

Die DNA-Extraktion aus den Speichelproben der Patienten PLD 026 bis 029 und der Kontrollpersonen wurde mit dem QIAamp DNA Blood Micro-Kit der

Firma Qiagen (Hilden, Deutschland) durchgeführt. Alle Zentrifugationsschritte erfolgten hier ebenfalls bei Raumtemperatur (ca. 21°C).

Zunächst wurde der Puffer AE auf Raumtemperatur equilibriert. Der Swab Stick wurde in ein 2 ml Mikroröhrchen plaziert und mit steriler Schere vom Schaft getrennt. Nach Zugabe von 20 µl Proteinase K und 400 µl Puffer ATL und zehnssekündigem Puls-Vortexen wurde das Röhrchen unter Schütteln (900 rpm) bei 56°C im Thermomixer für eine Stunde inkubiert, um die DNA aus den Zellen frei zu setzen. Nach Anzentrifugation erfolgte das Hinzufügen von 400 µl AL-Puffer, 15 Sekunden Puls-Vortexen und anschließend 10 Minuten Inkubation im Thermomixer bei 70°C unter Schütteln (900 rpm). Es wurde eine kurze Zentrifugation vorgenommen.

Als nächster Schritt wurden 200 µl Ethanol abs. hinzugefügt, 15 Sekunden Puls-gevortext und nochmals kurz anzentrifugiert.

Das gesamte Lysat wurde auf eine QIAamp MinElute-Säule aufgetragen und bei 6000 g für eine Minute zentrifugiert. Nach Verwerfen des Zentrifugats wurde die Säule in ein frisches 2 ml-Röhrchen gestellt. Dieses Vorgehen wurde mit 500 µl AW1-Puffer und anschließend ebenfalls mit 500 µl des Puffers AW2 wiederholt.

Um die Membran zu trocknen und eine konzentriertere DNA-Lösung zu erhalten, wurde drei Minuten mit 20000 rpm (KOPLD 001 bis KOPLD 050) bzw. 14000 rpm (PLD 026 bis PLD 029 sowie KOPLD 052 bis KOPLD 150) zentrifugiert. Der Durchfluss wurde verworfen, die Säule in ein frisches Röhrchen verbracht und 75 µl (KOPLD 001 bis KOPLD 050) bzw. 20 bis 50 µl Puffer AE (PLD 026 bis PLD 029 sowie KOPLD 052 bis KOPLD 150) hinzugefügt. Im Anschluss daran Inkubation bei Raumtemperatur für fünf Minuten und nochmals Zentrifugation bei 20000 bzw. 14000 rpm für eine Minute.

Die Lagerung der DNA erfolgte bei -20°C.

2.4. DNA-Qualitätskontrolle

Bei PLD 026 bis PLD 029 und KOPLD 052 bis KOPLD 150 wurden die Reinheit und Konzentration der DNA durch Absorptionsspektroskopie mittels eines NanoDrop-Gerätes bestimmt. Hierbei zeigte sich bei einem Verhältnis von 260/280 nm und einem Wert größer 1,8 eine hohe Reinheit der DNA mit sehr geringer Verunreinigung durch Proteine.

2.5. PCR

Die Polymerasekettenreaktion, englisch „polymerase chain reaction“ (PCR), ist ein wichtiges Verfahren um definierte Bereiche der DNA zu amplifizieren. Dieses Vorgehen ermöglicht es, ohne Klonierung aus der gesamten DNA einer Zelle oder auch nur aus einem kleinen Abschnitt eine bestimmte DNA-Sequenz, die beispielsweise einem Gen entspricht, zu multiplizieren. Der Vermehrungsprozess kann beliebig oft durchgeführt werden

Das Prinzip der PCR beruht auf der zyklischen Synthese spezifischer DNA-Fragmente bei gleichzeitiger Vermehrung beider DNA-Stränge. Voraussetzung ist, dass die Sequenzen an den Enden des zu amplifizierenden Abschnitts bekannt sind, da dieser durch die Anlagerung von Starteroligonukleotiden begrenzt werden muss („Primen“).

Nach Trennen der DNA-Einzelstränge durch Erhitzen erfolgt die Hybridisierung der Starteroligonukleotide als Primer für die Synthese der komplementären Nukleotidstränge. Anschließend werden die komplementären DNA-Stränge synthetisiert. Von Bedeutung für die Amplifizierung ist dabei die Polymerase I. Dieses aus in heißen Quellen lebenden Bakterien gewonnene Enzym ist thermostabil und wird somit bei der Trennung der DNA-Stränge durch Erhitzung nicht denaturiert.

Der beschriebene Zyklus kann 30 bis 40 Mal wiederholt werden, wobei es zu einer exponentiellen Zunahme der DNA-Menge kommt (7).

Um die gesuchten DNA-Fragmente zu multiplizieren, verwendete man bei den Isoenzymen GSTM1 und GSTT1 das Verfahren der Polymerasekettenreaktion. Im Falle von GSTP1 wurde für die Analyse der Single-Nukleotid-Polymorphismen eine Real-Time-Quantitative-PCR durchgeführt.

2.5.1. GSTM1 und GSTT1: PCR

Für die Amplifizierung der gesuchten DNA von GSTM1 und GSTT1 mit Hilfe der Polymerasekettenreaktion wurde ein Thermocycler mit folgendem Programm verwendet:

- 1 x initiale Denaturierung: 5 Minuten bei 95°C
- 35 x Denaturierung: 45 Sekunden bei 95°C
- 35 x Primer Annealing: 45 Sekunden bei 62°C
- 35 x Elongation: 1:30 Minuten bei 72°C
- 1 x final Elongation: 10 Minuten bei 72°C
- 1 x final Hold: variable Dauer bei 4°C

Ein Durchgang enthielt 35 Zyklen und dauerte circa 2 Stunden 50 Minuten.

Der Master-Mix setzte sich folgendermaßen zusammen:

- 5,0 µl DNA (10 ng/µl)
- 2,0 µl Puffer 10x
- 2,0 µl dNTPs (ges. 0,5 mM/Nukleotid)
- 0,2 µl RedHot Taq (5 U/µl)
- 0,5 µl TNFα R (10 pmol/µl)
- 0,5 µl TNFα L (10 pmol/µl)
- 0,5 µl GSTM1/T1 for (10 pmol/µl)
- 0,5 µl GSTM1/T1 rev (10 pmol/µl)
- 1,2 µl MgCl₂ (25 mM)
- 7,6 µl H₂O_{bidest}

Um eine erfolgreiche Amplifizierung umgehend erkennen zu können, wurden als Kontrolle neben den Primern für GSTM1 und GSTT1 und einem 1kB-DNA-Marker die Primer für das Housekeeping-Gen TNF α hinzugefügt.

Die Primer wiesen folgende Sequenz auf:

TNF α L: 5'- CCG TGC TTC GTG CTT TGG ACT A - 3'

TNF α R: 5'- AGA GCT GGT GGG GAC ATG TCT G - 3'

GSTM1 for: 5'- CTG CCC TAC TTG ATT GAT GGG -3'

GSTM1 rev: 5'- CTG GAT TGT AGC AGA TCA TGC -3'

GSTT1 for: 5'- TTC CTT ACT GGT CCT CAC ATC TC -3'

GSTT1 rev: 5'- CCG GAT CAT GGC CAG CA -3'

Mit Hilfe dieser Primer konnten drei DNA-Fragmente TNF α , GSTM1 und GSTT1 amplifiziert werden, die eine Länge von 740, 272 und 417 bp aufwiesen.

2.5.2. GSTP1: Real-Time-Quantitative-PCR

Für die Amplifizierung der GSTP1-Single-Nukleotid-Polymorphismen im Rahmen einer Real-Time-Quantitative-PCR wurde das Gerät AbiPrism7000 mit der dazugehörigen Software verwendet.

Die DNA wurde auf 1ng/ μ l mit sterilisiertem Wasser verdünnt.

Der Master-Mix wurde folgendermaßen hergestellt:

- 5 μ l DNA
- 12,5 μ l Puffer
- 1,25 μ l GSTP1 for/rev
- 6,25 μ l H₂O

Die Primer-Sequenzen lauteten wie folgt:

5` - CGTGGAGGACCTCCGCTGCAAATAC – 3`

5` - TCTCCCTCATCTACACCAACTATGT – 3`

Es wurden 45 Zyklen mit folgender Abfolge durchlaufen:

- 2 Minuten bei 50°C
- 10 Minuten bei 95°C
- 15 Sekunden bei 95°C
- 1 Minute bei 60°C

Im Anschluss daran erfolgte die sogenannte Allelic Discrimination, bei der der Farbstoff VIC das G-Allel anzeigte und der FAM-Farbstoff das A-Allel markierte. Abschließend wurde eine Analyse der SNPs durchgeführt.

2.6. Agarosegelelektrophorese

Um die amplifizierte DNA elektrophoretisch der Größe nach aufzutrennen, wurde sie auf Agarosegele appliziert.

Diese waren folgendermaßen zusammengesetzt:

Großes Gel (40 Geltaschen, 1,5%ig):

- 2,4 g Agarose
- 160 ml 1x Tris-Borat-EDTA-(TBE)-Puffer
- 3,2 µl Ethidiumbromid (1%ig, Fa. Roth)

Kleines Gel (8 Geltaschen, 1,5%ig):

- 0,6 g Agarose
- 40 ml 1x TBE-Puffer
- 0,8 µl Ethidiumbromid (1%ig, Fa. Roth)

Der TBE-Puffer enthielt folgende Bestandteile (10x TBE, pH 8):

- 108 g Tris (890 mM)
- 55 g Borat (890 mM)
- 40 ml EDTA (20mM, pH 8)
- 960 ml (ad 1 l) H₂O_{bidest}

Die Agarose wurde in einem 300 ml-Erlenmeyerkolben in TBE-Puffer suspendiert. Danach wurde sie in der Mikrowelle unter wiederholtem Umschwenken aufgeköcht, bis keine Schlieren mehr sichtbar waren. Nach Abkühlen auf circa 60°C wurde Ethidiumbromid hinzugegeben und erneut umgeschwenkt. Im Anschluss daran wurde das Gel in einen mit einem Kamm versehenen Schlitten gegossen, worin man es ungefähr 45 Minuten lang aushärten ließ. Der Schlitten wurde dann in die Elektrophoresekammer gegeben. Die Kammern wurden mit TBE-Puffer gefüllt, bis das Gel mit dem Puffer bedeckt war.

Die PCR-Produkte wurden mit jeweils 4 µl Auftragspuffer versehen, der wie folgt hergestellt wurde (6x AP):

- 8 g Saccharose (30% w/v)
- 70 mg Orange G (0,35% w/v)
- 20 ml H₂O_{bidest}

Von dem PCR-Produkt wurden je 23 µl zusammen mit 8 µl der Marker in die Gelkammern gefüllt.

Die Elektrophorese wurde mit einer Spannung von 120 mV circa 45 Minuten lang durchgeführt. Anschließend wurde das Gel unter UV-Licht analysiert.

Die folgende Abbildung zeigt als Beispiel das Gelbild der Elektrophorese zur Untersuchung des Vorliegens von GSTM1 und TNFα der Patienten PLD 004 bis PLD 025 mit Positiv- und Negativkontrollen.

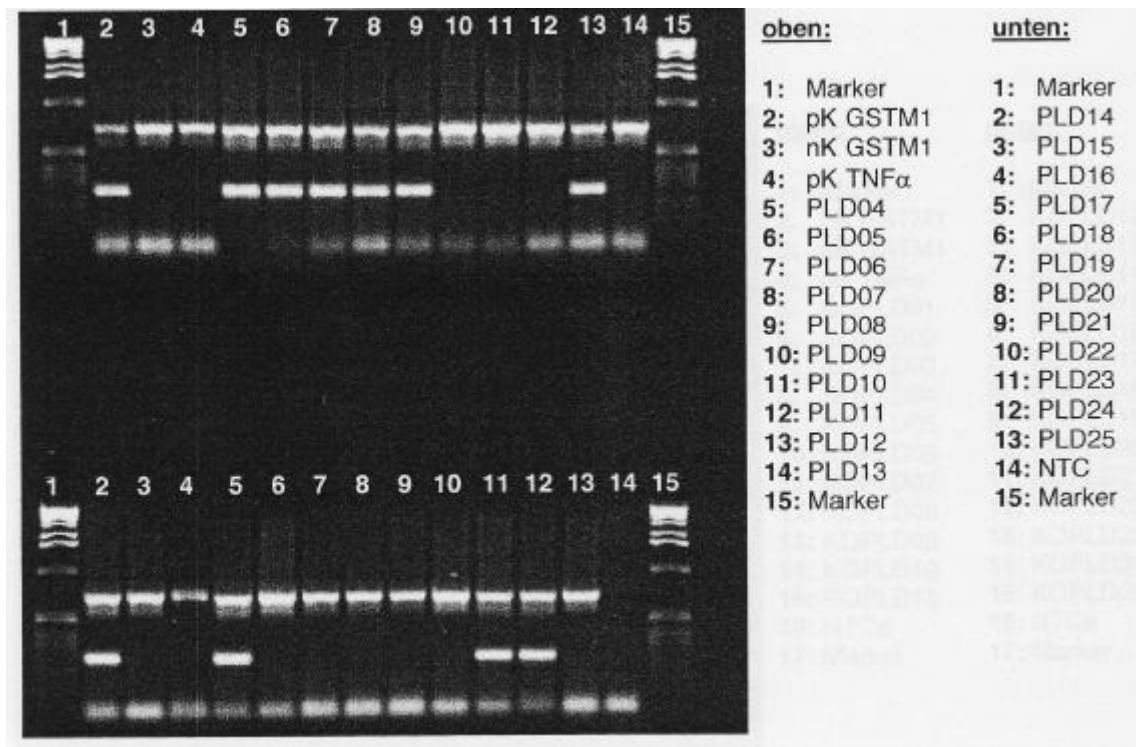


Abb. 5: Gelbild zu GSTM1 und TNF α , PLD 004 bis 025

2.7. Verwendete Materialien

Folgende Materialien und Geräte wurden für die Probengewinnung, DNA-Extraktion, PCR und Agarosegelelektrophorese verwendet:

- Buccal Swab Sticks der Firma microRheologics, Brescia, Italien
- DNA-Isolations-Kit (Proteinase K, Buffer ATL, Buffer AL, Carrier-RNA, Buffer AW1/2, Buffer AE und Säulen) der Firma Qiagen, Hilden, Deutschland
- Ethanol abs. (100%) der Apotheke des Klinikums rechts der Isar
- Destilliertes Wasser = über USF Elect50 gereinigtes Wasser der Firma Elga Labwater, Celle, Deutschland
- Magnesiumchlorid, 10x Puffer und RedHot-DNA-Polymerase der Firma Thermo Scientific, Karlsruhe, Deutschland
- Primerpaare (GSTM1, GSTT1, TNF α), synthetisiert durch die Firma Invitrogen, Carlsbad, USA

- Agarose der Firma Fermentas, St. Leon-Rot, Deutschland
- Vortex Genie 2 der Firma Scientific Industries, New York, USA
- Tischzentrifuge Sigma, Osterode am Harz, Deutschland
- Thermomixer 5437 der Firma Eppendorf, Hamburg, Deutschland
- Nano Drop der Firma peqlab Biotechnologies GmbH, Erlangen, Deutschland
- PCR-Express Thermal Cycler der Firma Hybaid, Middlesex, UK
- AbiPrism 7000 Real-Time PCR System der Firma Applied Biosystems, Carlsbad, USA

2.8. Kandidatengenstudie

Um neue Erkenntnisse über die genetische Ausprägung der Glutathion-S-Transferasen bei Patienten mit polymorpher Lichtdermatose zu gewinnen, untersuchten wir die Kandidatengene für die Glutathion-S-Transferasen-Isoenzyme GSTM1 und GSTT1 sowie für den Wilddtyp und zwei Single-Nukleotid-Polymorphismen (SNP) von GSTP1. Um möglichst aussagekräftige Daten und Ergebnisse erlangen zu können, wurde ein direkter Vergleich zwischen einer Patienten- und einer Kontrollgruppe durchgeführt.

2.8.1. Studiendesign

Die Erhebung der Daten und die Untersuchungen erfolgten in Form einer Fall-Kontroll-Studie. Dazu wurde wie oben beschrieben ein Kollektiv von Patienten mit bereits bekannter oder neu diagnostizierter polymorpher Lichtdermatose an der Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie am Biederstein rekrutiert. Als Vergleichsgruppe wurde außerhalb der Klinik eine Kohorte von Kontrollpersonen für die Teilnahme an der Studie gewonnen, bei denen eine PLD anamnestisch sicher ausgeschlossen werden konnte.

Die Studie wurde im Rahmen des GENEVA-Programms (Genetic evaluation of atopy) des Nationalen Genomforschungsnetzes (NGFN) durchgeführt.

Sie wurde von der Ethikkommission der Bayerischen Landesärztekammer geprüft und gebilligt.

2.8.2. Genotypisierung

Die Genotypisierung wurde von den Chemiestudenten Tobias Bauch, Cornelia Ritter, Stefanie Steger und Nicole Treichel im Rahmen eines Toxikologie-Praktikums unter der Leitung von Prof. Jeroen Buters am Zentrum für Allergie und Umwelt (ZAUM) an der Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie am Biederstein durchgeführt. Die Analyse der GSTP1-Single-Nukleotid-Polymorphismen wurde durch Renate Effner unterstützt.

Im Zentrum des Interesses stand die Verteilung der genetischen Anlagen für die Glutathion-S-Transferasen-Isoenzyme GSTM1, GSTT1 und bei GSTP1 von Wildtyp und zwei Single-Nukleotid-Polymorphismen.

Bei allen 29 Patienten wurde eine Genotypisierung auf GSTM1 und GSTT1 vorgenommen.

Bei den 144 Kontrollpersonen konnten die genotypischen Daten für GSTM1 und GSTT1 nicht bei dem gesamten Kollektiv erhoben werden. Aufgrund nicht erkennbarer Zuordnung, beziehungsweise da auch nach wiederholter PCR keine Banden verifizierbar waren, konnte bei einer Kontrollperson keine Genotypisierung für GSTM1 und GSTT1 und bei drei weiteren Kandidaten der Kontrollgruppe ebenfalls keine Genotypisierung auf GSTT1 erfolgen. Somit konnten schlussendlich 143 gesunde Probanden auf das Vorliegen von GSTM1 und 140 Personen aus diesem Kollektiv auf das Vorhandensein von GSTT1 geprüft werden.

Beide Gruppen, also sowohl die Patienten- als auch die Kontrollgruppe, wurden für GSTP1 auf Single-Nukleotid-Polymorphismen untersucht. Dort wurde die Verteilung des Wildtyps Isoleucin/Isoleucin (Ile/Ile = AA) sowie die beiden Allelvarianten Isoleucin/Valin (Ile/Val = AG) und Valin/Valin (Val/Val = GG) analysiert.

2.8.3. Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung der Daten wurde in Zusammenarbeit mit Peter Reitmeir vom Helmholtz Zentrum München und Tibor Schuster aus dem Institut für medizinische Statistik und Epidemiologie (IMSE) des Klinikums rechts der Isar erstellt. Es wurde die Software SPSS verwendet.

Zunächst einmal wurde die Verteilung von GSTM1 und GSTT1 im Vergleich zwischen Patienten- und Kontrollgruppe erhoben. Das gleiche Vorgehen wurde mit den drei Allelen AA, GG und AG von GSTP1 wiederholt. Der jeweilige p-Wert wurde mit Hilfe des Chi-Quadrat-Tests ermittelt.

Die weiteren statistischen Berechnungen bezogen sich auf das maßgeblich für die Studie relevante Isoenzym GSTP1 und das Vorkommen der Allele AA, GG und AG.

Im Rahmen dessen wurde ein geschlechtsstratifizierter Test für die weiblichen und männlichen Studienteilnehmer auf Verteilungsheterogenität der Allele im Vergleich zwischen Patienten und Kontrollen durchgeführt. Dafür wurden ein Interaktionstest und ein multinomiales Regressionsmodell angewandt. Der p-Wert wurde durch einen Chi-Quadrat-Test errechnet.

Um einen möglichen Gruppeneffekt beziehungsweise eine Assoziation zur Allelverteilung von AA, GG und AG unter Berücksichtigung des Geschlechts deutlich machen zu können, führten wir ein weiteres multinomiales Regressionsmodell durch. Für die Berechnung des p-Wertes wurden Likelihood Ratio-Tests herangezogen.

Abschließend wurde noch das Alter der Studienpopulation in die Berechnungen mit einbezogen.

Wir verwendeten wiederum die Methode des multinomialen Regressionsmodells, um eine mögliche Assoziation zwischen Fällen beziehungsweise Kontrollen und der Allelverteilung darzustellen. Die Einflussgrößen Alter und Geschlecht wurden adjustiert. Der p-Wert wurde wiederum durch Anwendung von Likelihood Ratio-Tests gewonnen.

Abschließend wurden basierend auf der Berechnung der Altersverteilung und des Durchschnittsalters diese beiden Parameter für die Verteilung der drei GSTP1-Allele AA, GG und AG eruiert. Die gleiche Aufstellung wurde unter Einbeziehung des Geschlechts wiederholt.

3. Ergebnisse

Die Daten und Ergebnisse lassen sich in die anamnestisch und durch klinische Untersuchung erhobenen phänotypischen Resultate und die laborexperimentell gewonnenen genotypischen Befunde unterteilen.

3.1. Phänotypische Daten

Die phänotypischen Daten der Patientengruppe wurden unter Anwendung eines für die Studie entworfenen Fragebogens erhoben. Dies erfolgte einerseits durch Anamnese der Probanden, andererseits durch klinische Inspektion und Untersuchung der gegebenenfalls vorliegenden morphologischen Hauterscheinungen.

Die Kontrollpersonen wurden mit Hilfe eines eigenen, ebenfalls für die Studie erstellten Fragebogens anamnestiziert, nachdem ihre Eignung durch gezielte Befragung festgestellt worden war. Bei ihnen fand keine klinische Untersuchung statt.

3.1.1. Geschlechtsverteilung

Wie in der unten angeführten Tabelle gezeigt, bestand die Gruppe der 29 Patienten aus 22 Frauen und 7 Männern.

Das entsprach einer prozentualen Verteilung mit einem Überwiegen der Frauen von 75,9 vs. 24,1%.

Bei den 144 Kontrollpersonen stellten sich 85 weibliche Probandinnen zur Verfügung, während 59 Männer sich zu der Teilnahme an der Studie bereit erklärten. Somit überwogen hier ebenfalls die Frauen mit 59%, wohingegen die Männer mit 41% vertreten waren.

Insgesamt wies damit die Kontrollgruppe mit einem Verhältnis Männer zu Frauen von $\frac{2}{5}$ zu $\frac{3}{5}$ eine etwas ausgewogenere Geschlechtsverteilung auf als die Patientenkohorte, in der die Relation Männer zu Frauen bei $\frac{1}{4}$ zu $\frac{3}{4}$ lag.

Betrachtete man die gesamte Studienpopulation, so ließ sich feststellen, dass die insgesamt vorliegende Verteilung der Geschlechter ungefähr derjenigen der Kontrollgruppe entsprach. Die gesamte Teilnehmerzahl setzte sich aus 107 Frauen und 66 Männer zusammen. Folglich bestand das Kollektiv aus 173 Versuchspersonen zu 61,8% aus weiblichen Teilnehmerinnen und zu 38,2% aus männlichen Probanden (*Tab. 1*).

