

Aus der Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie  
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Nichtinvasive Messung hautphysiologischer Parameter bei Kindern und Jugendlichen  
vor und nach allogener Knochenmarktransplantation

zur Erlangung des akademischen Grades  
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von  
Anna Reif  
aus Hamburg

Datum der Promotion: 22.06.2014

## **Inhaltsverzeichnis**

Abkürzungsverzeichnis.....	4
Abstract .....	5
Zusammenfassung .....	6
1 Einleitung.....	7
1.1 Hintergrund und Ziele der Studie.....	7
1.2 Hautphysiologie und hautphysiologische Parameter .....	9
1.3 Atopische Dermatitis.....	12
1.4 Hämatopoetische Stammzelltransplantation.....	13
1.5 Graft-versus-Host-Disease .....	16
1.5.1 Akute Graft-versus-Host-Disease .....	17
1.5.2 Chronische Graft-versus-Host-Disease .....	20
1.6 Mögliche Risikofaktoren für das Auftreten eines malignen Melanoms.....	23
1.7. Fragestellung.....	25
2 Methodik.....	26
2.1 Studiendesign.....	26
2.2 Ethik .....	26
2.3 Biometrische Planung .....	27
2.4 Studienteilnehmer.....	29
2.4.1 Einschlusskriterien .....	29
2.4.2 Ausschlusskriterien.....	29
2.4.3 Einteilung der GvHD zum Zeitpunkt der Datenerhebung .....	31
2.5 Material .....	32
2.5.1 Geräte .....	32
2.5.2 Untersuchungsapparatur .....	33
2.6 Hautphysiologische Parameter.....	34
2.6.1 Transepidermaler Wasserverlust.....	34
2.6.2 Stratum corneum Hydratation.....	34
2.6.3 pH-Wert der Hautoberfläche.....	35
2.6.4 Sebumgehalt der Hautoberfläche.....	35
2.7 Erlanger Atopie-Score .....	36
2.8 Untersuchungsverfahren .....	37

3 Ergebnisse.....	39
3.1 Verlauf des transepidermalen Wasserverlustes .....	39
3.2 Verlauf der Stratum corneum Hydratation .....	42
3.3 Verlauf des Sebumgehaltes .....	45
3.4 Verlauf des Hautoberflächen-pH-Wertes.....	48
3.5 Korrelation zwischen den hautphysiologischen Parametern und den Umgebungsbedingungen Raumtemperatur und Luftfeuchtigkeit.....	52
3.6 Allgemeine dermatologische Befunde .....	53
3.7 Atopische Diathese und Hautbeschwerden nach KMT.....	59
3.8 Mögliche Risikofaktoren für das Auftreten eines malignen Melanoms.....	59
4 Diskussion .....	61
4.1 Diskussion der Hautphysiologie .....	61
4.2 Diskussion der hautphysiologischen Parameter.....	63
4.2.1 Transepidermaler Wasserverlust.....	65
4.2.2 Stratum corneum Hydratation.....	66
4.2.3 Sebumgehalt .....	68
4.2.4 Hautoberflächen-pH-Wert.....	69
4.3 Diskussion der Hautbefunde .....	71
4.4 Diskussion zum möglichen Zusammenhang von atopischer Diathese und Hautbeschwerden nach KMT .....	74
4.5 Diskussion über mögliche Risikofaktoren für das Auftreten eines malignen Melanoms.....	74
4.6 Diskussion der Methoden.....	76
4.7 Schlussfolgerungen.....	77
5 Literaturverzeichnis .....	80
6 Appendix.....	85
Patienteninformationen .....	85
Erlanger Atopie-Score .....	89
Eidesstattliche Versicherung .....	90
Lebenslauf.....	<b>Fehler! Textmarke nicht definiert.</b>
Danksagung .....	92

## Abkürzungsverzeichnis

aGvHD	akute Graft-versus-Host Disease
allo-HSCT	allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation
allo-KMT	allogene Knochenmarktransplantation
APC	Antigenpräsentierende Zellen
cGvHD	chronische Graft-versus-Host Disease
CRF	Case Report Form
GvHD	Graft-versus-Host Disease
HLA	Human Leukocyte Antigen, humanes Leukozyten Antigen
HSC	hämatopoetische Stammzellen
HSCT	hämatopoetische Stammzelltransplantation
KM	Knochenmark
KMT	Knochenmarktransplantation
MM	malignes Melanom
MMRD	mismatched related donor
MRD	matched related donor
MUD	matched unrelated donor
NIH	National Institutes of Health
NMF	Natural Moisturizing Factor
NMSC	non-melanoma skin cancer
NZN	Nävuszellnävus, Nävuszellnävi
SC	Stratum corneum
SCH	Stratum corneum Hydratation
ST	Studienteilnehmer
TEWL	transepidermaler Wasserverlust

## **Abstract**

Transplantation of hematopoietic stem cells is a therapy with curative intention for many malignant and non-malignant diseases. Side effects, however, frequently involve skin and mucosa. In the Department of Pediatric Dermatology, Charité-Universitätsmedizin Berlin, we observed that young receivers of bone marrow transplants presented themselves not only for treatment of transplantation-specific diseases such as Graft-versus-Host-Disease, but with unspecific skin disorders and complaints including xerosis cutis, painful itch or with pigment nevi which changed morphology or developed newly post-treatment. While most studies focus on adults, there are indications that side effects of bone marrow transplantation (BMT) on skin may express differently on children (1). The aim of this study was to characterize the skin status of pediatric patients receiving BMT and to monitor skin barrier function during and after transplantation. In a prospective clinical pilot study, we investigated skin physiological parameters (transepidermal water loss (TEWL), stratum corneum hydration (SCH), sebum content and pH-value) on 12 children and adolescents undergoing allogeneic BMT. The dermatological status was followed and patient complaints were collected. Measurements were performed on three anatomic sites (ventral forearm, neck and forehead) once before and around day 60, 100 and 200 post BMT. Overall, the median of TEWL, SCH and sebum content decreased over time, reaching statistical significance at several time points, while pH-values increased. Dry scaling was in accordance with such reduction in SCH and sebum content: 8/11 patients suffered from xerosis cutis and 4/11 from itch at day 60 post-BMT. Although obtained in this small, rather heterogeneous group of patients, the data suggest that changes in skin physiological parameters occur in most patients and can last up to day 200 post BMT. Although most children showed changes in skin barrier function, just one had a history of atopic dermatitis and none had a highly positive Erlanger Atopy Score pre-treatment suggesting, that the effects occurred independent of atopic predisposition. The overall increase in pH implicates a reduction in the acidic protective layer while effects of medication and impaired homeostasis might be explanations for the decrease of SCH, Sebum content and TEWL. One participant showed a newly grown nevus before day 200 post BMT. The findings strongly encourage larger studies in this field. They strengthen the rationale for the careful follow-up on the skin status in this sensitive time

period and the importance of an individually adapted skin care regimen with special focus on skin barrier repair.

## **Zusammenfassung**

Die Transplantation von hämatopoetischen Stammzellen ist eine Therapieform mit kurativer Intention bei einer Vielzahl von lebensbedrohlichen malignen und nichtmalignen Erkrankungen. Unerwünschte Wirkungen dieses Verfahrens zeigen sich häufig am Hautorgan. In der Kinderdermatologie des Charité Universitätsklinikums in Berlin stellten sich in den vergangenen Jahren viele junge Patienten nicht nur mit transplantationsspezifischen Nebenwirkungen wie der Graft-versus-Host-Disease, sondern auch mit unspezifischen Hauterkrankungen und -Beschwerden, vor. Zu diesen zählten eine Xerosis cutis, starker Juckreiz und veränderte bzw. neu aufgetretene Nävuszellnävi. Die meisten Studien zu dieser Thematik fokussieren sich auf das adulte Patientenkollektiv, und es gibt Hinweise darauf, dass sich Nebenwirkungen der Knochenmarktransplantation (KMT) an der Haut im pädiatrischen Kollektiv unterscheiden könnten (1). Das Ziel dieser Studie war die dermatologische Charakterisierung des Hautstatus von pädiatrischen Empfängern von Knochenmarktransplantaten und die Untersuchung der Hautbarrierefunktion während und nach der KMT. In einer prospektiven klinischen Pilotstudie wurden hautphysiologische Parameter (Transepidermaler Wasserverlust (TEWL), Stratum corneum Hydratation (SCH), Sebumgehalt und pH-Wert) an 12 Kindern und Jugendlichen, welche ein allogenes Knochenmarktransplantat erhalten hatten, gemessen. Ferner wurden Hautstatus und Beschwerden aufgenommen. Die Messungen der hautphysiologischen Parameter wurden an drei Körperlokalisationen (ventraler Unterarm, Stirn und Nacken) einmal vor und an Tag 60, 100 und 200 nach der KMT durchgeführt. Insgesamt fielen die Mediane des TEWL, der SCH und des Sebumgehaltes, während die des pH-Wertes anstiegen. Statistisch signifikante Werte konnten zu verschiedenen Zeitpunkten errechnet werden. Hautschuppung im Sinne einer Xerosis korrelierte mit dem Abfall der SCH und des Sebumgehalts; 8/11 Kindern litten unter Xerosis cutis und 4 von diesen 11 Kindern berichteten von Juckreiz an Tag 60 nach KMT. Obwohl die Daten an einem heterogenen Kollektiv erfasst wurden, legen die Ergebnisse nahe, dass die meisten Patienten Veränderungen hautphysiologischer Parameter aufweisen und diese bis zum Tag 200 nach KMT bestehen können. Obwohl die Mehrheit der Kinder Veränderungen der Hautbarrierefunktion zeigten, war nur bei

einem Studienteilnehmer eine atopische Dermatitis anamnestisch bekannt, und bei keinem der Kinder konnte ein hoher Erlanger Atopie-Score vor der KMT ermittelt werden. Dieses deutet darauf hin, dass die Auswirkungen der KMT auf das Hautorgan wahrscheinlich unabhängig von einer atopischen Diathese auftreten. Der Anstieg des pH-Wertes legt eine Beeinträchtigung des Säureschutzmantels nahe. Bei einem Studienteilnehmer entwickelte sich ein neu gewachsener pigmentierter Nävuszellnävus vor Tag 200 nach KMT. Die Ergebnisse ermutigen weitere Studien zu dieser Thematik. Sie stärken die Wichtigkeit einer dermatologischen Mitbetreuung in diesem sensiblen Zeitraum nach der KMT und die Bedeutung individueller Hautpflegeregime mit Schwerpunkt auf der Verbesserung der Hautbarrierefunktion.

## **1 Einleitung**

### 1.1 Hintergrund und Ziele der Studie

Jährlich unterziehen sich weltweit ca. 60.000 Menschen einer Transplantation der blutbildenden Stammzellen, und die Häufigkeit wird in den nächsten Jahren voraussichtlich zunehmen (2). Diese Therapieform wird mit kurativer Intention bei einer Vielzahl von lebensbedrohlichen malignen und nichtmalignen Erkrankungen im Kindes- und Erwachsenenalter eingesetzt. Aufgrund ihrer möglichen, teilweise schwerwiegenden unerwünschten Wirkungen, welche sich sehr häufig an der Haut manifestieren, ist die Betreuung von Transplantierten eine wichtige Aufgabe der Dermatologie. In Deutschland erhalten jährlich 400 - 500 Kinder und Jugendliche eine sog. allogene (weiteres im Folgenden) Knochenmarktransplantation. Auf der pädiatrischen Knochenmarktransplantationseinheit des Charité Universitätsklinikums wurden im Jahr 2012 knapp 40 Kinder transplantiert (3). Die dermatologische Betreuung dieser Patienten erfolgt in vielen Fällen in der Kinderdermatologie des Charité Universitätskrankenhauses am Campus Mitte unter der Leitung von Professor Blume-Peytavi. Im Rahmen dieser Mitbehandlung zeigte sich über die Jahre, dass viele junge Patienten an verschiedenen Hautproblemen auch außerhalb einer für die Transplantation typischen und gefürchteten, sogenannten Transplantat-gegen-Wirt-Reaktion (englisch: Graft-versus-Host-Disease, GvHD) leiden. Zu den bei uns in der Transplantationssprechstunde beobachteten Beschwerden gehören neben Hautinfektionen vor allem eine starke Xerosis cutis, Juckreiz und das Auftreten vermehrter und/oder dysplastischer Nävuszellnävi (NZN).

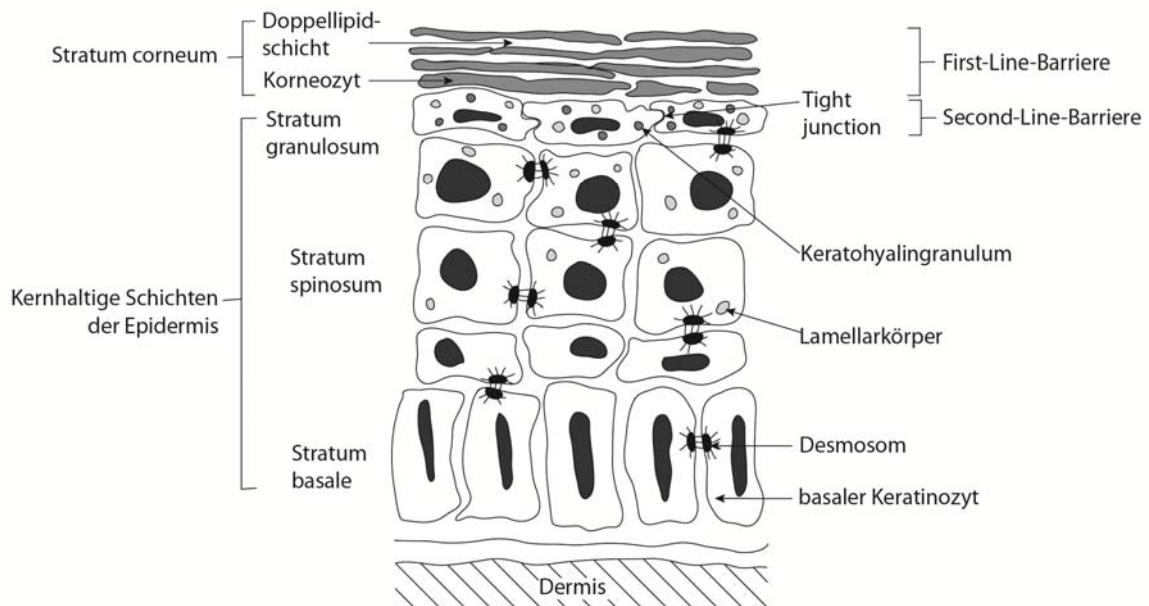
Hautphysiologische Parameter wie z.B. der transepidermale Wasserverlust (TEWL), die Stratum corneum Hydratation (SCH), die Sebumsekretion und der pH-Wert erlauben eine Beurteilung des Zustandes der Barrierefunktion der Haut. Die aktuelle Literatur, etwa auch zum Thema der atopischen Dermatitis und GvHD (4;5), liefert Hinweise darauf, dass die Erforschung der Barrierefunktion in Bezug auf Pathophysiologie und somit möglicher Therapieansätze erforderlich ist. Die vorliegende Dissertation versteht sich als Pilotstudie mit dem Ziel, das Hautorgan allogenen knochenmark-transplantierte Kinder und Jugendlicher im Rahmen dieses Transplantationsprozesses auf Ebene der hautphysiologischen Parameter zu untersuchen. Die so gewonnenen Erkenntnisse sollen dazu beitragen, Entscheidungen hinsichtlich weiterer Studien zu ermöglichen, welche ihrerseits Grundlagen zu Therapie und Pflege des Hautorgans der oben genannten Kinder und Jugendlichen liefern können.

Besonders im Kindesalter ist die atopische Dermatitis (AD) eine häufige Erkrankung der Haut von Patienten in den Industrieländern und geht mit einer Beeinträchtigung der Hautbarrierefunktion einher. In vorliegender Studie wurde, soweit möglich, der Erlanger Atopie-Score erhoben, um erste Hinweise zu erlangen, ob ein Zusammenhang zwischen atopischer Diathese und Hautproblemen nach allogener KMT besteht.

Des Weiteren soll eine Charakterisierung des Patientenkollektivs aus dermatologischer Sicht erfolgen; hierzu ist der Status der Haut inklusive der Hautanhangsgebilde sowie der Mundschleimhaut erhoben worden. Zur Optimierung der präventiven Behandlung wurden bekannte und angenommene Risikofaktoren für das maligne Melanom (MM) in diesem Kollektiv erfasst. Die Anzahl der NZN gilt als der stärkste Risikofaktor für diese kutane Neoplasie. Um Hinweise zur Veränderung der Anzahl der NZN zu erhalten, wurde ihre Menge an den einsehbaren Hautstellen der Studienteilnehmer in der ersten, vor der Transplantation stattfindenden, und letzten Visite (um den Tag 200 nach der Transplantation) geschätzt.



## 1.2 Hautphysiologie und hautphysiologische Parameter



**Abbildung 1:** Aufbau und Physiologie der Epidermis (modifiziert übernommen aus: (6)).

Die kernhaltigen Keratinozyten der unteren Schichten differenzieren sich in die apikal gelegenen, kernlosen Korneozyten. Die Keratinozyten synthetisieren Lipide, welche in den Lamellarkörpern gespeichert und in den Interzellularraum der äußersten Schicht der Epidermis, dem Stratum corneum, abgegeben werden. Das für die Barrierefunktion wichtige Filaggrin geht aus dem in den Keratohyalin granula befindlichem Profilaggrin hervor. Bei dessen Entstehungsprozess fallen Stoffe an, welche zur Hydratation des Stratum corneum beitragen. Mit Hilfe der Tight junctions benachbarter Zellen im Stratum granulosum wird der Interzellularraum abgedichtet und eine Diffusionsbarriere („Second-line“-Barriere) aufgebaut.

Die Haut ist mit einer Oberflächengröße von 1,5 - 2 m<sup>2</sup> das größte Organ und wird aus den Schichten Epidermis, Dermis und Subkutis aufgebaut. Die Epidermis ist die äußerste, an die Umwelt grenzende Schicht, und eine Basalmembran trennt sie von der Dermis. Die Dermis befindet sich zwischen der Epidermis und Subkutis und baut sich u.a. aus Fibroblasten, einem komplexen Gefäßsystem, Haarfollikeln und Talgdrüsen auf (6;7). Die Subkutis besteht hauptsächlich aus Fettzellen und Bindegewebe. Sie beherbergt die ekkrinen und apokrinen Drüsenzellen und ist für die Temperaturisolation

und den mechanischen Schutz von Bedeutung. Außerdem fungiert sie als Energiespeicher und ist Produktionsort unterschiedlicher Hormone (7). Dabei unterscheiden sich die morphologischen und funktionellen Charakteristika der Haut in Abhängigkeit von der Körperlokalisierung (8). So besitzt der Mensch 2-4 Millionen ekkrine Schweißdrüsen, welche sich zahlenmäßig am höchsten an den Fußsohlen und der Stirn befinden, gefolgt von den Handinnenflächen und Wangen (9;10). Sie sind vor allem für die Thermoregulation von Bedeutung, reagieren aber auch auf emotionale und gustatorische Stimuli. Die Talgdrüsen sind mit Haarfollikeln assoziiert, unterliegen hormoneller Kontrolle und befinden sich besonders in der Haut des Kopfes und Gesichts und etwas weniger ausgeprägt am oberen Rücken und Rumpf.

Histologisch betrachtet, besteht die Epidermis aus den Schichten Stratum basale, Stratum spinosum, Stratum granulosum und Stratum corneum (SC). Ihre Erneuerung erfolgt ca. alle 28 Tage, und ihre Dicke schwankt je nach Körperlokalisierung zwischen 0,05 mm (am Augenlid) und 1,5 mm (an der Fußsohle) (7). Sie besteht zum größten Teil aus Keratinozyten und enthält außer diesen Melanozyten, Merkel-Zellen und Zellen des Immunsystems wie Langerhans- und T-Zellen. Die Epidermis ist Träger der für den Körper lebensnotwendigen Schutzfunktionen, welche durch die physische, chemische, biochemische und immunologische Barriere gewährleistet wird (6). Die physische Barriere ist hauptsächlich das Stratum corneum („First-Line-Barriere“) und besteht aus proteinhaltigen Zellen (Korneozyten) und lipidhaltigen Interzellularräumen (Doppellipidschichten). Die Korneozyten sind durch Proteinstrukturen, den sogenannten Korneodesmosomen, miteinander verbunden. Zusätzlich spielen Zell-Zell-Verbindungen („Second-Line-Barrier“) und assoziierte Proteine des Zytoskeletts der tieferen Schichten eine Rolle. Die chemische bzw. biochemische Barriere beinhaltet Lipide, Säuren, hydrolytische Enzyme, antimikrobielle Peptide sowie Makrophagen und die immunologische wird durch Komponenten des humoralen und zellulären Immunsystems gebildet (6). Zusammen schützen diese Barrieren den Körper vor übermäßigem Wasser- und Salzverlust, vor Invasion von Mikroorganismen und UV-Strahlung. Ferner ist die Haut für die Vitamin-D-Synthese von Bedeutung.

Der **transepidermale Wasserverlust** (TEWL) misst den Wasserdurchtritt durch die Haut und liefert, zusammen mit den hautphysiologischen Parametern Stratum corneum Hydratation (SCH), Oberflächen-pH-Wert und Sebumgehalt, Informationen zur Barrierefunktion der Haut. Zur Erfassung der Parameter stehen nichtinvasive und nebenwirkungsfreie Messmethoden zur Verfügung. Sie finden besonders in der

Dermatologie, der Dermato-Pharmazie und der wissenschaftlichen Kosmetologie Einsatz. Morphologische und funktionale Veränderungen der Haut können so objektiv und über das Visuelle hinaus erfasst werden (11). Die **SCH** misst die relative Hornschichtfeuchtigkeit; ein verminderter Wassergehalt führt zu Austrocknung und ekzematösen Hautveränderungen (11). In gesunder Haut verhindert die Barrierefunktion des SC einen übermäßigen Wasserverlust. Dabei sind die Korneozyten mit ihrem Gehalt an Natural Moisturizing Factor (NMF, wasserbindende Substanzen) und die interzellulär befindliche Doppellipidschicht-Matrix von Bedeutung (12). Der Wassergehalt ist besonders für die Funktion hydrolytischer Enzyme von Wichtigkeit, die für die Desquamation der Haut sorgen. Sinkt er unter einen bestimmten Wert, ist die Desquamation beeinträchtigt und führt zu Adhäsion und Akkumulation von Korneozyten an der Außenschicht der Haut; die Haut zeigt sich rau und schuppig (12). Der **Sebumgehalt** ist von der Talgdrüsendichte sowie von der Aktivität der Drüsen abhängig; Hautareale mit einer hohen Anzahl von Sebumdrüsen weisen zudem höhere SCH-Werte auf. Glycerol, ein wichtiger Feuchthaltefaktor der Haut, stammt zum Teil aus den Triglyceriden der Sebumdrüsen (11;12). Für den sauren **Hautoberflächen-pH-Wert** sind verschiedene Faktoren von Bedeutung (13):

1. bestimmte Aminosäuren und Abbauprodukte des Filaggrins, Pyrrolidon und Carbonsäuren (aus abgeschilfertem Hornzellen)
2. freie Fettsäuren und Cholesterolsulfat (aus Hornzellen)
3.  $\alpha$ -Hydroxysäuren wie z.B. Milchsäure (aus Schweiß und Talg)

Ein steigender pH-Wert geht ebenfalls mit einer Funktionsstörung des Stratum corneum einher, da enzymatische Prozesse beeinträchtigt werden, die für die interzellulären Lipide des SC wesentlich sind (12).

Studien legen nahe, dass sich die hautphysiologischen Parameter nach Körperlokalisierung, Alter, Geschlecht, Ethnie, Gesundheitszustand des Integumentes und externen Bedingungen wie z.B. den Jahreszeiten, unterscheiden können (14). Zusätzlich soll nicht nur der allgemeine Gesundheitszustand des Integumentes Einfluss auf die Parameter nehmen, sondern auch körperliche Zustände wie Mangelernährung, sportliche Aktivität und psychische Belastungen (14;15). Bis heute sind Studien zu hautphysiologischen Parametern an Kinder- und/oder Jugendhaut nur spärlich vorhanden, und die bis jetzt vorliegenden beschäftigen sich mit speziellen Altersgruppen innerhalb des pädiatrischen Patientenkollektivs. Unseres Wissens nach

gibt es bisher keine Untersuchungen bezüglich hautphysiologischer Parameter bei Empfängern von hämatopoetischen Stammzelltransplantaten.

### 1.3 Atopische Dermatitis

Unter dem Begriff der Atopie versteht man die polygen vererbte Disposition zur Entwicklung von Erkrankungen aus dem atopischen Formenkreis (16). Dazu gehören die atopische Dermatitis (AD), das allergische Asthma und die allergische Rhinitis.

In Deutschland leiden je nach Lebensalter 5 - 12 % aller Kinder an einer AD, die zusammen mit dem Asthma bronchiale eine der häufigsten chronischen Erkrankungen im Kindesalter darstellt (17). Bei einem Kind wird sich mit einer Wahrscheinlichkeit von 30 - 50 % eine Atopie manifestieren, falls ein Elternteil Atopiker ist; sind beide Eltern Atopiker, erhöht sich die Wahrscheinlichkeit auf 50 – 80 % (17). Bei der Vererbung der AD ist auch von Bedeutung, welcher Elternteil an dieser leidet: Die Manifestationsrate und auch der Schweregrad des Ekzems sind stärker ausgeprägt, wenn die Mutter an einer AD leidet oder litt („maternal imprinting“)(17).