Tab. 1: Geschlechtsverteilung

	Gruppe		
Geschlecht	Patienten	Kontrollen	Total
Weiblich % von Gruppe	22 75,9%	85 59%	107 61,8%
Männlich % von Gruppe	7 24,1%	59 41%	66 38,2%
Total	29 100%	144 100%	173 100%

3.1.2. Alter

Bei der Evaluation der Altersverteilung wurden einige Unterschiede zwischen der Fall- und der Kontrollgruppe deutlich.

Das Durchschnittsalter bei den an PLD erkrankten Patienten lag bei 47,2 Jahren. Vergleich man dieses Ergebnis mit dem Alter der Kontrollpersonen, fiel auf, dass diese durchschnittlich um 20 Jahre jünger waren, da dort das Durchschnittsalter bei 27 Jahren zu finden war.

Im Median ergab das ebenfalls eine Differenz von 20 Jahren, da für die Fälle ein medianes Alter von 41 Jahren erhoben wurde, während sich das der Kontrollgruppe bei 21 Jahren befand.

Die Standardabweichung betrug somit für die Patientengruppe 20,2 Jahre, die der gesunden Probanden 13,3 Jahre.

Betrachtete man die Perzentilen der beiden Gruppen, wurde ebenfalls die unterschiedliche Altersverteilung deutlich. Bei der Patientengruppe lagen die 25er Perzentile bei einem Alter von 28,5 Jahren und die 75er Perzentile bei 67 Jahren. Hingegen fand man auf der 25er Perzentile der Kontrollpersonen ein Alter von 20 Jahren, auf der 75er Perzentile ein Alter von 24,8 Jahren. Dies zeigt auch der im Folgenden aufgeführte Graph (Abb.6).

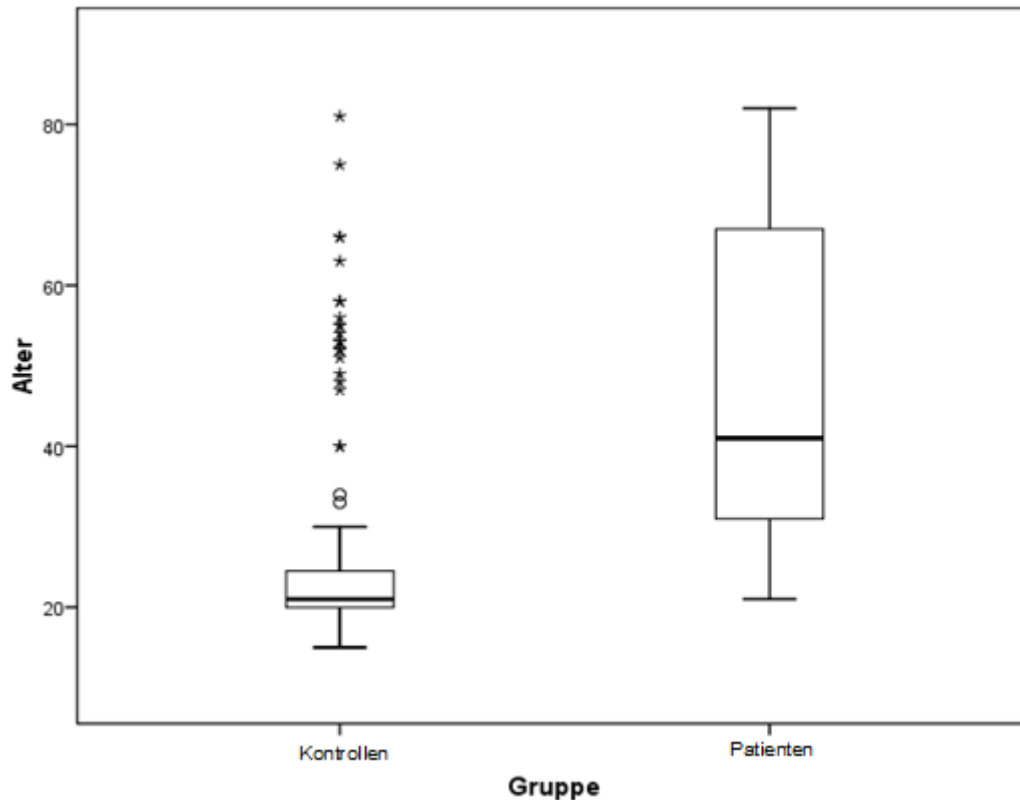


Abb. 6: Altersverteilung

Bezüglich des Alters des jüngsten und ältesten Versuchsteilnehmers waren beide Kohorten jedoch vergleichbar. Der jüngste Patient war 21 Jahre alt, die jüngste Kontrollperson 15 Jahre. Das Alter der ältesten Studienteilnehmer beider Gruppen war mit 82 Jahren in der Patientengruppe und im Gegensatz dazu einer 81jährigen Kontrollperson beinahe identisch.

In der folgenden Tabelle (Tab. 2) sind die beschriebenen Ergebnisse zusammengefasst:

Tab. 2: Altersverteilung

Gruppe	Mittelwert	Median	Standard- abweichung	Minimum	Maximum	Perzentilen	
						25	75
Kontrollen n=144	27,0	21,0	13,3	15,0	81,0	20,0	24,8
Patienten n=29	47,2	41,0	20,2	21,0	82,0	28,5	67,0

3.1.3. Größe und Gewicht

Die durchschnittliche Körpergröße der PLD-Patienten belief sich insgesamt auf 170,9 cm. Der kleinste Patient war 1,60 m groß, die größte Körpergröße betrug 1,84 m.

Das mittlere Gewicht der Fallgruppe lag bei 75,5 kg, wobei der niedrigste Wert 50 kg und der höchste 110 kg ergab.

Bei der Kontrollgruppe fanden sich ein Mittelwert der Körpergröße von 172,8 cm und ein Durchschnittsgewicht von 67,1 kg. Zwei Kandidaten verweigerten eine Aussage zu ihrer Körpergröße und ihrem Gewicht, ein Proband gab die Körpergröße, jedoch nicht das Gewicht an.

Die kleinsten beziehungsweise größten Zahlen für Größe und Gewicht lauteten 153 cm beziehungsweise 43 kg sowie 196 cm und 120 kg.

3.1.4. Nikotin

Daten zum Nikotinkonsum wurden nur bei den an PLD erkrankten Versuchsteilnehmern erhoben.

Es wurden drei Gruppen unterschieden, die Nichtraucher, die Raucher und die ehemaligen Raucher.

Insgesamt gaben 12 der 29 Probanden einen Nikotinabusus an, wobei drei Personen einen aktuell praktizierten Tabakkonsum zum Zeitpunkt der Anamneseerhebung verneinten. Somit bestanden die 43% aktuell oder

vormals Nikotinabhängigen der Patientengruppe zu einem Viertel aus ehemaligen Rauchern und zu $\frac{3}{4}$ aus aktuell nikotinsüchtigen Personen.

3.1.5. Erstmanifestationsalter

Die polymorphe Lichtdermatose trat bei den 29 befragten Patienten durchschnittlich im Alter von 33,3 Jahren auf.

Die Altersverteilung des Erkrankungsbeginns war bei der Patientengruppe unserer Studie weit gestreut. Der jüngste Kandidat war 13, der älteste 80 Jahre alt, als die PLD erstmalig auftrat.

Die überwiegende Anzahl der Patienten war seit ihrer zweiten Lebensdekade von der polymorphen Lichtdermatose betroffen. Dies galt für 9 Personen, also einen Prozentsatz von 31%. Bei weiteren 20,7% wurden die Hautveränderungen zum ersten Mal in einem Alter zwischen 22 und 29 Jahren bemerkt. Die drittgrößte Gruppe litt seit ihrer sechsten Lebensdekade unter einer polymorphen Lichtdermatose und betrug mit 5 Patienten weitere 17,2%. Bei weiteren 13,8% waren die Effloreszenzen in der vierten Lebensdekade neu aufgetreten. Zwischen 40 und 50 Jahren war es bei drei Testpersonen zu einem Ausbruch der PLD gekommen, was weitere 10,3% ausmachte. Schließlich gab noch je ein Patient (3,4%) an, die Hauterscheinungen seien erstmals in einem Alter von 62 beziehungsweise 80 Jahren in Erscheinung getreten (*Tab. 3*).

Tab. 3: Verteilung des Erstmanifestationsalters

Erstmanifestationsalter (Jahre)	0-9	10-19	20-29	30-39	40-49	50-59	60-69	70-79	80-89
Patientenzahl	0	9	6	4	3	5	1	0	1
Prozent	0	31,0	20,7	13,8	10,3	17,2	3,4	0	3,4

3.1.6. Morphe der Hautveränderungen und Begleitsymptome

Den Patienten standen sieben verschiedene, PLD-typische Hauteffloreszenzen zur Auswahl, wobei Mehrfachnennungen möglich waren. Sie wurden nach dem Auftreten von Erythem, Papeln, Vesikeln, Blasen, Plaques, Krusten und Schuppung gefragt.

Als einzige Hauterscheinung wurden Plaques bei allen 29 Probanden verneint.

Bei neun Studienteilnehmern (31%) wurde das Auftreten einer einzigen Hauteffloreszenz beschrieben. Die Mehrheit von insgesamt 16 Patienten (55,2%) gab an, von zwei parallel erscheinenden Hautveränderungen im Rahmen der polymorphen Lichtdermatose betroffen zu sein. Zwei Probanden klagten über drei verschiedene Hautveränderungen und zwei weitere über insgesamt 4 gleichzeitig ausbrechende Effloreszenzen (jeweils 6,9%).

Im Folgenden wird auf die genaue Verteilung der Hauterscheinungen eingegangen.

Bei vier Probanden (13,8%) bestanden die sichtbaren Effloreszenzen an der Haut alleinig aus einem Erythem. Bei weiteren vier Patienten (13,8%) war als ebenfalls einzige Hautveränderungen das Auftreten von Papeln feststellbar. Ein Patient (3,4%) beschrieb Blasen an den betroffenen Körperpartien.

Die größte Gruppe unter den Patienten (n=10, 34,5%) wies mit zwei Hauterscheinungen sowohl ein Erythem als auch Papeln auf. Zwei weitere Patienten (6,9%) gaben das Entstehen von Erythemen mit Vesikeln an. Ebenfalls 6,9% klagten über Erytheme in Kombination mit Blasen. Bei einem Patient (3,4%) zeigten sich gleichzeitig Papeln und Blasen, bei einem weiteren Probanden (3,4%) Krusten mit Schuppung.

In der Untergruppe mit drei Hauteffloreszenzen waren bei einem Patient (3,4%) Erytheme, Papeln und Blasen nachweisbar. Der zweite Patient (3,4%) litt unter dem Auftreten von Erythemen, Papeln und Krusten an den betroffenen Hautstellen.

Bei jeweils weiteren 3,4% mit vier Hautveränderungen durch die polymorphe Lichtdermatose konnten zum einen Erytheme, Papeln, Vesikel und Blasen beschrieben werden, zum anderen Erytheme, Papeln, Vesikel und Krusten.

Anamnestisch ließen sich bei fast allen Patienten Begleitsymptome wie Pruritus, Brennen, Stechen und Allgemeinsymptome wie Kopfschmerzen, Fieber oder Übelkeit eruieren, wobei einige Kandidaten auch mehrere Begleiterscheinungen angaben.

Vier der Befragten (13,8%) verneinten jegliche zusätzliche Einschränkungen des Wohlbefindens durch die polymorphe Lichtdermatose. Bei den übrigen 86,2% der Fälle war Pruritus alleiniges oder mit weiteren Beschwerden assoziiertes Symptom.

Der Großteil der Patienten, der mit 55,2% 16 Patienten umfasste, gab an, als einziges Begleitsymptom unter Pruritus zu leiden.

Insgesamt bei vier Personen (13,8%) konnten neben den Hauteffloreszenzen zwei Begleiterscheinungen anamnestiziert werden. Davon beschrieben zwei Erkrankte (6,9%) zusätzlich zum Juckreiz brennende Hautsensationen. Ebenfalls 6,9% der Fälle klagten über das Auftreten von Allgemeinsymptomen zusammen mit Pruritus.

Daneben konnte bei fünf weiteren Probanden (17,2%) eine Kombination von drei zusätzlichen Symptomen erfragt werden. Bei dreien (10,3%) davon bestand diese aus Pruritus, Brennen und Stechen. Bei jeweils einer weiteren Person (je 3,4%) kamen zum Juckreiz Brennen und Allgemeinsymptome beziehungsweise Stechen und Allgemeinsymptome hinzu.

Um das klinische Erscheinungsbild von dem Krankheitsgeschehen der Porphyria cutanea tarda abgrenzen zu können, wurde nach den für diese Erkrankung typischen Symptomen gefragt. Diese beinhalteten Blasenbildung an Handrücken und im Gesicht, eine vermehrte Verletzlichkeit der Haut, Urinverfärbung sowie das Auftreten von Hautveränderungen nach Alkoholgenuss.

Fast alle Patienten (n=25, 86,2%) verneinten, in der Vergangenheit eines oder mehrere der genannten vier Symptome bemerkt zu haben.

Bei drei Probanden (10,3%) waren schon einmal Blasen im Gesicht und an den Handrücken in Erscheinung getreten. Diese Befunde hätten aber auch durchaus im Rahmen der polymorphen Lichtdermatose eingetreten sein können, da alle drei Kandidaten das Gesicht als Prädilektionsstelle angaben,

bei einer Person ebenfalls die Handrücken betroffen waren und bei zwei Kandidaten auch Blasen aufgetreten waren.

Einer Person (3,4%) waren Verfärbungen des Urins erinnerlich. Keinem Studienteilnehmer waren eine verstärkte Verletzlichkeit der Haut oder Hauteffloreszenzen nach Alkoholgenuss aufgefallen.

3.1.7. Lokalisation der Hautveränderungen

Die Patienten wurden nach dem Auftreten von Hauterscheinungen an den für die polymorphe Lichtdermatose charakteristischen Lokalisationen befragt. Zu diesen zählten das Dekolleté, die Streckseiten der Arme, Handrücken, Beine, Rumpf und Gesicht. Bei Nichtzutreffen konnten auch andere Hautareale genannt werden.

Bei den meisten Probanden waren mehrere Hautareale betroffen. Drei Patienten (10,3%) gaben nur eine befallene Region des Integuments an, sieben Kandidaten (24,1%) insgesamt zwei Hautgebiete. 27,6% der Fälle, mit acht Personen die größte Gruppe, klagten über Effloreszenzen an drei verschiedenen Körperstellen. Eine dritte Kohorte (24,1%) umfasste sieben Personen, die an vier Stellen Hautveränderungen aufwiesen. Jeweils zwei Personen (je 6,9%) beschrieben Symptome an fünf beziehungsweise sechs Hautlokalisationen.

Die betroffenen Hautpartien waren wie folgt verteilt:

Bei den Patienten mit nur einem befallenen Areal wies jeweils eine Person (je 3,4%) Hautveränderungen an Dekolleté, an den Streckseiten der Arme oder im Gesicht auf.

Unter den Probanden mit zwei betroffenen Körperstellen war am häufigsten (n=3, 10,3%) die Kombination von Dekolleté und Streckseiten der Arme zu finden. Ein Patient (3,4%) litt unter Effloreszenzen an Dekolleté und Rumpf, ebenfalls ein Kandidat unter Beschwerden an Dekolleté und Gesicht und ein weiterer Proband gab Hautläsionen an den Streckseiten der Arme und an den Beinen an.

Die Patienten mit drei erkrankten Hautgebieten schilderten einen Befall des Dekolletés, der Streckseiten der Arme und der Beine (n=6, 20,7%)

beziehungsweise von Dekolleté, Streckseiten der Arme und Rumpf (n=1, 3,4%) sowie klagten über Effloreszenzen an Dekolleté, Streckseiten der Arme und im Gesicht (n=1, 3,4%).

Die größte Gruppe der Patienten mit vier in Mitleidenschaft gezogenen Körperstellen bestand aus drei Personen (10,3%), die Hautveränderungen an Dekolleté, den Streckseiten der Arme, den Beinen und am Rumpf beschrieben. Ein Proband (3,4%) hatte Hauterscheinungen an Dekolleté, Streckseiten der Arme, Beinen und im Gesicht bemerkt, ein weiterer an den Handrücken und ebenfalls an Dekolleté, Beinen und im Gesicht. Darüber hinaus berichtete eine Person über Hautsymptomatik an den Streckseiten der Arme, den Handrücken, den Beinen und im Gesicht. In einem weiteren Fall (3,4%) waren Läsionen durch die polymorphe Lichtdermatose an Dekolleté, Streckseiten der Arme, am Rumpf und im Gesicht nachweisbar.

Eine Kombination aus fünf von der PLD betroffenen Hautarealen zeigte sich bei zwei Studienteilnehmern (6,9%), bei denen Dekolleté, Streckseiten der Arme, Beine, Rumpf und Gesicht befallen waren.

Zwei Kandidaten (6,9%) litten unter Hauteffloreszenzen an sechs Körperstellen. Bei ihnen waren alle oben genannten charakteristischen Hautgebiete befallen.

Eine Person (3,4%) verneinte jegliche Hauteffloreszenzen an den typischen Körperarealen und berichtete über Probleme in den Ellenbeugen und Kniekehlen.

Ein weiterer Punkt des Anamnesebogens war das Auftreten von Hautveränderungen an von beispielsweise dünner Kleidung bedeckten Hautstellen. Dies wurde von der Mehrheit der Erkrankten, insgesamt 72,4%, verneint. Die übrigen acht Teilnehmer gaben an, schon einmal Hauteffloreszenzen an bedeckten Körperarealen entwickelt zu haben.

Ebenfalls wurde nach PLD-typischen Hautläsionen im Bereich des Winkelmann'schen Dreiecks, einer Region unter dem Kinn, gefragt. Das geschah zur Abgrenzung von möglichen ekzematösen Hautveränderungen und wurde von der gesamten Patientengruppe verneint.

3.1.8. Auftreten und Verlauf

Zunächst einmal wurde die Häufigkeit des Auftretens der polymorphen Lichtdermatose eruiert (Tab. 4).

Bei der Mehrheit der Patienten brach die PLD jedes Jahr aus. Diese Gruppe bestand aus 20 Personen und nahm damit den größten Anteil von 69% ein. Sieben Personen (24,1%) berichteten über sporadische, nicht jedes Jahr in Erscheinung tretende Hautveränderungen. Eine Person (3,4%) gab an, nicht mehr unter Schüben zu leiden, da sie Prophylaxe betreibt. Von einem Probanden waren keine Angaben über die Häufigkeit des Auftretens anamnestizierbar.

Tab. 4: Auftreten der polymorphen Lichtdermatose

Auftreten	Jährlich	Sporadisch	Nicht mehr	Keine Angabe
Patientenzahl	20	7	1	1
Prozent	69	24,1	3,4	3,4

Zweitens wurde die Abhängigkeit der Hauterscheinungen von den vier Jahreszeiten erfragt.

Bei drei Studienkandidaten (10,3%) war keinerlei jahreszeitliche Abhängigkeit erkennbar. Vier Personen (13,8%) berichteten über einen Ausbruch der polymorphen Lichtdermatose im Frühling. Bei einem Großteil der Probanden traten die Hauterscheinungen im Sommer auf. Davon waren mit 11 Personen 37,9% der Befragten betroffen. Bei keinem Erkrankten traten die Hautläsionen nur im Herbst oder im Winter auf.

Sowohl im Frühling als auch im Sommer konnten Hautläsionen bei sieben Teilnehmern (24,1%) beobachtet werden. Ein weiterer Patient (3,4%) klagte darüber, von Frühling bis Herbst durchgehend unter der polymorphen Lichtdermatose zu leiden. Eine Person (3,4%) beschrieb, Hautveränderungen im Frühling, Sommer und Winter, jedoch nicht im Herbst zu bekommen.

Zwei weitere Fälle (6,9%) waren das ganze Jahr lang von den assoziierten Hauterscheinungen befallen.

Die Anamnese beinhaltete auch die Frage nach einer möglichen Triggerung der PLD-induzierten Hauterscheinungen durch Aufenthalt in südlichen, sonnigen Ländern. Fast alle Patienten (n=24, 82,8%) konnten dies bestätigen. Nur bei fünf Probanden wurde kein Zusammenhang gesehen.

Neben diesen Punkten wurde nach einem weiteren typischen Charakteristikum der polymorphen Lichtdermatose, dem Auftreten von Hautläsionen bei erster intensiverer Sonnenexposition, gefragt.

13 Patienten verneinten, eine Assoziation zwischen erstmaligem längerem Sonnenaufenthalt und dem Erscheinen von Effloreszenzen bemerkt zu haben. Bei den übrigen 55,2% der Fallgruppe konnte diese Auswirkung ermittelt werden.

Oftmals tritt eine polymorphe Lichtdermatose auch durch Sonneneinwirkung hinter Fensterglas auf (16). Dieser Zusammenhang wurde jedoch von fast allen unserer Patienten negiert. Nur bei 5 Studienteilnehmern (17,2%) waren bereits einmal Hauterscheinungen durch eine Glasscheibe hindurch ausgelöst worden.

Ebenfalls von Bedeutung war die Dauer der Sonnenexposition, die notwendig war, um die Hautveränderungen der Patienten auszulösen (Tab. 5).

Bei der Mehrheit der Patienten, insgesamt 22 (75,9%), reichten ein paar Stunden in der Sonne, um Hauterscheinungen auftreten zu lassen. Sieben Probanden (24,1%) mussten sich einen oder mehrere Tage der Sonne aussetzen, damit die polymorphe Lichtdermatose symptomatisch wurde. Bei keinem Patienten war ein wochenlanger Aufenthalt in sonnigen Gebieten nötig.

Tab. 5: Zu Hautveränderungen führende Dauer der Sonnenexposition

Dauer der Sonnenexposition	Stunden	Tag(e)	Wochen
Patientenzahl Prozent	22 75,9	7 24,1	0 0

In der Regel treten die Hauterscheinungen der polymorphen Lichtdermatose mit einer Verzögerung von 30 Minuten bis Stunden, vereinzelt auch nach wenigen Tagen auf (46). Dieser Punkt sollte auch bei unseren PLD-Patienten mit berücksichtigt werden.

Fünf Patienten (17,2%) schätzten ihre Latenzzeit auf einige Minuten, weitere fünf auf ein paar Stunden. Die Mehrheit der Probanden (n=17, 58,6%) gab an, mit wenigen Tagen Verzögerung auf die Sonnenexposition zu reagieren.

Bei einem Kandidaten (3,4%) brachen die Hautveränderungen nach Minuten bis Stunden aus, bei einem weiteren Teilnehmer betrug die Latenzzeit Stunden bis Tage. Alle Patienten negierten die Antwortmöglichkeit Wochen.

Bei der Frage nach der Dauer der Persistenz der Hauterscheinungen ohne weitere Sonnenexposition gaben alle 29 Testpersonen an, bei Sonnenkarenz noch ein paar Tage unter den Effloreszenzen gelitten zu haben, bevor diese abheilten.

Setzten sich dahingegen die Probanden nach Auftreten der Hautveränderungen der polymorphen Lichtdermatose weiterhin der Sonne aus, kam es bei der Mehrheit der Patienten zu einer Verschlechterung der Hautsymptomatik (n=18, 62,1%). Zwei Kandidaten (6,9%) gaben eine eher uncharakteristische Verbesserung der Effloreszenzen durch weitere Sonnenexposition an. Sechs Studienteilnehmer (20,7%) sahen keine Veränderung der Beschwerden durch weitere Sonnenbestrahlung. Drei Personen (10,3%) machten zu diesem Punkt keine Angaben.

Typisch für die polymorphe Lichtdermatose ist eine narbenlose Abheilung bei Sonnenkarenz (15). Dies wurde von 96,6% unserer Patienten bestätigt. Nur ein Proband gab an, dass bei ihm von der PLD Residuen zurückgeblieben seien.

Es wurden mögliche Externa eruiert, die eine Abheilung beziehungsweise Linderung der Hautsymptomatik hervorgerufen haben könnten. Externa, nach denen gezielt gefragt wurde, waren Sonnencremes beziehungsweise cortisonhaltige Topika.

15 Patienten (51,7%) gaben an, entweder keines der beiden genannten Externa benutzt zu haben beziehungsweise keine Linderung oder Abheilung dadurch erfahren zu haben. Sechs Probanden (20,7%) hatten Cortison als hilfreich erlebt. Bei fünf Kandidaten (17,2%) hatte das Auftragen von Sonnencreme geholfen. Bei drei Personen (10,3%) wurde beiden Externa eine positive Wirkung zugeschrieben.

Wir interessierten uns ebenfalls für den Verlauf seit erstmaligem Auftreten der polymorphen Lichtdermatose und wollten wissen, ob die Schwere der Erkrankung eher zu- oder abgenommen habe, oder keine Veränderung eruierbar gewesen sei.

Bei 15 Kandidaten war der Krankheitsgrad über die Jahre hinweg gleich geblieben. Dies war die größte Gruppe mit 51,7%. Sieben Patienten (24,1%) klagten über zunehmende Schwere der Schübe, bei fünf Probanden (17,2%) dagegen waren die Hautläsionen mit dem Verlauf leichter geworden.

Zwei Personen (6,9%) konnten zu diesem Punkt keine Angaben machen.

3.1.9. Externe Einflüsse auf die Entstehung der Hautveränderungen

Neben den oben angeführten Punkten waren auch externe Einflussfaktoren auf das Entstehen und den Verlauf der Hautläsionen von Interesse.

Zum einen wurde nach der Wirkung von Wärme gefragt. Bei 13 Patienten (44,8%) führte Wärme weder zu einer Induktion der Hautveränderungen, noch zu einer Verstärkung des Pruritus. 16 Patienten (55,2%) hingegen klagten über eine juckreizverstärkende Wirkung von Wärme.

Um mögliche phototoxische und allergisch bedingte Ursachen der Hauterscheinungen ausschließen zu können, erhoben wir als Daten die Einnahme von Medikamenten wie Antibiotika, Beruhigungsmittel, Analgetika, Diuretika oder Ovulationshemmer, möglichen Kontakt zu Pflanzen und die vor der Sonnenexposition verwendeten Externa.

Viele Probanden hatten keinerlei Externa vor Aufenthalt in der Sonne aufgetragen (n=10, 34,5%). 14 Personen (48,3%) hatten ihre üblichen

Kosmetika benutzt. Eine Person (3,4%) hatte vor Sonnenexposition andere Externa, in diesem Fall Rasiercreme und Aftershave, aufgetragen. Vier Kandidaten (13,8%) hatten sowohl ihre Körperpflegeprodukte als auch andere Externa wie Seifen und/oder Deodorantien angewandt, bevor sie sich in die Sonne begaben.

Bei den von den Patienten benutzten Externa waren für uns auch die verwendeten Sonnenschutzmittel von Relevanz. Fast alle Patienten (n=24, 82,8%) gaben an, sich durch die gängigen Sonnenschutzmittel, zum Teil auch mit Spezialprodukten gegen Sonnenallergie, vor der UV-Strahlung zu schützen. Fünf Probanden (17,2%) verneinten die Anwendung von Sonnenschutzmitteln.

Pflanzenkontakt wurde von 96,6% der Befragten verneint, nur bei einem Teilnehmer hatte ein fraglicher Kontakt zu Tomaten- und Erdbeerpflanzen stattgefunden.

Ebenso war bei fast allen Testpersonen vor Sonnenexposition keine Medikamenteneinnahme erfolgt, die mit den Hautveränderungen in Zusammenhang stehen könnte (n=24, 82,8%). Vier Probandinnen (13,8%) führten die Einnahme von Ovulationshemmern an. Ein Patient (3,4%) konnte keine genauen Angaben zu dem Punkt machen.

3.1.10. Hauttyp

Bei den Probanden wurde der Hauttyp nach Fitzpatrick bestimmt (*Tab. 6*). Nach dieser Klassifikation gibt es sechs verschiedene Hauttypen, die in Abhängigkeit vom Bräunungsverhalten, der Haar- und Augenfarbe eingeteilt werden. Zwar ist die polymorphe Lichtdermatose bei allen Hauttypen anzutreffen, bevorzugt jedoch bei hellhäutigen Personen (43).

Von den 29 betroffenen Patienten wurde bei dreien (10,3%) ein Hauttyp I nach Fitzpatrick festgelegt, der dem keltischen Typ mit sehr heller Haut, Sommersprossen, roten Haaren und hellen Augen entspricht, der praktisch nie bräunt und fast immer bei Aufenthalt in der Sonne verbrennt.

Die Mehrheit der Studienteilnehmer war ebenfalls hellhäutig und wurde nach Fitzpatrick mit einem Typ II eingestuft. Dies bedeutet, dass die Patienten dem sogenannten skandinavischen Typ zuzuordnen waren, der ebenfalls helle Haut, blonde Haare und helle Augen aufweist, minimal bräunt und leicht einen Sonnenbrand bekommt. Diese Eigenschaften trafen mit 55,2% auf 16 Personen zu.

Neun Probanden (31%) hatten hellbraune Haut, hell- bis dunkelbraune Haare und helle oder braune Augen. Anamnestisch bräunten sie leicht und litten gelegentlich unter Sonnenbrand. Deshalb gehörten sie in die Gruppe mit dem Hauttyp III nach Fitzpatrick.

Ein Kandidat (3,4%) entsprach dem Hauttyp IV nach Fitzpatrick, da er mittelbraune Haut, dunkle Haare und dunkle Augen aufwies und damit zu dem mediterranen Typ gehörte, der sehr gut bräunt und selten Sonnenbrände aufweist.

Keiner unserer Patienten wies einen Hauttyp V oder VI auf, unser Patientenkollektiv schloss keine Personen vom asiatischen Typ oder Schwarze ein (12).

Tab.6: Verteilung der Hauttypen nach Fitzpatrick

Hauttyp (n. Fitzpatrick)	I	II	III	IV	V	VI
Patientenzahl	3	16	9	1	0	0
Prozent	10,3	55,2	31	3,4	0	0

3.1.11. Licht- und Allergietestungen

Ein weiterer Punkt in unserer Anamnese war die Frage nach bereits durchgeführten Licht- oder Allergietestungen. Damit wollten wir abklären, ob schon einmal eine erhöhte Lichtempfindlichkeit durch eine Lichttreppe mit Bestimmung der minimalen Erythemdosis diagnostiziert worden war oder die Hauteffloreszenzen durch Photoprovokation ausgelöst werden konnten. Auch wurde der Ausschluss einer eventuellen photoallergologischen Ursache der

Hautveränderungen durch die Frage nach bereits stattgehabtem Photopatch-Test angestrebt.

Der Großteil der Patienten verneinte eine in der Vergangenheit durchgeführte Diagnostik mit Hilfe von Lichttreppen, Photoprovokation oder Photopatch-Tests. Diese Gruppe umfasste 19 Probanden und betraf 65,5% der Fälle.

Bei zwei Probanden (6,9%) war bereits eine Lichttestung durch eine Lichttreppe vorgenommen worden. Bei einem der beiden war eine normale MED diagnostiziert worden, bei dem zweiten Probanden war das Untersuchungsergebnis nicht eruierbar.

Bei einem Studienteilnehmer (3,4%) war eine Photoprovokation durchgeführt worden, bei der durch UVA₁-Bestrahlung die PLD ausgelöst werden konnte, bei einem weiteren ein Photopatch-Test, bei dem keine photoallergische Genese der Hautveränderungen festgestellt wurde.

Fünf Kandidaten (17,2%) gaben an, in der Vergangenheit bereits eine Diagnostik ihrer Lichtempfindlichkeit durch eine Lichttreppe sowie eine Photoprovokation erhalten zu haben. Bei dreien von ihnen ergab die Lichttreppe eine normale minimale Erythemdosis, bei dem vierten Patienten wurde die MED aufgrund einer minimalen Reaktion bei 50 mJ/cm² als erniedrigt eingestuft. Die Photoprovokation rief bei einem Patienten keine Hautveränderungen im Rahmen der PLD hervor, bei den anderen dreien waren die PLD-typischen Hauteffloreszenzen durch die Bestrahlung auslösbar. Bei einem Patienten lagen die Untersuchungsergebnisse nicht vor. Bei einem Erkrankten (3,4%) hatten sowohl diese beiden Tests als auch ein Photopatch-Test stattgefunden. Die Lichttreppe zeigte eine erniedrigte minimale Erythemdosis, die polymorphe Lichtdermatose konnte durch die Photoprovokation induziert werden und der Photopatch-Test ergab keinen Hinweis auf eine Photokontaktallergie.

3.1.12. Begleiterkrankungen

Ebenfalls von Interesse waren die Begleiterkrankungen der 29 an polymorpher Lichtdermatose erkrankten Personen. Im Mittelpunkt standen dabei Atopie, Allergie, Autoimmunerkrankungen und Schilddrüsenerkrankungen. Ein

Auftreten der beiden letzteren sind unter anderem in Form von Lupus erythematodes gehäuft in Assoziation mit der polymorphen Lichtdermatose beobachtet worden (29; 14). Zusätzlich konnten weitere Erkrankungen durch die Probanden genannt werden.

11 Patienten (37,9%) gaben Auskunft, bei ihnen seien keinerlei Vorerkrankungen bekannt.

Bei 10 Probanden, das entspricht 34,5%, waren als einzige Begleiterkrankung verschiedene Ausprägungen von allergologischen Erkrankungen bekannt, bei einer Testperson (3,4%) war ein atopisches Ekzem diagnostiziert worden. Zwei Testpersonen (6,9%) litten unter Begleiterkrankungen, die nicht in die Gebiete Atopie, Allergie, Autoimmun- und Schilddrüsenerkrankungen fielen. Bei ihnen bestand ein Prostata- sowie ein Larynxkarzinom beziehungsweise vormals ein Gichtleiden. Somit war bei 13 Erkrankten (44,8%) eine weitere Begleiterkrankung diagnostiziert worden.

Bei drei Patienten (10,3%) waren zwei zusätzliche Erkrankungen aus der Vorgeschichte anamnestizierbar. Einer davon berichtete, sowohl von einer Allergie als auch von einer Arthrose betroffen zu sein. Ein weiterer gab an, bei ihm sei eine Schilddrüsenerkrankung (Hypothyreose) diagnostiziert worden und es bestünde der Verdacht auf eine Epilepsie. Bei dem dritten Teilnehmer lagen eine Atopie und eine Allergie vor.

Zwei Probanden (6,9%) wiesen drei Begleiterkrankungen auf. Bei einem von ihnen bestanden diese aus der Kombination einer Allergie mit einer Autoimmun- und einer Schilddrüsenerkrankung, genauer einem chronischen diskoiden Lupus erythematodes und einer Hypothyreose. Der zweite Patient nannte auf die Frage nach Vorerkrankungen eine atopische Diathese, Allergie und eine Schilddrüsenerkrankung (Hypothyreose).

3.1.13. Familiäre Belastung

Für unsere genetische Studie war natürlich auch die Familienanamnese der betroffenen Personen von Relevanz. Deshalb wurde abgeklärt, ob Vater, Mutter oder weitere Verwandte ersten Grades, wie die leiblichen Kinder, ebenfalls unter einer polymorphen Lichtdermatose, einer atopischen

Erkrankung, einer Allergie, einer erhöhten Lichtempfindlichkeit, einer Autoimmun- oder Schilddrüsenerkrankung litten oder gelitten haben.

Einem Teil der Probanden waren keine PLD, Atopie, Allergie, Lichtempfindlichkeit, Autoimmun- oder Schilddrüsenerkrankung in der Familie bekannt. Diese Gruppe bestand aus 11 Personen (37,9%).

Keiner der befragten Studienteilnehmer hatte einen Verwandten mit einer erhöhten Lichtempfindlichkeit, Atopie oder Autoimmunerkrankung.

Bezüglich ihrer polymorphen Lichtdermatose zeigten 11 der 29 Patienten ein möglicherweise erhöhtes genetisches Risiko, da in ihrer näheren Familie Fälle dieser Hauterkrankung aufgetreten waren.

Insgesamt 41,4% (n=12) der Probanden gaben eine einzelne Erkrankung bei einem oder mehreren Familienmitgliedern ersten Grades an. Bei fünf Kandidaten (17,2%) litten ein oder mehrere Verwandte ersten Grades alleinig an einer polymorphen Lichtdermatose. Ebenfalls fünf Personen wiesen eine familiäre Vorbelastung hinsichtlich der allergologischen Anamnese auf. Zwei Erkrankte (6,9%) berichteten bei der Befragung über das Vorliegen von Schilddrüsenleiden in ihrem familiären Umfeld.

Insgesamt 17,2% der Studienteilnehmer wussten von zwei familiären Belastungsfaktoren. Bei vier Patienten (13,8%) lagen in der Familie sowohl eine PLD als auch eine allergische Erkrankung vor. Bei einer Person (3,4%) waren ein oder mehrere Familienmitglieder von einer polymorphen Lichtdermatose sowie einer Schilddrüsenerkrankung betroffen.

Bei einem Teilnehmer (3,4%) waren in der Familie drei der für uns relevanten Krankheiten bekannt. In diesem Fall waren es eine polymorphe Lichtdermatose, allergische Grunderkrankungen und Schilddrüsenprobleme.

Bei den Kontrollpersonen war für unsere Studie ebenfalls ein möglicherweise erhöhtes familiäres Risiko hinsichtlich der polymorphen Lichtdermatose von Interesse.

Insgesamt 15 (10,4%) der in die Studie einbezogenen 144 gesunden Testpersonen wussten von einem oder mehreren Fällen von polymorpher Lichtdermatose in ihrer Familie zu berichten. Davon waren 11 Fälle bei Verwandten ersten Grades aufgetreten, die übrigen bei Verwandten zweiten

oder dritten Grades (Geschwister, Urgroßmutter). Bei einer befragten Person konnte der genaue Verwandtschaftsgrad nicht ermittelt werden.

Bei den restlichen 89,6% lag hinsichtlich einer familiären Vorbelastung eine negative Anamnese vor.

3.2. Genotypische Daten

Die genotypischen Ergebnisse wurden durch Untersuchung von Vollblut beziehungsweise Speichelproben gewonnen. Diese wurden mit den Verfahren der DNA-Extraktion, Polymerasekettenreaktion (PCR) und Agarosegelelektrophorese auf das Vorliegen der Glutathion-S-Transferasen-Isoenzyme GSTM1, GSTT1 und GSTP1 überprüft.

Das gesamte Studienkollektiv bestehend aus 29 Patienten und 144 Kontrollpersonen wurde auf die Verteilung von GSTM1 und GSTT1 genotypisiert (0 = nicht vorhanden, + = vorhanden). Hierbei muss beachtet werden, dass heterozygote Phänotypen mit einem Wildtypallel als positiv für den Wildtyp eingeordnet wurden, da mit der PCR keine Unterscheidung zwischen homo- und heterozygot möglich ist.

Bei dem Isoenzym GSTP1 wurde die Nachweisbarkeit des Wildtyps Ile/Ile und der beiden Single-Nukleotid-Polymorphismen (SNP) Ile/Val und Val/Val untersucht.

3.2.1. Genotypisierung und Assoziationsanalyse von GSTM1

Die Genotypisierung für GSTM1 erfolgte bei insgesamt 172 Personen. Bei einem Studienteilnehmer der Kontrollgruppe war keine genaue Zuordnung möglich beziehungsweise ließen sich auch nach wiederholter Agarosegelelektrophorese keine Banden für dieses Isoenzym darstellen, so dass er nicht in die Genotypisierungen für dieses Isoenzym eingeschlossen werden konnte.

Es zeigte sich, dass bei 92 der 172 Probanden das Gen für GSTM1 nachzuweisen war, während bei den übrigen 46,5% die Untersuchung negativ ausfiel.

Dieses Ergebnis verteilte sich folgendermaßen auf Patienten und Kontrollen: Bei den erkrankten Studienteilnehmern waren 15 für GSTM1 positiv, während 14 negativ getestet wurden. Somit waren die Gruppen mit 51,7 und 48,3% in etwa gleich groß.

Die gesunden Testpersonen wiesen zu 53,9% ein positives Ergebnis bei den Analysen des GSTM1-Gens auf. Bei 46,2% ergaben die Untersuchungen ein negatives Resultat. Somit war die prozentuale Verteilung des Gens für die Glutathion-S-Transferase M1 bei dieser Gruppe im Vergleich zu der Patientengruppe statistisch fast identisch.

Folglich konnte kein signifikanter Unterschied zwischen der Fall- und Kontrollgruppe in der Verteilung von GSTM1 festgestellt werden ($p=0,835$).

Eine Zusammenfassung der Ergebnisse zeigen die folgenden Tabellen (Tab. 7-9):

Tab. 7: Verteilung von GSTM1 bei Patienten und Kontrollpersonen

Gruppe	M1		Total
	Negativ	Positiv	
Häufigkeit Prozent			
Kontrollen	66 46,15	77 53,85	143
Patienten	14 48,28	15 51,72	29
Total	80	92	172

Tab. 8: Statistische Daten zu GSTM1

Statistik	DF	Wert	Wahrscheinlichkeit
Chi-Quadrat-Test	1	0,0436	0,8345
Wahrscheinlichkeit Chi-Quadrat-Test	1	0,0436	0,8346
Kontinuitäts-adjustierter Chi-Quadrat-Test	1	0,000	0,9962
Mantel-Haenzel Chi-Quadrat-Test	1	0,0434	0,8350
Pi-Koeffizient		-0,0159	
Zufallskoeffizient		0,0159	
Cramer's V		-0,0159	

Tab. 9: Exakter Test nach Fisher zu GSTM1

Zelle (1,1) Häufigkeit (F)	66
Linksseitig $Pr \leq F$	0,4968
Rechtsseitig $Pr \geq F$	0,6609
Tabellenwahrscheinlichkeit (P)	0,1578
Zweiseitig $Pr \leq P$	0,8414

Auch die geschlechtsspezifische Betrachtung der Verteilung von GSTM1 ergab keine statistischen Unterschiede. Von den 106 zu analysierenden weiblichen Kandidatinnen waren 52,8% (n=56) für GSTM1 positiv, bei 47,2% (n=50) war das Enzym nicht nachweisbar. Ebenso waren 54,5% (n=36) der 66 Männer für GSTM1 positiv, 45,5% (n=30) hingegen negativ.

Wurde zusätzlich zwischen Patienten- und Kontrollgruppe unterteilt, so ergaben sich folgende Daten: Die Patientinnen verfügten zu 50% (n=11) über GSTM1, bei den männlichen Probanden war das zugehörige Gen bei 57,1% (n=4) erudierbar. Bei den gesunden Probanden war das Ergebnis bei Männern und Frauen identisch. 53,6% (n=45) der Frauen und 54,2% (n=32) der männlichen Kandidaten waren für GSTM1 positiv, 46,4% (n=39) bzw. 45,8% (n=27) negativ.

3.2.2. Genotypisierung und Assoziationsanalyse von GSTT1

Die Untersuchungen auf GSTT1 konnten bei insgesamt 169 Personen durchgeführt werden. Es entfielen wiederum vier Kandidaten aus der Kontrollgruppe, da bei ihnen die Banden nicht zugeordnet beziehungsweise nicht zur Darstellung gebracht werden konnten.

Betrachtete man das gesamte Kollektiv an Studienteilnehmern, dominierte das Vorliegen von GSTT1 sowohl in der Kontroll- als auch in der Fallgruppe. Insgesamt waren 119 Kandidaten (70,4%) positiv für GSTT1, während bei 50 Probanden (29,6%) kein Gen für dieses Isoenzym nachgewiesen werden konnte.

Bei den 29 Patienten überwogen die positiven Ergebnisse mit 82,8% (n=24), während bei nur fünf Erkrankten ein negatives Testergebnis vorlag.

Ein anderes Verhältnis fand man bei den gesunden Kontrollen. Bei ihnen waren 67,9% (n=95) positiv für GSTT1, bei den übrigen 45 Kandidaten fehlte das Gen für dieses Isoenzym der Glutathion-S-Transferase.

Trotz der deutlichen prozentualen Verschiedenheiten waren, wie die drei unten angeführten Tabellen (*Tab. 10-12*) veranschaulichen, die Unterschiede zwischen Fall- und Kontrollgruppe ebenfalls für GSTT1 nicht statistisch signifikant.

Tab. 10: Verteilung von GSTT1 bei Patienten und Kontrollpersonen

Gruppe	T1		Total
	Negativ	Positiv	
Häufigkeit Prozent			
Kontrollen	45 32,14	95 67,86	140
Patienten	5 17,24	24 82,76	29
Total	50	119	169

Tab. 11: Statistische Daten zu GSTT1

Statistik	DF	Wert	Wahrscheinlichkeit
Chi-Quadrat-Test	1	2,5607	0,1096
Wahrscheinlichkeit Chi-Quadrat-Test	1	2,7862	0,0951
Kontinuitäts-adjustierter Chi-Quadrat-Test	1	1,8953	0,1686
Mantel-Haenzel Chi-Quadrat-Test	1	2,5455	0,1106
Pi-Koeffizient		0,1231	
Zufallskoeffizient		0,1222	
Cramer's V		0,1231	

Tab. 12: Exakter Test nach Fisher zu GSTT1

Zelle (1,1) Häufigkeit (F)	45
Linksseitig $Pr \leq F$	0,9706
Rechtsseitig $Pr \geq F$	0,0807
Tabellenwahrscheinlichkeit (P)	0,0514
Zweiseitig $Pr \leq P$	0,1233

Hier wurde zur weiteren Spezifizierung das geschlechtsabhängige Vorkommen von GSTT1 berechnet. Von den 105 zu analysierenden Studienteilnehmerinnen waren 77 (73,3%), von den 64 männlichen Kandidaten 42 (65,6%) für GSTT1 positiv. Bei der getrennten geschlechtsspezifischen Betrachtung von Patienten und Kontrollen war bei 77,3% (n=17) der 22 Patientinnen und 100% der 7 Patienten GSTT1 nachweisbar. Bei den 83 gesunden Probandinnen war dies in 72,3% (n=60) der Fall, bei den 57 männlichen Kontrollpersonen in 61,4% (n=35).

Somit war auch bei diesem Isoenzym keine eindeutige Geschlechtsspezifität ermittelbar.

3.2.3. Genotypisierung und Assoziationsanalyse von GSTP1

Bei der Analyse von GSTP1 wurde zwischen dem Wildtyp AA (Ile/Ile) und den beiden Single-Nukleotid-Polymorphismen (SNP) AG (Ile/Val) und GG (Val/Val) unterschieden. In die Analyse dieses Isoenzym konnte das gesamte Patienten- und Kontrollkollektiv von 173 Personen einbezogen werden. Insgesamt gesehen waren der Wildtyp AA und der Polymorphismus AG mit 46,8 beziehungsweise 41,6% bei 81 beziehungsweise 72 Probanden am häufigsten. Der SNP GG wurde am seltensten gefunden. Er lag nur bei 20 (11,6%) der 173 Kandidaten vor.