Hinsichtlich der Morphologie und Prädilektionsstellen wandelt sich das klinische Bild der AD mehrfach im Verlauf des Kindesalters. In der Regel zeigen sich die ersten Symptome nicht vor dem dritten Lebensmonat und können hinsichtlich des Ausprägungsgrades stark variieren und von einer leichten Seborrhoe und minimalem Erythem bis hin zu einer Erythrodermie reichen (17). Neben einer Xerosis cutis besteht ein oft stark ausgeprägter Juckreiz. Prädilektionsstellen des Ekzems im ersten und zweiten Lebensjahr sind das Gesicht, die Streckseiten der Extremitäten und der Stamm. Im Verlauf des zweiten Lebensjahres kommt es in der überwiegenden Zahl der Fälle zu einer deutlichen Besserung des Ekzems bis hin zu gänzlichem Verschwinden. In diesem Alter zeigt sich ein Ekzem eher beugebetont. Weitere Prädilektionsstellen können neben dem Gesicht jetzt auch Hals und Nacken sein. Ab etwa dem 7. Lebensjahr verstärkt sich als Resultat der rezidivierenden, teils chronischen Entzündungsprozesse die Lichenifikation, auch werden bei älteren Kindern vermehrt Handekzeme beobachtet. Ebenfalls lassen sich mit zunehmendem Lebensalter häufig Atopie-Stigmata identifizieren. Zu diesen Stigmata gehören z.B. das Hertthoge-Zeichen (Rarifizierung der lateralen Augenbrauen), die Dennie-Morgan-Falte (subokulare Lidfalte) und die palmare Hyperlinearität. Zu den häufigsten Komplikationen zählen bakterielle, virale und durch Pilze verursachte Infektionen (17).

Bezüglich der Pathophysiologie konnte eine Reihe von Genen mit der Atopie in Assoziation gebracht werden. Bei diesen Genen handelt es sich vor allem um zwei Genfamilien, die erstens eine Rolle beim Aufbau und der Regulation der epidermalen Barriere spielen und zweitens um Gene, die für die Regulation des angeborenen und erworbenen Immunsystems wichtig sind (18).

Es gibt also eine starke Assoziation zwischen der atopischen Dermatitis und zwei unabhängigen Loss-of-function-Mutationen im Filaggrin-Gen (Filaggrin: abgeleitet von „filament-aggregating protein“). Filaggrin ist für die Aufrechterhaltung der mechanischen Barrierefunktion von großer Bedeutung und vernetzt in diesem Zusammenhang Keratinfilamente über Disulfidbrücken. Darüber hinaus zählen seine Abbauprodukte (hygroskopische Aminosäuren) zum NMF, und die Menge der Aminosäuren, die beim Filaggrinabbau anfallen, beeinflussen den pH-Wert des SC und damit auch die Aktivität von Enzymen in der Haut. Nach Simpson et al (5) könnte die beeinträchtigte Hautbarriere für eine transkutane allergische Sensibilisierung der atopischen Kinder verantwortlich sein.

Heute geht man davon aus, dass in der akuten Phase einer atopischen Dermatitis eine Th2-Immunantwort dominiert (Th2 = Typ2-T-Helferzellen). Im Verlauf der Erkrankung lassen sich jedoch auch vermehrt Th1-Zellen (Th1 = Typ1-T-Helferzellen) in der läsionalen atopischen Haut feststellen. Eine Reihe weiterer T-Helfer-Zell-Subtypen wurden in den letzten Jahren zusätzlich festgestellt. (18).

Nach Addor und Aoki (19) konnten Studien signifikant höhere TEWL-Werte und niedrigere SCH-Werte an der Haut von atopischen Patienten belegen. Diese Veränderungen konnten teilweise auch in klinisch normaler Haut erfasst werden und zeigten sich abhängig vom Schweregrad der Erkrankung.

#### 1.4 Hämatopoetische Stammzelltransplantation

Am 20.10.2012 starb der Nobelpreisträger Edward Donnall Thomas in Seattle, USA, im Alter von 92 Jahren. Seit 1975 hatte er am Fred Hutchinson Cancer Research Center geforscht und wird als „Vater der Knochenmarktransplantation“ gesehen (20). Thomas erhielt im Jahre 1990 gemeinsam mit dem Arzt Joseph E. Murray den Nobelpreis für Medizin („for their discoveries concerning organ and cell transplantation in the treatment of human disease“ (21). Beide erhielten den Preis für ihre Errungenschaften in der Transplantationsmedizin: Murray wurde für seine Forschungen zur Nierentransplantation (er führte u.a. 1954 bei eineiigen Zwillingen die erste erfolgreiche

Nierentransplantation durch) und E.D. Thomas für seine Forschungen zum Therapieverfahren der Knochenmarktransplantation geehrt. Es ist vorrangig E.D. Thomas und seinem Team zu verdanken, dass sich die KMT zu einem Standardtherapieverfahren entwickelte, welches bei schweren malignen und nichtmalignen Erkrankungen im Kindes- und Erwachsenenalter Einsatz findet. Das Knochenmark (KM) des Menschen kleidet als schwammartiges, gut durchblutetes Gewebe das Innere vieler Knochen aus (z.B. die Becken- und Oberschenkelknochen, Wirbelkörper, Rippen, Brustbein, Schulterblätter), und seine Funktion besteht in der Blutbildung. Überwiegend hier befinden sich im adulten Organismus die hämatopoetischen Stammzellen (HSC), die sämtliche Zelltypen des Blutes aus der myeloiden (Erythrozyten, Thrombozyten, Granulozyten und Monozyten) und lymphatischen Reihe (B- und T-Lymphozyten, natürliche Killerzellen) bilden können. Zur Erfüllung dieser lebenswichtigen Aufgabe werden pro Tag mehrere hundert Milliarden Blutzellen im KM gebildet.

Die Forschungen zur KMT begannen gegen Ende des 2. Weltkrieges, als man die Folgen des Einsatzes von Atomwaffen, insbesondere das nach einer hohen Strahlendosis einsetzende Knochenmarkversagen, untersuchte (22). Für die Forschungen wurden zunächst Mäuse- und später Hundemodelle eingesetzt. 1957 publizierte E.D. Thomas unter dem Titel „Intravenous infusion of bone marrow in patients receiving radiation and chemotherapy“ erste Untersuchungen zu Knochenmarktransplantaten beim Menschen (23). In seiner Nobelpreisrede äußerte sich E.D. Thomas wie folgt über die Schlussfolgerungen seiner Publikation: „Wir haben zwei Dinge aus diesen Untersuchungen gelernt: 1) Große Mengen menschlichen Knochenmarks können bei dessen richtiger Vorbereitung intravenös ohne Schaden appliziert werden; und 2) Die allogene Knochenmarktransplantation in unserer Spezies wird sehr schwierig sein (24).<sup>1</sup>

Die hämatopoetische Stammzelltransplantation (HSCT) ist eine Lebendspende, und der Begriff umfasst die unterschiedlichen Ressourcen zur Gewinnung der Transplantate. Die Entnahme der HSC aus dem KM gilt als klassisches Verfahren und erfolgt während

---

<sup>1</sup> Im Original: „We learned two things from those studies: 1) Large quantities of human marrow could be infused intravenously without harm if properly prepared; and 2) allogeneic marrow grafting in our species would be very difficult.“(Übersetzt von d. Verf.)

eines stationären Aufenthaltes durch multiple Aspirationen im Beckenkambereich. Neben Knochenmarkzellen können auch periphere, aus dem Blut stammende und Zellen aus dem Nabelschnurblut zur Transplantation genutzt werden (25). Ziel der allogenen HSCT (allo-HSCT) ist der Ersatz eines defekten oder maligne transformierten lymphohämatopoetischen Systems durch ein gesundes Spendersystem. Nach dem Spender der HSC unterscheidet man 3 mögliche Transplantationsformen: Die autologe, die allogene und die syngene HSCT. Stammen die Zellen vom Empfänger, handelt es sich um eine autologe HSCT; spendet ein Zwilling seinem genetisch identischen Geschwister die HSC, wird diese Form als syngene bezeichnet. Stammen die Zellen dagegen von einem verwandten oder nicht verwandten Spender derselben Spezies, wird von einer allogenen HSCT gesprochen. Die allogene Form der HSCT findet im pädiatrischen Patientenkollektiv die häufigste Anwendung. In diesem Fall werden die Zellen aus einem Spender gewonnen, der möglichst in den für die Transplantation wichtigsten Gewebemerkmale, den humanen Leukozytenantigenen (HLA), mit denen des Empfängers übereinstimmt. Das HLA-System zählt zum Major Histokompatibility Complex (MHC), welcher eine Gruppe von Genen bei Wirbeltieren umfasst, die für die Immunerkennung wichtige Antigene codieren.

Beim Menschen befindet sich der MHC-Komplex auf dem Chromosom 6 und lässt sich topographisch in zwei Klassen unterteilen, Klasse I-Antigene (A, B, C) und Klasse II-Antigene (DR, DP, DQ). Ein einzelnes Set von MHC-Allelen wird von je einem Elternteil vererbt und als Haplotyp bezeichnet. Daraus resultieren HLA-Paare. Zu den für die Transplantation bedeutendsten HLA-Paaren gehören HLA-A, HLA-B, HLA-C und HLA-DR bzw. HLA-DQ.

Beim Spender kann es sich um einen HLA- genotypisch oder -phänotypisch identischen Familienspender (englisch: matched related donor, MRD), einen HLA-differenten Familienspender (mismatched related donor, MMRD) und um einen HLA-phänotypisch möglichst angepassten unverwandten Voluntärsender (englisch: matched unrelated donor, MUD) handeln (25). Weiterhin können sich die Transplantate hinsichtlich der Methoden der Aufarbeitung unterscheiden, wenn beispielsweise eine T-Zell-Depletion oder Kryokonservierung erfolgte. Die Auswahl des Spenders für eine allo-HSCT geschieht unter der Einbeziehung verschiedener Faktoren wie etwa die Art der Erkrankung, das Erkrankungsstadium und die Dringlichkeit der Transplantation. Als idealer Spender gilt ein HLA-genotypisch übereinstimmendes Geschwister, welches sich in ca. 30 % der Fälle findet (26). Man spricht von einem HLA-identischen Spender,

wenn er nach der hoch auflösenden HLA-Testung mit dem Empfänger an den Genorten HLA-A, -C, -B, -DR, und -DQ völlige Übereinstimmung zeigt. Diese Übereinstimmung wird als sog. 10/10-Match bezeichnet (27).

Die Therapieform gliedert sich in mehrere Behandlungsphasen: Zunächst erfolgt die sogenannte Konditionierung, welche entweder aus einer alleinigen Gabe einer Chemotherapie oder aus einer Kombination aus Chemotherapie und Ganzkörperbestrahlung besteht (25). Sie führt zu einer Myeloablation und zur Immunsuppression. Die Myeloablation entfernt defekte oder maligne Zellen, und die Immunsuppression soll die Abstoßung des Transplantats verhindern. Im Anschluss an die Konditionierung erfolgt die eigentliche Transplantation mittels einer intravenösen Infusion. Nach Ansiedlung der HSC im KM sind diese anfangs aber noch nicht in der Lage, ihre Funktion ausreichend zu erfüllen; hier befindet sich der Patient in der Phase der Aplasie. Deshalb ist es wichtig, ihn durch Isolationsmaßnahmen und prophylaktische Antibiotikagaben vor Infektionen zu schützen. Im Anschluss an diese Phase findet die Regeneration statt, in der die transplantierten Stammzellen mit der Produktion von Blutzellen beginnen. Wenn eine ausreichende Anzahl von Granulozyten wieder vorhanden ist, kann die Isolierung des Patienten beendet werden. Dies geschieht je nach Grunderkrankung und Verlauf der vorherigen Behandlung nach ca. drei Monaten. Nach der allo-HSCT beginnt die aktive T-Zell-Rekonstitution nach 3 und die B-Zell-Rekonstitution nach ca. 6 Monaten (28). Zunächst entsteht ein naives Immunsystem, welches einer neuen, ca. einjährigen Prägung bedarf. Ein Neuaufbau des Impfschutzes kann 6 - 12 Monate nach der Transplantation erfolgen (25). Komplikationen und therapeutische Interventionen (wie. z.B. GvHD und GvHD-Therapie, Viren und Virustatika) können auf die Rekonstitution des Immunsystems jedoch Einfluss nehmen (28). Mit dem Anstieg der Leukozytenpopulation steigt auch die Zahl der Lymphozyten. Diese Zellen können das Gewebe des Transplantat-Empfängers als „fremd“ erkennen und eine gefürchtete Komplikation der HSCT initiieren, die sog. Transplantat-gegen-Wirt-Reaktion, englisch: Graft-versus-Host-Disease (GvHD). Sie ist, abgesehen von einem Rezidiv der Grunderkrankung, Hauptursache von Morbidität und später Mortalität im Patientenkollektiv (29).

### 1.5 Graft-versus-Host-Disease

Bezüglich ihres zeitlichen Auftretens nach der Transplantation wurde die GvHD klassischerweise in eine akute (Auftreten bis 100 Tage nach HSCT) und chronische



Form (Auftreten ab 100 Tage nach HSCT) unterteilt. Diese Einteilung gilt inzwischen als überholt und wird durch die des National Institutes of Health (NIH) ersetzt, welche in Tabelle 1 dargestellt ist (30).

**Tabelle 1:** Kategorien der akuten und chronischen GvHD nach NIH Consensus (modifiziert übernommen aus (30))

Kategorie	Zeitpunkt Beginn der Symptome nach HSZT	Zeichen der akuten GvHD	Zeichen der chronischen GvHD
<b>Akute GvHD</b>			
Klassische aGvHD	≤ 100 Tage	ja	nein
Persistierende, rezidivierende oder späte aGvHD	> 100 Tage	ja	nein
<b>Chronische GvHD</b>			
Klassische cGvHD	Kein Zeitlimit	nein	ja
Overlap Syndrom (Mischbild akuter und chronischer GvHD)	Keine Zeitlimit	ja	ja

Im Jahre 1966 definierte Billingham die GvHD als Erkrankung, bei welcher immunkompetente Zellen vom Spender Gewebe eines immunkomprimierten Empfängers erkennen und angreifen (31). Heute weiß man, dass es sich bei den immunkompetenten Spenderzellen um T-Lymphozyten handelt, die auf Proteine des Empfängers, seinen Major- und Minor- Histokompatibility-Komplex, reagieren. Die Inzidenz der GvHD, ihr Beginn und der Schweregrad korrelieren mit dem Ausmaß der HLA-Inkompatibilität zwischen Spender und Empfänger. Dabei liegen der akuten und chronischen Form unterschiedliche, komplexe Pathogenesen und Voraussetzungen zugrunde, die bis heute, vor allem bei der chronischen Form, noch nicht vollständig verstanden sind. Die akute und chronische GvHD kann eine Vielzahl von Organen einbeziehen und zu unterschiedlichsten Symptomen führen, wobei die Haut am häufigsten betroffen ist (30).

#### 1.5.1 Akute Graft-versus-Host-Disease

Die Inzidenz der akuten GvHD (aGvHD) ist altersabhängig und liegt bei einer Transplantation zwischen HLA-identischen Geschwistern im Kindesalter bei 30 % und im Erwachsenenalter bei 60 %. Bei nichtverwandtem Spender und HLA-Inkompatibilität werden höhere Inzidenzen bis 70 % respektive 70 - 80 % beobachtet (30). Bei der

Entstehung der aGvHD spielen verschiedene Zellpopulationen des Immunsystems von Spender und Empfänger sowie Entzündungsmediatoren eine Rolle. Diese interagieren in einer Kaskade, die in eine Apoptose in den Zielorganen der GvHD mündet.

Zum besseren Verständnis des Weiteren hier ein kurzer Überblick über das menschliche Immunsystem: Es wird zwischen unspezifischem und spezifischem Immunsystem unterschieden. Zum unspezifischen Immunsystem werden u.a. Schutzsysteme der Körperoberflächen (z.B. der Säureschutzmantel der Haut), das Komplementsystem und die Granulozyten gezählt. Das spezifische Immunsystem besteht aus den T- und B-Lymphozyten (Antikörperproduktion). Hinsichtlich der T-Lymphozyten (T-Zellen) lassen sich verschiedene Unterformen abgrenzen, zu denen die T-Helferzellen (Th-Zellen) gehören. Diese lassen sich in die funktionell zu unterscheidenden Subpopulationen Th1- und Th2-Zellen differenzieren, welche durch die Sekretion verschiedenartiger Zytokine für entsprechende Zytokinmilieus und die Weiterentwicklung von spezifischen Immunantworten verantwortlich sind. Th1-Zellen sezernieren überwiegend Interleukin 2 (IL-2), Interferon  $\gamma$  und Tumornekrosefaktor- $\beta$  (TNF- $\beta$ ) und führen über Makrophagenaktivierung zu ausgeprägten Entzündungsvorgängen. Th-2-Zellen sezernieren vor allem Interleukin 4 (IL4) und Interleukin-5 (IL-5) und stimulieren B-Lymphozyten zur Antikörperproduktion (32).

Die Pathophysiologie der aGvHD lässt sich anhand eines 3 Phasen-Modells (I. Konditionierungsphase, II. Aktivierungsphase, III. Effektorphase) erklären: In der sog. Konditionierungsphase kommt es durch die Chemo- und/oder Strahlentherapie zu einer Schädigung von Empfängergewebe. Diese Schädigung führt zu einer Freisetzung von proinflammatorischen Zytokinen wie z.B. Tumornekrosefaktor  $\alpha$  und Interleukin 1 und zur Aktivierung von antigenpräsentierenden Zellen (APC). Die APCs des Spenders und Empfängers aktivieren sodann in der Aktivierungsphase alloreaktive T-Zellen des Spenders, die sich in Effektorzellen (CD4-Helfer- und CD8-zytotoxische Zellen) differenzieren lassen. Es resultiert ein Überwiegen des Th1-Zytokinmusters. Die Effektorphase ist durch Schädigung des Zielgewebes der aGvHD durch Makrophagen, natürliche Killerzellen (NK) und zytotoxische T-Lymphozyten gekennzeichnet (30). Die aGvHD betrifft hauptsächlich die Organe Haut, Gastrointestinaltrakt und Leber.

An der Haut manifestiert sich die Erkrankung häufig durch das Auftreten eines makulopapulösen Exanthems, welches vor allem an den Palmae, den Plantae und im Gesicht in Erscheinung tritt. Als initiale Symptome können ein lokalisierter oder generalisierter Pruritus mit Dysästhesien oder Druckdolenz der Handflächen, Fußsohlen

oder Ohrhelizes auftreten, oft einhergehend mit einer Rötung und Schwellung der Haut (30). In schweren Fällen kann die aGvHD zu einer Erythrodermie, zu Blasenbildung oder Nekrolyse führen, welche dem klinischen Bild einer toxischen epidermalen Nekrolyse ähneln kann. Differentialdiagnostisch sind Arzneimittelreaktionen, Virusexantheme und das Engraftment Syndrome (ES)<sup>2</sup> in Betracht zu ziehen. Der Schweregrad der Hautbeteiligung wird wie folgt bestimmt: (1) < 25 % der Körperoberfläche (KOF) betroffen, (2) 25 – 50 % der KOF betroffen, (3) > 50 % der KOF betroffen oder Vorliegen einer Erythrodermie, (4) Erythrodermie und Bullae (34). Nach Ausmaß der Beteiligung der Hauptzielorgane Haut, Leber und Darm werden vier Gesamtschweregrade (I - IV) der aGvHD unterschieden (30). Der Gesamtschweregrad ist für die Prognose entscheidend: Beim Schweregrad III liegt die 5-Jahres-Überlebensrate bei ca. 31 % und beim Schweregrad IV beträgt diese ca. 9 % (34). Zur medikamentösen Basisprophylaxe der aGvHD kommen überwiegend die Medikamente Ciclosporin A (Calcineurininhibitor) und MTX (Methotrexat) schon vor der Transplantation zum Einsatz. Die medikamentöse Behandlung erfolgt mit Glukokortikosteroiden, wobei diese bei Patienten mit einem isolierten Hautbefall unter 50 % KOF und keiner Beeinträchtigung des Allgemeinbefindens evtl. topisch appliziert werden können (35). Zeigt sich eine Steroidresistenz, können verschiedene Zweitlinientherapeutika bzw. Therapien wie z.B. die extrakorporale Photopherese (ECP), Mycophenolatmofetil (MMF) und Antithymozytenglobuline eingesetzt werden (35).



**Abbildung 2:** Akute GvHD: makulopapulöses Exanthem

---

<sup>2</sup> Das ES tritt bei stammzelltransplantierten Patienten kurz vor oder zum Zeitpunkt des Anstiegs der neutrophilen Granulozyten auf. Es ist durch verschiedenen Symptome charakterisiert, welche meist ein Fieber nichtinfektiöser Genese, ein erythematöses Exanthem und ein nicht kardiogenes Lungenödem beinhaltet. Seine Genese beruht höchstwahrscheinlich auf einer Überproduktion von pro-inflammatorischen Zytokinen (33).

### 1.5.2 Chronische Graft-versus-Host-Disease

Während sich die Inzidenz der aGvHD in den letzten Jahren kaum veränderte, zeigt sich die Inzidenz der cGvHD, aufgrund z.B. des Anstiegs des Patientenalters und der vermehrten Verwendung von peripheren Blutstammzellen als Transplantat, ansteigend (29;30). Sie beträgt ca. 50 % bei allen Patienten nach einer alloHSCT und entwickelt sich bei Kindern seltener (20 - 30 %) (29). In Deutschland sind ca. 10.000 Menschen von ihr betroffen, und jährlich kommen 500 Neudiagnosen hinzu (29).

Es wird angenommen, dass für die Initiierung der Erkrankung die Beschädigung von Thymusgewebe durch die aGvHD oder die Konditionierung von Bedeutung ist.

Dabei ist die aGvHD der wichtigste Risikofaktor für eine cGvHD.

Pathogenetisch entsteht, ähnlich wie bei der aGvHD, eine Kaskade, an deren Ende sich jedoch ein autoimmun-ähnliches Syndrom manifestiert, welches mit fibroproliferativen Veränderungen assoziiert ist (31). Neben alloreaktiven T-Zellen kommt es hier zusätzlich zur Involvierung von autoreaktiven T-Zellen und von allo- und auto-reaktiven B-Zellen mit der Produktion von Auto- und Allo-Antikörpern. Während bei der aGvHD ein Th1-Zytokinmuster vorherrschend ist, findet sich bei der cGvHD ein gemischtes Zytokinmuster (30).

Die cGvHD ist eine Multisystemerkrankung, welche insbesondere die Haut, die Leber, den Gastrointestinaltrakt, die Lunge, die Augen und den neuromuskulären Apparat betrifft. Die Haut ist dabei das am häufigsten betroffene Organ (zu 80 – 90 %), wobei die Hautveränderungen meist generalisiert (80 %) auftreten (30). Mögliche Haut- und Schleimhautsymptome sind aus Tabelle 2 zu entnehmen.



**Abbildung 3:** Chronische GvHD: Pigmentierungsstörungen

**Tabelle 2:** Mögliche Haut- und Schleimhautsymptome der chronischen GvHD (modifiziert übernommen aus (30;36))

<b>Haut</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Frühphase: Exanthem ähnlich eines Lichen ruber planus oder fleckiges Exanthem</li> <li>•Poikilodermie</li> <li>•Morphea-ähnliche Hautveränderungen</li> <li>•zunehmende Schuppung</li> <li>•Hypo-oder Hyperpigmentierungen</li> <li>•Lichen-sclerosus-ähnliche Hautveränderungen</li> <li>•sklerodermoide Hautveränderungen mit tiefer Hautsklerose</li> <li>•Verlust von Hautanhangsorganen</li> </ul>
<b>Mundschleimhaut</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>•erythematöse, lichenoide und/oder ulzeröse Veränderungen</li> <li>•Mukozelen</li> <li>•Sicca-Symptomatik (durch Speicheldrüsendestruktion)</li> <li>•bei langandauernder cGvHD möglich: Parodontose, vermehrte Karies, Zahnverluste</li> </ul>
<b>Genitalien</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Symptome ähnlich dem vaginalen Lichen ruber planus mit möglichen Folgen wie Synechien, Fissuren, Ulzerationen</li> </ul>
<b>Augen</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Keratokonjunktivitis sicca</li> <li>•symmetrische Konjunktivitis</li> </ul>

Nach der aktuellen Einteilung des National Institutes of Health Consensus Development Project wird die Erkrankung in drei Schweregrade mild, moderat und schwer eingeteilt (29).