Bei dem Vergleich der Fall- mit der Kontrollgruppe konnten ähnliche Verteilungen ermittelt werden.

In der Patientengruppe überwogen ebenfalls der Wildtyp und der Polymorphismus AG mit identischem Anteil von 41,4% bei jeweils 12 Probanden. Die übrigen 17,2% umfassten eine Gruppe von fünf Personen mit dem SNP GG.

Auch bei den Kontrollpersonen machten der Wildtyp mit 47,9% (n=69) und der SNP AG mit 41,7% (n=60) jeweils den größten Anteil unter den Allelvarianten aus. Nur 15 gesunde Probanden (10,4%) wiesen die Variante GG auf.

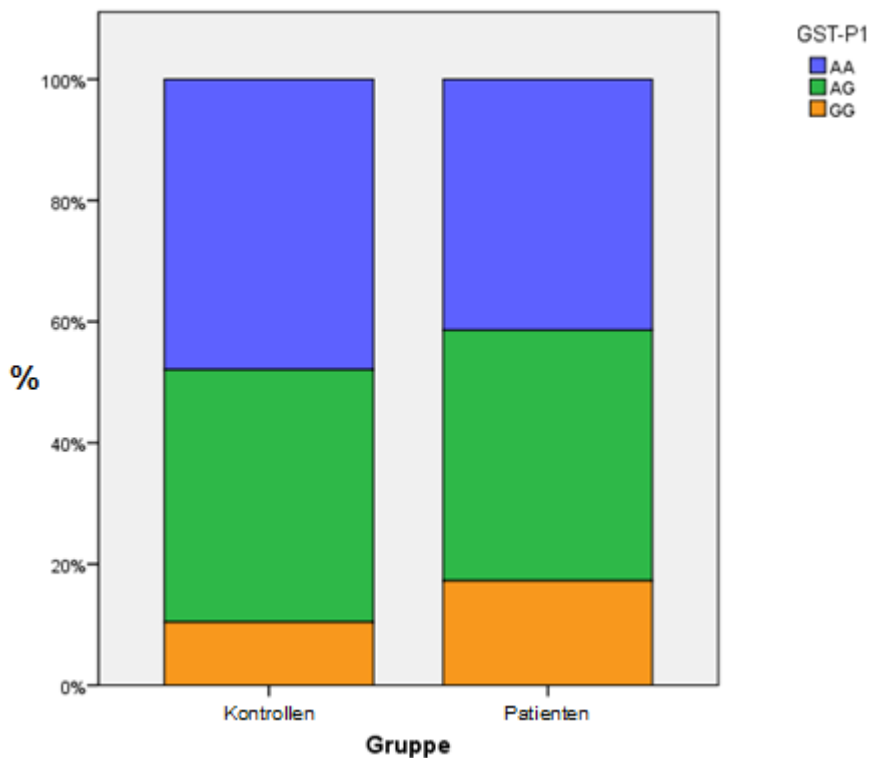


Abb. 7: Verteilung von AA, AG und GG bei Patienten und Kontrollpersonen

Wie in den beiden Tabellen (Tab. 13-14) gezeigt, ergaben die Analysen des Isoenzym GSTP1 ebenfalls keinen signifikanten Unterschied zwischen der Patienten- und der Kontrollgruppe.

Tab. 13: Verteilung des Wildtyps und der SNPs von GSTP1 bei Patienten und Kontrollen

Gruppe	P1			Total
	AA	AG	GG	
Häufigkeit Prozent				
Kontrollen	69 47,92	60 41,67	15 10,42	144
Patienten	12 41,38	12 41,38	5 17,24	29
Total	81	72	20	173

Tab. 14: Statistische Daten zu GSTP1

Statistik	DF	Wert	Wahrscheinlichkeit
Chi-Quadrat-Test	2	1,1933	0,5506
Wahrscheinlichkeit Chi-Quadrat-Test	2	1,0990	0,5772
Mantel-Haenzel Chi-Quadrat-Test	1	0,9325	0,3342
Pi-Koeffizient		0,0831	
Zufallskoeffizient		0,0828	
Cramer's V		0,0831	

Um mögliche geschlechtsbezogene Unterschiede in der Verteilung von AA, AG und GG darstellen zu können, überprüften wir das Vorkommen der drei Allelvarianten getrennt bei den weiblichen und männlichen Studienteilnehmern und verglichen die Häufigkeit der Varianten zwischen Patienten- und Kontrollgruppe.

Es zeigte sich, dass insgesamt bei den Frauen der Wildtyp AA mit 48,6% (n=52) am häufigsten vertreten war. Am zweithäufigsten (n=43, 40,2%) wurde

der Polymorphismus AG gefunden und wiederum ließ sich der Polymorphismus GG bei nur 12 Probandinnen (11,2%) am seltensten feststellen.

Verglich man nun die 22 Fälle mit den 85 Kontrollen in der weiblichen Kohorte, stellte man fest, dass sich die Verteilung der drei Allelvarianten in beiden Gruppen fast genau entsprach.

45,5% der Patientinnen und 49,4% der gesunden Probandinnen wiesen den Wildtyp AA auf. AG konnte bei den Fällen beziehungsweise Kontrollen mit 40,9 beziehungsweise 40,0% diagnostiziert werden. Auch GG war fast genau gleich häufig anzutreffen, nämlich in 13,6% der Fälle und bei 10,6% der weiblichen Kontrollpersonen.

Bei den männlichen Studienteilnehmern waren insgesamt gesehen AA und AG mit 43,9% bei jeweils 29 Männern genau gleich häufig vertreten. GG war wiederum nur bei einer Minderheit von 8 Kandidaten (12,1%) anzutreffen.

Bei der Betrachtung des männlichen Studienkollektivs fielen bei der Gegenüberstellung der 7 Patienten und der 59 Kontrollkandidaten größere Unterschiede in der Verteilung der Allelvarianten als bei den Frauen auf.

So fand man den Wildtyp AA nur bei 28,6% der Patienten (n=2), jedoch bei 45,8% der gesunden männlichen Testpersonen (n=27). Der Polymorphismus AG unterschied sich nicht in der Verteilung zwischen Fällen und Kontrollen. Man traf ihn in 42,9% der Fälle (n=3) und 44,1% der Kontrollpersonen (n=26) an.

Bei der Allelvariante GG hingegen wurden wiederum größere Verschiedenheiten zwischen Patienten und gesunden Studienteilnehmern deutlich. Die Erkrankten wiesen den Polymorphismus in 28,6% der Fälle auf (n=2), die Kontrollpersonen nur in 10,2% (n=6).

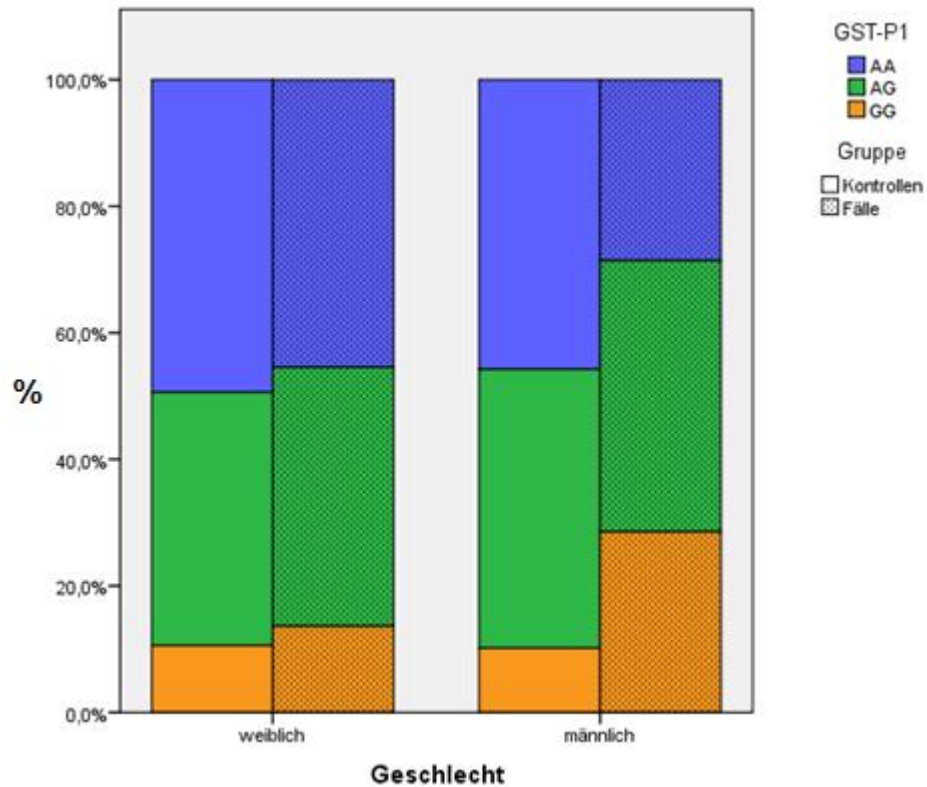


Abb.8: Geschlechtsbezogene Verteilung von AA, AG und GG bei Patienten und Kontrollen

Tab. 15 fasst die erläuterten Daten zusammen.

Tab. 15: Geschlechtsbezogene Verteilung von AA, AG und GG bei Patienten und Kontrollen

Geschlecht	GST-P1	AA	Gruppe		Total
			Kontrollen	Patienten	
weiblich		AA	42	10	52
			49,4%	45,5%	48,6%
		AG	34	9	43
			40,0%	40,9%	40,2%
		GG	9	3	12
			10,6%	13,6%	11,2%
	Total		85	22	107
			100,0%	100,0%	100,0%
männlich		AA	27	2	29
			45,8%	28,6%	43,9%
		AG	26	3	29
			44,1%	42,9%	43,9%
		GG	6	2	8
			10,2%	28,6%	12,1%
	Total		59	7	66
			100,0%	100,0%	100,0%

Der durchgeführte geschlechtsstratifizierte Test auf Verteilungsheterogenität der Allele (Kontrollen vs. Fälle) war weder für die Frauen noch für die Männer statistisch signifikant. Zwar ergab der Interaktionstest multinomiales Regressionsmodell (Geschlecht*Gruppe) tendenziell größere Verteilungsunterschiede der Allelvariationen zwischen Fällen und Kontrollen bei den Männern, diese waren jedoch mit einem p-Wert von 0,679 ebenfalls nicht statistisch signifikant.

Die Chi-Quadrat-Tests ergaben folgende Werte für die Männer und Frauen (Tab. 16):

Tab. 16: Chi-Quadrat-Test unter Berücksichtigung des Geschlechts

Geschlecht	Exakte Sig. (zweiseitig)
Weiblich Exakter Test nach Fisher	0,839
Männlich Exakter Test nach Fisher	0,318

Ferner erbrachte das multinomiale Regressionsmodell keinen signifikanten Gruppeneffekt (Assoziation zu der Allelverteilung) bei simultaner Berücksichtigung des Geschlechts (Tab. 17). Der p-Wert betrug 0,542.

Tab. 17: Likelihood-Ratio-Test bzw. multinomiales Regressionsmodell unter Berücksichtigung des Geschlechts

Effekt	Modellanpassungskriterien	Likelihood-Ratio-Tests		
	-2 Log. Wahrscheinlichkeit des reduzierten Modells	Chi-Quadrat	DF	Sig.
Schnittpunkt	28,153 ^a	0,000	0	-
Gruppe	29,377	1,233	2	0,542
Geschlecht	28,635	0,481	2	0,786

Auch das endgültige multinomiale Regressionsmodell mit den adjustierenden Einflussgrößen Geschlecht und Alter zeigte keine signifikante Assoziation zwischen der Gruppe, bestehend aus Fällen und Kontrollen, und der Allelverteilung ($p=0,348$, *Tab. 18*).

Tab. 18: Likelihood-Ratio-Test bzw. multinomiales Regressionsmodell mit adjustierenden Einflussgrößen Geschlecht und Alter

Effekt	Modellanpassungskriterien	Likelihood-Ratio-Tests		
	-2 Log. Wahrscheinlichkeit des reduzierten Modells	Chi-Quadrat	DF	Sig.
Schnittpunkt	203,988	0,000	0	-
Gruppe	206,099	2,111	2	0,348
Geschlecht	204,476	0,488	2	0,783
Alter	205,056	1,068	2	0,586

Um der Frage nachzugehen, ob bei der Verteilung von AA, AG und GG eine mögliche Abhängigkeit vom Alter vorlag, berechneten wir die jeweiligen Altersstufen für den Wildtyp und die beiden Allelvarianten. Dazu wurde das gesamte Kollektiv der Studienteilnehmer betrachtet und nicht unterschieden, ob sie zu der Patienten- oder Kontrollgruppe gehörten.

Die Berechnungen ergaben, dass das Durchschnittsalter der 81 Personen mit dem Wildtyp AA bei 30,5 Jahren lag, das mediane Alter betrug 22,0 Jahre. Für den Polymorphismus AG wurde ein Altersmittelwert von 30,7 Jahren errechnet sowie ein medianer Wert von 21,0 Jahren. Für das Durchschnittsalter der Probanden mit der Allelvariante GG wurde ein Wert von 29,0 Jahren ermittelt, für das mediane Alter ein Ergebnis von 24,0 Jahren.

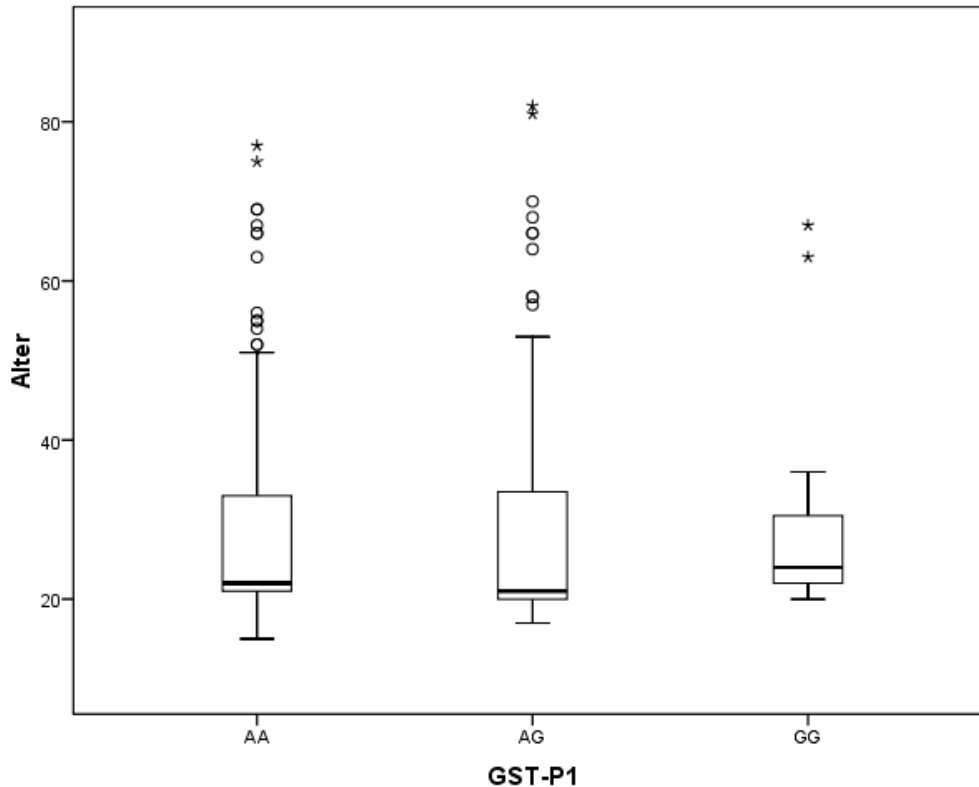


Abb. 9: Altersverteilung bei AA, AG und GG

Die Standardabweichung belief sich für AA auf 16,6, für AG auf 17,3 und für GG auf 13,2 Jahre.

Auch die größten beziehungsweise kleinsten Alterswerte wurden für die einzelnen Allelvarianten kalkuliert (Abb. 9).

Der jüngste Proband mit dem Wildtyp war 15 Jahre alt, der älteste 77. Für AG lag das niedrigste Alter bei 17, das höchste bei 82 Jahren. Für den am seltensten festgestellten Polymorphismus GG ergaben die Analysen einen Altersminimalwert von 20 Jahren und ein Maximum von 67 Jahren.

Betrachtete man die 25er und 75er Perzentilen ließ sich ebenfalls für die drei Allele eine ähnliche Verteilung feststellen. Für AA, AG und GG befanden sich die Altersstufen 20,5, 20,0 und 22,0 Jahre auf der 25er Perzentile. Auf der 75er Perzentile lagen die Werte 36,5, 33,8 und 30,8 Jahre.

Zusammenfassend konnte durch die aufgeführten Berechnungen keine Abhängigkeit der Verteilung der Allelvarianten AA, AG und GG vom Alter der Testpersonen nachgewiesen werden.

Einen Überblick liefert die folgende Tabelle (Tab. 19):

Tab. 19: Berechnungen zur Altersverteilung bei AA, AG und GG

GST-P1	N	Mittelwert	Median	Standard- abweichung	Minimum	Maximum	Perzentilen	
							25	75
AA	81	30,5	22,0	16,6	15	77	20,50	36,50
AG	72	30,7	21,0	17,3	17	82	20,00	33,75
GG	20	29,0	24,0	13,2	20	67	22,00	30,75

Um die Analysen noch genauer auswerten zu können und einen möglichen Einfluss der Altersstruktur der Studienkohorte auf die Ergebnisse erkennen zu können, berechneten wir die Daten zur Altersabhängigkeit der drei Allelvarianten nochmals unter Berücksichtigung des Geschlechts.

Bei den 107 weiblichen Fall- und Kontrollpersonen beliefen sich die Durchschnittswerte für das Alter auf 32,2 Jahre für AA, 31,7 Jahre für AG und 28,0 Jahre für GG. Das mediane Alter der 52 Frauen mit dem Wildtyp AA lag bei 23,0, das der 43 Damen mit AG bei 21,0 und dasjenige der 12 Kandidatinnen mit dem Gen für den Single-Nukleotid-Polymorphismus GG bei 23,0 Jahren. Die Standardabweichung betrug für die Wildtyp-Gruppe 17, für die Kohorte mit AG 17,4 und für die Personen mit GG 11,9 Jahre.

Die älteste Teilnehmerin mit dem Wildtyp AA war 75 Jahre alt, die jüngste 15. Für AG lag das niedrigste Alter bei 17, das höchste bei 81 Jahren. Die Kandidatinnen mit dem Polymorphismus GG waren zwischen 20 und 63 Jahren alt.

Auf der 25er Perzentile lag für AA ein Alter von 21,0, für AG ein Alter von 20,0 und für GG ein Alter von 22,0 Jahren vor. Auf der 75er Perzentile lagen die Altersstufen 40,8, 42,0 und 30,8 Jahre.

Bei den 66 männlichen Kandidaten ergaben die Berechnungen des Durchschnitts- beziehungsweise medianen Alters für die Probanden mit dem Wildtyp AA einen Wert von 27,5 beziehungsweise 21,0 Jahren, für die Teilnehmer mit dem Polymorphismus AG 29,1 beziehungsweise 21,0 Jahre und für die Männer mit der Allelvariante GG 30,4 beziehungsweise 24,0 Jahre. Die Standardabweichung lag für die Wildtyp-Kohorte bei 15,6, für die AG-Gruppe bei 17,4 und für das GG-Kollektiv ebenfalls bei 15,6 Jahren.

Die Männer, bei denen der Wildtyp AA festgestellt worden war, waren zwischen 18 und 77 Jahren alt. Die Kandidaten mit den Polymorphismen AG beziehungsweise GG wiesen ein Alter zwischen 19 und 82 beziehungsweise 20 und 67 Jahren auf.

Bei den männlichen Kandidaten befanden sich die Altersstufen 20,0 für AA, ebenfalls 20,0 für AG und 22,0 für GG auf der 25er Perzentile und die Werte 23,0, 28,0 und 34,0 auf der 75er Perzentile.

Die Daten zeigten, dass auch unter Berücksichtigung des Geschlechts keine Abhängigkeit des Vorkommens von AA, AG und GG vom Alter eruiert war, da keine relevanten Unterschiede zwischen den einzelnen Gruppen erkennbar waren.

Eine Zusammenfassung der oben aufgeführten Erläuterungen gibt die folgende Tabelle (Tab. 20):

Tab. 20: Altersverteilung von AA, AG und GG unter Berücksichtigung des Geschlechts

Geschlecht	GST-P1	N	Mittelwert	Median	Standardabweichung	Minimum	Maximum	Perzentilen	
								25	75
weiblich	AA	52	32,21	23,00	16,959	15	75	21,00	40,75
	AG	43	31,70	21,00	17,364	17	81	20,00	42,00
	GG	12	28,00	23,00	11,878	20	63	22,00	30,75
männlich	AA	29	27,48	21,00	15,620	18	77	20,00	23,00
	AG	29	29,10	21,00	17,447	19	82	20,00	28,00
	GG	8	30,38	24,00	15,620	20	67	22,00	34,00

4. Diskussion

Mittels der von uns durchgeführten Fall-Kontroll-Studie konnte gezeigt werden, dass keine signifikanten Unterschiede zwischen an polymorpher Lichtdermatose erkrankten Patienten und gesunden Personen in der Ausprägung und Verteilung der Glutathion-S-Transferasen-Isoenzyme GSTM1, GSTT1 und des Wildtyps beziehungsweise der Polymorphismen Ile/Val und Val/Val von GSTP1 vorliegen.

4.1. Phänotypische Daten bei polymorpher Lichtdermatose

Um die Validität unserer Studie überprüfen zu können, sollen im Folgenden die erhobenen phänotypischen Daten mit den Fakten aus der Literatur verglichen werden.

Unsere Patientengruppe von insgesamt 29 Personen bestand zu 75,9% aus Frauen und zu 24,1% aus männlichen Teilnehmern. Dies spiegelt die epidemiologische Prävalenz der polymorphen Lichtdermatose wider, von der die Frauen ungefähr doppelt bis neunmal so oft betroffen sind wie die Männer (5; 46).

Betrachtete man das Erstmanifestationsalter der Kandidaten, so erkrankten 31% im Zeitraum zwischen 10 und 19 Jahren und 20,7% zwischen 20 und 29 Jahren. Folglich entspricht bei der Mehrheit unserer Probanden das Alter der erstmaligen Erkrankung dem in der Literatur angegebenen Altersabschnitt der Erstmanifestation, wonach die PLD in 62% innerhalb der ersten drei Dekaden auftritt (46).

Im morphologischen Erscheinungsbild stimmt unser Patientenkollektiv einerseits mit den Daten der Literatur überein, da am häufigsten der papulöse Typ und seltener der papulovesikulöse Typ der PLD zu finden war. Als Diskrepanz zu den Angaben in der Literatur war jedoch bei keinem unserer Probanden der Plaque-Typ nachweisbar, der die zweithäufigste Form der PLD darstellt (14).

Bei den Begleiterscheinungen sind unsere Erhebungen mit der Literatur konform. Am häufigsten war das typische Begleitsymptom des Pruritus,

während die seltener vorkommenden Allgemeinsymptome auch nur von einer geringen Anzahl der Patienten genannt wurden (14; 15).

Ebenso waren die betroffenen Körperstellen unserer Patienten charakteristisch und befanden sich, wie in den Lehrbüchern beschrieben, an Hals- und Brustausschnitt, Streckseiten der Arme, Handrücken, Beinen und im Gesicht (14). Nur eine Person gab untypische Hautareale an. Auch die Tatsache, dass die Mehrheit unserer Patienten das Auftreten von Hautveränderungen an von dünner Kleidung bedeckten Hautstellen verneinte, repräsentiert die aktuelle Datenlage (16).

Die typische Jahreszeit, in der die Patienten unter Hauteffloreszenzen leiden, sind der Frühling und Frühsommer (16). Dies konnte von unseren Patienten bestätigt werden, bei denen die meisten im Sommer und die zweitgrößte Gruppe im Frühling und Sommer unter der polymorphen Lichtdermatose litten. Ebenso wurde bei 82,8% eine Triggerung der Erkrankung durch Aufenthalt in südlichen, sonnigen Ländern beobachtet und bei 55,2% eine Auslösung durch einen erstmaligen längeren Aufenthalt in der Sonne, wie es in der Literatur beschrieben wird (16).

Ein Auftreten der PLD-typischen Hautläsionen durch Sonneneinwirkung hinter Fensterglas, wie in der Literatur erwähnt (16), war bei 17,2% der befragten Personen erinnerlich.

Die Frage nach der für das Erscheinen von Effloreszenzen notwendigen Dauer der Sonnenexposition wurde bei drei Viertel der Probanden mit der Angabe von wenigen Stunden beantwortet. Dies stimmt mit den Angaben aus der Literatur überein, bei der die benötigte Besonnungsdauer mit 30 Minuten bis wenigen Stunden angegeben wird (46).

Eher untypisch waren die Angaben von etwas mehr als der Hälfte der Studienteilnehmer bezüglich der Latenzzeit zum Ausbruch der polymorphen Lichtdermatose. Diese wurde mit wenigen Tagen angegeben. In der Regel treten die Hautveränderungen mit einer Verzögerung von 30 Minuten bis Stunden auf (46).

Die Aussagen der befragten Probanden zum Progress der Hauteffloreszenzen bei weiterer Sonnenexposition und zu der Selbstlimitation bei Sonnenkarenz können durch Literaturzitate belegt werden (14; 16). Auch das typische

Merkmal der narbenlosen Rückbildung (16) der PLD wurde von 96,6% der Patienten bestätigt.

Untersuchungen haben ergeben, dass es bei ungefähr der Hälfte der Patienten bei einer Beobachtungsdauer von 32 Jahren zu einer Verbesserung der Beschwerden kam (14). In unserer Studie gab die Hälfte der Patienten ein Gleichbleiben, 17,2% eine Verschlechterung und ein Viertel der Patienten eine Besserung der Symptomatik im Verlauf an. Dabei muss jedoch beachtet werden, dass gerade die jüngeren Probanden nicht auf eine Krankheitsdauer von 32 Jahren zurückblicken können.

Die Verteilung des Hauttyps unter unseren Studienteilnehmern entspricht den Daten aus der Literatur, die besagen, dass die PLD vornehmlich bei hellhäutigen Menschen auftritt (43). 65,5% der Befragten gehörten den Hauttypen I und II nach Fitzpatrick an.

Die PLD-Patienten, die früher einmal eine Diagnostik ihrer Lichtempfindlichkeit durch eine Lichttreppe erhalten hatten, hatten eine normale bis erniedrigte minimale Erythemdosis (MED) aufgewiesen. Die Ergebnisse geben die Angaben aus der Literatur wider, die aussagen, dass die minimale Erythemdosis bei Patienten mit polymorpher Lichtdermatose normal beziehungsweise erniedrigt ist (43).

37,9% der erkrankten Studienteilnehmer wiesen bei ihren Verwandten ersten Grades eine positive Familienanamnese bezüglich der polymorphen Lichtdermatose auf. Dieser Anteil liegt höher als in der zum Vergleich herangezogenen Literatur (26) und spricht für eine erhöhte genetische Vorbelastung in unserem Patientenkollektiv.

Insgesamt zeigt der Vergleich unserer erhobenen phänotypischen Daten mit den Fakten aus der Literatur, dass in fast allen Punkten Übereinstimmungen gefunden werden und sich die Diskrepanzen durch die Größe und z.T. auch die Altersverteilung unserer Probandengruppe erklären lassen.

Bei der Betrachtung der aufgeführten phänotypischen Daten fallen drei Faktoren auf, die möglicherweise die Studienergebnisse beeinflusst haben könnten.

Ein möglicher Einflussfaktor auf das Outcome der Studie könnte die Geschlechtsverteilung der Studienteilnehmer sein. Sowohl bei den Patienten als auch bei den Kontrollpersonen stellten die weiblichen Studienteilnehmerinnen die Mehrheit der Probanden. Bei den Fällen waren 75,9% weiblich, die gesunden Kontrollen bestanden zu 59% aus Frauen. Dies dürfte jedoch, wenn überhaupt, die Daten nur gering beeinflusst haben, da das Überwiegen der weiblichen Kandidaten in beiden Gruppen zu finden war. Da zudem die polymorphe Lichtdermatose proportional häufiger bei Frauen auftritt (5; 46), spiegelte unsere Kohorte somit das epidemiologische Geschlechterverhältnis der polymorphen Lichtdermatose wider.

Ein weiterer Punkt, der auf das Ergebnis eingewirkt haben könnte, ist die unterschiedliche Altersverteilung bei Patienten und Kontrollpersonen. Das Durchschnittsalter in der Verumgruppe lag bei 47,2 Jahren, während das der Kontrollgruppe 27 Jahre betrug. Somit fand sich eine Altersdifferenz von 20 Jahren.

Auch erscheint es als problematisch, dass 117 Probanden noch jünger als 30 Jahre waren. Dadurch ist nicht sicher auszuschließen, dass ein Teil der jüngeren Kontrollpersonen fälschlicherweise als gesund eingeordnet wurde, da bei ihnen die polymorphe Lichtdermatose, die ja in der Regel bis zum 30. Lebensjahr in Erscheinung tritt (46), nur noch nicht symptomatisch geworden war. Geht man jedoch davon aus, dass bei entsprechender Prädisposition die PLD innerhalb der ersten drei Lebensdekaden mit einer Prävalenz von 10 bis 20% auftritt (43), so können im Maximalfall von den 117 Probanden im Alter unter 30 Jahren noch 23 im Laufe ihres Lebens an einer polymorphen Lichtdermatose erkranken. Folglich könnten maximal 16% der gesamten Kontrollgruppe fälschlicherweise als gesund eingestuft worden sein.

Da es jedoch auch möglich ist, eine polymorphe Lichtdermatose – wie das Erstmanifestationsalter einiger unserer Patienten zeigt – nach der dritten Lebensdekade zu entwickeln, wird nie bei einer Kontrollgruppe mit 100%iger Sicherheit ausgeschlossen werden können, dass ein Teil der gesunden Kontrollpersonen nur aufgrund einer noch nicht manifest gewordenen PLD in die gesunde Vergleichsgruppe eingeschlossen worden ist, obwohl diese

Kandidaten entweder ausgeschlossen oder der Patientengruppe hätten zugeordnet werden müssen. Daraus resultierend ist eine exakte Anamnese, wie sie in unserem Fall im Vorfeld der Rekrutierung der Kontrollprobanden erfolgte, umso wichtiger, um die ersten Symptome der Hauterkrankung zu erkennen und auf diese Weise nach bestem aktuellen Wissensstand die Probanden einer Studienkohorte zuzuordnen oder gegebenenfalls erst gar nicht in die Datenerhebung einzubeziehen.

Auch haben unsere Berechnungen gezeigt, dass die drei Allelvarianten von GSTP1 sich nicht im durchschnittlichen Alter der Probanden unterscheiden. Somit kann davon ausgegangen werden, dass sie altersunabhängig nachweisbar sind und somit unsere beiden Gruppen in dieser Hinsicht vergleichbar sind.

Folglich sollte das junge Alter des Großteils unserer Kontrollpersonen doch nur eine geringe Auswirkung auf die Analysen ausgeübt haben.

Ein zusätzlicher Faktor, der die Ergebnisse beeinflusst haben könnte, ist die Familienanamnese der Kontrollpersonen. Diese wurde nicht in die Berechnungen einbezogen, könnte aber einen Hinweis auf eine mögliche genetische Disposition liefern. Nachdem eine positive Familienanamnese jedoch nur bei dem sehr geringen Anteil von 15 Kontrollpersonen (10,4%) anamnestizierbar war, ist ein großer Einfluss auf die Ergebnisse unwahrscheinlich.

4.2. Die Rolle der Glutathion-S-Transferasen in Pathogenese und Therapie von Krankheiten

Die Glutathion-S-Transferasen (GST) bilden eine Familie von Isoenzymen, denen verschiedenste Aufgaben zukommen. Sie spielen eine wichtige Rolle in der Entgiftung und Verstoffwechslung von zahlreichen endogenen und exogenen Stoffen (3) und schützen die Zellen vor oxidativem Stress und toxischen Chemikalien (13). Ein Mangel an Glutathion-S-Transferasen kann

zu einer Überempfindlichkeit gegenüber karzinogenen Stoffen führen (3), eine Überfunktion dieser Enzyme hingegen kann für Resistenzentwicklungen gegen Medikamente verantwortlich sein (6).

Die GST-Polymorphismen haben Einfluss auf das Risiko, von gewissen Erkrankungen betroffen zu sein, sowie auf den Therapieerfolg (13).

4.2.1. Glutathion-S-Transferasen und Karzinogenese

Glutathion-S-Transferasen und ihre Polymorphismen spielen bei der Genese von zahlreichen Tumorerkrankungen eine Rolle.

Eine Hypermethylierung der Promotor-Region am 5'-Ende von *GSTP1* führt zu einem Verlust der Expression dieses Isoenzym. Diese Veränderung konnte unter anderem bei Prostatakarzinomen, bei Brustkrebs in 31% und bei Karzinomen der Niere in 20% festgestellt werden (13). Jedoch sind die Daten bezüglich eines möglichen Zusammenhangs von GST-Polymorphismen und einem erhöhten Brustkrebsrisiko sehr widersprüchlich (25).

GSTM1, *GSTM3* und *GSTT1* beeinflussen die Karzinogenese, da sie die Produkte, die durch durch UV-Strahlen induzierten oxidativen Stress entstehen, verarbeiten (42).

Die Nullallele von *GSTM1* und *GSTT1* werden als Risikofaktoren für tabakrauch- und diätassoziierte Karzinome gesehen, wobei aufgrund von Diskrepanzen in den Studienergebnissen die GST nicht generell als Risikogene für diese Tumore betrachtet werden können. So steigert *GSTM1*O* moderat das Risiko für Bronchialkarzinome und *GSTT1*O* und *GSTM1*O* sind unabhängige Risikofaktoren für Karzinome im Bereich des Kopfes und des Nackens. *GSTT1*O* ist zudem mit einer schlechteren Prognose assoziiert (13). Der Null-Genotyp von *GSTM1* wird unter anderem mit für die Entstehung von Blasen-, Magen-, Brust- und Hautkrebs verantwortlich gemacht (41). Allelvarianten von *GSTM3* beeinflussen die Anfälligkeit für Plattenepithelkarzinome des Larynx (42).

Dass Personen mit dem Null-Genotyp von *GSTM1* ein erhöhtes Risiko für Prostatakarzinome und hierbei eine gesteigerte Mortalität aufweisen, ist nicht

eindeutig belegt, da hierzu die Studienergebnisse widersprüchlich sind (39; 33). Umstritten ist, ob das Vorliegen von *GSTM1*O* oder *GSTT1*O* das Risiko für Kolonkarzinome erhöht (13).

Die Erforschung eines möglichen Zusammenhangs zwischen Polymorphismen von *GSTP1* und dem Auftreten von hepatozellulärem Karzinom bei taiwanesischen Probanden ergab, dass die Allele AG und GG möglicherweise ein erhöhtes Erkrankungsrisiko mit sich bringen (8).

Auch steigt bei manchen GST-Polymorphismen die Wahrscheinlichkeit, ein Spinaliom an Kopf und Nacken zu erleiden. Hierzu gehören die Nullallele von *GSTM1* und *GSTT1* sowie der *GSTP1 Ile¹⁰⁵/Val*-Polymorphismus (50).

4.2.2. Klinische Bedeutung der Glutathion-S-Transferasen

Manche Untersuchungen propagieren, dass die Gene der Glutathion-S-Transferasen eher eine krankheitsmodifizierende als eine krankheitsverursachende Auswirkung haben.

Dafür sprechen Ergebnisse, die gezeigt haben, dass bei multipler Sklerose die Interaktion mancher GST-Allele die Wahrscheinlichkeit einer schweren Behinderung erhöht (13). Eine weitere neurologische Erkrankung, bei der GST-Expressionen eine therapiebeeinflussende Wirkung haben, ist die Epilepsie. So konnte nachgewiesen werden, dass die Höhe von GST- π in Endothelzellen und Astrozyten mit einer schlechten medikamentösen Einstellbarkeit korreliert. Dies spricht dafür, dass GST- π zu einer Resistenz gegen Antiepileptika beiträgt (37).

Auch führt bei Patientinnen mit Ovarialkarzinom die Kombination von *GSTM1*O* und *GSTT1*O* zu einem Versagen der primären Chemotherapie (13). Bei Astrozytomen und Bronchialkarzinomen konnte bewiesen werden, dass GST-Genotypen wie zum Beispiel *GSTM3 BB* und *GSTP1 Val¹⁰⁵/Val¹⁰⁵* eine verkürzte Überlebenszeit mit sich bringen (13; 19). Bei der Therapie von Kindern mit Medulloblastom kam es in der Studie von Barahmani et al. bei den Kindern vermehrt zu Nebenwirkungen, bei denen *GSTM1*- und *GSTT1*-Polymorphismen nachgewiesen werden konnten (2). Ein positiver Effekt wurde bei Kindern mit akuter lymphatischer Leukämie festgestellt, die die

Allele *GSTM1*O*, *GSTT1*O* oder *GSTP1 Val¹⁰⁵/Val¹⁰⁵* aufwiesen. Bei ihnen zeigte sich ein verringertes Rückfallrisiko, was ebenfalls die oben erwähnte Hypothese bestätigt (13).

4.2.3. Die Rolle der Glutathion-S-Transferasen bei dermatologischen Erkrankungen

Auch bei dermatologischen Erkrankungen spielen die Glutathion-S-Transferasen und ihre genetischen Veränderungen eine Rolle. Polymorphismen bei den für den Abbau von toxischen Substraten verantwortlichen Enzymen wie z.B. den Glutathion-S-Transferasen wird eine Rolle in der Entstehung von Hauttumoren zugeschrieben (22). Hierzu gehört zum einen das Basaliom.

Polymorphismen in den Glutathion-S-Transferasen *GSTM1*, *GSTM3* und *GSTT1* erhöhen die Wahrscheinlichkeit, an einem Basaliom zu erkranken. Besonders der *GSTT1*-Null-Genotyp führt zu einem vermehrten Auftreten von Basalzellkarzinomen am Rumpf, einer Lokalisation, die aufgrund der geringeren UV-Exposition für die Bedeutung der genetischen Prädisposition spricht (21). Zudem wird dieser Genotyp für eine vermehrte Tumorzunahme verantwortlich gemacht (20). Bei Patienten mit Basaliomen konnte dargestellt werden, dass *GSTP1 Val¹⁰⁵* und *GSTP1 Val¹¹⁴* mit einer signifikant niedrigeren Anzahl an Tumoren einhergehen (49).

Ein weiterer Hauttumor, bei dem die Rolle der Glutathion-S-Transferasen untersucht worden ist, ist das maligne Melanom. Kanetsky et al. verglichen 2001 das Vorkommen des *GSTM1*- und *GSTT1*-Null-Genotyps bei Probanden mit und ohne malignem Melanom. Hierbei konnte keine Assoziation festgestellt werden. Als jedoch nur Teilnehmer mit rotem oder blondem Haar, also die Personen, die aufgrund ihres Haut- und Haartyps ein erhöhtes Melanomrisiko mit sich bringen, betrachtet wurden, konnte das Vorliegen des *GSTM1*-Null-Genotyps bei den vom malignen Melanom betroffenen Personen doppelt so häufig, die Kombination von sowohl *GSTM1 Null* als auch *GSTT1*

Null fast 10 mal so häufig beobachtet werden wie bei den gesunden Probanden (18).

Bei der Untersuchung von Kindern mit atopischem Ekzem wurde eine signifikante Erhöhung des Erkrankungsrisikos bei Kindern mit dem GSTM1-Null-Genotyp und *GSTP1 Ile/Ile* entdeckt. Bei Berücksichtigung der pränatalen Exposition gegenüber Zigarettenrauch mittels Bestimmung der Cotinine-Spiegel konnte gezeigt werden, dass bei einem Cotinine-Spiegel unter 0,1 ng/ml das Risiko für atopische Dermatitis bei den Personen mit zwei *GSTP1 Ile*¹⁰⁵-Allelen erhöht war. Lag der Cotinine-Spiegel bei 0,1 ng/ml oder höher, konnte eine signifikante Relation des GSTM1-Null-Genotyps zum Auftreten eines atopischen Ekzems eruiert werden (47).

Auch die mikrosomalen Glutathion-S-Transferasen sind bei der Entstehung dermatologischer Erkrankungen von Interesse. Bei chinesischen Psoriasis-Patienten wurde eine Mutation in der MGST2 entdeckt, die zwar nur bei einer geringen Zahl an Patienten nachgewiesen werden konnte, aber eine untergeordnete Rolle in der Entstehung der Psoriasis spielen könnte (48).

4.2.4. Glutathion-S-Transferasen und polymorphe Lichtdermatose bzw. Lupus erythematoses

2008 untersuchten Millard et al. den Zusammenhang zwischen funktionellen Polymorphismen der Glutathion-S-Transferasen und dem Auftreten von polymorpher Lichtdermatose, subakut kutanem Lupus erythematoses (SCLE) und diskoidem Lupus erythematoses (DLE).

In einer Fall-Kontroll-Studie wurden 36 Patienten mit SCLE und 49 Personen mit DLE rekrutiert, von denen 22 (61%) beziehungsweise 27 Kandidaten (55%) angaben, ebenfalls unter einer polymorphen Lichtdermatose zu leiden. Zusätzlich wurden 102 gesunde Verwandte ersten Grades aus den Familien von 32 Lupus-Patienten in die Studie eingeschlossen, von denen 34 (22%) ebenfalls an einer polymorphen Lichtdermatose erkrankt waren.

Bei allen Patienten und ihren Verwandten wurde eine Genotypisierung für GSTM1, GSTM3, GSTT1 und GSTP1 vorgenommen. Ergänzend dazu wurde bei 905 nicht verwandten Kontrollpersonen eine Genotypisierung für GSTM1 durchgeführt, 479 Kontrollen wurden auf GSTM3 untersucht, 881 Personen auf GSTT1 und 392 Kontrollpersonen auf GSTP1.

Tab.21: Genotypische Verteilung der vier untersuchten GST-Loci (28)

	SCLE	DLE	Combined LE with PLE	Combined LE without PLE	Relatives with PLE	Relatives without PLE	Controls
GSTM1 null	15 (42%)	28 (57%)	22 (45%)	21 (58%)	17 (50%)	25 (37%)	538 (59%)
GSTM1 positive	21 (58%)	21 (43%)	27 (55%)	15 (42%)	17 (50%)	43 (63%)	367 (41%)
	36	49	49	36	34	68	905
GSTM3 AA	22 (61%)	41 (84%)	36 (73%)	27 (75%)	24 (71%)	52 (78%)	359 (75%)
GSTM3 AB	13 (36%)	7 (14%)	12 (24%)	8 (22%)	10 (29%)	14 (21%)	99 (21%)
GSTM3 BB	1 (3%)	1 (2%)	1 (2%)	1 (3%)	0 (0%)	1 (1%)	21 (4%)
	36	49	49	36	34	67	479
GSTT1 null	10 (30%)	4 (9%)	7 (15%)	7 (21%)	3 (10%)	14 (23%)	158 (18%)
GSTT1 A	23 (70%)	43 (91%)	39 (85%)	27 (79%)	26 (90%)	48 (77%)	723 (82%)
	33	47	46	34	29	62	881
GSTP1 Ile/Ile	14 (40%)	24 (49%)	28 (58%)	10 (28%)	21 (64%)	23 (34%)	181 (46%)
GSTP1 Ile/Val	19 (54%)	21 (43%)	17 (35%)	23 (64%)	9 (27%)	37 (54%)	159 (41%)
GSTP1 Val/Val	2 (6%)	4 (8%)	3 (6%)	3 (8%)	3 (9%)	8 (12%)	52 (13%)
	35	49	48	36	33	68	392

DLE, discoid lupus erythematosus; GST, glutathione-S-transferase; LE, lupus erythematosus; PLE, polymorphic light eruption; SCLE, subacute cutaneous lupus erythematosus.

In den Assoziationsanalysen zeigte sich, dass die Häufigkeit von *GSTP1 Val¹⁰⁵* bei den PLD-Patienten, bei denen sowohl Probanden mit Lupus als auch ihre Verwandten mit polymorpher Lichtdermatose betrachtet wurden, mit 40% signifikant niedriger war als bei den Kontrollpersonen, bei denen man den Polymorphismus in 54% der Fälle nachwies ($p=0,019$). Die Signifikanz dieses Ergebnisses ging jedoch bei der Korrektur durch mehrfache Testungen verloren und der korrigierte p-Wert betrug 0,152.

Ähnliche Ergebnisse fand man bei dem Vergleich der Lupus-Patienten mit zusätzlicher polymorpher Lichtdermatose, bei denen *GSTP1 Val¹⁰⁵* in 42% vorlag, mit den Lupus-Patienten ohne PLD, die das Allel in 72% aufwiesen. Auch bei den Verwandten mit polymorpher Lichtdermatose fand man *GSTP1 Val¹⁰⁵* signifikant seltener als bei den Angehörigen mit negativer Anamnese (36% vs. 66%).

Bei Betrachtung des GSTM1-Null-Allels wurde bei 59% der Kontrollpersonen eine Homozygotie deutlich. Es gab keinen signifikanten Unterschied in der Häufigkeit eines homozygoten *GSTM1*O*-Status bei Patienten und Verwandten mit und ohne polymorpher Lichtdermatose.

Diese Ergebnisse führten zu der Hypothese, dass die individuelle Fähigkeit, reaktive Sauerstoffspezies und ihre Metaboliten zu verstoffwechseln, die zum Teil durch funktionelle Polymorphismen von GSTP1 determiniert wird, eine Rolle in der Pathogenese der polymorphen Lichtdermatose spielen könnte. Die Forschungsergebnisse ergaben Hinweise auf einen protektiven Effekt von *GSTP1 Val¹⁰⁵* im Hinblick auf die Erkrankung an einer polymorphen Lichtdermatose. In früheren Studien war bereits der antiinflammatorische Effekt von *GSTP1 Val¹⁰⁵* nachgewiesen worden, welcher beispielsweise eine Risikoreduktion für Asthma mit sich bringt und begründet, weshalb dieses Allel seltener bei Patienten mit positivem Prick-Test vorkommt (28).

Somit ist es Millard et al. gelungen, ein vor der Erkrankung an polymorpher Lichtdermatose schützendes Allel zu finden, welches soweit die erste bekannte genetische Assoziation bei polymorpher Lichtdermatose darstellt. Die Autoren konnten dadurch die Rolle der reaktiven Sauerstoffspezies in der Pathogenese der PLD untermauern und ein eventuelles Therapieziel für diese häufige Krankheit entdecken (28).

Die in unserer vorliegenden Untersuchung der Glutathion-S-Transferasen gewonnenen Daten konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Kohorten der Fälle und Kontrollpersonen in der Ausprägung und Verteilung einiger Mitglieder der Enzymfamilie und ihrer Single-Nukleotid-Polymorphismen aufzeigen.