**Tabelle 3:** Schweregradeinteilung der cGvHD nach NIH Consensus Development Project 2005 (modifiziert übernommen aus (29))

Schweregrad der cGvHD	<b>mild</b>	<b>moderat</b>	<b>schwer</b>
Zahl der betroffenen Organsysteme	1 - 2	> 2	> 2
Schwere der Organmanifestation	mild (außer Lunge)	mild – moderat (Lunge nur mild)	schwer (Lunge moderat oder schwer)

Der Stagingbogen für die Schweregradeinteilung der cGvHD von der Deutsch-Österreichischen-Schweizer Arbeitsgruppe GvHD kann im WWW in deutscher Sprache unter <http://www.gvhd.de> abgerufen werden. Der Schweregrad der Hautbeteiligung einer cGvHD wird hiernach wie folgt bestimmt: (1) < 18 % KOF mit lichenoiden, oder Ichthyosis-artigen Veränderungen, keine sklerodermiformen Veränderungen (2) 18 – 50 % der KOF mit lichenoiden oder sklerodermiformen oder Ichthyosis-artigen Veränderungen aber keine „gefesselte Haut“ (Falten können noch erzeugt werden) (3) > 50 % der KOF mit lichenoiden oder sklerodermiformen oder Ichthyosis-artigen Veränderungen, sklerodermiforme Veränderungen, keine Faltenbildung möglich, „gefesselte Haut“ oder Einschränkungen der Aktivitäten des täglichen Lebens durch eingeschränkte Beweglichkeit der Gelenke oder Ulzerationen oder extremen Pruritus (36). Weiterhin kann die cGvHD nach Art ihres Beginns wie folgt unterteilt werden (30):

- **Progressive Form** (schließt sich direkt der akuten GvHD an und betrifft ca. 32 % der Fälle; weist die schlechteste Prognose auf)

- **Verzögerte Form** (tritt nach einem krankheitsfreien Intervall nach der aGvHD auf und betrifft ca. 36 % der Fälle)

- **“De-Novo“-Form** (tritt ohne vorausgegangene aGvHD auf und hat die beste Prognose)

Bei malignen Grunderkrankungen stellt der sogenannte Graft-versus-Tumor-Effekt eine erwünschte Nebenwirkung dar, weil er die Häufigkeit eines Rezidivs der Grunderkrankung senkt. Hierbei erkennen T-Zellen des Spenders Antigene auf Tumorzellen des Empfängers und zerstören sie (30). Aus diesem Grund ist die Überlebensrate der Patienten mit milder cGvHD besser als diejenige von Patienten ohne GvHD (29). Die schwere Form weist jedoch eine langfristige Letalität von etwa 50 % auf (29). Hinsichtlich der cGvHD-Prophylaxe ist die Prophylaxe ihres wichtigsten Risikofaktors (aGvHD) am bedeutsamsten. Darüber hinaus sollten mögliche Provokationsfaktoren der cGvHD (z.B. protrahierte Sonnenlichtexposition) gemieden und die Patienten über Schutzmaßnahmen entsprechend aufgeklärt werden (35). Die Therapie der cGvHD ist abhängig vom Schweregrad und der Art der Erkrankung. Bei einer milden cGvHD können als Erstlinien-Therapeutika topisch Steroide oder Calcineurininhibitoren eingesetzt werden (35). Bei einer schweren kutanen cGvHD oder bei Beteiligung anderer Organe ist eine systemische Immunsuppression mit einem Steroid, ggf. in der Kombination mit einem Calcineurininhibitor, notwendig. Weiterhin können je nach kutaner Manifestationsform Phototherapien (Photochemotherapie mit 8-

Methoxypsoralen (PUVA), Schmalband-UVB-Phototherapie und UVA1-Phototherapie) in Erwägung gezogen werden. Bei fehlender Wirkung der Erstlinien-Therapeutika (50 % der Kinder sprechen auf diese an (29)) gibt es verschiedene Therapieoptionen, die z.B. MTX, extrakorporale Photopherese oder m-TOR-Inhibitoren umfassen und individuell je nach Art und Schwere der bestehenden cGvHD ausgewählt werden (35). Bei der Behandlung von Kindern und Adoleszenten sind besonders die möglichen schwerwiegenden unerwünschten Wirkungen einer Langzeitsteroidtherapie wie z.B. die Knochendichteverminderung, Wirkungen auf die Organentwicklung und das Körperwachstum zu bedenken (29). Deshalb sind hier besonders die steroidsparenden Therapien und der topische Einsatz von Medikamenten von Bedeutung, wobei eine mögliche systemische Wirkung von topisch eingesetzten Steroiden und Calcineurininhibitoren bei kleinen Kindern zu beachten ist. Hinsichtlich Diagnostik und Therapie wurden in den letzten 20 Jahren wenige Fortschritte erreicht (29). Infektionen sind sowohl bei der cGvHD wie auch bei der aGvHD die Haupttodesursache (35).

#### 1.6 Mögliche Risikofaktoren für das Auftreten eines malignen Melanoms

Nach Euvrard et al (37) sind im pädiatrischen Transplantationskollektiv Hauttumoren die häufigsten malignen Tumorerkrankungen bei Nierentransplantat-Empfängern und die zweithäufigsten nach Transplantation anderer Organe. Hier dominieren Plattenepithel- und Basalzellkarzinome (englisch: non-melanoma skin cancer, NMSC), und die kutanen Neoplasien sollen danach hauptsächlich im jungen Erwachsenenalter von durchschnittlich 27 Jahren auftreten. Die in der Transplantationsmedizin eingesetzten Immunsuppressiva, welche eine erfolgreiche Transplantation erst ermöglichen, führen besonders an der Haut zu einer Inhibition der zellulären Immunüberwachung mit der Folge eines erhöhten Risikos für die Entwicklung kutaner Neoplasien (38). Das Patientenkollektiv von KMT-Empfängern respektive von HSC-Transplantat-Empfängern ist im Hinblick auf die Entwicklung sekundärer Hautneoplasien weniger gut untersucht, und größere Studien, welche sich speziell dem pädiatrischen Kollektiv widmen, sind zum heutigen Zeitpunkt kaum vorhanden. Es ist aber bekannt, dass Empfänger von Knochenmarkstransplantaten einem erhöhten Risiko für maligne Melanome und Plattenepithelkarzinome der Haut sowie der Wangenschleimhaut ausgesetzt sind (39). Für den pädiatrischen Patienten soll nach einer KMT ein 3 – 6 fach erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines MM bestehen (40). Die Inzidenz für ein malignes Melanom im pädiatrischen Transplantat-Empfängerkollektiv für solide Organe und für HSC ist zum

heutigen Zeitpunkt, soweit wir feststellen konnten, jedoch weitgehend unbekannt. Es ist jedoch allgemein anerkannt, dass sich die Inzidenzen im pädiatrischen Kollektiv [bei Empfängern von soliden Organtransplantaten] von denen des Erwachsenenkollektivs unterscheiden. Nach Thomson et al (41) zeigt sich der Anteil von malignen Melanomen unter den Hauttumoren von pädiatrischen Transplantatempfängern [solider Organe] im Gegensatz zu dem von Erwachsenen erhöht (12 % vs. 5 %). Wie auch in der allgemeinen Bevölkerung soll hier eine hohe Anzahl von Nävuszellnävi der stärkste Risikofaktor für ein MM sein. Weitere Risikofaktoren sind u.a. ein heller Hauttyp mit der Neigung zu Sommersprossen, blaue oder grüne Augenfarbe, blondes oder rotes Haar, eine positive Familienanamnese und die Exposition gegenüber UV-Strahlung (besonders die intermittierend hohe UV-Exposition) (42).

Hinsichtlich des Geschlechts soll das Männliche über ein erhöhtes Risiko verfügen, eine große Anzahl an Nävi zu entwickeln (43); dagegen sollen weibliche Teenager mit hoher UV-Exposition die höchsten MM-Inzidenzen aufweisen (42).

Studien legen nahe, dass die Haut von Kindern vor der Pubertät im Zusammenhang mit der UV-Strahlung einem höheren Risiko ausgesetzt ist. Eine mögliche Erklärung liefern Volkmer und Greinert (44); sie berichten über die bei präpubertären Kindern anatomisch näher an der Hautoberfläche liegende und melanozytäre Stammzellen beherbergende Bulge-Region des Haarfollikels der kindlichen Vellus-Haare.

Bei Empfängern von allogenen Stammzelltransplantaten gibt es darüber hinaus Vermutungen hinsichtlich weiterer Risikofaktoren. Diese Risikofaktoren beeinflussen die Anzahl melanozytärer Nävi. Es ist bekannt, dass nach einer Chemotherapie erworbene Nävi Veränderungen ihres Aussehens, ihrer Anzahl und Lokalisation (palmoplantar, also Körperlokalisationen, die nicht einer exzessiven UV-Strahlung ausgesetzt sind) aufweisen können (42;45). Zu den Risikofaktoren zählen Andreani et al (46) ein Alter von unter 20 Jahren bei der Transplantation und die Konditionierung mit den Alkylantien Busulfan und Cyclophosphamid. Einen negativen Einfluss auf die Anzahl von melanozytären Nävi hatte in ihrer Studie eine cGvHD, bei welcher die Haut diffus betroffen war. Eine generelle Erhöhung in der Anzahl der Nävi in diesem Kollektiv von 73 allo-KMT-Empfängern (Untersuchungszeitpunkt im Durchschnitt 7,9 Jahre nach der Transplantation) konnte nicht festgestellt werden, jedoch eine Erhöhung der Anzahl an bestimmten Körperlokalisationen (hier: Beine und Handinnenflächen). Nach Cavalier et al (39) wird eine cGvHD allerdings als ein möglicher Risikofaktor für kutane Neoplasien gesehen.



## 1.7. Fragestellung

Das Hauptziel dieser Arbeit war die Charakterisierung des Hautstatus von pädiatrischen Empfängern von allogenen Knochenmarktransplantaten und die Untersuchung der Hautbarrierefunktion während und nach der Transplantation. In einer prospektiven klinischen Pilotstudie wurden 4 hautphysiologische Parameter (transepidermaler Wasserverlust, Stratum corneum Hydratation, Sebumsekretion und pH-Wert) an 3 Körperlokalisationen (volarseitiger Unterarm, Stirn und Nacken) zu unterschiedlichen Zeitpunkten erfasst. Neben der Erfassung dieser Parameter wurde ebenfalls der Hautstatus zum jeweiligen Untersuchungszeitpunkt aufgenommen. Die Untersuchungen fanden einmal vor der Transplantation (V1), um den Tag 60 (V2), um den Tag 100 (V3) und um den Tag 200 (V4) statt. Um einen möglichen Zusammenhang zwischen einer atopischen Diathese und Hautproblemen nach der Transplantation zu eruieren, wurde der Erlanger Atopie-Score der Studienteilnehmer bestimmt.

Ferner wurden zur Optimierung der präventiven dermatologischen Betreuung mögliche Risikofaktoren bezüglich des malignen Melanoms in diesem Kollektiv untersucht.

## 2 Methodik

### 2.1 Studiendesign

Diese klinische prospektive Pilotstudie ist ein Projekt der Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie, Campus Charité Mitte und der Knochenmarktransplantationseinheit, sowie der Poli- und Tagesklinik des Otto-Heubner-Centrums für Kinder- und Jugendmedizin, Charité Campus Virchow-Klinikum. Die Untersuchungen erfolgten von Mai 2009 bis Januar 2011.

### 2.2 Ethik

Für diese Studie wurde die Zustimmung der Ethikkommission des Universitätsklinikums Charité am Campus Mitte in Berlin am 17.02.2009 erteilt.

Vor Beginn wurden drei unterschiedliche Aufklärungsbögen erstellt (s. Anhang):

- für die Inhaber des Sorgerechtes bzw. für deren Stellvertreter
- für Kinder ab einem Alter, in welchem die Tragweite der Studie verstanden werden kann, bis 11 Jahre
- für Jugendliche bis 18 Jahre

Bezüglich der Einwilligungserklärungen wurden zwei Versionen erstellt:

- für die Inhaber des Sorgerechtes, wobei beide Elternteile, sofern sie beide Inhaber des Sorgerechtes sind, unterschreiben mussten
- für die Studienteilnehmer

Die Inhaber des Sorgerechtes bzw. deren Vertreter wurden sowohl mündlich wie auch schriftlich über die Studie aufgeklärt und von allen sorgeberechtigten Personen lagen die von diesen unterschriebenen Einwilligungserklärungen vor. Alle teilnehmenden Kinder und Jugendlichen wurden, sofern sie fähig waren, die Tragweite der Studie zu verstehen, ebenfalls mündlich wie auch schriftlich über die Untersuchung aufgeklärt, und von diesen lagen ebenfalls die Einwilligungserklärungen vor. Die Studienteilnehmer und ihre Sorgeberechtigten hatten ausreichend Zeit, Fragen zur Studie zu stellen.

Der Erhebungsbogen (Case Report Form, CRC) wurde mit einer Probandennummer verschlüsselt, so dass die Identität der Studienteilnehmer anonymisiert blieb.

Die Einwilligungserklärungen wurden in dreifacher Form ausgefertigt. Eine Kopie wurde für das Studienzentrum angefertigt, eine zweite für die Patientenakte auf der Knochenmarktransplantationseinheit und die dritte für die Inhaber des Sorgerechtes

bzw. für die Studienteilnehmer. Diese Studie wurde von der Charité Universitätsmedizin versichert.

### 2.3 Biometrische Planung

Bei dieser Studie handelt es sich um eine einarmige, longitudinale und prospektive Pilotstudie zur Untersuchung von Hautparametern vor und nach einer HSCT bei Kindern und Jugendlichen.

Bei jedem Patienten sollten vier hautphysiologische Parameter an drei verschiedenen Körperstellen zu vier unterschiedlichen Zeitpunkten bestimmt werden. Die erste Messung fand dabei vor der Transplantation statt (V1) und die drei weiteren (V2 - V4) zu definierten Zeitpunkten nach dieser. Ziel der Studie war es zu zeigen, dass sich die Hautparameter nach der HSCT verändern. Als Zielvariable (primärer Endpunkt) wurde der transepidermale Wasserverlust gewählt. Neben dem primären Endpunkt wurden als sekundäre Endpunkte die Stratum corneum Hydratation, der Sebumgehalt und der pH-Wert betrachtet. Folgende Hypothesen waren zu prüfen:

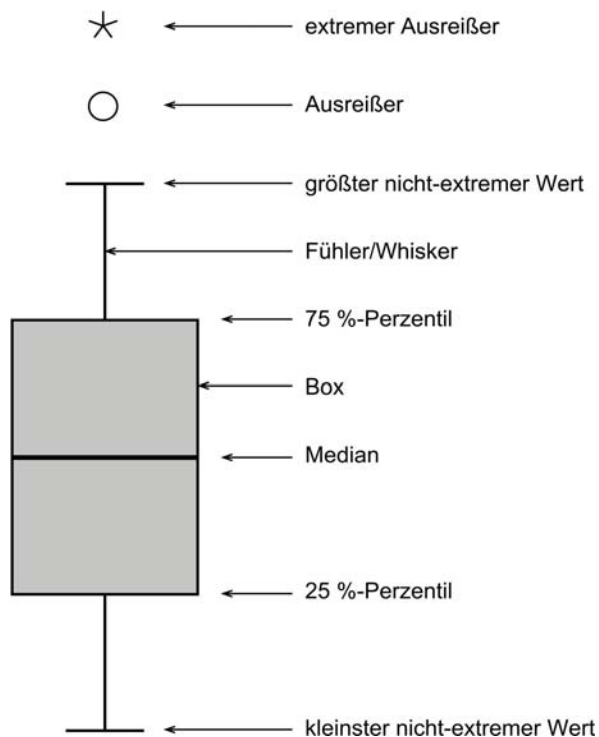
$H_0$  (Nullhypothese): Der mittlere transepidermale Wasserverlust ist an allen Messzeitpunkten gleich:  $TEWL_{V1} = TEWL_{V2} = TEWL_{V3} = TEWL_{V4}$

gegen

$H_A$  (Alternativhypothese): Zwischen mindestens zwei Zeitpunkten unterscheidet sich der mittlere transepidermale Wasserverlust.

Die Befunde der Zielgrößen wurden zuerst exploratorisch untersucht und deskriptiv ausgewertet. Die Vergleiche zwischen zwei Zeitpunkten wurden mit dem Wilcoxon-Test berechnet, wobei der exakte, zweiseitige p-Wert bestimmt wurde. Ein p-Wert von  $p \leq 0,05$  wurde als statistisch signifikant betrachtet.

Die Ergebnisse der Messungen wurden in Boxplots visuell dargestellt. Ein Boxplot zeigt die Messergebnisse eines Parameters an einer Hautstelle zu einem der vier Messzeitpunkte. In den Abbildungen 6 - 17 sind die vier Boxplots der unterschiedlichen Messzeitpunkte (V1 - V4) im zeitlichen Verlauf gemeinsam abgebildet. Unterhalb der Boxplots sind die statistischen Kenngrößen einer Tabelle zu entnehmen.



**Abbildung 4:** Darstellung eines Boxplot.

In einem Boxplot wird die Verteilung von Daten grafisch dargestellt. Er enthält mehrere Messgrößen und kann Ausreißer visuell darstellen. Der Kasten in der Darstellung (Box) zeigt die Lage der mittleren 50 % der Daten und wird von unten durch das 25 %-Perzentil und von oben durch das 75 %-Perzentil begrenzt. 25 % der Fälle haben Werte unter dem 25 %-Perzentil und 25 % der Fälle haben Werte über dem 75 %-Perzentil. Der durchgezogene Strich innerhalb des Kastens markiert den **Median**: Die Hälfte der Messwerte besitzt einen höheren bzw. geringeren Wert als dieser. Im Gegensatz zum Mittelwert haben Extremwerte einen geringeren Einfluss auf den Median. Die T-Balken ober- und unterhalb der Box werden als Fühler oder Whisker bezeichnet und stellen die außerhalb der Box liegenden Werte dar. Ihre Länge beträgt das 1,5 fache der Höhe der Box oder, falls keine Fälle mit Werten in diesem Bereich vorhanden sind, wird die Länge durch die minimalen bzw. maximalen Werte festgelegt. Werte, die nicht innerhalb der Fühler liegen, bezeichnet man als Ausreißer. Diese Ausreißer liegen oberhalb der Fühler und werden in den Abbildungen durch einen Kreis gekennzeichnet. Sind die Werte mehr als dreimal so groß wie die Höhe der Boxen, bezeichnet man sie als extreme Ausreißer. Sie sind in den Abbildungen durch einen Stern gekennzeichnet.

## 2.4 Studienteilnehmer

Die Rekrutierung der Probanden fand auf der Knochenmarktransplantationseinheit des Otto-Heubner-Centrums für Kinder- und Jugendmedizin auf dem Campus Charité Virchow ab Mai 2009 statt. Alle Kinder und Jugendlichen, die auf die Station aufgenommen wurden und die unter 2.4.1 aufgeführten Einschlusskriterien erfüllten, wurden gefragt, ob sie an der Studie teilnehmen wollten. Ebenso wurden auch die Inhaber des Sorgerechtes gefragt, ob sie ihre Kinder an der Studie teilnehmen lassen wollten. Es konnten 12 Kinder und Jugendliche (7 Jungen und 5 Mädchen) unterschiedlichen Alters und unterschiedlicher Grunderkrankung für die Studie gewonnen werden (s. Tabelle 4).

### 2.4.1 Einschlusskriterien

- Kind oder Jugendlicher unterschiedlicher Grunderkrankung bis zu einem Alter von 18 Jahren mit Anmeldung zur stationären Aufnahme zwecks hämatopoetischer Stammzelltransplantation im Otto-Heubner-Centrum für Kinder- und Jugendmedizin, Augustenburger Platz, D-13353 Berlin.
- Schriftliche Einwilligung des gesetzlichen Vertreters oder Betreuers sowie des Studienteilnehmers, falls dieser in der Lage war, Wesen, Bedeutung und Tragweite der klinischen Prüfung einzusehen und seinen Willen hiernach zu bestimmen.

### 2.4.2 Ausschlusskriterien

- Wunsch des Teilnehmers oder seines gesetzlichen Vertreters/Betreuers, nicht an der Studie teilzunehmen.
- Zustand nach Ersttransplantation (da Wirkungen des Transplantationsverfahrens auf das Hautorgan nicht ausgeschlossen werden können).
- Reduzierter Allgemeinzustand.
- Bereits bestehende, schwere Hauterkrankung, die die Messergebnisse beeinflussen könnten.

Von einer Messung/Untersuchung wurde abgesehen, falls Probanden unter einer akuten, hoch kontagiösen Infektion litten oder der allgemeine Gesundheitszustand des Kindes eine Messung nicht zuließ.

**Tabelle 4:** Übersicht und Charakteristika der Studienteilnehmer

Studienteilnehmer	Geschlecht	Alter in Jahren/ Monaten	BMI*	Hauttyp nach Fitzpatrick	Hautdiagnose	Geschlecht des Transplantat-spenders	Alter des Transplantat-spenders in Jahren	HLA-Kompatibilität (Matching)
1	m	13 J	19,1 (Normalgewicht)	II	Akute myeloische Leukämie	m	39	10/10-Identität in GvH- und HvG-Richtung (MUD)
2	m	15 J	22,8 (oberer Bereich des Normalgewichtes)	II	Non Hodgkin Lymphom	m	25	10/10-Identität in GvH- und HvG-Richtung (MUD)
3	w	16 J	22,8 (oberer Bereich des Normalgewichtes)	III	Schwere aplastische Anämie	m	29	10/10-Identität in GvH- und HvG-Richtung (MUD)
4	m	5 J	13,9 (unterer Bereich des Normalgewichtes)	II	Akute myeloische Leukämie	w	27	10/10-Identität in GvH- und HvG-Richtung (MRD)
5	w	6 J	15,4 (Normalgewicht)	II	Myelo-dysplastisches Syndrom	m	4	Genotypisch identischer Geschwisterspender (MRD)
6	m	17 J	22,9 (Normalgewicht)	II	Chronisch myeloische Leukämie	m	36	9/10-Identität in GvH-Richtung und 10/10 Identität in HvG-Richtung (MUD)
7	m	3 Mo	17,2 (Normalgewicht)	III	Juvenile myelomonozytäre Leukämie	w	1	10/10-Identität in GvH- und HvG-Richtung (MRD)
8	m	6 J	13,7 (Untergewicht)	II	Septische Granulomatose	m	52	10/10-Identität in GvH- und HvG-Richtung (MUD)
9	w	11 J	14,3 (leichtes Untergewicht)	III	Common-Akute lymphatische Leukämie mit myeloischer Koexpression	w	11	10/10-Identität in GvH- und HvG-Richtung (MRD)
10	w	15 J	18,8 (Normalgewicht)	III	Aktue myeloische Leukämie	w	25	10/10-Identität in GvH- und HvG-Richtung (MUD)
11	w	6 J	12,1 (starkes Untergewicht)	III	Myelo-dysplastisches Syndrom	m	42	9/10-Identität in GvH und HvG-Richtung (MUD)
12	m	9 J	16,3 (Normalgewicht)	IV	Fanconi-Anämie	w	50	7/10-Identität in GvH- und HvG-Richtung (MMUD)

\*Zum Zeitpunkt der ersten Visite V1, m = männlich, w = weiblich, BMI = Body-Mass-Index, berechnet und interpretiert mit Hilfe des Rechners im WWW unter: [http://www.bzga-kinderuebergewicht.de/adipo\\_mtp/bmi/bmi-rechner/rechner.php](http://www.bzga-kinderuebergewicht.de/adipo_mtp/bmi/bmi-rechner/rechner.php) (Seite aufgerufen am 11.2.2013) bzw berechnet mit BMI-Formel und Interpretation anhand Perzentilenkurve bei Teilnehmer Nr.7; GvH = Graft-versus-Host, HvG = Host-versus-Graft, MUD = matched unrelated donor, MRD = matched related donor, MMUD = mismatched unrelated donor

### 2.4.3 Einteilung der GvHD zum Zeitpunkt der Datenerhebung

Zum Zeitpunkt der Datenerhebung wurden auf der Knochenmarktransplantationseinheit des Otto-Heubner-Centrums für Kinder- und Jugendmedizin, Charité Campus Virchow-Klinikum, die Schweregradeinteilungen der aGvHD und cGvHD wie folgt bestimmt und eingeteilt (s. Tabelle 5 und 6):

**Tabelle 5:** Einteilung der akuten GvHD zum Studienzeitpunkt\*

Organ	I	II	III	IV
Haut (Exanthem % KOF)	< 25	25 - 50	> 50	Blasen Desquamation
Darm (Diarrhoe ml/ Tag)	> 500 (280 - 555/m <sup>2</sup> )	> 1000 (556 - 833/m <sup>2</sup> )	> 1500 (> 833/m <sup>2</sup> )	Schwere Bauchschmerzen ± Ileus
Leber (mg/dl Bilirubin)	2 - 3	3,1 - 6	6,1 - 15	> 15

\*modifiziert übernommen aus der SOP-Leitlinie der Knochenmarktransplantationseinheit des Otto-Heubner-Centrums, Charité Berlin, Stand: 25.01.2007; KOF= Körperoberfläche

**Tabelle 6:** Einteilung des Gesamtgrades der chronischen GvHD zum Studienzeitpunkt\*

<b>Subklinische cGvHD</b>	Positive Histologie ohne klinische Zeichen
<b>Limitierte cGvHD (Grad I)</b>	Lokalisierter Hautbefall und/oder Leberdysfunktion
<b>Extensive cGvHD (Grad II)</b>	Generalisierter Hautbefall oder lokalisierter Hautbefall oder Leberdysfunktion und zusätzlich: <ul style="list-style-type: none"> <li>•Leberhistologie mit dem Bild einer chronisch aggressiven Hepatitis, Brückennekrosen oder Zirrhose</li> <li>•oder Augenbeteiligung (Schirmer-Test &lt; 5mm)</li> <li>•oder Beteiligung der Speicheldrüsen oder Mundschleimhaut (bioptisch geprüft)</li> <li>•oder Beteiligung anderer Organe, wie Lungen oder Nieren</li> </ul>

\*modifiziert übernommen aus der SOP-Leitlinie der Knochenmark-Transplantationseinheit des Otto-Heubner-Centrums, Charité Berlin, Stand: 25.01.2007

## 2.5 Material

### 2.5.1 Geräte

- Multi Probe Adapter<sup>®</sup> 5 (MPA 5), Courage + Khazaka electronic GmbH
- Tewameter<sup>®</sup> TM 300, Courage + Khazaka electronic GmbH
- Corneometer<sup>®</sup> CM 825, Courage + Khazaka electronic GmbH
- Skin-pH-Meter<sup>®</sup> PH 905, Courage + Khazaka electronic GmbH
- Sebumeter<sup>®</sup> SM 815, Courage + Khazaka electronic GmbH
- Sensor zur Erfassung der Raumkonditionen Temperatur und relative Luftfeuchtigkeit (Room condition sensor<sup>®</sup>), Courage + Khazaka electronic GmbH
- Laptop Lifebook E-Series, Model E8410, Fujitsu Siemens Computers GmbH
- Weitere Materialien:
- KCL-Lösung (3 mol/l) für das pH-Meter
- Ampuwa, steriles Wasser (Fresenius Kabi Deutschland GmbH, D-61346 Bad Homburg) zum Abspülen des pH-Meters unmittelbar vor einer Messung
- pH 4- und pH 7-Lösung zur Kalibration des pH-Meters
- Kalibrationsset für das Corneometer, Courage + Khazaka electronic GmbH
- Sebumeter-Kalibrationstestkassette, Courage + Khazaka electronic GmbH
- Kalibrierüberprüfungskappe für das Tewameter, Courage + Khazaka electronic GmbH
- Einwegkleberinge für den Sondenkopf des Tewameters, Courage + Khazaka electronic GmbH
- Alkoholpads (Isopropyl Alkohol, B. Braun Melsungen AG, D-3412 Melsungen) zur Desinfektion der Sondenköpfe bzw. des Aufklebers des Tewameters
- Descosept, alkoholisches Desinfektionsmittel (Dr. Schumacher GmbH, D-34201 Melsungen) zur Oberflächendesinfektion des Standortes des Messgerätes und seines Zubehörs, sowie zur Desinfektion der benötigten Kabel
- Holzspatel
- Rollwagen der Firma Häberle



## 2.5.2 Untersuchungsapparatur

Die Untersuchungsapparatur bestand aus dem Multi Probe Adapter<sup>®</sup> MPA 5 mit den Sonden Tewameter<sup>®</sup> TM 300, Skin-pH-Meter<sup>®</sup> PH 905, Corneometer<sup>®</sup> CM 825, Sebumeter<sup>®</sup> SM 815 und dem Room condition sensor<sup>®</sup>.

Die Untersuchungsapparatur wurde in einem Rollwagen aufbewahrt, transportiert und sofern die Messungen in der Poli- oder Tagesklinik stattfanden, auch auf diesem aufgebaut.

Das MPA 5 wurde mittels serieller Schnittstelle an den Laptop angeschlossen, und es wurden die Messsignale mittels der Multi Probe Adapter Software auf dem Computerbildschirm dargestellt. Die Sonden wurden in regelmäßigen Abständen kalibriert.



**Abbildung 5:** Multi Probe Adapter<sup>®</sup> 5 , Courage + Khazaka electronic GmbH mit den Geräten (von rechts) Sebumeter<sup>®</sup>, Room condition sensor<sup>®</sup>, Tewameter<sup>®</sup>, Corneometer<sup>®</sup> und Mexameter<sup>®</sup> (diese Sonde wurde in der vorliegenden Studie nicht verwendet).

## 2.6 Hautphysiologische Parameter

### 2.6.1 Transepidermaler Wasserverlust

Physikalische Grundlage für die Messung des TEWL mit dem Tewameter ist das Ficksche Diffusionsgesetz (Gebrauchsanweisung des Tewamters Stand: 09/2008):

$$\frac{dm}{dt} = - D * A * \frac{dp}{dx}$$

A = Oberfläche [m<sup>2</sup>]

m = transportiertes Wasser [g]

t = Zeit [h]

D = Diffusionskonstante [0,0877 g/m\*h\*mm Hg]

p = Wasserdampfdruck der Atmosphäre [mm Hg]

x = Abstand der Hautoberfläche zum Messpunkt [m]

Der Diffusionsfluss dm/dt gibt an, wie viel Wasser pro Zeit transportiert wird. Dieser ist proportional zur Diffusionskonstante D des Wasserdampfes in der Luft, zur Fläche A und dem Dichtegradienten dp/dx.

Der zylinderförmige Sondenkopf des Tewameters beinhaltet zwei Feuchtigkeits- und zwei Temperatursensoren. Das von der Hautoberfläche verdunstende Wasser tritt in die Messkammer der Sonde, und der dabei ansteigende Dichtegradient wird durch die Sensorenpaare erfasst und mit einem Mikroprozessor ausgewertet.

Für eine Messung sollte der Sondenkopf auf Körpertemperatur erwärmt werden. Eine Messung dauert daher ungefähr 50 s, da erst in dieser Zeit der Sondenkopf auf die gewünschte Temperatur erwärmt wird.

Vor der Messung wurde der Sondenkopf mit Einweg-Kleberingen versehen, um den Sondenkopf hygienisch zu halten. Die Einweg-Kleberinge wurden zusätzlich mit Alkoholpads desinfiziert. Der TEWL wird in der Einheit g/h/m<sup>2</sup> gemessen.

### 2.6.2 Stratum corneum Hydratation

Die Messung der Hautfeuchtigkeit mit dem Corneometer geschieht durch die kapazitive Messmethode und wird in relativen Werten zwischen 0 und 130 AU angegeben (in dieser Studie: Corneometer arbitrary units = AU). Das Stratum corneum ist ein dielektrisches Medium; ändert sich sein Feuchtigkeitsgehalt, verändern sich demnach seine dielektrischen Eigenschaften. Der Messkondensator des Corneometers reagiert

auf den unterschiedlichen Wassergehalt der eingebrachten Proben mit entsprechender Anzeige der Kapazitätsänderungen. Damit kein Strom durch die Haut fließt, isoliert ein Glasplättchen den Sondenkopf. Auf der einen Leiterbahn wird ein Elektronenüberschuss, auf der anderen ein Elektronenmangel generiert, so dass sich zwischen den Bahnen ein elektrisches Feld mit wechselseitiger Anziehungskraft aufbaut; hierbei durchdringt ein elektrisches Streufeld das Glasplättchen und das Stratum corneum. Das Corneometer wurde für diese Studie vor und nach jedem Gebrauch mit einem Alkoholpad desinfiziert, und die Sonde wurde 1 Sekunde auf die zu messende Stelle mit leichtem Druck gehalten.

### 2.6.3 pH-Wert der Hautoberfläche

Der pH-Wert gibt den Säure- bzw. Basenwert einer wässrigen Lösung an. Dieser Wert wird durch die in der Lösung befindlichen Wasserstoff- und Hydroxidionen bestimmt.

Da die Hautoberfläche mit ihrem Feuchtigkeitsgehalt einer wässrigen Lösung insoweit nahe kommt, ist eine pH-Wert-Messung auf der Hautoberfläche möglich.

Das Skin-pH-Meter besteht aus einer Glaselektrode, welche mit einem Innenpuffer ( $\text{Hg}/\text{Hg}_2\text{Cl}_2$  oder  $\text{Ag}/\text{AgCl}$ ) gefüllt ist. Dieser Innenpuffer ist von der Messlösung durch eine Glasmembran getrennt und führt über eine innere Ableitung das Potential der Innenseite ab. Eine Referenzelektrode führt das Potential der äußeren, mit der Messlösung in Berührung stehenden Seite der Glasmembran ab. Diese Referenzelektrode ist mit Elektrolyt gefüllt und mit einem Diaphragma ausgestattet. Das Diaphragma ermöglicht den Transport der Ionen zwischen der Messlösung und dem Innenpuffer, verhindert aber eine Vermischung der beiden Substanzen.

Die beiden Elektroden werden, während sie in die Messlösung getaucht sind, mit einem Voltmeter verbunden, und so kann eine Potentialdifferenz abgelesen werden, die vom pH-Wert der Messlösung abhängt.

### 2.6.4 Sebumgehalt der Hautoberfläche

Die Bestimmung des Sebumgehaltes an der Hautoberfläche mit dem Sebumeter beruht auf Photometrie. Der Messabschnitt der Fettmesskassette enthält ein mattiertes Kunststoffband. Zur Messung gibt der Messkopf der Kassette einen Abschnitt dieses Kunststoffbandes frei, welches auf den zu messenden Hautabschnitt gedrückt wird. Unter dem Messabschnitt befindet sich ein Spiegel, der mit der Kassette durch eine Feder verbunden ist. Dieser Spiegel drückt während der Messung auf das

Kunststoffband, so dass durch die darunter liegende Feder ein gleichmäßiger Druck gewährleistet wird.

Zur Auswertung wird die Messkassette nach 30 s in den Schacht des MPA geschoben. Damit wird die Änderung der Lichtdurchlässigkeit der Folie mittels einer Photozelle gemessen und der Sebumgehalt der betreffenden Hautstelle ermittelt. Der Sebumgehalt wird in Einheiten von 0 - 350 AU auf dem PC-Bildschirm angezeigt. Werte von 50 – 300 AU lassen sich auch in der Einheit  $\mu\text{g}/\text{cm}^2$  angeben: Messwerte unter 50 sollen nicht mehr linear sein und besser in Sebumeter arbitrary units (in dieser Studie: Sebumeter arbitrary units (laut Herstellerfirma) = AU). angegeben werden. Für die Messung wird das Sebumeter zum Nullabgleich mit einem unbenutzten Stück Folie in den Schacht am MPA geschoben. Danach wird der Messkopf mit wenig Druck für 30 s vertikal zur Hautoberfläche auf die zu messende Hautstelle gehalten. Ein Timer der Software zeigt an, wann die Messzeit abgelaufen ist und die Kassette zur Ermittlung des Sebumgehaltes erneut in den Schacht am MPA eingeschoben werden soll.

Für die nächste Messung muss der gebrauchte Abschnitt des Bandes in der Kassette weitergeschoben werden, so dass sich ein unbenutzter Abschnitt für eine weitere Messung auf dem Sondenkopf befindet.

## 2.7 Erlanger Atopie-Score

Der Erlanger Atopie-Score wurde von T.L. Diepgen et al entwickelt, mit dem Ziel, die Wahrscheinlichkeit einer atopischen Hautdiathese festzustellen. Es handelt sich dabei um einen standardisierten Fragebogen (s. Anhang), bei dem die atopische Familienanamnese bei Verwandten 1. Grades, die atopische Eigenanamnese, klinische Kriterien und der Gehalt des Plasmas an dem Immunglobulin E erfasst und mit Punktzahlen belegt wird.

Es können maximal 36 Punkte erreicht werden, wobei ab 14 oder mehr Punkten eine atopische Hautdiathese diagnostiziert wird. Bei einer Punktzahl von 10 bis 13 ist eine atopische Hautdiathese wahrscheinlich. Ab 4 bis 9 Punkten ist das Vorliegen einer atopischen Diathese unklar, und bei 0 - 3 Punkten gibt es keinen Anhaltspunkt für das Vorliegen dieser genetischen Disposition.

## 2.8 Untersuchungsverfahren

Jeder Studienteilnehmer sollte in vier Visiten zu je unterschiedlichen Zeitpunkten untersucht werden; einmal vor der HSCT und dreimal nach dieser:

**V1:** Nach der Aufnahme auf die Knochenmarktransplantationseinheit vor der HSCT und wenn möglich auch vor Beginn der Konditionierung

**V2:** Tag 60 nach der HSCT

**V3:** Tag 100 nach der HSCT

**V4:** Tag 200 nach der HSCT

Da die Patienten häufig nicht genau am vorgesehenen Untersuchungstag in der Poliklinik anwesend waren, fanden die Untersuchungen meist vor oder nach den Tagen 60, 100 und 200 statt, so dass im Folgenden die Bezeichnung um den Tag 60, 100 und 200 verwendet wird.

Die vier hautphysiologischen Parameter TEWL, SCH, pH-Wert und Sebumgehalt wurden an den folgenden drei Körperstellen gemessen:

**Stirn** (mittig zwischen den Augenbrauen und dem Haaransatz)

**Unterarm** (ca. 2 cm distal vom Handgelenk auf der Beugeseite, bei Rechtshändern wurde der linke Unterarm gewählt und bei Linkshändern umgekehrt)

**Nacken** (mittig unterhalb des Haaransatzes).

Zusätzlich wurden Raumtemperatur und relative Luftfeuchtigkeit aufgezeichnet. Nach den Messungen schloss sich eine dermatologische Untersuchung an, bei welcher der aktuelle Hautstatus sowie Zustand der Nägel und Mundschleimhaut erhoben wurden; Daten zur Hautpflege und evtl. bestehendem Juckreiz wurden miterfasst.

Die Anzahl der Nävuszellnävi (NZN) wurde in der ersten und letzten Visite nach folgendem Schema (47) eingeschätzt: **Wenig:** < 20, **normal:** 20 - 40, **viele:** > 40.

Vor den Messungen auf der Knochenmarktransplantationseinheit fand gemäß der hier besonderen hygienischen Erfordernisse ein Kleidungs- und Schuhwechsel des Untersuchers statt. Vor Betreten der Isolierzimmer erfolgte eine Händedesinfektion, auch wurden Mundschutz, Handschuhe und Kittel angelegt.

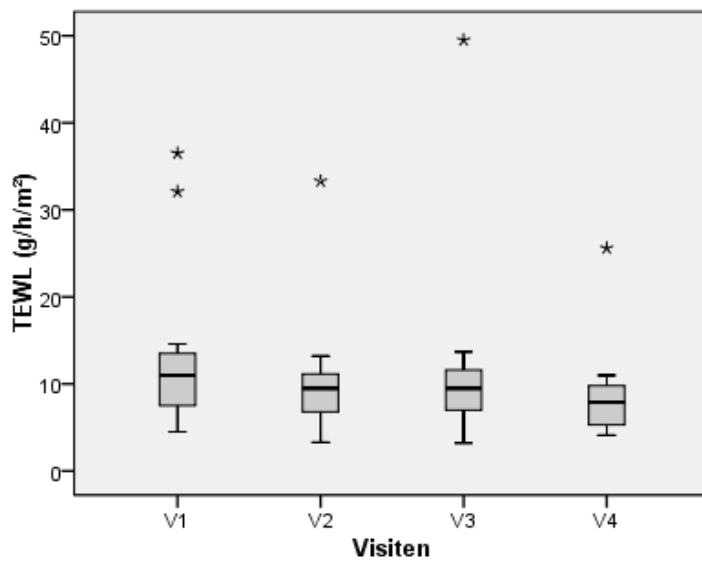
**Tabelle 7:** Erhebungsbogen (Case Report Form, CRF)

	V1	V2	V3	V4
Datum der Visite (V)	x	x	x	x
4 Hautphysiologische Parameter an 3 Körperlokalisationen	x	x	x	x
Umgebungsbedingungen Luftfeuchtigkeit und Raumtemperatur	x	x	x	x
Hautstatus	x	x	x	x
Datum der Einwilligung	x			
Alter	x			
Geschlecht	x			
Größe	x			
Gewicht	x			
Beginn des stationären Aufenthaltes	x			
Erkrankung, welche zur KMT führte	x			
Vortherapie	x			
Nebenerkrankungen	x			
Allergien	x			
Erlanger Atopie-Score	x			
Hauttyp nach Fitzpatrick	x			
Geschätzte Anzahl Nävuszellnävi	x			x
Eigenanamnese dermatologische Erkrankungen	x			
Familienanamnese dermatologische Erkrankungen (Mutter, Vater, Geschwister)	x			
Transplantatgewinnung (KM, periphere Blutstammzellen)	x			
Transplantataufbereitung	x			
Angaben zum Spender (Alter, Geschlecht, verwandt mit Empfänger?)	x			
HLA-Kompatibilität	x			
Komplikationen		x	x	x
GvHD-Prophylaxe		x	x	x
Diagnose aGvHD? Falls ja: Gesamtgrad? Hautbeteiligung ja/nein		x		
Diagnose cGvHD? Falls ja: Gesamtgrad? Hautbeteiligung ja/nein			x	x

### 3 Ergebnisse

Die Ergebnisse der hautphysiologischen Messungen werden im Folgenden getrennt nach Parametern anhand von Boxplots und den zugehörigen statistischen Kenngrößen Mittelwert, Standardabweichung, Median, Minimum und Maximum vorgestellt. Dabei stellt jeweils ein Boxplot die Messergebnisse einer der vier Visiten V1 - V4 dar. Zur Ermittlung möglicher Signifikanzen wurde der exakte, zweiseitige p-Wert bestimmt. Am Ende eines jeden Parameters erfolgt eine Zusammenfassung.

#### 3.1 Verlauf des transepidermalen Wasserverlustes



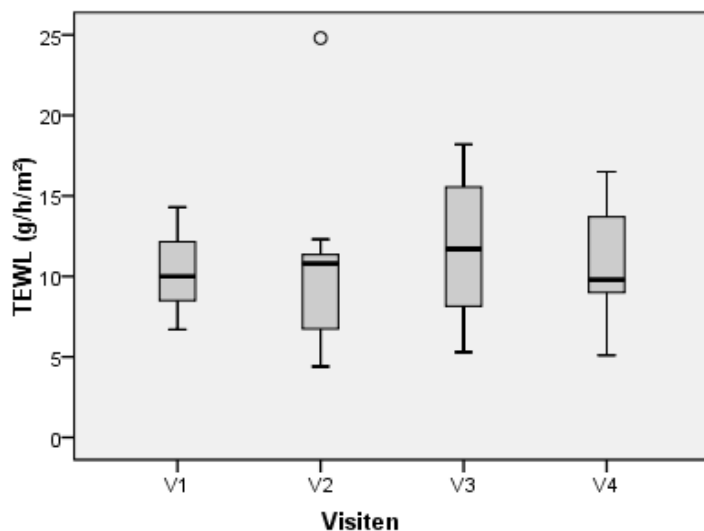
Körperregion: Stirn	V1	V2	p V1 vs. V2 N = 10	V3	p V2 vs. V3 N = 10	V4	p V3 vs. V4 N = 10	p V1 vs. V4 N = 9
*MW ± SD	14,1 ± 10,4	10,9 ± 8,0	0,19	12,6 ± 12,6	0,43	9,3 ± 6,1	0,44	0,30
(Median)	(11,0)	(9,5)		(9,5)		(7,9)		
[Min.-Max.]	[4,5-36,5]	[3,3-33,3]		[3,2-49,5]		[4,1-25,6]		

\*MW = Mittelwert, SD = Standardabweichung, Min.= Minimum, Max. = Maximum

**Abbildung 6:** Verlauf des TEWL an der Stirn: Boxplots, statistische Kenngrößen und p-Werte der TEWL Messungen an der Stirn von V1 - V4.

Der Median der zweiten Visite (V2, Messung um Tag 60 nach HSCT) zeigt einen geringeren Wert als zum Zeitpunkt der ersten Visite V1 (Messung vor HSCT). Er bleibt zum Zeitpunkt der dritten Visite V3 (Messung um Tag 100 nach HSCT) gegenüber dem

vorherigen Wert (V2) unverändert und fällt zum Zeitpunkt der vierten Visite V4 (Messung um Tag 200 nach HSCT) auf einen noch geringeren Wert. Der Median von V4 liegt deutlich unter dem von V1. Mit p-Werten von  $p > 0,05$  konnten die Unterschiede nicht als signifikant nachgewiesen werden; die Nullhypothese wurde beibehalten.



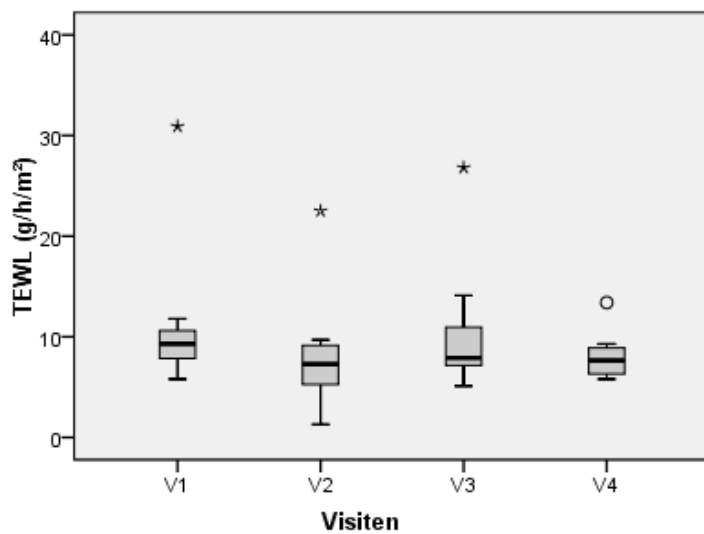
Körperregion: Unterarm	V1	V2	p V1 vs. V2 N = 10	V3	p V2 vs. V3 N = 10	V4	p V3 vs. V4 N = 10	p V1 vs. V4 N = 9
*MW ± SD	10,3 ± 2,5	10,4 ± 5,4	0,68	11,7 ± 4,4	0,43	10,8 ± 3,5	0,75	0,91
(Median)	(10,0)	(10,8)		(11,7)		(9,8)		
[Min.-Max.]	[6,7-14,3]	[4,4-24,8]		[5,3-18,2]		[5,1-16,5]		

\*MW = Mittelwert, SD = Standardabweichung, Min.= Minimum, Max. = Maximum

**Abbildung 7:** Verlauf des TEWL am Unterarm: Boxplots, statistische Kenngrößen und p-Werte der TEWL-Messungen am Unterarm von V1 - V4.

Der Median steigt von V1 bis zu V3 zunächst leicht an und fällt jedoch bis V4 unter den Wert von V1 ab. Die Unterschiede wurden mit p-Werten von  $p > 0,05$  als nicht signifikant berechnet. Die Nullhypothese wurde in diesen Fällen beibehalten.





Körperregion: Nacken	V1	V2	p V1 vs. V2 N = 10	V3	p V2 vs. V3 N = 10	V4	p V3 vs. V4 N = 10	p V1 vs. V4 N = 9
*MW ± SD (Median) [Min.-Max.]	10,9 ± 6,9 (9,3) [5,8- 30,9]	8,1 ± 5,5 (7,3) [1,3 - 22,5]	0,13	10,2 ± 6,1 (7,9) [5,1-26,8]	0,20	8,1 ± 2,2 (7,7) [5,8-13,4]	0,61	0,30

\*MW = Mittelwert, SD = Standardabweichung, Min.= Minimum, Max. = Maximum

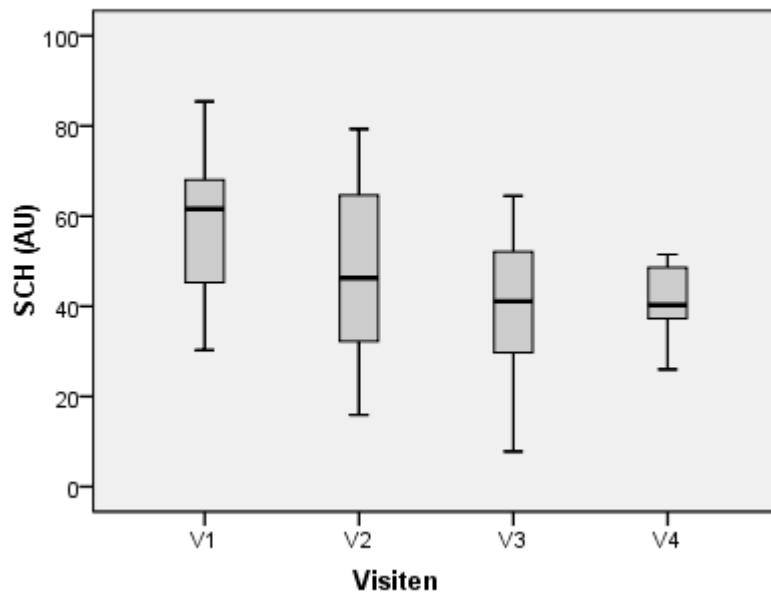
**Abbildung 8:** Verlauf des TEWL am Nacken: Boxplots, statistische Kenngrößen und p-Werte der TEWL-Messungen am Nacken von V1 - V4.

Der Median fällt von V1 zu V2 und minimal von V3 zu V4. Ein leichtes Ansteigen des Medians ist von V2 zu V3 zu beobachten. Der Wert des Median von V4 liegt unterhalb desjenigen von V1. Mit p-Werten von  $p > 0,05$  ist ein signifikanter Unterschied zwischen den Messergebnissen der einzelnen Visiten auch hier nicht nachweisbar. Die Nullhypothese wurde somit beibehalten.

**Zusammenfassung der Messergebnisse des TEWL:** Bei allen drei Messstellen lagen die Mediane zum Zeitpunkt der letzten Messung V4 unterhalb der ersten Messung V1. Der stärkste Abfall fand an Stirn und Nacken von V1 zu V2 statt. Die Unterschiede der Messungen zwischen den verschiedenen Visiten konnten mit p-Werten  $> 0,05$  nicht als

signifikant bewertet werden, und somit wurde die Nullhypothese in allen Fällen beibehalten.