Dies gilt zum einen für das Isoenzym GSTM1. Das Gen für diese Untergruppe der Glutathion-S-Transferasen war in unserer Studie sowohl bei 51,7% der Patienten als auch bei 53,9% der Kontrollpersonen vorhanden. Somit konnte hier kein signifikantes Ergebnis erzielt werden.

Das gleiche trifft für GSTT1 zu. 82,8% der Patienten wiesen die genetische Anlage für das Isoenzym auf, ebenso 67,9% der gesunden Probanden, so

dass hier auch keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppierungen nachweisbar waren.

Bei dem Isoenzym GSTP1 wurde der Wildtyp Ile/Ile (AA) und die beiden Single-Nukleotid-Polymorphismen (SNP) Ile/Val (AG) und Val/Val (GG) getrennt für unsere Nachforschungen berücksichtigt. Der Wildtyp lag bei 41,4% der Patienten und 47,9% der gesunden Kandidaten vor. AG war bei beiden Teilnehmergruppen gleich häufig mit 41,4 beziehungsweise 41,7% anzutreffen. Auch bei dem SNP GG war die Verteilung ähnlich und konnte bei 17,2% der PLD-Patienten und 10,4% der nicht Erkrankten festgestellt werden. Folglich konnte keine signifikante Differenzierung der beiden Studienkohorten hinsichtlich der drei Allelvarianten eruiert werden.

Auch die geschlechtsspezifischen Berechnungen, bei denen die weiblichen und männlichen Kandidaten getrennt betrachtet wurden, konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen den Fällen und Kontrollen darstellen. Wie auch schon bei dem geschlechtsunabhängigen Vergleich der Patienten- und Kontrollpersonen ergaben die geschlechtsstratifizierten Berechnungen ein Überwiegen des Wildtyps AA und des Polymorphismus AG sowie ein selteneres Vorkommen des SNPs GG. Zwar zeigten sich bei den Männern insgesamt größere Verschiedenheiten in der Verteilung der Allelvarianten bei der Gegenüberstellung der beiden Gruppen, diese waren jedoch nicht statistisch signifikant.

Ebenso führte das Einbeziehen des Alters in die Kalkulationen zu keinen signifikanten Ergebnissen. Zusätzlich konnte gezeigt werden, dass die Verteilung der Allelvarianten AA, AG und GG von GSTP1 nicht vom Alter beziehungsweise Alter und Geschlecht abhängig ist.

Somit konnten insgesamt keinerlei signifikante Unterschiede zwischen der Patienten- und Kontrollgruppe in der Verteilung der Isoenzyme GSTM1 und GSTT1 ermittelt werden. Ebenso konnten bei der Gegenüberstellung der beiden Studienkohorten keine signifikanten Verschiedenheiten bei der Betrachtung des Wildtyps AA und der beiden Single-Nukleotid-Polymorphismen AG sowie GG des Isoenzym GSTP1 aufgezeigt werden.

Diese Daten zeigen, dass den Glutathion-S-Transferasen wahrscheinlich keine wichtige Rolle in der Pathogenese der polymorphen Lichtdermatose zukommt.

Zum einen konnte kein Zusammenhang mit dem Vorhandensein oder mit der Defizienz der Isoenzyme GSTM1, GSTT1 und GSTP1 und der Entwicklung beziehungsweise Prädisposition für die polymorphe Lichtdermatose hergestellt werden.

Zum anderen konnte ebenfalls kein Schutz durch eines oder mehrerer Isoenzyme der Glutathion-S-Transferasen vor der Erkrankung an einer PLD nachgewiesen werden.

Auch den untersuchten Single-Nukleotid-Polymorphismen AG und GG der Glutathion-S-Transferase P1 konnte weder eine protektive noch prädisponierende Funktion in der Entstehung der polymorphen Lichtdermatose zugeschrieben werden.

Millard et al. wiesen einen schützenden Effekt des Single-Nukleotid-Polymorphismus *GSTP1 Val¹⁰⁵* vor polymorpher Lichtdermatose nach und bestätigten dadurch die Rolle von reaktiven Sauerstoffspezies in der Entstehung der polymorphen Lichtdermatose (28). Da in unserer Studie jedoch die schützende Funktion des Polymorphismus nicht erkennbar war, soll im Folgenden ein kurzer Vergleich zwischen den beiden Studien vorgenommen werden, um mögliche Ursachen der Diskrepanzen zu beleuchten.

Übereinstimmend zeigte sich in beiden wissenschaftlichen Untersuchungen, dass es keinen signifikanten Unterschied zwischen PLD-Patienten und gesunden Kontrollen im Hinblick auf den GSTM1-Status gibt.

Vergleicht man die beiden Studien miteinander, so fällt auf, dass Millard et al. größtenteils PLD-Patienten betrachtet haben, die zusätzlich unter einer Form von Lupus erythematodes litten. Somit stellt sich die Frage, ob das Ergebnis möglicherweise durch das Vorliegen dieser Erkrankung beeinflusst wurde, da bei Lupus-Patienten ebenfalls eine erhöhte Photosensitivität anzutreffen ist und reaktive Sauerstoffspezies ebenfalls eine Rolle in der Pathogenese spielen. Aus diesem Grund könnten durch die Sonne hervorgerufene

Hautveränderungen durch die Grundkrankheit des Lupus erythematoses hervorgerufen worden sein und nicht von der polymorphen Lichtdermatose herrühren.

Jedoch ließ sich bei Millard et al. auch bei dem Vergleich der nicht an SLE oder DLE erkrankten Verwandten mit und ohne polymorpher Lichtdermatose ein signifikanter Unterschied in der Verteilung von *GSTP1 Val¹⁰⁵* darstellen. Somit kann das Vorliegen eines Lupus erythematoses nur einen Teil des Ergebnisses beeinflusst haben.

Insgesamt verfügten Millard et al. über ein größeres Kollektiv an Patienten und Kontrollpersonen. Wenn man jedoch einen Einfluss der Begleiterkrankung LE auf das Ergebnis sicher ausschließen möchte und nur die nicht von SLE oder DLE betroffenen Personen betrachtet, so ist die Größe des Patientenkollektivs beider Studien durchaus vergleichbar. So konnten bei Millard et al. 34 Patienten genotypisiert werden, bei unserer Studie waren es 28, da man einen Probanden mit DLE dann ebenfalls nicht berücksichtigen würde. Die Vergleichsgruppe bestand 2008 aus 68 Probanden, während unsere Kontrollgruppe mit 144 Kandidaten mehr als doppelt so groß war. Folglich könnten die Unterschiede in der Größe der Studienpopulation eine Ursache für die unterschiedlichen Ergebnisse der beiden Studien darstellen.

Ein weiterer Einflussfaktor könnte auch das Geschlecht der Patienten sein. In unserem Kollektiv überwogen die weiblichen Teilnehmerinnen sowohl bei den Fällen als auch bei den Kontrollen und spiegelten somit die Prävalenz der polymorphen Lichtdermatose wider. In der Studie von Millard et al. bleibt die Geschlechtsverteilung unklar und könnte somit bei einem etwaigen anderen Verteilungsmuster eine Erklärung für die Differenzen in den Ergebnissen bieten.

Die Labormethoden zur Erlangung der genotypischen Daten waren vergleichbar. Die Tatsache, dass bei unseren Untersuchungen zwei verschiedene Methoden, nämlich Vollblut und Buccal Swabs, zur Gewinnung der DNA verwendet wurden, kann zunächst als ein möglicher Einflussfaktor auf die Ergebnisse erscheinen. Auch wenn, wie bereits oben aufgeführt, die DNA-Menge bei der Extraktion aus Vollblut wesentlich höher ist als bei Anwendung von Buccal Swabs, hatte dies auf unsere Analysen keinen Effekt,

da bei der PCR nur sehr geringe DNA-Mengen benötigt werden. Zudem haben die Überprüfungen mittels Absorptionsspektroskopie unabhängig von der Materialgewinnung eine sehr hohe Qualität der verwendeten DNA bestätigt.

Somit sind eine Beeinflussung der Ergebnisse durch die angewandten Labormethoden mit großer Sicherheit ausgeschlossen, zumal in der Patientengruppe beide Methoden zum Einsatz kamen, und die Diskrepanzen zwischen den beiden Studien hierdurch nicht erklärbar.

4.3. Ausblick

Die Pathogenese der polymorphen Lichtdermatose ist noch weitestgehend ungeklärt. Mit den Untersuchungen der Glutathion-S-Transferasen und ihrer Polymorphismen bei dieser Hauterkrankung ist ein erster Schritt in der Aufklärung der genetischen und metabolischen Entstehungsmechanismen unternommen worden. Jedoch sind die Ergebnisse – wie die oben ausgeführten Erläuterungen zeigen – noch widersprüchlich und die Rolle der Glutathion-S-Transferasen in der Genese der PLD nicht vollständig geklärt.

Es wird noch viel Raum für neue Forschungen sowohl auf genetischer als auch auf molekularer Basis bleiben, um den Krankheitsmechanismus dieser häufigen Hauterkrankung aufzuklären und dadurch den bei den betroffenen Patienten oftmals sehr großen Leidensdruck durch die Entwicklung neuer Therapieansätze zu vermindern.

Auch wenn etwaige Faktoren wie die Geschlechtsverteilung, das Alter unserer Patienten und Kontrollen sowie die Familienanamnese der Kontrollpersonen zu einer Beeinflussung des Ergebnisses unserer Studie geführt haben könnten, dürften auch in zukünftigen Studien ähnliche Probleme wieder auftreten. So ist es nur natürlich, dass bei einer Krankheit, die überwiegend das weibliche Geschlecht betrifft, sich das Patientenkontingent hauptsächlich aus Frauen zusammensetzt. Ebenso wird man nie den familiären Hintergrund, der für eine mögliche Krankheitsprädisposition verantwortlich sein kann, mit 100%iger Genauigkeit eruieren können, da geringe Ausprägungen der PLD

mit großer Wahrscheinlichkeit oftmals den Angehörigen nicht bekannt oder erinnerlich sind.

Für eine erneute Überprüfung der Daten wäre sicherlich eine Einschränkung des Alters beziehungsweise eine Übereinstimmung der Altersverteilung bei den Fällen und Kontrollen hilfreich. Jedoch haben die oben angeführten Argumente gezeigt, dass unsere Altersverteilung die Studienergebnisse nur in geringem Maße beeinflusst haben dürfte.

Um die Exaktheit der Ergebnisse noch zu steigern, könnte man bei allen Patienten in noch folgenden wissenschaftlichen Untersuchungen eine Photoprovokation durchführen, um eine Auslösbarkeit der PLD-typischen Hautveränderungen durch UV-Strahlung belegen zu können. Dies setzt jedoch eine hohe Compliance der Probanden voraus und könnte die Rekrutierung von Patienten zusätzlich erschweren.

Insgesamt dürfte – wie in unserer Studie erfolgt – der wichtigste und am besten zu realisierende Faktor die genaue Anamnese und Begutachtung der Hauteffloreszenzen sein, um andere Hauterkrankungen mit erhöhter Photosensitivität als mögliche Ursache der Hauterscheinungen auszuschließen und damit eine größtmögliche Validität der Daten gewährleisten zu können.

5. Zusammenfassung

Die polymorphe Lichtdermatose (PLD) ist die am weitesten verbreitete Lichtdermatose und betrifft mehr als 90% aller Patienten mit lichtinduzierten Hautveränderungen. Sie ist durch ein vielfältiges Erscheinungsbild gekennzeichnet, das von Papeln über Plaques bis hin zu Vesikeln die unterschiedlichsten Hauteffloreszenzen aufweisen kann. Bei den Patienten treten in der Regel an sonnenexponierten Hautarealen Hautveränderungen auf, die von Sensationen wie Juckreiz und teilweise auch Allgemeinsymptomen begleitet werden können.

Da Hinweise auf eine Rolle von reaktiven Sauerstoffspezies in der Pathogenese der polymorphen Lichtdermatose existieren und den Glutathion-S-Transferasen (GST) eine wichtige Funktion beim Schutz vor oxidativem Stress zukommt, war das Ziel dieser Studie herauszufinden, ob es bei Patienten mit polymorpher Lichtdermatose Unterschiede im GST-Status im Vergleich zu der gesunden Bevölkerung gibt.

Zu diesem Zweck führten wir eine Fall-Kontroll-Studie mit 29 an polymorpher Lichtdermatose erkrankten Patienten und 144 gesunden Kontrollpersonen durch.

Es wurde ein Patientenkollektiv rekrutiert, das bis auf geringe Abweichungen die typischen in der Literatur geschilderten phänotypischen Charakteristika der polymorphen Lichtdermatose aufwies.

Sowohl aus Vollblut als auch aus Speichelproben wurde DNA extrahiert. Diese wurde mit Hilfe der Polymerasekettenreaktion amplifiziert und anschließend wurden die Banden für die zu untersuchenden Isoenzyme durch Agarosegelelektrophorese analysiert.

Wir untersuchten bei Patienten und Kontrollen die Verteilung der zwei Glutathion-S-Transferasen-Isoenzyme μ 1 (GSTM1) und ϑ 1 (GSTT1) und die drei Allelvarianten von GSTP1, nämlich den Wildtyp Ile/Ile (AA) und die beiden Single-Nukleotid-Polymorphismen (SNP) Ile/Val (AG) und Val/Val (GG).

Bei der Verteilung von GSTM1 (51,7% vs. 53,9%) und GSTT1 (82,8% vs. 67,9%) konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen den von der polymorphen Lichtdermatose betroffenen Patienten und den gesunden Probanden festgestellt werden.

Bei GSTP1 waren die Ergebnisse ähnlich. Auch die getrennte Berücksichtigung des Wildtyps AA (41,4% vs. 47,9%) und der beiden Polymorphismen AG (41,4% vs. 41,7%) und GG (17,2% vs. 10,4%) konnte keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Vergleichsgruppen aufzeigen.

Keinen Einfluss auf Verteilung von AA, AG und GG hatten Alter und Geschlecht.

Damit gibt es keinen Anhalt für eine protektive oder prädisponierende Rolle dieser Isoenzymfamilie im Entstehungsmechanismus der polymorphen Lichtdermatose. Die von Millard et al. 2008 festgestellte schützende Funktion von *GSTP1 Val¹⁰⁵* konnte durch unsere Studie nicht bestätigt werden.

Es wäre von großer Bedeutung, die noch weitgehend unbekanntem Entstehungsmechanismen der PLD weiter zu erforschen und beispielsweise durch genaue Identifikation eines die verzögerte Immunreaktion auslösenden Antigens neue Therapiemöglichkeiten zu finden und den oftmals hohen Leidensdruck der betroffenen Patienten zu lindern.

6. Literaturverzeichnis

1. **Bansal, I., Kerr, H., Janiga, J.J., Qureshi, H.S., Chaffins, M., Lim, H.W., Ormsby, A.** Pinpoint papular variant of polymorphous light eruption: clinical and pathological correlation. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 20 (2006) 406-410
2. **Barahmani, N., Carpentieri, S., Li, X.-N.; Wang, T., Cao, Y., Howe, L., Kilburn, L., Chintagumpala, M., Lau, C., Okcu, M.F.** Glutathione S-transferase M1 and T1 polymorphisms may predict adverse effects after therapy in children with medulloblastoma. *Neuro. Oncol.* 11 (2009) 292-300
3. **Board, P., Coggan, M.; Johnston, P., Ross, V., Suzuki, T., Webb, G.** Genetic heterogeneity of the human glutathione transferases: a complex of gene families. *Pharmac. Ther.* 48 (1990) 357-369
4. **Boyer, T.D.** The glutathione S-transferases: an update. *Hepatology.* 9 (1989) 486-496
5. **Braun-Falco, O., Plewig, G., Wolff, H.H.** Polymorphe Lichtdermatose. In: "Dermatologie und Venerologie", Springer-Verlag, Heidelberg, 2002, 4. Auflage, 504-505
6. **Bruhn, C.** Untersuchungen zum genetischen Polymorphismus der humanen Biotransformationsenzyme Glutathion-S-Transferase T1-1 und Arylamino-N-Acetyltransferase 1. Dissertation, 2000, 1-197
7. **Buselmaier, W.** Genetik - Klonierung und Nachweis von Genen und Mutationen - Polymerasekettenreaktion. In: "Biologie für Mediziner", Springer-Verlag, Heidelberg, 2003, 9. Auflage, 318-320
8. **Chen, Y.-L., Tseng, H.-S., Kuo, W.H., Yang, S.-F., Chen, D.-R., Tsai, H.-T.** Glutathione S-transferase P1 (GSTP1) gene polymorphism increases age-related susceptibility to hepatocellular carcinoma. *BMC Med. Genet.* 11 (2010) Art. 46
9. **Del Boccio, G., Di Ilio, C., Alin mit Kreis auf A, P., Jörnvall, H., Mannervik, B.** Identifikation of a novel glutathione transferase in human skin homologous with class alpha glutathione transferase 2-2 in the rat. *Biochem. J.* 244 (1987) 21-25
10. **Duale, N., Bjellaas, T., Alexander, J., Becher, G., Haugen, M., Paulsen, J.E., Frandsen, H., Olesen, P.T., Brunborg, G.** Biomarkers of human exposure to acrylamid and relations to polymorphisms in metabolizing genes. *Toxicol. Sci.* 108 (2009) 90-99

11. **Eberlein-König, B., Fesq, H., Abeck, D., Pryzbilla, B., Placzek, M., Ring, J.** Systemic vitamin C and vitamin E do not prevent photoprovocation test reactions in polymorphous light eruption. *Photodermatol. Photoimmunol. Photomed.* 16 (2000) 50-52
12. **Hadshiew, I., Jung, E.G.** Pigmentstörungen der Haut - Grundlagen. In: "Duale Reihe Dermatologie", I. Moll (Hrsg.), Georg Thieme Verlag KG, Stuttgart, 2005, 6. Auflage, 534
13. **Hayes, J.D., Strange, R.C.** Glutathione S-transferase polymorphisms and their biological consequences. *Pharmacology.* 61 (2000) 154-166
14. **Hözl, E.** Polymorphe Lichtdermatose. In: "Photodermatosen und Lichtreaktionen der Haut", Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart, 2003, 153-182
15. **Hönigsmann, H.** Polymorphous light eruption. *Photodermatol. Photoimmunol. Photomed.* 24 (2008) 155-161
16. **Hönigsmann, H., Hojyo-Tomoka, M.T.** Polymorphous light eruption, hydroa vacciniforme, and actinic prurigo. In: "Photodermatology", H.W. Liaw, H. Hönigsmann, J.L.M. Hawk (Hrsg.), Informa Healthcare USA Inc, New York, 2007, 149-156.
17. **Janssens, A.S., Pavel, S., Out-Luiting, J.J., Willemze, R., de Gruijl, F.R.** Normalized ultraviolet (UV) induction of Langerhans cell depletion and neutrophil infiltrates after artificial UVB hardening of patients with polymorphic light eruption. *Br. J. Dermatol.* 152 (2005) 1268-1274
18. **Kantesky, P.A., Holmes, R., Walker, A., Najarian, D., Swoyer, J., Guerry, D.P., Halpern, A., Rebbeck, T.R.** Interaction of glutathione S-transferase M1 and T1 genotypes and malignant melanoma. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 10 (2001) 509-513
19. **Kilfoy, B.A., Zheng, T., Lan, Q., Han, X., Qin, Q., Rothman, N., Holford, T., Zhang, Y.** Genetic polymorphisms in glutathione S-transferases (GSTs) and cytochrome P450s (CYPs), tobacco smoking, and risk of non-Hodgkin lymphoma. *Am. J. Hematol.* 84 (2009) 279-282
20. **Lear, J.T., Heagerty, A.H., Smith, A., Bowers, B., Payne, C.R., Smith, C.A., Jones, P.W., Gilford, J., Yengi, L., Aldersea, F., Fryer, A.A.** Multiple cutaneous basal cell carcinomas: glutathione S-transferase (GSTM1, GSTT1) and cytochrome P450 (CYP2D6, CYP1A1) polymorphisms influence tumor numbers and accrual. *Carcinogenesis.* 17 (1996) 1891-1896
21. **Lear, J.T., Smith, A.G., Bowers, B., Heagerty, A.H., Jones, P.W., Gilford, J., Aldersea, J., Strange, R.C., Fryer, A.A.** Truncal tumor site is

associated with high risk of multiple basal cell carcinoma and is influenced by glutathione S-transferase GSTT1, and cytochrome P450, CYP1A1 genotypes, and their interaction. *J. Invest. Dermatol.* 108 (1997) 519-522

22. **Lear, J.T., Smith, A.G., Strange, R.C., Fryer, A.A.** Detoxifying enzyme genotypes and susceptibility to cutaneous malignancy. *Br. J. Dermatol.* 142 (2000) 8-15

23. **Lecha, M.** Idiopathic photodermatoses: clinical, diagnostic and therapeutic aspects. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 15 (2001) 499-505

24. **Mannervik, B., Awasthi, Y.C., Board, P.G., Hayes, J.D., Di Ilio, C., Ketterer, B., Listowsky, I., Morgenstern, R., Muramatsu, M., Pearson, W.R., Pickett, C.B., Sato, K., Widersten, M., Wolf, C.R.** Nomenclature for human glutathione transferases. *Biochem. J.* 282 (1992) 305-306

25. **McCarty, K., Santella, R.M., Steck, S.E., Cleveland, R.J., Ahn, J., Ambrosone, C.B., North, K., Sagiv, S.K., Eng, S.M., Teitelbaum, S.L., Neugut, A.I., Gammon, M.D.** PAH-DNA adducts, cigarette smoking, GST polymorphisms, and breast cancer risk. *Environ. Health Perspect.* 117 (2009) 552-558

26. **McGregor, J.M., Grabczynska, S., Vaughan, R., Hawk, J.L.M., Lewis, C.M.** Genetic modeling of abnormal photosensitivity in families with polymorphic light eruption and actinic prurigo. *J. Invest. Dermatol.* 115 (2000) 471-476

27. **Millard, T.P., Bataille, V., Snieder, H.; Spector, T.D., McGregor, J.M.** The heritability of polymorphic light eruption. *J. Invest. Dermatol.* 115 (2000) 467-470

28. **Millard, T.P., Fryer, A.A., McGregor, J.M.** A protective effect of glutathione-S-transferase GSTP1*Val105 against polymorphic light eruption. *J. Invest. Dermatol.* 128 (2008) 1901-1905

29. **Millard, T.P., Kondeatis, E., Cox, A., Wilson, A.G., Grabczynska, S.A., Carey, B.S., Lewis, C.M., Khamashta, M.A., Duff, G.W., Hughes, G.R.V., Hawk, J.L.M., Vaughan, R.W., McGregor, J.M.** A candidate gene analysis of three related photosensitivity disorders: cutaneous lupus erythematosus, polymorphic light eruption and actinic prurigo. *Br. J. Dermatol.* 145 (2001) 229-236

30. **Millard, T.P., Lewis, C.M., Khamashta, M.A., Hughes, G.R., Hawk, J.L.M., McGregor, J.M.** Familial clustering of polymorphic light eruption in relatives of patients with lupus erythematosus: evidence of a shared pathogenesis. *Br. J. Dermatol.* 144 (2001) 334-338