### 3.2 Verlauf der Stratum corneum Hydratation



Körperregion: Stirn	V1	V2	p V1 vs. V2 N = 11	V3	p V2 vs. V3 N = 10	V4	p V3 vs. V4 N = 10	p V1 vs. V4 N = 10
*MW ± SD	57,4 ± 16,6	47,6 ± 20,9	0,32	39,1 ± 17,5	0,38	41,5 ± 8,0	0,49	0,01
(Median)	(61,6)	(46,3)		(41,1)		(40,3)		
[Min.-Max.]	[30,3-85,4]	[15,9-79,3]		[7,8-64,5]		[26-51,5]		

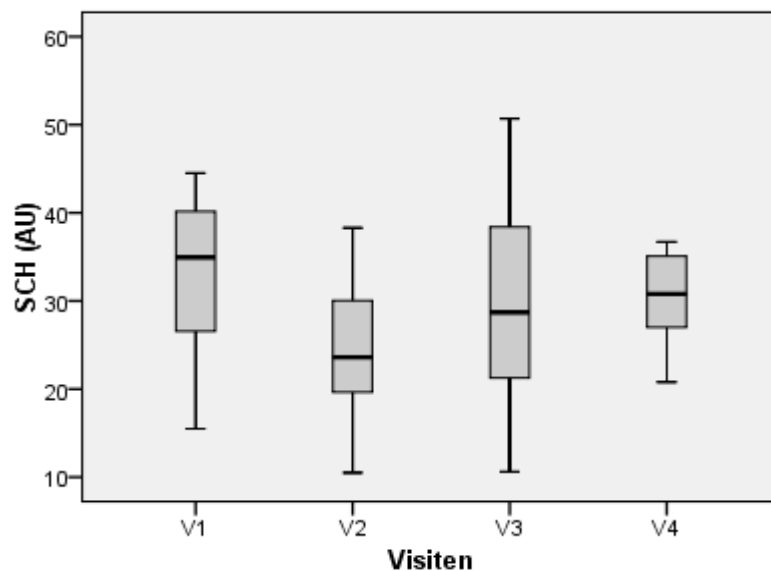
\*MW = Mittelwert, SD = Standardabweichung, Min. = Minimum, Max. = Maximum

**Abbildung 9:** Verlauf der SCH an der Stirn: Boxplots, statistische Kenngrößen und p-Werte der SCH-Messungen an der Stirn von V1 - V4.

Die Mediane fallen von V1 bis V4, wobei der stärkste Abfall von V1 zu V2 stattfindet. Der Wert von V4 liegt deutlich unterhalb des Wertes von V1.

Mit einem p-Wert von **p(V1/V4) = 0,01** bei N = 10 ist dieser Unterschied als signifikant nachweisbar. Die p-Werte zwischen den übrigen Visiten wurden mit Werten von

$p > 0,05$  als nicht signifikant errechnet, und die Nullhypothese wurde in diesen Fällen beibehalten.

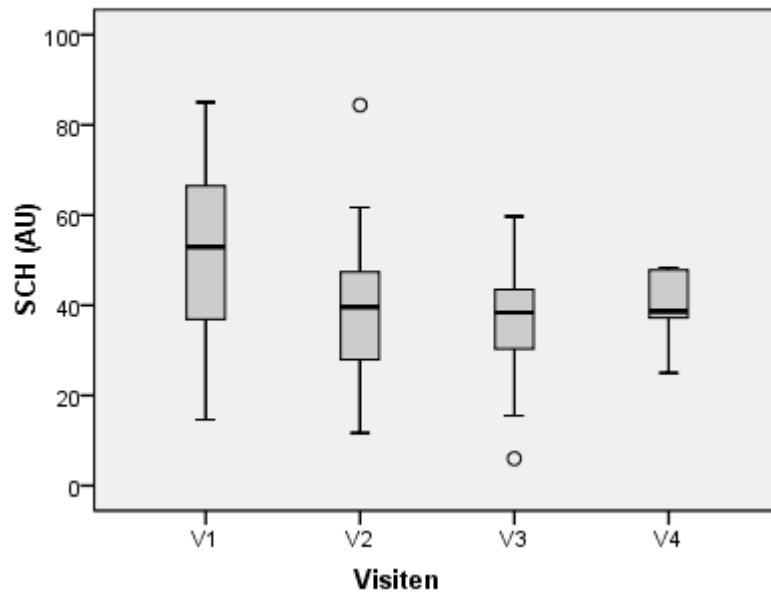


Körperregion: Unterarm	V1	V2	p V1 vs. V2 N = 11	V3	p V2 vs. V3 N = 10	V4	p V3 vs. V4 N = 10	p V1 vs. V4 N = 10
*MW ± SD	32,9 ± 9,5	24,2 ± 9	0,01	30,2 ± 12,4	0,06	30,2 ± 5,9	0,36	0,49
(Median)	(35)	(23,6)		(28,7)		(30,8)		
[Min.-Max.]	[15,5-44,5]	[10,5-38,3]		[10,6-50,7]		[20,8-36,7]		

\*MW = Mittelwert, SD = Standardabweichung, Min. = Minimum, Max. = Maximum

**Abbildung 10:** Verlauf der SCH am Unterarm: Boxplots, statistische Kenngrößen und p-Werte der SCH-Messungen am volarseitigen Unterarm von V1 - V4.

Der Median fällt zunächst von V1 zu V2 und steigt danach von V2 zu V3 und von V3 zu V4 an, wobei der Wert von V4 dennoch unterhalb des Wertes von V1 liegt. Der Unterschied zwischen den Messungen V1 und V2 wird mit einem p-Wert von  $p(V1/V2) = 0,01$  bei  $N = 11$  als signifikant errechnet. Die Unterschiede zwischen den übrigen Messungen konnten mit p-Werten von  $> 0,05$  als nicht signifikant festgestellt werden, und auch hier wurde die Nullhypothese beibehalten.



Körperregion: Nacken	V1	V2	p V1 vs. V2 N = 11	V3	p V2 vs. V3 N = 10	V4	p V3 vs. V4 N = 10	p V1 vs. V4 N = 10
*MW ± SD	52,4±21,1	40,1±20,8	0,07	35,0±14,8	0,87	39,3 ± 8,1	0,23	0,11
(Median)	(53,0)	(39,6)		(38,4)		(38,7)		
[Min.-Max.]	[14,6-85,0]	[11,7-84,4]		[6,0-59,7]		[25,0-48,4]		

\*MW = Mittelwert, SD = Standardabweichung, Min.= Minimum, Max. = Maximum

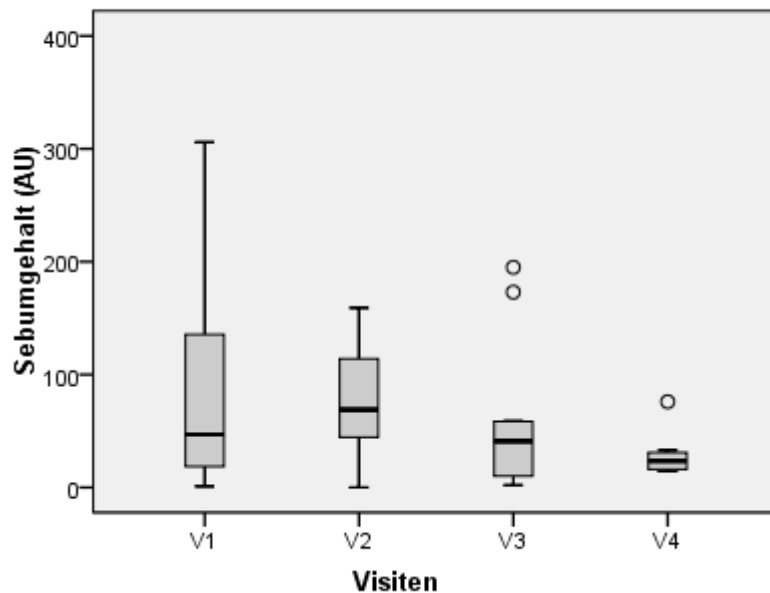
**Abbildung 11:** Verlauf der SCH am Nacken: Boxplots, statistische Kenngrößen und p-Werte der SCH-Messungen am Nacken von V1 - V4.

Der Median fällt von V1 zu V2 und diskret von V2 zu V3. Zwischen V3 und V4 ist ein minimaler Anstieg zu verzeichnen. Der Wert des Median von V4 liegt unterhalb desjenigen von V1. Es konnten hier mit p-Werten von  $p > 0,05$  keine signifikanten Messunterschiede festgestellt werden.

**Zusammenfassung der Messergebnisse der SCH:** An allen drei Messstellen lagen die Mediane der Messwerte der SCH zum Zeitpunkt V4 unterhalb derer von V1. Die größte Differenz ergab sich hierbei am Messort Stirn. Signifikante Unterschiede konnten

an der Stirn zwischen V1 und V4 ( $p(V1/V4) = 0,01$  bei  $N = 10$ ) und am Unterarm zwischen V1 und V2 ( $p(V1/V2) = 0,01$  bei  $N = 11$ ) erfasst werden.

### 3.3 Verlauf des Sebumgehaltes

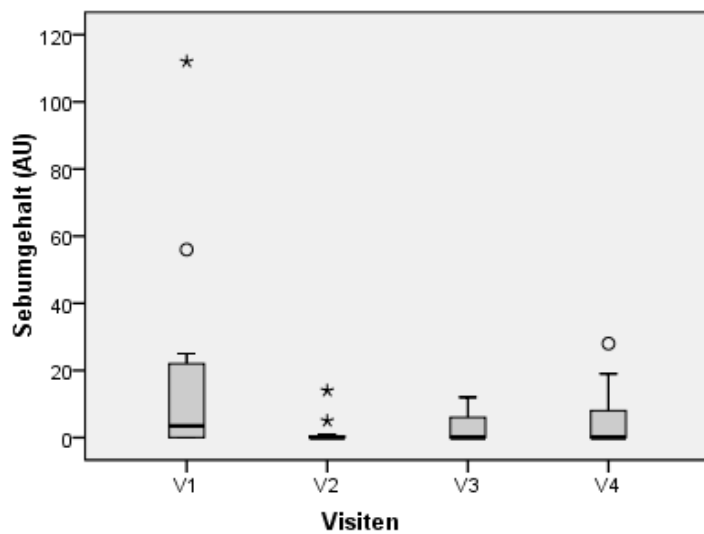


Körperregion: Stirn	V1	V2	p V1 vs. V2 N = 11	V3	p V2 vs. V3 N = 10	V4	p V3 vs. V4 N = 10	p V1 vs. V4 N = 10
*MW ± SD (Median) [Min.-Max.]	91,3±103,5 (47) [1-306]	74 ±50,4 (69) [0-159]	0,81	56,2±66,7 (41) [2-195]	0,03	27,9±18,3 (23,5) [14-76]	0,85	0,06

\*MW = Mittelwert, SD = Standardabweichung, Min.= Minimum, Max. = Maximum

**Abbildung 12:** Verlauf des Sebumgehaltes an der Stirn: Boxplots, statistische Kenngrößen und p-Werte der Messungen des Sebumgehaltes an der Stirn von V1 - V4.

Der Median der Messungen steigt zunächst von V1 auf V2 und fällt danach bis V4 wieder ab. Der Abfall von V2 zu V3 ist mit einem p-Wert von  $p(V2/V3) = 0,03$  bei  $N = 10$  statistisch signifikant. Der Wert des Median von V4 ist hier halb so groß wie derjenige von V1.

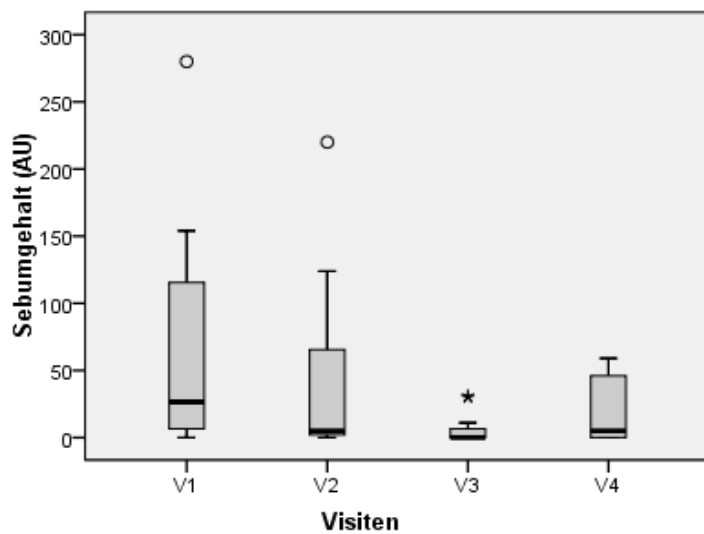


Körperregion: Unterarm	V1	V2	p V1 vs. V2 N = 11	V3	p V2 vs. V3 N = 10	V4	p V3 vs. V4 N = 10	p V1 vs. V4 N = 10
*MW ± SD (Median) [Min.-Max.]	18,8±33,7 (3,5) [0-112]	1,8±4,3 (0) [0-14]	0,06	3,1±4,7 (0) [0-12]	0,44	5,6±10 (0) [0-28]	0,81	0,34

\*MW = Mittelwert, SD = Standardabweichung, Min.= Minimum, Max. = Maximum

**Abbildung 13:** Verlauf des Sebumgehaltes am Unterarm: Boxplots, statistische Kenngrößen und p-Werte der Messungen des Sebumgehaltes am Unterarm von V1 - V4.

Der Median fällt von V1 zu V2 auf den Wert 0 ab und bleibt auf diesem auch bei V3 und V4. Der Median von V4 liegt auch hier unterhalb des Median von V1. Es konnten mit p-Werten von  $p > 0,05$  keine signifikanten Messunterschiede errechnet werden.



Körperregion: Nacken	V1	V2	p V1 vs. V2 N = 11	V3	p V2 vs. V3 N = 10	V4	p V3 vs. V4 N = 10	p V1 vs. V4 N = 10
*MW ± SD (Median) [Min.-Max.]	66,5±85,1 (26,5) [0-280]	47,3±70,7 (5) [0-220]	0,63	6,7±12,2 (0) [0-31]	0,16	19,6±24,5 (5) [0-59]	0,13	0,10

\*MW = Mittelwert, SD = Standardabweichung, Min.= Minimum, Max. = Maximum

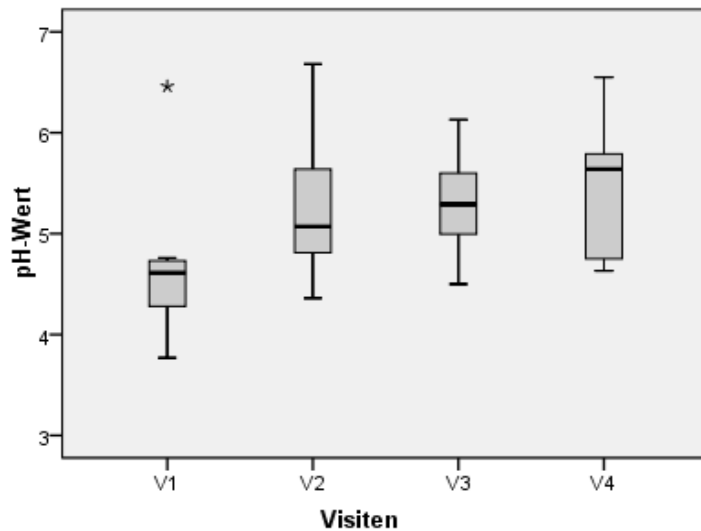
**Abbildung 14:** Verlauf des Sebumgehaltes am Nacken: Boxplots, statistische Kenngrößen und p-Werte der Messungen des Sebumgehaltes am Nacken von V1 - V4.

Der Median fällt von V1 zu V2 und von V2 zu V3 ab. Der stärkste Abfall ist hier zwischen V1 und V2 zu verzeichnen. Zwischen V3 und V4 ist ein Anstieg zu beobachten. Der Wert des Median von V4 weist nur noch ca. 1/5 des Wertes von V1 auf. Es konnten mit p-Werten von  $p > 0,05$  keine signifikanten Messunterschiede errechnet werden.

**Zusammenfassung der Messergebnisse des Sebumgehaltes:** An allen Messstellen liegt der Median von V4 unterhalb des Median von V1. Am Unterarm und am Nacken ist der stärkste Abfall zwischen V1 und V2 zu beobachten; an der Stirn steigt hier der

Median an und fällt stark zwischen V2 und V3 ab. Dieser Messunterschied gilt mit einem p-Wert von  $p(V2/V3) = 0,03$  bei  $N = 10$  als statistisch signifikant.

### 3.4 Verlauf des Hautoberflächen-pH-Wertes



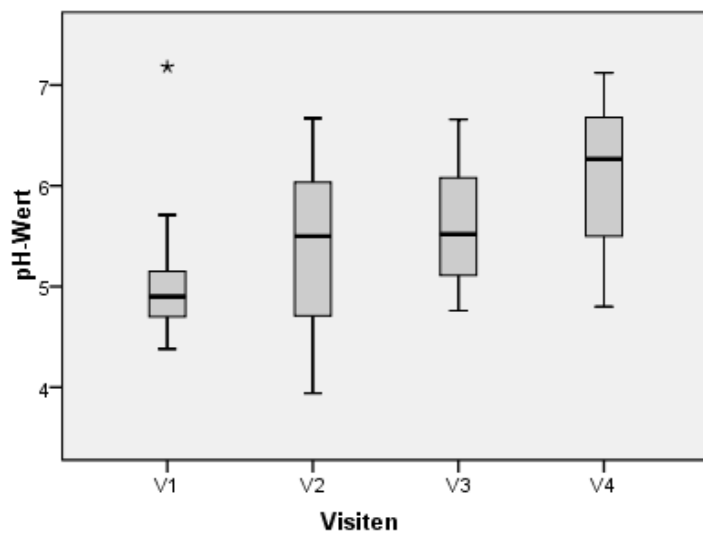
Körperregion: Stirn	V1	V2	p V1 vs. V2 N = 8	V3	p V2 vs. V3 N = 10	V4	p V3 vs. V4 N = 10	p V1 vs. V4 N = 8
*MW ± SD	4,6 ± 0,8	5,3 ± 0,7	0,06	5,3 ± 0,5	0,75	5,5 ± 0,6	0,31	0,04
(Median)	(4,6)	(5,1)		(5,3)		(5,6)		
[Min.-Max.]	[3,8-6,5]	[4,4-6,7]		[4,5-6,1]		[4,6-6,6]		

\*MW = Mittelwert, SD = Standardabweichung, Min.= Minimum, Max. = Maximum

**Abbildung 15:** Verlauf des pH-Wertes an der Stirn: Boxplots, statistische Kenngrößen und p-Werte der pH-Wert-Messungen an der Stirn von V1 - V4.

Der Median steigt bis V4 an, wobei der stärkste Anstieg zwischen V1 und V2 zu beobachten ist. Der Messunterschied zwischen V1 und V4 gilt mit einem p-Wert von  $p(V1/V4) = 0,04$  als statistisch signifikant.



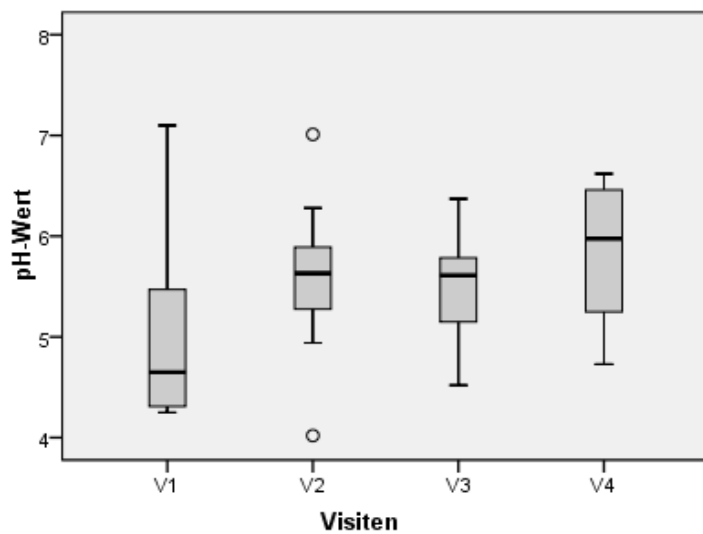


Körperregion: Unterarm	V1	V2	p V1 vs. V2 N = 8	V3	p V2 vs. V3 N = 10	V4	p V3 vs. V4 N = 10	p V1 vs. V4 N = 8
*MW ± SD	5,2 ± 0,9	5,4 ± 0,9	0,31	5,6 ± 0,6	0,61	6,1 ± 0,8	0,05	0,02
(Median)	(4,9)	(5,5)		(5,5)		(6,3)		
[Min.-Max.]	[4,4-7,2]	[3,9-6,7]		[4,8 – 6,7]		[4,8-7,1]		

\*MW = Mittelwert, SD = Standardabweichung, Min.= Minimum, Max. = Maximum

**Abbildung 16:** Verlauf des pH-Wertes am Unterarm: Boxplots, statistische Kenngrößen und p-Werte der pH-Wert-Messungen am Unterarm von V1 - V4.

Der Median steigt von V1 bis V4 an, wobei er allerdings zwischen V2 und V3 gleichbleibt. Der stärkste Anstieg wird hier zwischen V3 und V4 beobachtet. Diese Veränderung ist durch einen p-Wert von **p(V3/V4) = 0,05** bei N = 10 statistisch signifikant; dies zeigt sich auch im Unterschied zwischen V1 und V4 mit einem p-Wert von **p(V1/V4) = 0,02** bei N = 8.



Körperregion: Nacken	V1	V2	p V1 vs. V2 N = 8	V3	p V2 vs. V3 N = 10	V4	p V3 vs. V4 N = 10	p V1 vs. V4 N = 8
*MW ± SD	5,0±1	5,6±0,8	0,15	5,5±0,5	0,94	5,9±0,6	0,14	0,06
(Median)	(4,7)	(5,6)		(5,6)		(6,0)		
[Min.-Max.]	[4,3-7,1]	[4,0-7,0]		[4,5-6,4]		[4,7-6,6]		

\*MW = Mittelwert, SD = Standardabweichung, Min.= Minimum, Max. = Maximum

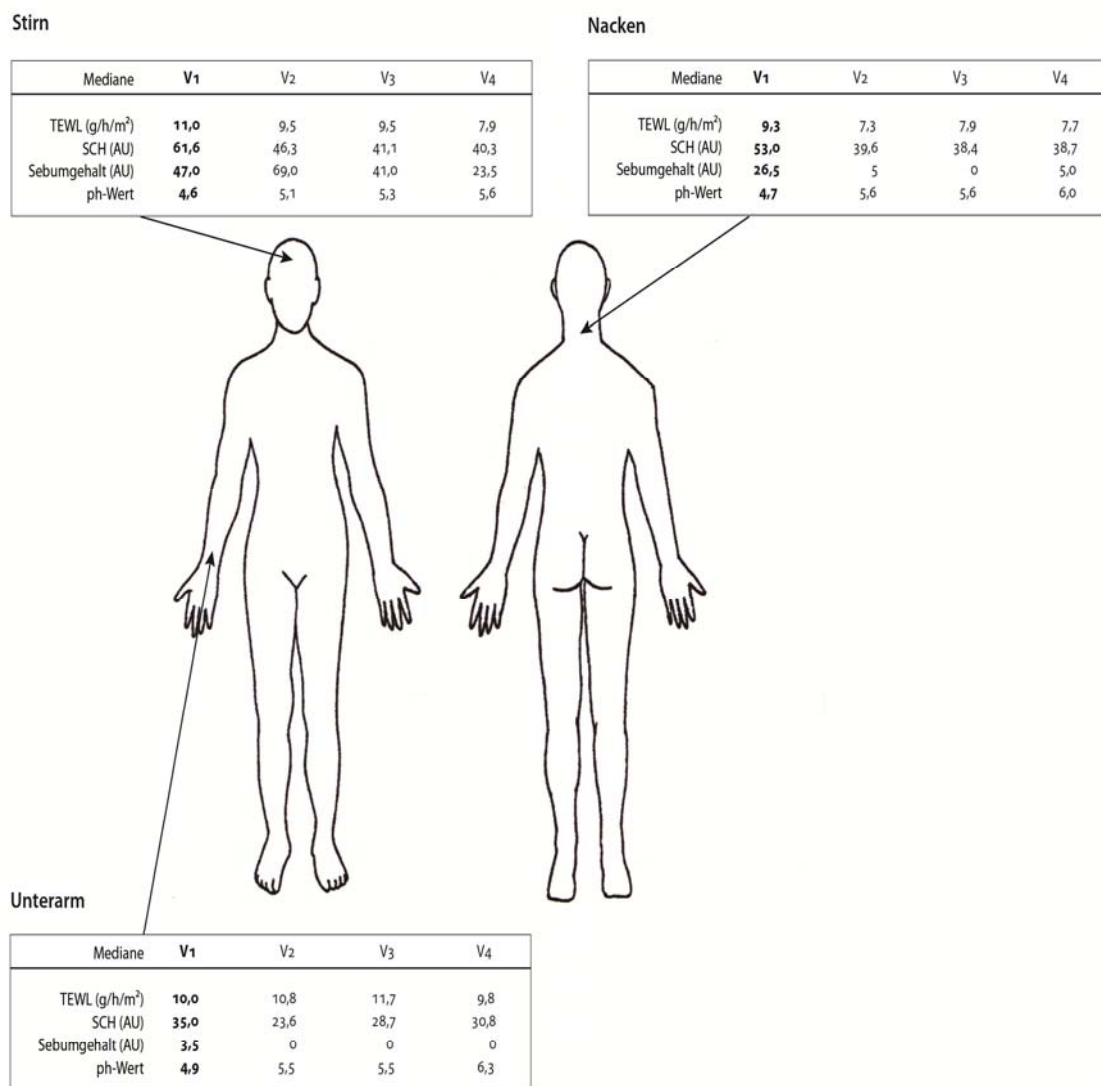
**Abbildung 17:** Verlauf des pH-Wertes am Nacken: Boxplots, statistische Kenngrößen und p-Werte der pH-Wert-Messungen am Nacken von V1 - V4.