31. **Morison, W.L.** Photosensitivity. *N. Engl. J. Med.* 350 (2004) 1111-1117
32. **Naleway, A.L.** Polymorphous light eruption. *Int. J. Dermatol.* 41 (2002) 377-383
33. **Nock, N.L., Bock, C., Neslund-Dudas, C., Beebe-Dimmer, J., Rundle, A.; Tang, D., Jankowski, M., Rybicki, B.A.** Polymorphisms in glutathione S-transferase genes increase risk of prostate cancer biochemical recurrence differentially by ethnicity and disease severity. *Cancer Causes Control.* 20 (2009) 1915-1926
34. **Oakley, A. J., Gramatikoff K.** (2007) File:GST-wiki.jpg, <http://en.wikipedia.org/wiki/File:GST-wiki.jpg>, Stand: 16.01.2010
35. **Rassow, J.** Reaktion auf Fremdstoffe: Entgiftung - Phase-II-Reaktionen. In: "Biochemie", Rassow, J., Hauser, K., Netzer, R., Deutzmann, R. (Hrsg.), Georg Thieme Verlag KG, Stuttgart, 2008, 2. Auflage, 760-761
36. **Richards, H.L., Ling, T.C., Evangelou, G., Brooke, R.C.C., Fortune, D.G., Rhodes, L.E.** Evidence of high levels of anxiety and depression in polymorphic light eruption and their association with clinical and demographic variables. *Br. J. Dermatol.* 159 (2008) 439-444
37. **Shang, W., Liu, W.-H., Zhao, X.-H., Sun, Q.-J., Bi, J.-Z., Chi, Z.-F.** Expressions of glutathione S-transferase alpha, mu, and pi in brains of medically intractable epileptic patients. *BMC Neurosci.* 9 (2008) Art. 67
38. **Sharma, L., Basnet, A.** A clinicoepidemiological study of polymorphic light eruption. *Indian J. Dermatol. Venereol. Leprol.* 74 (2008) 15-17
39. **Sivňonová, M., Waczulíková, I., Dobrota, D., Matáková, T., Hatok, J., Ráčay, P., Kliment, J.** Polymorphisms of glutathione-S-transferase M1, T1, P1 and the risk of prostate cancer: a case-control study. *J. Exp. Clin. Cancer Res.* 28 (2009) Art. 32
40. **Skaanes, I.** Die Rolle von Glutathion-S-Transferasen bei der Regulation der Strahlen-induzierten Apoptose. Diplomarbeit. (2001) 1-61
41. **Steinberg, M.L., Hubbard, K., Utti, C., Clas, B., Hwang, B.-J., Hill, H.Z., Orlow, I.** Patterns of persistent DNA damage associated with sun exposure and the glutathione S-transferase M1 in melanoma patients. *Photochem. Photobiol.* 85 (2009) 379-386
42. **Strange, R.C., Lear, J.T., Fryer, A.A.** Polymorphism in glutathione S-transferase loci as a risk factor for common cancers. *Arch. Toxicol. Suppl.* 20 (1998) 419-428

43. **Stratigos, A.J., Antoniou, C., Katsambas, A.D.** Polymorphous light eruption. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 16 (2002) 193-206
44. **Tzaneva, S., Volc-Platzer, B., Kittler, H., Hönigsmann, H., Tanew, A.** Anitnuclear antibodies in patients with polymorphic light eruption: a long-term follow-up study. *Br. J. Dermatol.* 158 (2008) 1050-1054
45. **Van Praag, M.C.G., Boom, B.W., Vermeer, B.J.** Diagnosis and treatment of polymorphous light eruption. *Int. J. Dermatol.* 33 (1994) 233-239
46. **Wainwright, N.J.** Polymorphic light eruption. In: "Photodermatology", J. Ferguson und J.S Dover (Hrsg.), Manson Publishing Ltd., London, 2006, 29-34
47. **Wang, I.J., Guo, Y.L., Chen, P.C., Wu, Y.N.** GSTM1, GSTP1, prenatal smoke exposure, and atopic dermatitis. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 105 (2010) 124-129
48. **Yan, K.-L., Zhang, X.-J., Wang, Z.-M., Yang, S., Zhang, G.-L., Wang, J., Xiao, F.-L., Gao, M., Cui, Y., Chen, J.-J., Fan, X., Sun, L.-D., Xia, Q., Zhang, K.-Y., Niu, Z.-M., Xu, S.-J., Tzschach, A., Ropers, H., Huang, W., Liu, J.-J.** A novel MGST2 non-synonymous mutation in a chinese pedigree with psoriasis vulgaris. *J. Invest. Dermatol.* 126 (2006) 1003-1005
49. **Yang, X., Pfeiffer, R.M., Goldstein, A.M.** Influence of glutathione-S-transferase (GSTM1, GSTP1, GSTT1) and cytochrome p450 (CYP1A1, CYP2D6) polymorphisms on numbers of basal cell carcinomas (BCCs) in families with the naevoid basal cell carcinoma syndrome. *J. Med. Genet.* 43 (2006) Art. e16
50. **Zafareo, M.E., Sturgis, E.M., Aleem, S., Chaung, K., Wei, Q., Li, G.** Glutathione S-transferase polymorphisms and risk of second primary malignancy after index squamous cell carcinoma of the head and neck. *Cancer Prev. Res. (Phila. Pa.).* 2 (2009) 432-439

7. Anhang

7.1. Phänotypische Daten der Patienten

ID-Nr.	Untersuchung A	Geschlecht B	Größe (cm) C	Gewicht (kg) D	Nikotin E
PLD 001	26.02.2007	2	171	65	0
PLD 002	27.02.2007	2	175	64	0
PLD 003	27.02.2007	1	170	70	2
PLD 004	28.02.2007	2	166	68	0
PLD 005	05.03.2007	2	165	55	0
PLD 006	06.03.2007	1	172	80	0
PLD 007	06.03.2007	2	168	75	0
PLD 008	14.03.2007	2	160	70	0
PLD 009	16.03.2007	2	165	60	0
PLD 010	16.03.2007	2	163	60	0
PLD 011	19.03.2007	2	178	75	1
PLD 012	20.03.2007	1	181	107	0
PLD 013	21.03.2007	2	168	60	1
PLD 014	21.03.2007	2	171	110	0
PLD 015	21.03.2007	1	175	91	0
PLD 016	21.03.2007	2	167	67	1
PLD 017	21.03.2007	2	175	75	1
PLD 018	24.03.2007	1	184	91	1
PLD 019	03.04.2007	2	168	56	1
PLD 020	12.04.2007	2	165	105	1
PLD 021	12.04.2007	2	173	98	1
PLD 022	12.04.2007	2	170	70	0
PLD 023	12.04.2007	1	178	84	0
PLD 024	11.05.2007	2	169	57	1
PLD 025	22.05.2007	1	179	101	2
PLD 026	24.10.2008	2	177	71	0
PLD 027	24.10.2008	2	165	50	1
PLD 028	24.10.2008	2	176	68	0
PLD 029	13.11.2008	2	163	86	2

ID-Nr.	Erstmanif.alter F	Morphe G	Begleitsympt. H	Auftreten I	Jahreszeit J	Auftreten im Süden K
PLD 001	30	1	0	0	5	1
PLD 002	32	2	1	3	0	1
PLD 003	29	11	1	1	1	0
PLD 004	13	8	1	2	0	1
PLD 005	16	16	8	1	7	1
PLD 006	80	8	1	1	2	0
PLD 007	50	8	0	1	6	1
PLD 008	62	10	9	2	2	1
PLD 009	59	1	1	2	2	1
PLD 010	37	10	1	1	1	1
PLD 011	50	2	1	1	1	1
PLD 012	25	8	1	2	2	1
PLD 013	15	15	6	1	5	1
PLD 014	56	2	0	2	2	1
PLD 015	52	8	5	1	7	1
PLD 016	28	8	1	1	2	1
PLD 017	22	8	1	1	0	1
PLD 018	47	9	0	1	5	1
PLD 019	30	8	7	1	5	1
PLD 020	29	8	1	1	1	0
PLD 021	15	14	7	1	5	1
PLD 022	15	13	6	1	5	1
PLD 023	40	9	1	1	8	1
PLD 024	25	12	1	2	5	0
PLD 025	45	1	1	1	2	1
PLD 026	18	8	1	1	2	1
PLD 027	13	4	5	1	2	0
PLD 028	16	2	1	2	2	1
PLD 029	17	1	7	1	2	1

ID-Nr.	HV bei erster Sonnenexpo. L	Dauer d. Sonnenexpo. M	Latenzzeit N	Persistenz O
PLD 001	0	1	3	2
PLD 002	0	2	3	2
PLD 003	1	1	3	2
PLD 004	0	2	3	2
PLD 005	0	1	6	2
PLD 006	0	1	3	2
PLD 007	1	1	3	2
PLD 008	0	1	5	2
PLD 009	0	2	3	2
PLD 010	1	1	1	2
PLD 011	1	1	2	2
PLD 012	0	2	3	2
PLD 013	1	1	2	2
PLD 014	0	1	3	2
PLD 015	1	1	3	2
PLD 016	0	1	3	2
PLD 017	0	2	3	2
PLD 018	1	1	3	2
PLD 019	1	1	1	2
PLD 020	1	1	2	2
PLD 021	1	1	1	2
PLD 022	1	1	3	2
PLD 023	1	1	2	2
PLD 024	1	1	3	2
PLD 025	0	2	3	2
PLD 026	1	1	1	2
PLD 027	1	1	2	2
PLD 028	0	2	3	2
PLD 029	1	1	1	2

ID-Nr.	Wirk. v. zunehmender Sonnenexpo. P	Residuen Q	Progression R	Lokalisation d. HV S
PLD 001	2	0	3	7
PLD 002	3	0	4	10
PLD 003	2	0	1	2
PLD 004	2	0	2	11
PLD 005	2	1	2	16
PLD 006	2	0	1	18
PLD 007	1	0	3	11
PLD 008	2	0	3	13
PLD 009	4	0	3	20
PLD 010	2	0	1	11
PLD 011	2	0	3	11
PLD 012	2	0	2	9
PLD 013	2	0	3	15
PLD 014	2	0	4	19
PLD 015	3	0	3	14
PLD 016	3	0	1	14
PLD 017	3	0	1	12
PLD 018	4	0	3	11
PLD 019	2	0	3	19
PLD 020	3	0	3	7
PLD 021	2	0	1	18
PLD 022	2	0	3	8
PLD 023	2	0	3	17
PLD 024	4	0	2	6
PLD 025	2	0	3	14
PLD 026	3	0	1	21
PLD 027	1	0	3	1
PLD 028	2	0	2	7
PLD 029	2	0	3	11

ID-Nr.	Bedeckte Hautareale T	Winkelmann. Dreieck U	Hinter Fensterglas V	Wirk. v. Wärme W
PLD 001	0	0	0	0
PLD 002	0	0	0	2
PLD 003	1	0	1	0
PLD 004	1	0	0	2
PLD 005	0	0	0	2
PLD 006	1	0	1	2
PLD 007	1	0	0	0
PLD 008	1	0	0	2
PLD 009	0	0	0	2
PLD 010	1	0	0	0
PLD 011	0	0	0	0
PLD 012	0	0	0	2
PLD 013	0	0	0	2
PLD 014	0	0	0	0
PLD 015	1	0	0	0
PLD 016	0	0	0	2
PLD 017	0	0	0	2
PLD 018	0	0	0	0
PLD 019	1	0	1	0
PLD 020	0	0	0	0
PLD 021	0	0	1	0
PLD 022	0	0	0	0
PLD 023	0	0	0	2
PLD 024	0	0	0	2
PLD 025	0	0	0	0
PLD 026	0	0	0	2
PLD 027	0	0	0	2
PLD 028	0	0	0	2
PLD 029	0	0	1	2

ID-Nr.	Abheilung durch X	Externa Y	Pflanzenkontakt Z	Medikamente AA	Sonnenschutz AB	Hauttyp AC
PLD 001	0	1	0	0	1	2
PLD 002	0	1	0	0	1	2
PLD 003	0	1	0	0	1	3
PLD 004	0	1	0	1	1	1
PLD 005	1	1	0	0	1	3
PLD 006	1	0	0	0	0	2
PLD 007	0	1	0	0	0	2
PLD 008	0	3	0	0	1	2
PLD 009	3	1	0	0	0	3
PLD 010	2	1	0	0	1	2
PLD 011	1	3	0	0	1	3
PLD 012	1	0	0	0	1	2
PLD 013	1	0	0	1	1	2
PLD 014	0	0	0	2	1	3
PLD 015	0	0	0	0	1	2
PLD 016	0	0	0	0	1	3
PLD 017	0	1	0	1	1	2
PLD 018	2	2	0	0	1	2
PLD 019	2	3	0	0	1	1
PLD 020	3	1	0	0	1	2
PLD 021	3	0	0	0	1	1
PLD 022	0	0	0	0	1	2
PLD 023	1	1	2	0	1	3
PLD 024	0	1	0	1	1	2
PLD 025	0	1	0	0	1	3
PLD 026	0	0	0	0	1	2
PLD 027	2	0	0	0	1	4
PLD 028	2	3	0	0	0	2
PLD 029	0	1	0	0	0	3

ID-Nr.	Begleiterkr. AD	Licht-/Allergietestung AE	Familie AF	DD Porphyrin cut. tarda AG
PLD 001	6	4	0	0
PLD 002	2	0	1	0
PLD 003	0	0	3	0
PLD 004	1	0	4	0
PLD 005	7	4	0	0
PLD 006	0	0	0	0
PLD 007	0	2	0	0
PLD 008	2	4	0	2
PLD 009	2	0	4	0
PLD 010	0	5	2	0
PLD 011	0	1	1	0
PLD 012	0	0	1	1
PLD 013	2	0	1	1
PLD 014	8	0	0	0
PLD 015	0	3	2	0
PLD 016	2	0	0	0
PLD 017	0	0	3	0
PLD 018	5	0	1	0
PLD 019	2	0	0	0
PLD 020	2	0	6	0
PLD 021	2	4	5	0
PLD 022	0	0	2	0
PLD 023	5	0	0	1
PLD 024	2	1	0	0
PLD 025	0	4	0	0
PLD 026	9	0	2	0
PLD 027	0	0	4	0
PLD 028	2	0	4	0
PLD 029	10	0	2	0

Legende:

B: 1 = männlich
2 = weiblich

E: 0 = Nichtraucher
1 = Raucher
2 = Exraucher

K, L, Q, T, U, V, Z, AB:
0 = nein
1 = ja
2 = fraglich

G: 1 = Erythem
2 = Papeln
3 = Vesikel
4 = Blasen
5 = Plaques
6 = Krusten
7 = Schuppung
8 = 1+2
9 = 1+3
10 = 1+4
11 = 2+4
12 = 6+7
13 = 1+2+4
14 = 1+2+6
15 = 1+2+3+4
16 = 1+2+3+6

H: 0 = keine
1 = Pruritus
2 = Brennen
3 = Stechen
4 = Allg.symptome
5 = 1+2
6 = 1+4
7 = 1+2+3
8 = 1+2+4
9 = 1+3+4

I: 0 = nicht mehr (Prophylaxe)
1 = jährlich
2 = sporadisch
3 = k.A.

J: 0 = jahreszeitl. unabh.
1 = Frühling
2 = Sommer
3 = Herbst
4 = Winter
5 = 1+2
6 = 1+2+3
7 = 1+2+3+4
8 = 1+2+4

M: 1 = Stunden
2 = Tag(e)
3 = Wochen

N: 1 = Minuten
2 = Stunden
3 = Tage
4 = Wochen
5 = 1+2
6 = 2+3

O: 1 = Minuten
2 = Tage

P: 1 = Verbesserung
2 = Verschlechterung
3 = Gleichbleiben
4 = k.A.

R: 1 = zunehmend
2 = abnehmend
3 = gleichbleibend
4 = k.A.

- S: 1 = Dekolleté
 2 = Streckseiten der Arme
 3 = Handrücken
 4 = Beine
 5 = Rumpf
 6 = Gesicht
 7 = 1+2
 8 = 1+5
 9 = 1+6
 10 = 2+4
 11 = 1+2+4
 12 = 1+2+5
 13 = 1+2+6
 14 = 1+2+4+5
 15 = 1+2+4+6
 16 = 1+3+4+6
 17 = 2+3+4+6
 18 = 1+2+4+5+6
 19 = 1+2+3+4+5+6
 20 = and. (Ellenbeugen, Kniekehlen)
 21 = 1+2+5+6
- W: 0 = keine Wirkung
 1 = Induktion der HV
 2 = Verstärkung des Pruritus
- X: 0 = nicht durch 1 oder 2
 1 = Cortison
 2 = Sonnencreme
 3 = 1+2
- Y: 0 = keine
 1 = Kosmetika
 2 = andere
 3 = 1+2
- AA: 0 = keine
 1 = Ovulationshemmer
 2 = k.A.
- AC: 1 = I
 2 = II
 3 = III
 4 = IV
 5 = V
 6 = VI
- AD: 0 = keine
 1 = Atopie
 2 = Allergie
 3 = Autoimmunerkrankung
 4 = Schilddrüsenerkrankung
 5 = Sonstige
 6 = 2+5
 7 = 4+5
 8 = 2+3+4
 9 = 1+2
 10 = 1+2+4
- AE: 0 = keine
 1 = Lichttreppe
 2 = Photoprovokation
 3 = Photopatch-Test
 4 = 1+2
 5 = 1+2+3
- AF: 0 = nicht 1,2 oder 3
 1 = PLD
 2 = Allergie
 3 = Schilddrüsenerkrankungen
 4 = 1+2
 5 = 1+3
 6 = 1+2+3
- AG: 0 = Keine Blasen an Gesicht u./o. Handrücken
 Keine vermehrte kutane Verletzlichkeit
 Keine Urinverfärbung
 Keine HV nach Alkoholgenuss
 1 = Blasen an Gesicht u./o. Handrücken
 2 = Urinverfärbung

7.2. Phänotypische Daten der Kontrollpersonen

ID-Nr.	Untersuchung A	Geschlecht B	Größe (cm) C	Gewicht (kg) D	Familie E	Birke F	
KOPLD 001	30.07.2008	2	160	60	0	1	
KOPLD 002	30.07.2008	2	164	72	Mutter	1	0
KOPLD 003	30.07.2008	2	158	60	0	0	
KOPLD 004	30.07.2008	2	154	59	0	2	
KOPLD 005	30.07.2008	2	176	67	0	0	
KOPLD 006	31.07.2008	1	183	73	0	1	
KOPLD 007	31.07.2008	2	170	60	Mutter	1	1
KOPLD 008	31.07.2008	1	187	97	0	0	
KOPLD 009	31.07.2008	1	184	73	0	0	
KOPLD 010	01.08.2008	1	170	60	0	1	
KOPLD 011	01.08.2008	2	153	52	0	0	
KOPLD 012	01.08.2008	2	168	74	0	0	
KOPLD 013	01.08.2008	2	169	64	0	0	
KOPLD 014	01.08.2008	2	168	62	0	2	
KOPLD 015	01.08.2008	1	180	80	0	0	
KOPLD 016	01.08.2008	2	161	73	0	0	
KOPLD 017	01.08.2008	2	162	58	0	0	
KOPLD 018	01.08.2008	1	186	100	0	0	
KOPLD 019	01.08.2008	2	180	67	0	0	
KOPLD 020	01.08.2008	2	160	65	0	0	
KOPLD 021	02.08.2008	1	175	95	0	0	
KOPLD 022	02.08.2008	2	160	61	0	0	
KOPLD 023	02.08.2008	2	179	69	0	0	
KOPLD 024	02.08.2008	1	184	89	0	0	
KOPLD 025	03.08.2008	2	163	105	0	0	
KOPLD 026	04.08.2008	1	188	74	2	0	
KOPLD 027	04.08.2008	2	169	75	2	2	
KOPLD 028	01.08.2008	2	170	60	0	0	
KOPLD 029	02.08.2008	1	185	81	0	0	

KOPLD 030	02.08.2008	2	170	73		0	0
KOPLD 031	02.08.2008	2	164	66		0	0
KOPLD 032	02.08.2008	1	182	55	Mutter	1	0
KOPLD 033	02.08.2008	1	183	55	Mutter	1	0
KOPLD 034	02.08.2008	1	180	56	Mutter	1	0
KOPLD 035	02.08.2008	2	167	52	Mutter	1	1
KOPLD 036	02.08.2008	1	181	77		0	0
KOPLD 037	02.08.2008	2	160	56	Tochter	1	0
KOPLD 038	02.08.2008	1	173	98		2	0
KOPLD 039	02.08.2008	2	162	60		2	1
KOPLD 040	02.08.2008	2	168	56		0	0
KOPLD 041	02.08.2008	1	179	82		0	0
KOPLD 042	02.08.2008	2	168	66		0	0
KOPLD 043	02.08.2008	2	173	65		0	1
KOPLD 044	03.08.2008	2	173	57		0	0
KOPLD 045	03.08.2008	2	165	50		0	0
KOPLD 046	03.08.2008	2	168	64		0	0
KOPLD 047	03.08.2008	2	157	50		0	0
KOPLD 048	03.08.2008	2	165	60		0	0
KOPLD 049	05.08.2008	2	168	77		2	0
KOPLD 050	06.08.2008	2	170	62		0	0
KOPLD 051							
KOPLD 052	13.10.2008	2	178	55		0	2
KOPLD 053	23.10.2008	2	170	60		0	1
KOPLD 054	24.10.2008	2	168	65		2	0
KOPLD 055	24.10.2008	2	176	63		0	0
KOPLD 056	24.10.2008	2	167	72		2	1
KOPLD 057	27.10.2008	2	174	68		0	0
KOPLD 058	24.10.2008	2	170	52		0	0
KOPLD 059	24.10.2008	2	174	58	Mutter	1	0
KOPLD 060	24.10.2008	1	180	67		0	0
KOPLD 061	24.10.2008	1	180	70		0	1

KOPLD 062	24.10.2008	1	194	79		0	0
KOPLD 063	24.10.2008	2	176	55		0	0
KOPLD 064	24.10.2008	2	177	60		0	0
KOPLD 065	24.10.2008	2	174	75		0	1
KOPLD 066	24.10.2008	2	178	63	Mutter	1	0
KOPLD 067	24.10.2008	1	176	81		0	0
KOPLD 068	24.10.2008	1	178	65		0	0
KOPLD 069	24.10.2008	2	172	65		0	1
KOPLD 070	24.10.2008	1	185	78		0	0
KOPLD 071	24.10.2008	2	164	67	Schwester	1	0
KOPLD 072	24.10.2008	2	180	88		2	0
KOPLD 073	24.10.2008	2	161	55		2	1
KOPLD 074	24.10.2008	2	176	67		0	0
KOPLD 075	24.10.2008	2	165	55		0	0
KOPLD 076	24.10.2008	1	173	90		0	0
KOPLD 077	24.10.2008	1	165	55		0	0
KOPLD 078	24.10.2008	1	180	92		0	0
KOPLD 079	24.10.2008	1	187	63		0	0
KOPLD 080	24.10.2008	1	194	120		0	0
KOPLD 081	24.10.2008	1	184	84		0	0
KOPLD 082	24.10.2008	2	175	62		0	1
KOPLD 083	10.11.2008	2	165	79		0	0
KOPLD 084	24.10.2008	1	188	85		0	0
KOPLD 085	12.11.2008	1	k.A.	k.A.	Mutter	1	0
KOPLD 086	12.11.2008	1	184	72		0	0
KOPLD 087	12.11.2008	1	182	75		0	0
KOPLD 088	12.11.2008	1	176	82		0	0
KOPLD 089	12.11.2008	1	175	67		0	1
KOPLD 090	12.11.2008	1	175	70		0	1
KOPLD 091	11.11.2008	2	174	67		0	0
KOPLD 092	11.11.2008	2	168	53		0	0
KOPLD 093	11.11.2008	1	173	60		0	0