Auch am Nacken steigt der Median des pH-Wertes bis V4 an, wobei der Median zwischen V2 und V3 unverändert bleibt. Der stärkste Anstieg ist hier zwischen V1 und V2 zu verzeichnen. Mit p-Werten > 0,05 wurden keine signifikanten Messunterschiede festgestellt.

**Zusammenfassung der Messergebnisse des pH-Wertes:** An allen drei Messstellen steigt der Median des Hautoberflächen-pH-Wertes von V1 bis V4 an. An Stirn und Nacken befindet sich der stärkste Anstieg zwischen V1 und V2; am Unterarm zwischen V3 und V4. Diese Veränderung am Unterarm gilt mit einem p-Wert von **p(V3/V4) = 0,05** bei N = 10 als statistisch signifikant. Ebenso kann hier mit einem p-Wert von

**p (V1/V2) = 0,02** bei N = 10 der Messunterschied zwischen den Visiten als signifikant erwiesen werden. Am Messort Stirn zeigt der Unterschied von V1 zu V4 einen signifikanten p-Wert (**p(V1/V4) = 0,04** bei N = 8).

Verglichen mit den anderen hautphysiologischen Parametern konnten beim pH-Wert mit drei p-Werten  $\leq 0,05$  die meisten signifikanten Messunterschiede festgestellt werden.



**Abbildung 18:** Ergebnisse der hautphysiologischen Messungen. Darstellung der Mediane getrennt nach den Körperlokalisationen zu den Messzeitpunkten V1 - V4.

### 3.5 Korrelation zwischen den hautphysiologischen Parametern und den Umgebungsbedingungen Raumtemperatur und Luftfeuchtigkeit

Zur Ermittlung einer möglichen Korrelation zwischen den Umgebungsbedingungen und den Messwerten der hautphysiologischen Parameter wurde für alle Parameter zu allen Messzeiten der Rangkorrelationskoeffizient nach Spearman ermittelt. Dabei konnte eine positive Korrelation der Umgebungsbedingungen der ersten und vierten Visite mit den hautphysiologischen Messungen ausgeschlossen werden.

Während der zweiten Visite fand sich eine positive Korrelation zwischen der Umgebungsbedingung Luftfeuchte und dem Parameter SCH an Stirn und Nacken ( $p = 0,02$  und  $p = 0,04$ ). Während der dritten Visite ergab sich eine positive Korrelation zwischen der Umgebungsbedingung Raumtemperatur und dem Parameter SCH am Nacken ( $p = 0,00$ ) und zwischen der Umgebungsbedingung Raumtemperatur und Sebumgehalt am Unterarm ( $p = 0,04$ ) und am Nacken ( $p = 0,01$ ). Tabelle 1 zeigt die deskriptive Statistik der Umgebungsbedingungen der vier Visiten.

**Tabelle 7:** Deskriptive Statistik der Umgebungsbedingungen RT und LF von V1 - V4

Raumtemperatur (°C)	N	MW	Standard-abweichung	Min	Max
V1	12	24,75	1,302	22,6	26,5
V2	11	24,09	1,800	20,9	26,4
V3	11	23,04	2,431	19,3	26,5
V4	10	23,09	1,406	21,7	26,2
Raumfeuchtigkeit (%)	N	MW	Standard-abweichung	Min	Max
V1	12	42,33	8,217	24,6	55,5
V2	11	43,27	13,469	18,6	54,7
V3	11	42,62	11,309	19,6	58,6
V4	10	43,05	8,086	25,9	53,6

RT = Raumtemperatur; LF = Luftfeuchtigkeit; MW = Mittelwert; Min = Minimum; Max = Maximum; V = Visite

### 3.6 Allgemeine dermatologische Befunde

**Tabelle 8:** Hautbefunde und ihre Häufigkeiten zum Zeitpunkt der Visiten V1 - V4

Befunde	Visite 1 (N = 12) Anzahl	Visite 2 (N = 11) Anzahl	Visite 3 (N = 9) Anzahl	Visite 4 (N = 10) Anzahl
Kleinlamelläre Schuppung i.S. Xerosis cutis	4	8	6	5
Pigmentierungsstörungen (Hyper- und/oder Hypopigmentierungen; neu aufgetreten)	-	5	6	4
Makulopapulöses Exanthem	1	5	1	1
Erythem	3	1	2	1
Wangenerythem	-	-	2	3
Pruritus	-	4	-*	2

\*Es wurde zwar kein Juckreiz durch die Studienteilnehmer zum Zeitpunkt V3 angegeben; 2 Probanden berichteten jedoch, 1 x tgl. Optiderm® (s.u.) zu verwenden.

**Tabelle 9:** Hautpflegemittel\*, die im Verlauf der vier Visiten von den Studienteilnehmern verwendet wurden\*\*

Körperregion	Name des Pflegemittels, Hersteller
Körperhaut	- Linola fett von Dr. August Wolff GmbH und Co. KG Arzneimittel - Pflegecreme der Serie Optiderm® und Balneum intensiv von Almirall GmbH - Bübchen Pflegelotion von Nestlé Nutrition GmbH - Bepanthen® Wund- und Heilsalbe von Bayer - Pflegecreme aus der Serie „Calendula“ von Weleda - Pflegecreme der Marke bebe® von Johnson und Johnson GmbH
Capillitium	- Head & Shoulders Shampoo von Procter and Gamble - Baby-Hautpflegeöl von Penaten
Lippen	- Bepanthen® Augen- und Nasensalbe, Bayer - Linola fett, Dr. August Wolff GmbH und Co. KG Arzneimittel - Lanolin z.B. PureLan 100 von Medela

\*Optiderm® enthält als pharmakologischen Wirkstoff das Lokalanästhetikum Polidocanol; es wird als Oberflächentherapeutikum zur Juckreiz- und Schmerzlinderung eingesetzt.

\*\*Die Hautpflegemittel wurden nach persönlichem Bedarf einmal täglich, zweimal täglich, oder wie bei einem Studienteilnehmer zum Zeitpunkt der 3. Visite, 3 - 4-mal täglich verwendet. Zur Körperpflege nahmen 10 Studienteilnehmer Linola fett und zwei Studienteilnehmer Pflegeprodukte der Serie Optiderm®. Dabei wurde Optiderm® zur Juckreizlinderung und stets mit Linola fett in Kombination angewendet. Alle übrigen Produkte wurden jeweils von einem Studienteilnehmer verwendet.

**Tabelle 10:** Erhobene Hautbefunde, Befunde der Mundschleimhaut und der Hautanhangsgebilde sowie subjektive Empfindungen des Probandenkollektivs der Visiten 1 - 4 \*

	V1 (N = 12)	V2 (N = 11)	V3 (N = 10)	V4 (N = 10)
<b>Hautbefunde</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>•<b>kleinlamelläre Schuppung i.S. Xerosis cutis</b> im Bereich</li> <li>-des Capillitiums</li> <li>-der Unterarme</li> <li>-der Palmae</li> <li>-der Plantae</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>•<b>kleinlamelläre Schuppung i.S. Xerosis cutis</b> im Bereich des gesamten einsehbaren Integumentes oder v.a. im Bereich</li> <li>-des Capillitiums,</li> <li>-der Palmae,</li> <li>-der Plantae,</li>   <li>•trockene/rissige Lippen</li>   <li>•<b>Pigmentierungsstörungen</b></li> <li>-kleinfleckige Hyper- und Hypopigmentierungen am gesamten einsehbaren Integument*</li> <li>-Hyperpigmentierung des gesamten einsehbaren Integumentes</li> <li>-Hypopigmentierungen im Bereich der Leisten, Axillae, Genitalbereich</li> <li>-vereinzelte Hypopigmentierung im Bauchbereich</li> <li>-Pigmentierungsstörungen im Bereich der ZVK-Narbe</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>•<b>kleinlamelläre Schuppung i.S. Xerosis cutis</b> im Bereich</li> <li>-des gesamten einsehbaren Integumentes oder besonders im Bereich</li> <li>-des Capillitiums/der Schläfen</li> <li>-der Palmae</li>   <li>•trockene/rissige Lippen</li>   <li>•<b>Pigmentierungsstörungen</b></li> <li>-kleinfleckige Hyper- und Hypopigmentierungen am gesamten einsehbaren Integument*</li> <li>-kleinfleckige Hyper- und Hypopigmentierungen im Bereich des Thorax und der Unterschenkel</li> <li>-kleinfleckige Hyper- und Hypopigmentierungen im Bereich der Ober- und Unterschenkel</li> <li>-Hyperpigmentierungen im Bereich der Knie</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>•<b>kleinlamelläre Schuppung i.S. Xerosis cutis</b> im Bereich</li> <li>-des gesamten einsehbaren Integumentes oder besonders im Bereich</li> <li>-des Capillitiums</li> <li>-der Stirn</li> <li>-des Rückens</li> <li>-der Achseln</li> <li>-der Ellenbeugen</li> <li>-der Palmae</li> <li>-im Inguinalbereich</li> <li>-der Oberschenkel</li> <li>-der Knie</li> <li>-der Unterschenkel</li> <li>-der Fußrücken</li> <li>-der Plantae</li>   <li>•trockene/rissige Lippen</li>   <li>•<b>Pigmentierungsstörungen</b></li> <li>-kleinfleckige Hyper- und Hypopigmentierungen am gesamten einsehbaren Integument*</li> <li>-Kleinfleckige Hyper- und Hypopigmentierungen v.a. an den Armbeugen, palmar und im Gesichtsbereich</li> </ul>

	V1 (N = 12)	V2 (N = 11)	V3 (N = 10)	V4 (N = 10)
<b>Hautbefunde</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>•<b>Erythem</b> im Bereich <ul style="list-style-type: none"> <li>-der Palmae</li> <li>-des Hinterkopfes/Nackens</li> </ul> </li>   <li>•Teleangiectasien im Bereich des oberen Rücken</li>   <li>•Striae distensae (v.a. im Bereich der Oberschenkel, des unteren Rückens und Taille)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>•<b>Erythem</b> im Bereich <ul style="list-style-type: none"> <li>-der Handinnenfläche (einseitig)</li> </ul> </li>   <li>•<b>makulopapulöses Exanthem</b> im Bereich <ul style="list-style-type: none"> <li>-des Hinterkopfes</li> <li>-der Ellenbeugen</li> <li>-der Handrücken</li> <li>-des Bauches</li> <li>-der Kniebeugeseiten</li> <li>-der Fußrücken</li> </ul> </li>   <li>•Teleangiectasien im Bereich des oberen Rücken</li>   <li>•Striae distensae (v.a im Bereich der Oberschenkel, des unteren Rückens und Taille)</li>   <li>•Ödeme der distalen Unterschenkel/Füße</li>   <li>•Exkorierte und superinfizierte Haut zwischen den Augenlidern und den Brauen aufgrund eines subjektiv starken Juckreizes; dieser Bereich mit Hämatom unterlegt</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>•<b>Erythem</b> im Bereich <ul style="list-style-type: none"> <li>-der Wangen</li> <li>-der Wangen und der Stirn mit Aussparung der Nasolabialfalten</li> <li>-des Capilltiums</li> </ul> </li>   <li>•<b>makulopapulöses Exanthem</b> im Bereich <ul style="list-style-type: none"> <li>-des Bauches</li> </ul> </li>   <li>•Teleangiectasien im Bereich des oberen Rücken</li>   <li>•Striae distensae (v.a im Bereich der Oberschenkel, des unteren Rückens und Taille)</li>   <li>•Ödeme der distalen Unterschenkel/Füße</li>   <li>•verstärkte Venenzeichnung</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>•<b>Erythem</b> im Bereich <ul style="list-style-type: none"> <li>-der Wangen</li> <li>-sternal</li> </ul> </li>   <li>•<b>makulopapulöses Exanthem</b> im Bereich <ul style="list-style-type: none"> <li>-des Dekolletés</li> </ul> </li>   <li>•Teleangiectasien im Bereich des oberen Rücken</li>   <li>•Striae distensae (v.a im Bereich der Oberschenkel, des unteren Rückens und Taille)</li>   <li>•Ödeme der distalen Unterschenkel/Füße</li>   <li>•oberhalb der Symphyse neu gewachsener, dunkelbraun pigmentierter und 4 mm durchmessender Nävuszellnävus von runder Form (s. Abb. 19)</li>   <li>•verstärkte Venenzeichnung</li> </ul>

	V1 (N = 12)	V2 (N = 11)	V3 (N = 10)	V4 (N = 10)
<b>Hautbefunde</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>•<b>Nebenbefunde</b></li> <li>-Comedonen im Stirnbereich</li> <li>-dermaler Pigmentzellnävus (Mongolenfleck)</li> <li>-Unna-Politzer-Nackennävus</li> <li>-rotbräunliche Papel am Oberschenkel; DD Histiozytom</li> <li>-Café-au-lait-Flecken</li> <li>-einzelne kongenitale Hypopigmentierungen DD Nävus depigmentosus Nävus anaemicus</li> <li>-Verrucae vulgares palmar/plantar</li> <li>-angeborene/erworbene Nävuszellnävi (diese Nebenbefunde werden, aufgrund der besseren Übersicht, nicht erneut aufgeführt)</li> <li>-Z.n. Dermatitis solaris</li> <li>-livide/erythematöse Papeln im Bereich der Unterschenkel (fremdanamnestisch im Zusammenhang stehend mit der ersten Chemotherapie)</li> <li>-Cicatrix post ZVK-Anlage</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>•<b>Nebenbefunde</b></li> <li>-Cicatrix post ZVK-Anlage/Knochenmarkspunktion</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>•<b>Nebenbefunde</b></li> <li>-Cicatrix post ZVK-Anlage/Knochenmarkspunktion</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>•<b>Nebenbefunde</b></li> <li>-Cicatrix post ZVK-Anlage/Knochenmarkspunktion</li> <li>-rotbräunliche Makula 1,5 cm Durchmesser am rechten Unterschenkel</li> </ul>
<b>Befunde der Mundschleimhaut</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Zunge</li> <li>-weißlich belegt</li> <li>•Soor</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Zunge</li> <li>-braune Auflagerungen</li> <li>-belegt</li> <li>•Mundschleimhaut</li> <li>-blass</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Zunge</li> <li>-stark belegt</li> <li>-blass</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Aphten DD lichenoid Hyperkeratosen</li> </ul>
<b>Befunde der Hautanhangsgebilde</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Alopezie, Chemotherapie-induziert</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Alopezie/wiedereinsetzendes Haarwachstum</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Alopezie/wiedereinsetzendes Haarwachstum</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Alopezie/wiedereinsetzendes Haarwachstum</li> </ul>



	V1 (N = 12)	V2 (N = 11)	V3 (N = 10)	V4 (N = 10)
		<ul style="list-style-type: none"> <li>•Fingernägel</li> <li>-spröde</li> <li>-longitudinale Rillen</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Fingernägel</li> <li>-spröde</li> <li>-rissig</li> <li>-splitternd</li> <li>-longitudinale Rillen</li> <li>-weißliche Querstreifen</li> <li>-Onychoschisis</li> <li>-Uhrglasnägel</li> <li>•Fußnägel</li> <li>-trocken</li> <li>-spröde</li> <li>-splitternd</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-einseitig wiedereinsetzendes Haarwachstum</li> <li>•Fingernägel</li> <li>-Onycholyse: Verlust einzelner Nägel bzw. partieller Verlust</li> <li>-Nachwachsen dieser Nägel</li> <li>•Fußnägel</li> <li>-dystroph</li> <li>•Hypertrichose im Bereich des oberen Rückens</li> </ul>
<b>Subjektive Empfindungen</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Gesteigerte Lichtempfindlichkeit (fremdanamnestisch wahrscheinlich im Zusammenhang mit Vorikonazolbehandlung)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Trockenheitsgefühl</li> <li>-der Haut v.a. Oberkörper, palmar</li> <li>-der Augen</li> <li>•Juckreiz im Bereich</li> <li>-der Hände</li> <li>-der Ellenbeugen</li> <li>-der Knie</li> <li>-der Fußrücken</li> <li>-zwischen den Augenlidern und Augenbrauen</li> <li>-des makulopapulösen Exanthems</li> <li>-oder unspezifisch, ohne Lokalisationsangabe</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Trockenheitsgefühl</li> <li>-der Haut</li> <li>-v.a. im Bereich des Capillitiums</li> <li>-der Mundschleimhaut</li> <li>•Juckreiz, unspezifisch ohne Lokalisationsangabe</li> <li>•Vermehrte Schleimbildung im Mundbereich</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Trockenheitsgefühl</li> <li>-der Haut, allgemein, ohne Lokalisationsangabe</li> <li>•Juckreiz im Bereich</li> <li>-des Capillitiums/der Stirn</li> <li>-der Zehenzwischenräume</li> </ul>

\*Der Hautstatus wurde an der Haut erhoben, welche nicht von Unterwäsche verdeckt wurde. Voraussetzung war die Einwilligung des Probanden unter Berücksichtigung seines allgemeinen Gesundheitszustandes.

**Tabelle 11:** Atopische Anamnese der Studienteilnehmer, Messwertdifferenzen der SCH und des Sebumgehaltes am Unterarm von Visite 2 zu Visite 1 und Visite 4 zu Visite 1 sowie Auftreten und Ausprägungsgrad einer akuten und chronischen GvHD

ST	manifeste Atopie	bekannte Allergien	Gesamtpunktzahl Erlanger Atopie Score **	Geschwister: Manifeste Atopie	$\Delta$ SCH Unterarm V2-V1	$\Delta$ Sebumgehalt Unterarm V2-V1	$\Delta$ SCH Unterarm V4-V1	$\Delta$ Sebumgehalt Unterarm V4-V1	aGvHD Grad	cGvHD Grad
1	Nein	<b>Allergische Rhinitis</b>	3	Ja	-18,8	-6	-15,5	-6	Ja Grad 2	Ja <b>extensiv</b>
2	Nein	k.b.	*	*	-6,7	-1	-	-	Nein	Nein
3	Nein	<b>Hausstaub, Asthma bronchiale</b>	5	Ja	-5,5	1	3,8	8	Ja Grad 2	Ja <b>extensiv</b>
4	Ja	k.b.	2	Keine Geschwister	-13,4	-2	-13,4	-2	Ja Grad 1	Ja limitiert
5	Nein	k.b.	4	Nein	-6,2	-112	-7,8	-112	Nein	Nein
6	Nein	k.b.	2	Nein	-4,6	9	-6,7	-5	Ja, Grad 2	Nein
7	Nein	k.b.	0	Nein	8,1	0	19,4	28	Ja Grad 1	Nein
8	Nein	k.b.	3	Nein	-28	-25	-17,1	-24	Ja Grad 3	Ja limitiert
9	Nein	k.b.	3	Nein	-6,6	-19	1	-19	Ja Grad 1	Nein
10	Nein	k.b.	0	Nein	-14,8	0	-	-	Nein	Nein
11	Nein	k.b.	7	Nein	-	-	14,6	19	Ja Grad 3	Ja limitiert
12	Nein	k.b.	0	Keine Geschwister	-14,7	-51	-5,6	-56	Nein	Nein

ST = Studienteilnehmer; V = Visite; k.b. = keine bekannt;  $\Delta$  = Differenz der Messwerte; - = Werte konnten nicht ermittelt werden (s. 2.4.2 und 4.6). \* Aufgrund von Sprachverständnisschwierigkeiten und fehlender Anwesenheit der Eltern nicht eruierbar gewesen; \*\* IgE-Spiegel konnten nicht bei allen ST bestimmt werden (s. 4.4). Von V1 abnehmende Differenzen sind grau unterlegt.

### 3.7 Atopische Diathese und Hautbeschwerden nach KMT

Für die hier vorliegende Studie wurde eine Tabelle erstellt (s. Tabelle 11, S. 58), welche die Punktzahl des Erlanger Atopie-Scores, die Messdifferenzen der SCH und der Sebumproduktion am Unterarm von der zweiten Visite zur ersten Visite und vierten Visite zur ersten Visite sowie die Schweregrade der akuten und chronischen GvHD aufzeigt. Bezüglich der Messunterschiede gab es abnehmende und zunehmende Werte, wobei die abnehmenden in der Tabelle grau unterlegt wurden.

### 3.8 Mögliche Risikofaktoren für das Auftreten eines malignen Melanoms

Die Tabelle 12 auf S. 60 zeigt bei den 12 Probanden bekannte und heutzutage in diesem Kollektiv vermutete Risikofaktoren für das Auftreten eines MM und die Schätzung der Anzahl von Nävuszellnävi zum Zeitpunkt der ersten und vierten Visite sowie die Familienanamnese bezüglich maligner Hauttumore.



**Abbildung 19:** Neu aufgetretener NZN oberhalb der Symphyse vor Tag 200 post KMT.

**Tabelle 12: Mögliche Risikofaktoren für das Auftreten eines malignen Melanoms**

ST Geschlecht m = männlich w = weiblich	Konditionierung enthielt Alkylantien Busulfan und Cyclophosphamid	Alter des ST zum Zeitpunkt der HSCT in Jahren oder Monaten	Hauttyp Fitzpatrick Sommer- sprossen	Nävi Anzahl* V1 1: < 20 2: 20-40 3: > 40	Nävi Anzahl* V4 1: < 20 2: 20-40 3: > 40	Familien- anamnese (Eltern und Geschwister) bezüglich maligner Hauttumore	cGvHD, Grad
1 m	ja  (und das Alkylans Melphalan)	13 J	2 nein	-	1		Grad 3 Haut großflächig betroffen
2 m	nein  (TBI, VP16, ATG)	15 J	2 nein	-	-		-
3 w	nein  (aber Cyclophosphamid In Kombination mit Purinanalogen Fludarabin)	16 J	3 nein	-	3		Grad 3 Haut großflächig betroffen
4 m	ja  (und das Alkylans Melphalan)	5 J	2 nein	1	1		Grad 2 Haut <b>nicht</b> großflächig betroffen
5 w	nein  (aber das Alkylans Thiotepa in Kombination mit Purinanalogen Fludarabin)	6 J	2 nein	1	1		nein
6 m	ja	17 J	2 ja	3	3		nein
7 m	ja  (und das Alkylans Melphalan)	3 Mo	3 nein	1	1		nein
8 m	ja	6 J	2 nein	1	1		Grad 3 Haut großflächig betroffen
9 w	nein  (TBI)	11 J	3 nein	2	1		nein
10 w	ja  (und das Alkylans Melphalan)	15 J	3 nein	1	-		-
11 w	ja  (und das Alkylans Melphalan)	6 J	3 nein	1	1	Vater: <b>maligner Hauttumor, NMSC</b>	Grad 2 Haut großflächig betroffen
12 m	ja	9 J	4 nein	1	2	Vater: <b>malignes Melanom</b>	nein

ST = Studienteilnehmer; V = Visite; \* = Anzahl wurde visuell an einsehbarer Haut geschätzt; - = V1: Anzahl wurde nicht erhoben (s. 4.5), V4: Erhebung konnte nicht erfolgen, da die ST im Ausland weiterbehandelt wurden, TBI =Total body irradiation.

## 4 Diskussion

### 4.1 Diskussion der Hautphysiologie

Die Literatur legt nahe, dass Empfänger von HSC-Transplantaten vielfältigen Einflüssen auf ihre Haut ausgesetzt sind, welche auch Wirkungen auf die Hautbarriere entfalten könnten. Zu diesen Einflüssen zählt z.B. die jeweilige (maligne) Grunderkrankung, welche die Indikation zur Transplantation stellte sowie Infektionen und die Verabreichung unterschiedlicher Medikamente und/oder deren Kombinationen (48). Die meisten der für die vorliegende Arbeit untersuchten Kinder erhielten aufgrund ihrer Erkrankungen vor Studienbeginn bereits Chemotherapien oder Antiinfektiva. Im Rahmen der Konditionierung bekamen alle ST myelotoxische Chemo- und/oder Strahlentherapien. Die Wirkungen der Chemotherapeutika oder die der Strahlentherapie auf die Haut und ihre Adnexe können vielfältig sein. Wirkungen zytostatischer Medikamente können u.a. Allergien, Photosensitivität, Pigmentierungsstörungen, Alopezien oder Haarwachstumsstörungen, orale Mukosiden und Nagelveränderungen hervorrufen (49;50). Die meisten antineoplastischen Chemotherapeutika wirken auf sich aktiv teilende Zellen, und daher sind auch die basalen Keratinozyten der Epidermis für die zytostatische Wirkung dieser Medikamente empfänglich (48). Castano et al (51)) untersuchten in ihrer Studie Hautbiopsien von Empfängern autologer und allogener Knochenmarktransplantate sowie von Lebertransplantat-Empfängern. Sie berichten von einer „Keratinocyte dysplasia“ (Dysplasie der Keratinozyten), die innerhalb von 60 Tagen nach der Transplantation oder Chemotherapie bei den meisten [77,3 %] Patienten histologisch nachweisbar war und durch eine Störung in der Ausreifung und Architektur der Keratinozyten sowie durch zytologische Atypien definiert ist. Die Ursache dieser Dysplasie von Keratinozyten wird hauptsächlich dem antineoplastischen Effekt der verwendeten Chemotherapeutika zugeschrieben. Chemotherapeutika aus der Gruppe der Alkylanzien wie Cyclophosphamid, Busulfan und Thiopeta und das Medikament Ciclosporin aus der Gruppe Immunsuppressiva sind mit dem Auftreten einer „Dysplasie der Keratinozyten“ assoziiert (48). Diese Medikamente kommen im Patientenkollektiv der allogenen Knochenmarktransplantat-Empfänger im Rahmen der Konditionierung oder Immunsuppression sehr häufig zur Anwendung. Alle Teilnehmer der vorliegenden Studie haben entweder eines oder mehrere der genannten Medikamente erhalten. Ciclosporin hat darüber hinaus eine große Bedeutung in der

GvHD-Prophylaxe und -Behandlung. In Bezug auf die beobachteten Veränderungen der Keratinozyten sei ein multifaktorielles Geschehen jedoch möglich, und so könnten weitere Ursachen wie z.B. eine GvHD von Einfluss sein. In der Studie von Li et al (52) wurden Hautbiopsien von Empfängern hämatopoetischer Stammzellen auf das Vorliegen einer schweren Keratinozyten-Dysplasie in den Tagen 28 - 84 nach der Transplantation hin untersucht. Hier lag die Prävalenz einer schweren Keratinozyten-Dysplasie bei 12 % der untersuchten ST und konnte mit der Verwendung von Busulphan statistisch in einen Zusammenhang gebracht werden. Normale Hautbiopsien konnten erst nach durchschnittlich 241 Tagen nach Entnahme der ersten Biopsien gewonnen werden, so dass die Autoren postulieren, es brauche Monate, bis sich die schwere Dysplasie wieder vollständig zurückbilde. Eine derartige "Dysplasie der Keratinozyten" mit einer daraus resultierenden veränderten Hautbarriere könnte eine mögliche Ursache für die Veränderung hautphysiologischer Parameter über einen Zeitraum von mehr als 200 Tagen nach der Transplantation sein.

Die Konditionierung zweier ST erfolgte mittels Bestrahlung bzw. ein ST erhielt eine Kombination aus Bestrahlung und Chemotherapie. Eine Strahlentherapie kann dosisabhängig ebenfalls zu unerwünschten Wirkungen auf die Haut führen und alle Hautschichten sowie die Adnexe betreffen. Die initialen unerwünschten Wirkungen umfassen Reaktionen an den Gefäßen (permeabilitätssteigernd), epitheliale Veränderungen (Beeinträchtigung der Zellerneuerung) und begleitende entzündliche Reaktionen (49). Chronische Veränderungen nach Strahlentherapie können sich als Sklerosen, Teleangiektasien, Atrophien oder in einer gesteigerten Hautverletzlichkeit manifestieren. Eine Schädigung der Schweiß- und Talgdrüsen führt zu trockener Haut. Als Langzeitrisiko gilt die Entwicklung von sekundären Tumoren, zu denen auch Hauttumoren zählen (25).

In der Studie von Vassallo et al (53) wurden Hautbiopsien zunächst normal aussehender Haut von 51 erwachsenen Empfängern allogener Knochenmarktransplantate um den Tag 100 nach der Transplantation untersucht. 76 % der Biopsien zeigten histopathologische Veränderungen unterschiedlichen Grades. Diese Veränderungen konnten in drei Reaktionsmuster unterschieden werden: 45 % der Biopsien zeigten ein postinflammatorisches Muster, 31 % eines, welchem dem GvHD-Muster glich und 24 % zeigten ein Bild, welches sich durch minimale, unspezifische Veränderungen darstellte. Klinische Parameter wie Alter, hämatologische Erkrankung, Ausmaß des HLA-Matching oder eine aGvHD vor Tag 100 nach der

Transplantation und weitere klinische Parameter wurden statistisch dahingehend überprüft, ob sie mit dem Auftreten eines dieser Muster assoziiert waren. Es konnte nur der Parameter „Serum-CMV-Antigen“ dem GvHD-Muster statistisch zugeordnet werden, und daher kann auch eine CMV-Reaktivierung in Zusammenhang mit einer veränderten Histopathologie um Tag 100 nach der Transplantation stehen.

In der vorliegenden Studie wurde eine aGvHD bei 8 ST und eine cGvHD bei 5 der 12 ST diagnostiziert. In der Einleitung wurde auf die Pathophysiologie der GvHD eingegangen, im Folgenden soll der Fokus auf die Histologie dieser Erkrankung mit ihren möglichen Folgen auf die Hautbarriere bzw. auf die hautphysiologischen Parameter gelegt werden. Die Histologie betroffener Hautbiopsien ist u.a. von der Erkrankungsform (akute oder chronische GvHD), vom Schweregrad und Art der Ausprägung (z.B. hinsichtlich der cGvHD: sklerodermiform oder lichenoid) und der Therapie abhängig (54).

Nach dem Konsensus-Dokument der National Institutes of Health aus dem Jahre 2006 wird die kleinst mögliche histopathologische Veränderung einer GvHD (akut und chronisch) durch Nachweis von Apoptosen im Stratum basale oder den unteren Schichten des Stratum spinosum definiert (54). Die typischen Merkmale einer akuten und chronischen GvHD bestehen in einer superfiziellen Interface-Dermatitis mit entweder einem lichenoiden Muster mit lymphozytärer Inflammation mit oder ohne Lymphozyten-Satellitose oder in einer überwiegenden vakuoligen Veränderung des Stratum basale. Es ist denkbar, dass derartige histologische Veränderungen, welche zu einer abweichenden Architektur und Zusammensetzung der Haut und in einer gestörten Differenzierung der Kerneozyten resultieren, die Barrierefunktion beeinträchtigen könnten.

#### 4.2 Diskussion der hautphysiologischen Parameter

Wie bereits in 1.2. erwähnt, sind Studien zu hautphysiologischen Parametern im pädiatrischen Bereich spärlich vorhanden, und in der folgenden Diskussion sollen besonders 4 Studien berücksichtigt werden, welche wegen Erhebung der gleichen Parameter an den gleichen Körperlokalisationen oder Messungen an Kinder- und Jugendhaut, hier relevant sind.

In der Studie von **Luebberding et al** „Age-related changes in skin barrier function- Quantitative evaluation of 150 female subjects“ (15) wurden die Parameter TEWL, SCH, Sebumgehalt und pH-Wert mit Instrumenten der Firma Courage und Khazaka, Köln,

erfasst und die Mittelwerte der Messungen angegeben. Die ausschließlich weiblichen Probanden befanden sich im Alter von 18 - 80 Jahren und wurden in fünf verschiedene Altersgruppen unterteilt. In der weiteren Diskussion werden die Werte der ersten Altersgruppe (30 Probanden; diese waren zwischen 18 und 29 Jahre alt, im Durchschnitt 24,7 Jahre, Hauttyp nach Fitzpatrick I-IV) Beachtung finden. Die meisten Messungen wurden, neben anderen Körperlokalisationen, auch an Stirn, volarseitigem Unterarm und am Nacken durchgeführt. Die Sebumsekretion wurde nicht am Unterarm und Nacken, sondern zusätzlich zur Stirn am Dekolleté und an der Wange erfasst. Die Sebumwerte wurden in der Einheit  $\mu\text{g}/\text{cm}^2$  und die der SCH in CM units (Corneometer units) angegeben. Umgebungsbedingungen: 20 °C, 50 % Raumfeuchte.

In der Studie von **Akutsu et al** „Functional characteristics of the skin surface of children approaching puberty: age and seasonal influences“ (55) wurden 32 gesunde japanische Jungen und Mädchen im gleichen Geschlechtsverhältnis im Alter von 10 - 14 Jahren und ihre Mütter (Durchschnittsalter  $40 \pm 4$  Jahre) eingeschlossen. Die Untersuchungen fanden im Juli und darauffolgendem Februar statt und wurden 30 Minuten nach Waschung der Messtellen (Unterarm und Gesicht) mit Seife durchgeführt. Es wurden u.a. der TEWL und die SCH gemessen, wobei der TEWL mit einem Vapometer (Delfin Corporation, Kupio, Finnland) und die SCH mit dem Gerät CM825 der Firma Courage und Khazaka sowie dem Gerät Scikon 200 (IBS Hamamatsu-shi, Japan) erhoben wurden. Die SCH-Mittelwerte wurden dabei nach den beiden Geräten getrennt verzeichnet. Einheit der SCH: AU (arbitrary units), Umgebungsbedingungen hier: 24 °C, 50 % relat. Luftfeuchte.

In der Studie von **Kleesz et al** „Full-body skin mapping for six biophysical parameters: baseline values at 16 anatomical sites in 125 human subjects“ (8) wurden an 125 ST (21 - 57 Jahre, im Durchschnitt 41,1 Jahre alt, 111 Männer und 14 Frauen, alle in der Lebensmittelindustrie tätig), u.a. der TEWL, die SCH und der pH-Wert mit Messinstrumenten der Firma Courage und Khazaka neben anderen Körperlokalisationen auch an Stirn und volarseitigem Unterarm erhoben. Der Sebumgehalt wurde ausschließlich an der Stirn erfasst und als „casual sebum level“ in „arbitrary units“ (AU) angegeben. Angabe der SCH in AU (arbitrary units).

Umgebungsbedingungen: Durchschnittliche Temperatur: 21 °C, durchschnittliche Luftfeuchte: 43 %.

In der Studie von **Man et al** „Variation of skin surface pH, sebum content and stratum corneum hydration with age and gender in a large Chinese population“ (14) wurden die



Parameter an 713 hautgesunden chinesischen Männern, Frauen und Kindern im Alter von 0,5 - 94 Jahren an der Stirn und am volarseitigen Unterarm erhoben. Die ST wurden nach Alter und Geschlecht in Gruppen unterteilt, wobei sich in der ersten Gruppe ST von 0 - 12 Jahren und in der zweiten ST von 13 - 35 Jahren befanden. Zur Messung wurden Geräte der Firma Courage und Khazaka verwendet. Der Sebumgehalt wurde in der Einheit  $\mu\text{g}/\text{cm}^2$  angegeben, die SCH in AU (arbitrary units). Umgebungsbedingungen: 22 - 24 °C, relat. Luftfeuchte: 45 - 55 %. Der Zeitraum der Messungen umfasste die Frühlingszeit von Februar bis Mai.

#### 4.2.1 Transepidermaler Wasserverlust

Erhöhte TEWL-Werte sind mit einer Funktionsstörung der Hautbarriere assoziiert, und normale oder erniedrigte Werte werden als Indikator für eine intakte oder wiederhergestellte Hautbarrierefunktion gewertet (56); es gibt jedoch keine genaue Definition, was unter „normalen“ TEWL-Werten verstanden werden muß. Die TEWL-Werte können stark zwischen verschiedenen anatomischen Lokalisationen variieren, und es wird angenommen, dass sie bei Menschen von 65 Jahren und älter niedriger sind (56). Die Haut gesunder Erwachsener zeigt TEWL-Werte je nach Körperlokalisierung und Einflüssen wie z.B. Umgebungsbedingungen von 2,3 - 44  $\text{g}/\text{h}/\text{m}^2$  (56). Die Werte von reifgeborenen Säuglingen befinden sich in einem Bereich von 4 - 8  $\text{g}/\text{h}/\text{m}^2$  (13). Die Begründung für solche Unterschiede wird in der beim Säugling noch weitgehend fehlenden Funktion der Schweißdrüsen gesehen (13). Es kann angenommen werden, dass die Anpassung der TEWL-Werte an diejenigen des Erwachsenen um den Zeitpunkt der Pubertät eingeleitet wird, wenn die Drüsen ihre volle Funktionsfähigkeit aufnehmen.

In der vorliegenden Studie betragen die Mediane der ersten Visite V1 an der Stirn **11**  $\text{g}/\text{h}/\text{m}^2$ , am Unterarm **10**  $\text{g}/\text{h}/\text{m}^2$ , und am Nacken **9,3**  $\text{g}/\text{h}/\text{m}^2$ , (Durchschnittsalter der ST 10 Jahre). In der Studie von Luebberding et al (15) betragen die durchschnittlichen TEWL-Werte bei der jüngsten Untersuchungsgruppe (Durchschnittsalter: 24,7 Jahre) an der Stirn **10,13**  $\text{g}/\text{h}/\text{m}^2$ , am Unterarm **9,33**  $\text{g}/\text{h}/\text{m}^2$  und am Nacken **8,81**  $\text{g}/\text{h}/\text{m}^2$ .

Entsprechend der Körperlokalisierung wurden in beiden Studien die höchsten TEWL-Werte an der Stirn und die niedrigsten TEWL-Werte am Nacken gemessen. Ein möglicher Grund hierfür könnte in der unterschiedlichen Verteilung der Anzahl ekkriner Schweißdrüsen liegen (8).

In dieser Untersuchung lagen an allen drei Messstellen die Mediane der TEWL-Messungen zum Zeitpunkt der letzten Messung V4 unterhalb von denen der ersten Messung zum Zeitpunkt V1. Diese Unterschiede konnten mit p-Werten  $> 0,05$  jedoch nicht als signifikant gewertet werden. So betrug der Median der TEWL-Messung um den Zeitpunkt von V4 an der Stirn **7,9 g/h/m<sup>2</sup>**, am Unterarm **9,8 g/h/m<sup>2</sup>** und am Nacken **7,7 g/h/m<sup>2</sup>**.

Ein möglicher Grund für die abnehmende Tendenz der meisten TEWL-Werte könnte die Beeinträchtigung der Schweißdrüsen durch z.B. die Wirkungen der Chemotherapeutika oder durch eine GvHD sein. Es wäre denkbar, dass die Ausscheidung von zytotoxischen Chemotherapeutika über diese Drüsen hierbei eine Rolle spielen könnte (50). Bei Auftreten einer cGvHD kann als eher unspezifisches Symptom die Beeinträchtigung des Schwitzens beobachtet werden (34), so dass auch diese Komplikation für die Beeinflussung der TEWL-Werte in Frage käme. Der Verlauf der TEWL-Werte zeigte dabei am Messort Unterarm, im Gegensatz zu den anderen zwei Messorten, zunächst einen minimalen Anstieg zum Zeitpunkt von V2 (**10,8 g/h/m<sup>2</sup>**) und V3 (**11,7 g/h/m<sup>2</sup>**). Bei Kottner et al (56) werden Gründe für die sehr wahrscheinlich erniedrigten TEWL-Werte bei älteren Menschen (von bzw. über 65 Jahre) diskutiert. Eine mögliche Erklärung könnte in der erhöhten Korneozytenoberfläche liegen, welche eine erhöhte Transitzeit für Wasser bedingt. So seien Hautareale mit größeren Korneozyten mit einem erniedrigten TEWL assoziiert. Als weitere mögliche Gründe sind ein verminderter Lipidgehalt des Stratum corneum genannt und die anatomische Veränderung von Korneodesmosomen bzw. eine verminderte Aktivität von Enzymen, welche für die Korneodesmosomen von Bedeutung sind. So könnten die in 4.1. erwähnten Veränderungen im Rahmen einer Dysplasie der Keratinozyten in der vorliegenden Untersuchung eine Rolle bei der Erniedrigung der TEWL-Werte spielen. Ferner sei zu bedenken, dass die TEWL-Werte neben den Einflüssen der anatomischen Lokalisation und dem Alter der Probanden auch von weiteren Einflüssen wie z.B. den verwendeten Messinstrumenten abhängig sind (56).

#### 4.2.2 Stratum corneum Hydratation

Mit etwa drei Monaten sollen die Stratum corneum Hydratationswerte eines Säuglings denen Erwachsener gleichen (13). Zur Interpretation der Messwerte kann folgende Einteilung zur groben Einschätzung des Hautfeuchtestatus dienen: Sehr trockene Haut

< 30 CM units, trockene Haut: 30 - 40 CM units, gut durchfeuchtete Haut: > 40 CM units (15).

In dieser Arbeit wurden zum Zeitpunkt der ersten Visite an der Stirn ein Median von **61,6 AU**, am Unterarm ein Median von **35 AU** und am Nacken ein Median von **53 AU** ermittelt. In der Studie von Luebberding et al (15) wurde in der Gruppe der jüngsten ST ein Mittelwert an der Stirn von **51,36 CM units**, am Unterarm von **39,78 CM units** und am Nacken von **48,01 CM units** erfasst. In beiden Studien wurden die höchsten Werte an der Stirn und die niedrigsten Werte am Unterarm gemessen. In der vorliegenden Studie zeigten die Mediane an Stirn und Nacken höhere Werte als die Mittelwerte der erwachsenen ST in der Untersuchung von Luebberding et al (15). Nach Akutsu et al (55) lagen die Mittelwerte der SCH (im Sommer am Unterarm bei **30,7 ± 3,3 au** und an der Wange bei **45,7 ± 8,4 au**) bei den Kindern (32 Jungen und Mädchen, 10 - 14 Jahre alt) signifikant unter den Werten der erwachsenen Kontrollgruppe (Mütter der Kinder, im Durchschnitt 40 ± 4 Jahre alt, Unterarm: **37,2 ± 5 au**, Wange: **56,3 ± 8,8 au**). Bei Kleesz et al (8) lagen die Mittelwerte deutlich über den SCH-Werten der vorherigen erwähnten Studien (an der Stirn um **88 AU**, am volaren Unterarm um **75 AU** und an der Wirbelsäule (15 cm unterhalb C7) um **90 AU**). Es werden hier neben dem Stratum corneum Hydratationszustand folgende 3 Einflüsse auf corneometrische Werte genannt: 1. Die Okklusion, welche die Werte um ungefähr 30 % anhebt wie z.B. in der Ellenbeuge und Axilla. 2. Die Sekretion von Sebumdrüsen, welche die Werte um ebenfalls 30 % anzuheben vermag wie z.B. an der Stirn und 3. die Dicke des Stratum corneum, welche die Werte um ca. 10 – 20 % verringern kann wie z.B. am plantaren Fuß und an der ventralen Hand, im Gegensatz zu dorsalem Fuß und zur dorsalen Hand. Nach Man et al (14) zeigt die SCH eine signifikante Abhängigkeit vom Alter der weiblichen und männlichen Probanden und erreicht einen Höhenpunkt in der Altersgruppe der 40 - 50 Jährigen.

Weitere Untersuchungen mit höheren Teilnehmerzahlen, unter vergleichbaren Raum-, Studien- und Studienteilnehmer-Bedingungen (v.a. die Trennung in verschiedene Altersgruppen) könnten Klarheit in die widersprüchliche Studienlage bringen.

Zum Zeitpunkt der vierten Visite konnte in vorliegender Untersuchung der Median an der Stirn mit **40,3 AU**, am Unterarm mit **30,8 AU** und am Nacken mit **38,7 AU** erfasst werden. An allen drei Messstellen zeigten sich somit die Mediane der Messwerte von Zeitpunkt V4 unter denjenigen von Zeitpunkt V1. Ein statistisch signifikanter Unterschied konnte an der Stirn zwischen V1 und V4 festgestellt werden.

Ein möglicher Grund für die beobachtete Abnahme der SCH im Patientenkollektiv könnten die oben beschriebenen histologischen Veränderungen im Rahmen einer Chemotherapie oder cGvHD der Haut sein, welche möglicherweise die Keratinozytenmaturation, enzymatische Prozesse, die Sebumdrüsenzellen und die Architektur des Stratum corneum und anderer Hautschichten beeinträchtigen. Die erhobenen Befunde deuten auf das Vorliegen einer Xerosis cutis und somit auf eine beeinträchtigte Hautbarriere.

#### 4.2.3 Sebumgehalt

Die Sebumsekretion der menschlichen Talgdrüsen weist bei Jungen und Mädchen ab dem 6. Lebensmonat bis präpubertär sehr niedrige Konzentrationen (ca.  $10 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ , häufig  $< 5 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ ) auf (57). Mit der Adrenarche (um das 9. Lebensjahr) steigt die Sebumsekretion bis etwa zum 18. Lebensjahr und erreicht das Niveau Erwachsener. Zur ungefähren Beurteilung der gemessenen Werte kann folgende Einteilung [für Erwachsene] dienen: Trockene und fettarme Haut an der Stirn bei Werten  $< 100$ , am Oberkörper, Rücken und Hals bei Werten  $< 55$  und an den Armen bei Werten von 0 - 6 Sebumeter-Einheiten (Gebrauchsanweisung Sebumeter® SM815, Stand 10/2007).

In dieser Studie wurde zum Zeitpunkt V1 der Sebumgehalt an der Stirn von **47 AU**, am Unterarm von **3,5 AU** und am Nacken von **26,5 AU** erhoben. Bei Man et al (14) lagen die an der Stirn gemessenen Werte bei Mädchen und Jungen im Alter von 0 - 12 Jahren **unter  $20 \mu\text{g}/\text{cm}^2$**  und in der Gruppe der 13 - 35 jährigen weiblichen und männlichen ST bei Werten **unter  $70$**  respektive  **$100 \mu\text{g}/\text{cm}^2$** .

Am Unterarm lagen die Werte bei Mädchen und Jungen der 0-12 jährigen **unter  $2 \mu\text{g}/\text{cm}^2$**  und in der Gruppe der 13-35 jährigen weiblichen und männlichen ST bei Werten **unter  $8$**  respektive  **$11 \mu\text{g}/\text{cm}^2$** . Die Sebumwerte waren hierbei abhängig von Alter, Geschlecht und Körperlokalisierung der Probanden. So konnten signifikant höhere Werte in den Gruppen der 13 - 70 jährigen im Gegensatz zur Altersgruppe der 0 -12 jährigen gemessen werden, und der Sebumgehalt zeigte sich bei männlichen ST über 12 Jahre höher als in der Vergleichsgruppe der weiblichen ST.

In der Studie von Luebberding et al (15) wurde in der jüngsten Gruppe (ausschließlich weibliche Teilnehmer) an der Stirn ein Wert von  **$115,50 \mu\text{g}/\text{cm}^2$**  erfasst, in derjenigen von Kleesz et al (8) an gleicher Stelle ein Wert von  **$145,2 \text{ AU}$**  (hauptsächlich erwachsene Männer) gemessen. Akutsu et al (55) untersuchten bei den ST die Menge der unterschiedlichen Hautoberflächenlipide und stellten fest, dass bei Kindern bis 13

Jahre ein niedrigerer Gehalt an diesen vorliegt. Mit dem 14. Lebensjahr nahm dieser schnell zu und erreichte bald die Werte Erwachsener. Die erwähnte Literatur legt also nahe, dass die Sebumwerte stark vom Alter, besonders mit Beginn des 13./14. Lebensjahres, und vom Geschlecht der ST abhängen. In zukünftigen Studien wäre dies zu berücksichtigen und die ST in entsprechenden Gruppen aufzuteilen.

In vorliegender Untersuchung lagen zum Zeitpunkt von V4 die Mediane der Sebumwerte an allen Messstellen unterhalb derer von V1. Sie betragen an der Stirn **23,5 AU**, am Unterarm **0 AU** und am Nacken **5 AU** und fielen an Stirn und Nacken somit deutlich ab.

Bei Studienbeginn war die Mehrzahl der ST (7/12) unter 12 Jahre alt, und die überwiegende Anzahl von präpubertären Kindern kann ein möglicher Grund für die zum Zeitpunkt V1 gemessenen geringeren Sebumwerte im Vergleich zu denen der erwachsenen Haut sein. Gründe für die niedrigeren Mediane zum Zeitpunkt V4 könnten Wirkungen der Chemotherapie oder cGvHD auf die Funktion der Talgdrüsen und/oder auf Komponenten des Endokriniums sein. Endokrinopathien können im Rahmen von Spätkomplikationen bei pädiatrischen Empfängern von HSC auftreten (58).

#### 4.2.4 Hautoberflächen-pH-Wert

Um den Zeitpunkt der Geburt weist die Haut eines Neugeborenen einen pH-Wert von 6,2 - 7,5 auf, der durch die leicht alkalische Amnionflüssigkeit bedingt ist. Innerhalb der ersten 24 h post partum kommt es zu einem deutlichen Abfall des pH-Wertes, welcher mit ca. 4 Wochen die Werte älterer Kinder und Erwachsene annehmen soll (pH-Wert von 5,2 - 5,5) (13). Die Literatur von Braun-Falco und Korting „Der normale pH-Wert der menschlichen Haut“ (59) legt jedoch nahe, dass der pH-Wert bei Kindern ab dem dritten Lebenstag bis Pubertätsbeginn an verschiedenen Körperstellen eher Werte unter 5 annimmt. In dieser Quelle wird der normale p-H-Wert außerhalb der physiologischen Lücke des Säureschutzmantels (Achselhöhle, Anogenitalregion, Kopfhaut) mit Werten von 4,5 – 6 angegeben. (60).

In vorliegender Untersuchung wurde zum Zeitpunkt V1 an der Stirn ein Median des pH-Wertes von **4,6**, am Unterarm von **4,9** und am Nacken ein Median von **4,7** gemessen. In der Studie von Luebberding et al (15) wurden in Gruppe 1 leicht höhere Mittelwerte erfasst: An der Stirn **5,02**, am Unterarm **5,12** und am Nacken **5,10**. In beiden Studien zeigte sich der niedrigste pH-Wert am Messort Stirn und derjenige des Unterarmes

zeigte höhere bzw. alkalischere Werte als der des Nackens. Auch bei Kleesz et al (8) wurde der niedrigste pH-Wert an der Stirn (4,54) festgestellt. Bei Man et al (14) wurde in der Altersgruppe der weiblichen ST von 0 - 12 Jahre ein niedrigerer pH-Wert an der Stirn im Vergleich zu den Gruppen der weiblichen ST höheren Alters erfasst. In der entsprechenden Gruppe der männlichen ST zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den 0 - 12 jährigen und den 13 - 70 jährigen Studienteilnehmern.