KOPLD 094	11.11.2008	1	175	64		0	0
KOPLD 095	11.11.2008	2	157	55		0	0
KOPLD 096	12.11.2008	2	165	54		0	1
KOPLD 097	12.11.2008	2	170	69		0	0
KOPLD 098	12.11.2008	2	162	61		0	0
KOPLD 099	12.11.2008	1	186	63		0	0
KOPLD 100a	11.11.2008	1	179	56		0	0
KOPLD 100b	12.11.2008	1	177	70	Bruder	1	1
KOPLD 101	12.11.2008	2	k.A.	k.A.		0	1
KOPLD 102	12.11.2008	2	164	60		0	0
KOPLD 103	12.11.2008	2	158	50		0	0
KOPLD 104	12.11.2008	2	170	60		0	0
KOPLD 105	11.11.2008	2	166	61		2	0
KOPLD 106	11.11.2008	1	160	54		0	0
KOPLD 107	11.11.2008	2	168	60		0	1
KOPLD 108	11.11.2008	1	175	65		0	0
KOPLD 109	12.11.2008	1	185	67		0	0
KOPLD 110	12.11.2008	1	190	81		0	0
KOPLD 111	12.11.2008	1	178	62		0	1
KOPLD 112	11.11.2008	1	176	60		0	0
KOPLD 113	12.11.2008	1	174	65		0	0
KOPLD 114	12.11.2008	1	180	92		0	0
KOPLD 115	12.11.2008	1	179	67		0	0
KOPLD 116	11.11.2008	1	188	80		0	0
KOPLD 117	11.11.2008	1	175	72		0	0
KOPLD 118	11.11.2008	2	165	51		0	0
KOPLD 119	11.11.2008	2	161	53		0	1
KOPLD 120	11.11.2008	2	173	56		0	0
KOPLD 121	11.11.2008	2	170	60		0	0
KOPLD 122	12.11.2008	2	159	53		0	0
KOPLD 123	12.11.2008	2	167	60		1	0
KOPLD 124	12.11.2008	2	179	85		0	0

KOPLD 125	12.11.2008	1	175	82		0	0
KOPLD 126							
KOPLD 127	12.11.2008	1	170	50	Bruder	1	1
KOPLD 128	12.11.2008	2	175	70		0	1
KOPLD 129	12.11.2008	2	171	70		0	0
KOPLD 130	12.11.2008	1	173	78		0	0
KOPLD 131	11.11.2008	1	180	80		2	1
KOPLD 132	11.11.2008	2	170	66		0	0
KOPLD 133	12.11.2008	1	181	65		0	0
KOPLD 134	22.01.2008	2	168	55		0	0
KOPLD 135	11.11.2008	2	170	52		2	0
KOPLD 136	22.11.2008	2	170	65		0	0
KOPLD 137	11.11.2008	2	172	63		0	0
KOPLD 138	11.11.2008	2	175	59		2	0
KOPLD 139	11.11.2008	2	177	k.A.	Mutter, Urgroßmutter	1	0
KOPLD 140	11.11.2008	1	196	85		0	0
KOPLD 141	11.11.2008	2	170	62		0	0
KOPLD 142	11.11.2008	2	164	65		0	1
KOPLD 143	11.11.2008	2	168	55		2	0
KOPLD 144							
KOPLD 145	11.11.2008	1	172	95		2	0
KOPLD 146							
KOPLD 147	11.11.2008	1	180	74		0	0
KOPLD 148	11.11.2008	1	188	71		0	2
KOPLD 149	11.11.2008	2	155	43		0	0
KOPLD 150	12.11.2008	2	168	60		0	2

Legende:

B: 1 = männlich
2 = weiblich

E/F: 0 = nein/negativ
1 = ja/positiv
2 = fraglich

k.A. = keine Angabe

7.3. Genotypische Daten der Patienten

Pat-Nr.	Alter	Analyst	Geschlecht	GST-M1	GST-T1	GST-P1
PLD 01	66	T. Bauch	f	0	1	AG
PLD 02	33	T. Bauch	f	1	1	AA
PLD 03	31	T. Bauch	m	1	1	AG
PLD 04	33	T. Bauch	f	1	1	GG
PLD 05	42	T. Bauch	f	1	1	AG
PLD 06	82	T. Bauch	m	1	1	AG
PLD 07	69	T. Bauch	f	1	0	AA
PLD 08	67	T. Bauch	f	1	0	AA
PLD 09	69	T. Bauch	f	0	1	AA
PLD 10	68	T. Bauch	f	0	1	AG
PLD 11	64	T. Bauch	f	0	1	AG
PLD 12	36	T. Bauch	m	1	1	GG
PLD 13	25	T. Bauch	f	0	1	AG
PLD 14	63	T. Bauch	f	1	1	AA
PLD 15	66	T. Bauch	m	0	1	AA
PLD 16	36	T. Bauch	f	0	0	AG
PLD 17	26	T. Bauch	f	1	1	AG
PLD 18	67	T. Bauch	m	0	1	GG
PLD 19	41	T. Bauch	f	0	1	AA
PLD 20	33	T. Bauch	f	0	1	AA
PLD 21	31	T. Bauch	f	0	1	GG
PLD 22	26	T. Bauch	f	0	1	AA
PLD 23	70	T. Bauch	m	1	1	AG
PLD 24	26	T. Bauch	f	1	1	AA
PLD 25	77	T. Bauch	m	0	1	AA
PLD 026	22	Ritter	f	1	0	GG
PLD 027	21	Ritter	f	1	0	AG
PLD 028	21	Ritter	f	1	1	AA
PLD 029	57	Ritter	f	0	1	AG

Legende:

f = weiblich

m = männlich

1 = nachweisbar

0 = nicht nachweisbar

7.4. Genotypische Daten der Kontrollpersonen

Kontrolle	Alter	Analyst	Geschlecht	GST-M1	GST-T1	GST-P1	GST-P1
1	63	T. Bauch	f	1	1	GG	VAL /VAL
2	55	T. Bauch	f	1	1	AA	ILE / ILE
3	23	T. Bauch	f	0	1	AA	ILE / ILE
4	58	T. Bauch	f	1	1	AG	ILE / VAL
5	40	T. Bauch	f	0	1	AA	ILE / ILE
6	22	T. Bauch	m	1	1	GG	VAL /VAL
7	53	T. Bauch	f	1	n.d.	AG	ILE / VAL
8	52	T. Bauch	m	1	0	AG	ILE / VAL
9	24	T. Bauch	m	1	n.d.	GG	VAL /VAL
10	19	T. Bauch	m	1	1	AG	ILE / VAL
11	30	T. Bauch	f	0	1	GG	VAL /VAL
12	25	T. Bauch	f	0	1	AG	ILE / VAL
13	28	T. Bauch	f	0	1	AG	ILE / VAL
14	34	T. Bauch	f	1	1	AG	ILE / VAL
15	19	T. Bauch	m	0	1	AG	ILE / VAL
16	52	T. Bauch	f	0	1	AA	ILE / ILE
17	29	T. Bauch	f	1	1	AA	ILE / ILE
18	53	T. Bauch	m	1	1	AG	ILE / VAL
19	40	T. Bauch	f	1	1	AA	ILE / ILE
20	24	T. Bauch	f	n.d.	n.d.	AA	ILE / ILE
21	33	T. Bauch	m	0	1	AG	ILE / VAL
22	51	T. Bauch	f	1	1	AA	ILE / ILE
23	22	T. Bauch	f	0	1	AA	ILE / ILE
24	21	T. Bauch	m	1	1	AG	ILE / VAL
25	58	T. Bauch	f	1	1	AG	ILE / VAL
26	20	T. Bauch	m	1	1	AA	ILE / ILE
27	29	T. Bauch	f	1	1	AA	ILE / ILE
28	23	T. Bauch	f	1	1	AA	ILE / ILE
29	66	T. Bauch	m	0	1	AG	ILE / VAL
30	66	T. Bauch	f	0	1	AA	ILE / ILE
31	53	T. Bauch	f	1	1	AG	ILE / VAL
32	21	T. Bauch	m	1	0	AA	ILE / ILE
33	21	T. Bauch	m	1	0	AA	ILE / ILE
34	18	T. Bauch	m	1	0	AA	ILE / ILE
35	24	T. Bauch	f	0	0	AA	ILE / ILE
36	52	T. Bauch	m	0	1	AA	ILE / ILE
37	75	T. Bauch	f	0	1	AA	ILE / ILE
38	49	T. Bauch	m	0	1	AA	ILE / ILE
39	47	T. Bauch	f	0	1	AA	ILE / ILE
40	21	T. Bauch	f	1	1	AA	ILE / ILE

41	54	T. Bauch	m	1	1	AA	ILE / ILE
42	55	T. Bauch	f	1	1	AA	ILE / ILE
43	18	T. Bauch	f	1	1	AA	ILE / ILE
44	21	T. Bauch	f	0	1	AA	ILE / ILE
45	19	T. Bauch	f	0	1	AA	ILE / ILE
46	15	T. Bauch	f	0	1	AA	ILE / ILE
47	81	T. Bauch	f	1	0	AG	ILE / VAL
48	56	T. Bauch	f	0	1	AA	ILE / ILE
49	27	T. Bauch	f	0	1	GG	VAL /VAL
50	23	T. Bauch	f	1	1	AA	ILE / ILE
52	21	Ritter	f	0	1	AG	ILE / VAL
53	21	Ritter	f	0	1	AA	ILE / ILE
54	22	Ritter	f	1	0	AG	ILE / VAL
55	20	Ritter	f	1	0	GG	VAL /VAL
56	22	Ritter	f	0	0	GG	VAL /VAL
57	21	Ritter	f	0	0	AG	ILE / VAL
58	20	Ritter	f	0	0	AA	ILE / ILE
59	21	Ritter	f	1	0	AA	ILE / ILE
60	22	Ritter	m	1	0	AG	ILE / VAL
61	19	Ritter	m	1	0	AG	ILE / VAL
62	20	Ritter	m	1	0	GG	VAL /VAL
63	21	Ritter	f	1	0	AG	ILE / VAL
64	20	Ritter	f	1	0	AG	ILE / VAL
66	20	Ritter	f	0	0	GG	VAL /VAL
67	21	Ritter	m	0	0	AA	ILE / ILE
68	20	Ritter	m	0	0	AG	ILE / VAL
69	20	Ritter	f	0	0	AA	ILE / ILE
70	23	Ritter	m	1	0	AG	ILE / VAL
71	25	Ritter	f	1	0	AG	ILE / VAL
72	22	Ritter	m	1	0	AA	ILE / ILE
73	19	Ritter	f	0	0	AA	ILE / ILE
74	22	Ritter	f	1	0	AA	ILE / ILE
75	27	Ritter	f	1	0	AG	ILE / VAL
77	20	Ritter	f	1	0	AG	ILE / VAL
78	20	Ritter	m	1	0	AA	ILE / ILE
79	22	Ritter	m	0	0	AG	ILE / VAL
80	23	Ritter	m	1	0	AA	ILE / ILE
82	28	Ritter	f	1	0	AG	ILE / VAL
83	48	Ritter	f	0	0	AG	ILE / VAL
84	25	Ritter	m	1	0	AG	ILE / VAL
85	21	Ritter	m	0	1	AG	ILE / VAL
86	18	Ritter	m	0	0	AA	ILE / ILE
87	21	Ritter	m	0	1	AG	ILE / VAL
88	19	Ritter	m	0	1	AA	ILE / ILE

89	19	Ritter	m	1	1	AA	ILE / ILE
90	21	Ritter	m	1	1	AA	ILE / ILE
91	21	Ritter	f	1	1	AG	ILE / VAL
92	19	Ritter	f	1	1	AA	ILE / ILE
93	20	Ritter	m	1	n.d.	AG	ILE / VAL
94	20	Ritter	m	0	1	AA	ILE / ILE
95	22	Ritter	f	1	1	AA	ILE / ILE
96	20	Ritter	f	0	0	AG	ILE / VAL
97	19	Ritter	f	1	1	AG	ILE / VAL
98	19	Ritter	f	0	1	AG	ILE / VAL
99	21	Ritter	m	0	0	AG	ILE / VAL
100a	21	Ritter	m	1	1	AA	ILE / ILE
100b	20	Ritter	m	1	1	AG	ILE / VAL
101	20	Ritter	f	1	1	AG	ILE / VAL
102	24	Ritter	f	0	0	GG	VAL / VAL
103	21	Ritter	f	0	1	AA	ILE / ILE
104	20	Ritter	f	0	1	AG	ILE / VAL
105	22	Ritter	f	1	1	GG	VAL / VAL
106	23	Ritter	m	0	1	AA	ILE / ILE
107	22	Ritter	f	1	1	AA	ILE / ILE
108	22	Ritter	m	0	0	AA	ILE / ILE
109	21	Ritter	m	0	0	AA	ILE / ILE
110	20	Ritter	m	0	1	AG	ILE / VAL
111	19	Ritter	m	0	0	AG	ILE / VAL
112	28	Ritter	m	1	1	GG	VAL / VAL
113	20	Ritter	m	1	1	AG	ILE / VAL
114	20	Ritter	m	0	1	AG	ILE / VAL
115	22	Ritter	m	1	1	GG	VAL / VAL
116	23	Ritter	m	0	1	AG	ILE / VAL
117	24	Ritter	m	0	1	GG	VAL / VAL
118	22	Ritter	f	0	1	GG	VAL / VAL
119	17	Ritter	f	1	1	AG	ILE / VAL
120	22	Ritter	f	0	1	AA	ILE / ILE
121	23	Ritter	f	0	1	AA	ILE / ILE
122	19	Ritter	f	1	1	AA	ILE / ILE
123	19	Ritter	f	1	1	AG	ILE / VAL
124	20	Ritter	m	0	0	AA	ILE / ILE
125	20	Ritter	m	1	0	AA	ILE / ILE
127	20	Ritter	m	0	1	AG	ILE / VAL
128	20	Ritter	f	1	1	AG	ILE / VAL
129	19	Ritter	f	1	1	AG	ILE / VAL
130	21	Ritter	m	1	1	AA	ILE / ILE
131	23	Ritter	m	1	1	AA	ILE / ILE
132	22	Ritter	f	1	1	AA	ILE / ILE

133	20	Ritter	m	0	1	AG	ILE / VAL
134	19	Ritter	f	1	1	AG	ILE / VAL
135	20	Ritter	f	1	1	AA	ILE / ILE
136	19	Ritter	f	0	1	AG	ILE / VAL
137	20	Ritter	f	1	1	AG	ILE / VAL
138	21	Ritter	f	0	1	AG	ILE / VAL
139	21	Ritter	f	0	1	AA	ILE / ILE
140	22	Ritter	m	1	1	AG	ILE / VAL
141	21	Ritter	f	0	0	AG	ILE / VAL
142	21	Ritter	f	1	0	AA	ILE / ILE
143	21	Ritter	f	0	1	AG	ILE / VAL
145	24	Ritter	m	0	1	AA	ILE / ILE
147	21	Ritter	m	1	1	AA	ILE / ILE
148	20	Ritter	m	0	1	AA	ILE / ILE
149	24	Ritter	f	0	1	AA	ILE / ILE
150	20	Ritter	f	1	1	AA	ILE / ILE

Legende:

f = weiblich

m = männlich

1 = nachweisbar

0 = nicht nachweisbar

n.d. = non detected, keine Zuordnung möglich, bzw. auch bei wiederholter PCR keine Banden im Gel erhalten

7.5. Fragebogen der Patienten

Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie am Biederstein
Technische Universität München, Biedersteiner Str. 29, 80802 München
Dir: Univ.-Prof. Dr. med. Dr. phil. J. Ring

Fragebogen Polymorphe Lichtdermatose

Datum |__|_| |__|_| |__|_| TTMMJJ

Initialen	__ _ __ _	Größe	__ _ _ cm
Geburtsdatum	__ _ __ _	Gewicht	__ _ _ kg
__ _ _ _		Raucher	__ 1=aktuell, 2=früher
Geschlecht	__ m/f		

Erstmanifestationsalter |__|_| Jahre

Morphe der Hautveränderungen:

- Erythem
- Papeln
- Vesikel
- Blasen
- Plaques
- Krusten
- Schuppung

Begleiterscheinungen:

- Pruritus
- Brennen
- Stechen
- Allgemeinsymptome

Zeitpunkt des Auftretens der HV:

- Frühling
- Sommer
- Herbst
- Winter
- Aufenthalt in südlichen, sonnigen Ländern
- bei der ersten intensiven Sonneneinstrahlung

Notwendige Dauer der Sonneneinstrahlung, um HV auszulösen:

- Stunden
- Tag(e)
- Wochen

Latenzzeit bis zum Auftreten der HV:

- Minuten
- Stunden
- Tage
- Wochen

Persistenz der HV ohne weitere Sonnenexposition:

- Minuten
- Tage

Auswirkung von zunehmender Sonneneinwirkung auf die HV:

- Verbesserung
- Verschlechterung
- Gleichbleiben

Zurückbildung der HV:

- mit Residuen
- ohne Residuen

Auftreten der HV:

- jährlich sporadisch nicht mehr (Prophylaxe)

Progression seit Beginn:

- zunehmend abnehmend gleichbleibend

Betroffene Körperpartien:

- | | |
|--|--|
| <input type="checkbox"/> Dékolleté | <input type="checkbox"/> auch bedeckte Hautareale |
| <input type="checkbox"/> Streckseiten der Arme | <input type="checkbox"/> Winkelmann'sches Dreieck |
| <input type="checkbox"/> Handrücken | <input type="checkbox"/> auch durch dünne Kleidung bedeckte Hautareale |
| <input type="checkbox"/> Beine | <input type="checkbox"/> auch hinter Fensterglas |
| <input type="checkbox"/> Rumpf | |
| <input type="checkbox"/> Gesicht | |

Wirkung von Wärme oder Hitze:

- Induktion der HV Verstärkung des Pruritus

Abgrenzung von Porphyria cutanea tarda:

- | | | |
|---|-----------------------------|-------------------------------|
| Blasen im Gesicht oder auf den Handrücken | <input type="checkbox"/> ja | <input type="checkbox"/> nein |
| Vermehrte Verletzlichkeit der Haut | <input type="checkbox"/> ja | <input type="checkbox"/> nein |
| Urinverfärbung | <input type="checkbox"/> ja | <input type="checkbox"/> nein |
| Alkoholgenuss | <input type="checkbox"/> ja | <input type="checkbox"/> nein |

Abheilung durch Behandlung mit

- Cortison Sonnenschutzcreme

Externa vor und während der Sonnenexposition:

- | | |
|---|---|
| <input type="checkbox"/> Kosmetika | <input type="checkbox"/> Haarcreme, Haarspray |
| <input type="checkbox"/> Seifen | <input type="checkbox"/> Parfum |
| <input type="checkbox"/> Deodorantien | <input type="checkbox"/> Intimspray |
| <input type="checkbox"/> Rasiercreme, After-shave | |

Pflanzenkontakt vor Auftreten der HV:

- ja, _____ nein

Eingenommene Medikamente vor Auftreten der HV:

- Antibiotika _____
- Beruhigungsmittel _____
- Med. gegen Juckreiz _____
- Diuretika _____
- Rheuma-/Schmerzmittel _____
- Abführmittel _____
- Süßstoffe _____
- Ovulationshemmer _____

Verwendete Sonnenschutzmittel: _____

Hauttyp nach Fitzpatrick:

- I II III IV V VI

Weitere Erkrankungen:

- Atopie _____
- Allergie _____
- Autoimmunerkrankung _____
- Schilddrüsenerkrankungen _____
- Sonstige _____

Frühere Licht- oder Allergietestungen:

- Lichttreppe → _____
- Photoprovokation → _____
- Photopatch-Test → _____

Familienanamnese:

	Vater	Mutter	Angehörige(r) 1. Grades	Angehörige(r) 1. Grades	Angehörige(r) 1. Grades
PLD	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Atopie	<input type="checkbox"/> _____	<input type="checkbox"/> _____	<input type="checkbox"/> _____	<input type="checkbox"/> _____	<input type="checkbox"/> _____
Allergie	<input type="checkbox"/> _____	<input type="checkbox"/> _____	<input type="checkbox"/> _____	<input type="checkbox"/> _____	<input type="checkbox"/> _____
Lichtempfindlichkeit	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Autoimmunerkrankung	<input type="checkbox"/> _____	<input type="checkbox"/> _____	<input type="checkbox"/> _____	<input type="checkbox"/> _____	<input type="checkbox"/> _____
Schilddrüsenerkrankung	<input type="checkbox"/> _____	<input type="checkbox"/> _____	<input type="checkbox"/> _____	<input type="checkbox"/> _____	<input type="checkbox"/> _____

7.6. Fragebogen der Kontrollpersonen

Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie am Biederstein
Technische Universität München, Biedersteiner Str. 29, 80802 München
Dir: Univ.-Prof. Dr. med. Dr. phil. J. Ring

Fragebogen Polymorphe Lichtdermatose Kontrollpersonen

Datum |__|__| |__|__| |__|__| TTMMJJ

Geburtsdatum __ __ __ __ __ __ __ __ Geschlecht __ m/f	Größe __ __ __ cm Gewicht __ __ __ kg
--	--

Leidet in Ihrer Familie jemand unter einer Sonnenallergie/Polymorphen Lichtdermatose?

- ja, _____
 nein
 keine Angabe

Sind Sie gegen Birkenpollen allergisch oder leiden Sie in den Monaten April bis Mai unter Heuschnupfen?

- ja
 nein
 keine Angabe

Vielen Dank für Ihre Mitarbeit!

8. Danksagung

Ich möchte mich bei Herrn Prof. Ring und Frau Prof. Behrendt bedanken, dass ich im Rahmen meiner Doktorarbeit an der Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie am Biederstein sowie im Zentrum für Allergie und Umwelt (ZAUM) arbeiten durfte.

Ich danke meinen „Doktoreltern“ Frau Prof. Bernadette Eberlein und Herrn PD Stephan Weidinger für die Überlassung des Themas und die gute und zuverlässige Betreuung während der Rekrutierung und Ausarbeitung.

Ich danke Herrn Prof. Jeroen Buters aus dem Zentrum für Allergie und Umwelt für die Betreuung der genetischen Analysen sowie die Beratung und die Mitkorrektur meiner Arbeit. Auch bedanke ich mich bei seinen Studenten Tobias Bauch, Cornelia Ritter, Stefanie Steger und Nicole Treichel sowie seiner Doktorandin Renate Effner, die die DNA-Extraktion, PCR und Agarosegelelektrophorese durchgeführt und mich bei der Rekrutierung der Kontrollpersonen unterstützt haben.

Ebenfalls möchte ich Frau Elke Schiller für ihren Einsatz bei der Rekrutierung der Patienten in der photodermatologischen Abteilung danken.

Mein Dank gilt auch Herrn Tibor Schuster vom Institut für medizinische Statistik und Epidemiologie (IMSE) und Herrn Peter Reitmeir vom Helmholtz Zentrum München für ihre Hilfe bei der statistischen Auswertung unserer Daten.

Vielen Dank an meine Familie und Freunde für ihre mentale Unterstützung und Ermutigung in der Zeit der Ausarbeitung und des Schreibens.

Mein ganz besonderer Dank geht an alle Patienten und Kontrollpersonen, die sich bereit erklärt haben, an unserer Studie teilzunehmen, und diese dadurch erst ermöglicht haben.