In dieser Studie wurde der pH-Wert an allen drei Messstellen von V1 bis V4 alkalischer. Zum Zeitpunkt von V4 konnte an der Stirn ein solcher von **5,6**, am Unterarm von **6,3** und am Nacken von **6,0** festgestellt werden. Im Vergleich zu den anderen hautphysiologischen Parametern konnten beim pH-Wert mit drei p-Werten  $< 0,05$  die meisten signifikanten Messunterschiede gezählt werden ( $p(V1/V4)$  am Messort Stirn,  $p(V1/V2)$  und  $p(V3/V4)$  am Unterarm). Ursächlich könnten hierfür die oben angesprochenen Wirkungen der Therapeutika oder eine GvHD sein, aber auch eine Wechselwirkung des pH-Wertes mit den anderen veränderten hautphysiologischen Parametern. In der Studie von Luebberding et al (15) wies die Gruppe der 50 - 59 jährigen Studienteilnehmerinnen den höchsten und die Gruppe der 60 - 80 jährigen ST den niedrigsten pH-Wert auf. Die Erhöhung wird hier in Zusammenhang mit den menopausalen Hormonveränderungen gebracht. Es wäre denkbar, dass in unserer Studie Einwirkungen auf das Endokrinium, bedingt durch Pubertät oder als mögliche Komplikation einer KMT (Hochdosischemotherapie, cGvHD), zusätzlich Einfluss auch auf den pH-Wert nehmen könnten.

Alkalischere pH-Hautoberflächenwerte weisen auf eine Beeinträchtigung der Hautbarrierefunktion hin und bewirken z.B. eine verminderte Fähigkeit zur Infektabwehr. Ebenso deuten die im Verlauf der Visiten erniedrigten Mediane der SCH und die des Sebumgehaltes auf eine Beeinträchtigung der Hautbarrierefunktion und zusätzlich auf das Vorliegen einer Xerosis cutis hin. Diese Befunde korrelieren mit dem Beschwerdeprofil (Hauttrockenheit, Hautinfektionen) vieler junger transplantierte Patienten in der Kinderdermatologie der Charité. In Anbetracht dieser Messergebnisse und der klinisch erhobenen Hautbefunde (s.3.6) ist die abnehmende Tendenz der TEWL-Werte nicht als eine Verbesserung der Hautbarrierefunktion zu verstehen. Die auffallendsten Messunterschiede der Parameter häuften sich zwischen V1 und V2 sowie zwischen V1 und V4. Zum Zeitpunkt V4 zeigten sich die Werte immer noch

abweichend von denjenigen des Zeitpunktes V1. Diese Abweichung zu V4 deutet daraufhin, dass Funktionsstörungen der Hautbarriere noch bis zu einem Zeitpunkt um den 200. Tag nach der Transplantation bestehen können und damit wesentlich länger als die normale Turnover-Zeit eines Keratinozyten (ca. 28 Tage). Eine regelmäßig angewendete hypoallergene Hautpflegecreme, welche die Barrierefunktion unterstützende und den pH-Wert stabilisierende Eigenschaften aufweist, könnte in diesem Zusammenhang vermutlich zur Vermeidung von Komplikationen (Infektionen, Juckreiz) und evtl. vermindertem Einsatz von topischen Immunsuppressiva beitragen. Weitere Maßnahmen, wie die Verwendung pH-neutraler Waschsubstanzen und solche, welche bei trockener Haut empfohlen werden (z.B. das Waschen mit lauwarmem Wasser und anschließender Benutzung von Pflegecreme, Vermeidung von Reibung und dem Tragen enger Kleidung) könnten ebenfalls dem Schutz der Barrierefunktion dienen (61). Unter Berücksichtigung der spärlichen Literatur zu diesem Thema sowie der oben erwähnten einfachen Maßnahmen zur Hautpflege könnte die Untersuchung an diesem kleinen und heterogenen Patientenkollektiv dazu beitragen, weitere Studien zu diesem Thema zu initiieren, die dermatologische Betreuung von Kindern nach allogener KMT zu optimieren und so deren Lebensqualität zu erhöhen.

#### 4.3 Diskussion der Hautbefunde

Mit Einführung und stetiger Verbesserung des Verfahrens der Organtransplantation werden Dermatologen mit transplantationsspezifischen Krankheitsbildern und atypischen Formen bereits bekannter Dermatosen konfrontiert (1). Die meisten Studien hierzu konzentrieren sich auf das adulte Empfängerkollektiv. In der Literatur von Hofbauer et al (62) werden Hautveränderungen bei Empfängern von soliden Organen diskutiert und vorgestellt. Hier sind drei Kategorien möglicher Hauterkrankungen von besonderer Bedeutung: Inflammatorische, infektiöse (v.a. Virusinfektionen) und neoplastische (vorwiegend NMSC) Hauterkrankungen.

Manzoni et al (1) untersuchten die Haut von 39 Kindern und Jugendlichen, welche unterschiedliche Transplantate erhielten (20 Nierentransplantatempfänger, 11 Knochenmarkstransplantatempfänger, darunter 1 allogenes Transplantat, und 8 Lebertransplantatempfänger) im Zeitraum bis 6 Monate nach der Transplantation. Die Autoren der Studie schlussfolgern, dass es Unterschiede in den Hautbefunden pädiatrischer und erwachsener Transplantatempfänger gibt. So wurde z.B. eine Hautschuppung mit pellagroider Erscheinung bei den pädiatrischen Knochenmark-

Transplantatempfängern beschrieben. Im oben erwähnten Kollektiv wurden am häufigsten Dermatosen aufgrund von Medikamenteneinnahmen beobachtet. Die unerwünschten Wirkungen an Haut und Schleimhaut können auch das äußere Erscheinungsbild und damit die Lebensqualität beeinträchtigen.

Zum **Zeitpunkt V1** (vor KMT) litten alle ST unter einer malignen oder nichtmalignen schweren Erkrankung, welche die Indikation zur KMT stellte. Die meisten Kinder waren deshalb medikamentös vorbehandelt. Zwei der 12 ST waren zum Studienbeginn untergewichtig (s. Tabelle 4). Die ersten beiden Visiten fanden in der Regel in den Isolierzimmern mit ihren Hochleistungsfiltern samt Überdruck (LAF-Räume) statt. Bei vier Kindern wurde eine trockene Haut, bei drei Kindern Erytheme im Bereich des Hinterkopfes bzw. Nackens oder der Palmae und bei einem Kind ein makulopapulöses Exanthem festgestellt. Ein ST litt unter Soor der Mundschleimhaut. Mögliche unerwünschte Wirkungen der Chemotherapeutika wurden in der Einleitung bereits besprochen und könnten einen Grund für diese Hautbefunde darstellen.

Zum **Zeitpunkt V2** (um Tag 60 nach der KMT) wurden bei 8 ST trockene Haut, bei 5 ST ein makulopapulöses Exanthem und bei einem ST ein einseitiges Erythem im Bereich der Handinnenfläche festgestellt. Die ST befanden sich in den Phasen der Aplasie/beginnender Regeneration, in welchen Infektionen zu den häufigsten Komplikationen zählen. Die meisten Infektionen zeigen sich innerhalb der ersten 3 Monate nach der HSCT(63). Während der Regenerationszeit treten zudem weitere unerwünschte Wirkungen der Chemo- und/oder Strahlentherapie hinzu (63). Ferner wurden neu hinzugekommene Pigmentierungsstörungen beobachtet, und 4 ST empfanden subjektiv Juckreiz. Der Juckreiz zeigte sich bei einem ST stark ausgeprägt (exkoriertes und superinfiziertes Hautareal in der Region der Augenlider aufgrund von Kratzen). Viele ST wiesen trockene und/oder rissige Lippen auf. Im Vergleich mit den anderen 3 Visiten litten zum Zeitpunkt der zweiten Visite die meisten ST (8/12) unter trockener Haut und Juckreiz (4/11). Diese Befunde korrelieren mit den Messungen der hautphysiologischen Parameter, bei welchen an den meisten Messorten der stärkste Abfall der Werte (TEWL, SCH, Sebumgehalt) bzw. im Falle des pH-Wertes der stärkste Anstieg, zwischen der ersten und zweiten Visite festzustellen war. Eine Ausnahme wurde bei den Messungen des Sebumgehaltes an der Stirn festgestellt (Anstieg von V1 zu V2); erklärbar evtl. durch den Gebrauch von Hautpflegemitteln (trotz Bitte, diese vor den Messungen nicht zu verwenden) aufgrund starker Hauttrockenheit. Die bei 8 ST im Verlauf der Transplantation diagnostizierte aGvHD könnte für die Hautbefunde



makulopapulöses Exanthem, Erythem und Pruritus in Frage kommen. Unerwünschte Arzneimittelwirkungen, beispielsweise in Form eines Exanthems oder Erythems, können ebenfalls Ursache der Hautveränderungen sein.

Zum **Zeitpunkt V3** (um Tag 100 nach der KMT) fand die Behandlung der meisten ST und somit auch die Messung im ambulanten Bereich statt. 6/9 ST wiesen zu diesem Zeitpunkt trockene Haut und Pigmentierungsstörungen auf; 1 ST zeigte ein makulopapulöses Exanthem. Juckreiz wurde nicht explizit angegeben, jedoch verwendeten 2 ST das klinisch gegen den Juckreiz eingesetzte Optiderm<sup>®</sup>. Im Gegensatz zu den vorherigen Visiten wurde hier bei 2 ST ein Wangenerythem festgestellt. Dieses ist mit einer cGvHD in Verbindung zu bringen, welche bei 5 ST diagnostiziert wurde. Außerdem zeigten Finger- und Fußnägel vielfältige Veränderungen (vgl. Tabelle 10), die im Rahmen einer cGvHD und/oder chemotherapeutischen Behandlung in Erscheinung treten können.

Zum **Zeitpunkt V4** (um Tag 200 nach der KMT) konnten in der Regel viele prophylaktische Maßnahmen zur Verhütung von Infektionen, die im Rahmen der KMT notwendig wurden, aufgehoben werden. Es ließ sich bei der Hälfte der untersuchten ST (5/10) trockene Haut feststellen. 4 ST zeigten Pigmentierungsstörungen, 1 ST ein makulopapulöses Exanthem und 3 ST ein Wangenerythem. 2 der 10 ST berichteten über Juckreizempfinden. Ein ST bemerkte zwischen V3 und V4 einen neu gewachsenen Nävuszellnävus oberhalb der Symphyse (s. Abbildung 19), worauf eine Vorstellung beim Dermatologen erfolgte. Ein ST zeigte Veränderungen der Mundschleimhaut (lichenoide Hyperkeratosen DD Aphten), welche am ehesten im Zusammenhang mit einer cGvHD gebracht werden konnten. Bei einem Kind wurde ein gestörtes Haarwachstum gesehen, wofür ursächlich eine cGvHD bzw. bestimmte Chemotherapeutika (z.B. Busulfan) in Frage kamen. Zusammen mit den Ergebnissen der hautphysiologischen Messungen deuten diese Befunde darauf hin, dass die Hautbarriere auch um den Tag 200 nach der Transplantation ihre Funktion nicht in vollem Umfang ausführen konnte. Diese Annahme unterstützt auch die Literatur von Li et al (52): Hier wird bei Vorliegen einer schweren Dysplasie der Keratinozyten eine normale Histologie erst nach durchschnittlich 241 Tagen nach Vornahme der ersten Biopsie [28 - 84 Tage nach der Transplantation] gesehen.

#### 4.4 Diskussion zum möglichen Zusammenhang von atopischer Diathese und Hautbeschwerden nach KMT

Bei den Messungen der hautphysiologischen Parameter wurden auffallend häufig die größten Differenzen zwischen V1 und V2 sowie V1 und V4 festgestellt. Die Parameter SCH und Sebumgehalt erlauben eine Beurteilung über den Ausprägungsgrad einer Xerosis cutis. Die hier bei den meisten Probanden überwiegend abnehmenden Werte deuten auf eine Zunahme von Hauttrockenheit (s. Tabelle 11, S. 58). Die Probanden 8 und 12 zeigten im Kollektivvergleich hohe Messdifferenzen; bei beiden erfolgte die Transplantation aufgrund einer genetischen Erkrankung (s. Tabelle 4, S. 30).

Bei nur einem ST war eine atopische Diathese bereits bekannt, und bei keinem der Kinder wurde ein hoher Erlanger Atopie-Score vor der KMT ermittelt. Die für die Erhebung des Scores dazugehörigen IgE-Spiegel konnten zwar nicht bei allen Probanden bestimmt und somit im Score berücksichtigt werden. Jedoch hätten sie den Gesamtpunktwert um höchstens 2 Punkte erhöht, was bei keinem der Kinder in der Auswertung eine atopische Hautdiathese wahrscheinlich gemacht oder eine derartige Diagnose erlaubt hätte (höchste in der Untersuchung ermittelte Punktzahl: 7, Interpretation s. Appendix: Erlanger Atopie-Score). Dieses deutet darauf hin, dass die Hautprobleme nach KMT wahrscheinlich unabhängig von einer atopischen Diathese auftreten.

Interessanterweise wiesen 2 ST den schwerstmöglichen Grad einer cGvHD auf (extensiv), bei beiden lagen Erkrankungen des atopischen Formenkreises vor, und bei ihren Geschwistern bestand eine manifeste Atopie. Unseres Wissens nach gibt es bis jetzt keine Untersuchungen, welche sich mit einem möglichen Zusammenhang von Atopie und Hautproblemen bzw. GvHD nach KMT beschäftigen; Studien mit einer höheren Teilnehmerzahl könnten klarere Aussagen zu dieser Thematik erlauben.

#### 4.5 Diskussion über mögliche Risikofaktoren für das Auftreten eines malignen Melanoms

Bei den Kindern und Jugendlichen in der vorliegenden Untersuchung konnte eine Vielzahl der in der Einleitung beschriebenen, heute anerkannten und in diesem Kollektiv vermuteten Risikofaktoren bezüglich des MM festgestellt werden. Jeder ST hatte aufgrund seines Alters bei Transplantation und der im Rahmen der KMT stattfindenden Immunsuppression mindestens zwei dieser Risikofaktoren:

Zum Zeitpunkt der Transplantation waren alle Probanden unter 20 Jahre alt; zudem befanden sich mindestens 6 Kinder, also die Hälfte der Untersuchten, im präpubertären Alter unter 10 Jahre (vgl. dazu Einleitung S. 24). 6 Kinder hatten einen hellen Hauttyp (Hauttyp II nach Fitzpatrick) und 8 ST erhielten eine Konditionierung mit den Alkylantien Busulfan und Cyclophosphamid. Ein weiterer Risikofaktor, der alle ST betraf, lag in der Immunsuppression vor: Alle an der Untersuchung teilnehmenden Kinder oder Jugendlichen erhielten eine immunsuppressive Konditionierung und Immunsuppressiva zur GvHD-Prophylaxe. Bei Vorliegen einer cGvHD kam es in der Regel zum Einsatz weiterer immunsupprimierender Medikamente. Bei 5 ST wurde eine cGvHD festgestellt, wobei diese bei einem ST nicht diffus vorlag. Die Anzahl von NZN gilt als allgemein anerkannter und wichtigster Risikofaktor für ein MM im Kindes- und Erwachsenenalter. Es ist bekannt, dass Chemotherapie und Immunsuppression sowohl Auswirkungen auf die Anzahl wie auch die Erscheinungsform von NZN nehmen können. In der vorliegenden Arbeit wurde während der Erhebung des Hautstatus die Anzahl von NZN an der einsehbaren Haut der Studienteilnehmer zu den Untersuchungszeitpunkten V1 (vor der Transplantation) und zum Zeitpunkt V4 (um den Tag 200 nach der Transplantation) geschätzt (wenig: < 20, mittel: 20 - 40, viele: > 40). Bei den ersten 3 ST geschah dieses, wegen der Umstellung des CRF, erst in der 4. Visite (Verlagerung der Gewichtung im Verlauf der Studie von Größe der NZN auf Anzahl der NZN). Bei zwei ST konnte die Anzahl zum Zeitpunkt der 4. Visite aufgrund einer Weiterbehandlung im Ausland nicht geschätzt werden. Es schien, als ob bei ST Nr. 9 die Anzahl abnahm und bei ST Nr. 12 die Anzahl zunahm. Da es sich um Schätzungen handelt und das untersuchte Kollektiv eine kleine Teilnehmeranzahl aufwies, lassen sich keine klaren Aussagen bezüglich einer Zu- oder Abnahme der NZN hier machen. Zukünftige Studien sollten besonders die Lokalisationen Handinnenflächen und Beine berücksichtigen (46).

Der ST Nr. 6 (s. Tabelle 12, S. 60) wies eine hohe Anzahl melanozytärer Nävi schon vor der Transplantation auf. Er zeigte einen hellen Hauttyp mit Sommersprossen, und zum Untersuchungszeitpunkt wurde darüber hinaus eine Dermatitis solaris festgestellt. Da dieser ST somit über viele, auch bereits anerkannte Risikofaktoren verfügt, wäre zusätzlich zu seiner Aufklärung eine dermatologische Untersuchung in kurzen Abständen zu empfehlen. Bei ST Nr. 12 zeigte sich die Familienanamnese bezüglich des MM bei einem Verwandten ersten Grades positiv, außerdem verfügt er aufgrund seiner genetischen Erkrankung (Fanconi-Anämie) über ein erhöhtes Risiko für die

Entwicklung von Neoplasien, z.B. Schleimhautkarzinome. ST Nr. 11 wies eine positive Familienanamnese hinsichtlich eines NMSC auf. Bei keinem ST wurde eine positive Eigenanamnese bezüglich kutaner Neoplasien erhoben. Bei ST Nr. 9 entwickelte sich zwischen V3 und V4 ein neu aufgetretener, 4mm großer melanozytärer NZV oberhalb der Symphyse (s. Abbildung 19, S. 59), weshalb eine Vorstellung beim Dermatologen erfolgte.

Bei der Einschätzung des Risikos für die Entwicklung von kutanen Neoplasien sind die bisherigen Erkenntnisse über die anerkannten und vermuteten Risiken zu berücksichtigen. Ferner sollte die Erkrankung, welche die Indikation zur KMT stellte, hierbei bedacht und der Patient mit seiner Familie entsprechend aufgeklärt werden. Bei der Aufklärung könnten der Patient und seine Familie eine Anleitung zur Selbstinspektion auch in schriftlicher Form erhalten. Darüber hinaus sollte ihm mitgeteilt werden, bei welchen Veränderungen eine dermatologische Vorstellung erforderlich ist. Präventiv muss dabei der Schutz vor UV-Strahlung zentrale Bedeutung einnehmen. Im Zusammenhang mit den UV-Schutzmaßnahmen ist an den Vitamin-D-Spiegel zu denken (38). Ein dysplastischer Nävus trat hier vor Tag 200 nach der Transplantation auf, und veränderte NZN sollten immer Anlass für eine dermatologische Untersuchung sein. Studien, in denen die Inzidenzen für kutane Neoplasien bei pädiatrischen HSC-Empfängern/Langzeitüberlebenden eruiert werden, sind notwendig, um fundierte Aussagen bezüglich des Themas zu treffen. Weiterhin wären Studien, die sich mit der Anzahlerhöhung von Nävi und den Körperlokalisationen derselben befassen, erforderlich.

#### 4.6 Diskussion der Methoden

In der vorliegenden klinischen Pilotstudie wurde ein Patientenkollektiv von 12 ST untersucht, wodurch die statistische Aussagefähigkeit beschränkt ist. Aufgrund dieser Tatsache wurde bei den Auswertungen der erhobenen hautphysiologischen Parameter die Mediane verwendet im Gegensatz zu anderen Studien, bei welchen die Mittelwerte verglichen wurden. Zu bedenken ist außerdem, dass die Umgebungsbedingungen, die in den Isolierzimmern (Laminar-Airflow-Räume) herrschen, einen gewissen Einfluss auf die Messungen genommen haben könnten. In der Regel fanden die ersten beiden Messungen (V1 und V2) in den Isolierzimmern auf der Knochenmarktransplantationseinheit statt. Es konnten während einiger Messungen

Einflüsse der Umgebungsbedingungen (relative Luftfeuchte und Raumtemperatur) anhand eines positiven Korrelationskoeffizienten ermittelt werden (s. 3.5).

Da zwei ST über keine Deutschkenntnisse verfügten und sich ihre Familien meist im Ausland befanden, war die Erhebung der atopischen Eigen- und Familienanamnese nur eingeschränkt möglich. Der Hautstatus wurde an der einsehbaren Haut erhoben wie auch die Schätzung der Anzahl der Nävi. Wegen des schwer beeinträchtigten Gesundheitszustandes eines der Kinder wurde von einer Visite abgesehen. Zwei ST wurden nach der 2. bzw. 3. Visite im Ausland weiterbehandelt.

#### 4.7 Schlussfolgerungen

In dieser Arbeit mit einem Kollektiv von 12 Kindern und Jugendlichen, die alle ein allogenes Knochenmarktransplantat erhielten, konnten Hinweise daraufhin erarbeitet werden, dass es im Rahmen der Transplantation zu einer Beeinträchtigung der Hautbarrierefunktion bis mindestens zum Tag 200 nach der KMT kommen kann. Diese Beeinträchtigung äußert sich in einer Abnahme der Stratum corneum Hydratation und des Sebumgehalts sowie in einem Anstieg des pH-Wertes. Die Haut kann somit ihre volle Schutzfunktion nicht mehr ausüben und neigt zu Trockenheit. Die Messergebnisse der hautphysiologischen Parameter könnten dazu verwendet werden, den Schweregrad der Beeinträchtigung abzuschätzen und so zu Therapieempfehlungen beitragen. Solche Therapieempfehlungen sollten Maßnahmen zum Schutz und zur Verbesserung der Hautbarriere enthalten. Zur Vermeidung von Hautschäden (mit evtl. nachfolgenden Infektionen und verstärkter Hauttrockenheit) müsste dem Juckreiz frühzeitig vorgebeugt werden. Zur Optimierung der dermatologischen Betreuung könnten vor der Transplantation Pflegeempfehlungen und generelle Empfehlungen zur Gesunderhaltung bzw. zum Umgang mit trockener und juckender Haut in schriftlicher Form (muttersprachlich und altersgerecht) den Patienten und ihren Familien zur Verfügung gestellt werden.

Bei der medikamentösen topischen Behandlung sei besonders im pädiatrischen Kollektiv an unerwünschte Wirkungen zu denken. In weiteren Studien könnte eruiert werden, ob eine Verbesserung der Hautbarriere möglicherweise auch zu einer steroidsparenden Therapie beiträgt.

Der TEWL zeigt in der Studie überwiegend abnehmende Tendenz. Im Zusammenhang mit den anderen Parametern und erhobenen Hautbefunden spricht dieses hier jedoch nicht für eine Verbesserung der Barrierefunktion. Gründe hierfür liegen möglicherweise

in einer Veränderung der Anatomie und Funktion des Stratum corneum. Die meisten Kinder der vorliegenden Studie zeigten eine Veränderung der Hautbarrierefunktion, jedoch war nur bei einem Probanden eine atopische Diathese vorbekannt, und keines der Kinder verfügte über einen hohen Erlanger Atopie-Score vor der KMT. Dieses deutet daraufhin, dass sich die Hautprobleme nach einer KMT wahrscheinlich unabhängig von einer atopischen Diathese manifestieren.

Nach der heutigen Literatur verfügen pädiatrische Empfänger von HSC über ein erhöhtes Risiko, kutane Neoplasien v.a. aus der Gruppe der NMSC zu entwickeln (64). Die Inzidenzen bezüglich des Auftretens eines malignen Melanoms sind derzeit weitgehend unbekannt. Bei den Studienteilnehmern konnte eine Vielzahl von heute anerkannten und bei diesen Patienten vermuteten Risikofaktoren zur Entwicklung eines malignen Melanoms festgestellt werden. In der Literatur wird empfohlen, Transplantatempfänger am besten schon vor der Transplantation dermatologisch zu untersuchen, aufzuklären und ihre Risikofaktoren von kutanen Neoplasien zu erfassen (38;43). Die Aufklärung sollte das Alter und die Muttersprache der jungen Menschen berücksichtigen, unter Einbeziehung der Familie stattfinden und schriftlich zusammengefasst den Beteiligten zur Verfügung gestellt werden. Informationen zur Prävention kutaner Neoplasien bei Empfängern solider Organe sind auf den Seiten der „International Transplant Skin Cancer Collaborative“ unter [www.it SCC.org](http://www.it SCC.org) abrufbar. In zukünftigen Studien wäre ergänzend zu den in dieser Arbeit untersuchten Risikofaktoren eines MM die Erhebung des Freizeit- und Ferienverhaltens (z.B. Fragen nach Sonnenbränden, Kleidungsgewohnheiten, Einsatz evtl. ungenügender Sonnenschutzmittel u.s.w.) zur Abschätzung der kumulativen UV-Exposition sinnvoll. Veränderte Nävi können im nahen Zeitraum nach der Transplantation in Erscheinung treten und sollten Anlass für die Vorstellung beim Dermatologen geben. Spezielle dermatologische Untersuchungsbögen, welche die Risikofaktoren für kutane Neoplasien, Medikamente und deren unerwünschte Wirkungen (z.B. Photosensitivität), aktuelle Haut- oder Schleimhautbeschwerden sowie Pflegeprodukte einschließen, könnten eine dermatologische Betreuung ergänzen. Je nach Vorliegen von Risikofaktoren ist in der Literatur ebenfalls empfohlen, eine professionelle dermatologische Untersuchung mit evtl. zusätzlicher Fotodokumentation in regelmäßigen Intervallen nach der Transplantation stattfinden zu lassen (38;43).

In den nächsten Jahren wird die Zahl der Langzeitüberlebenden, die ein HSC-Transplantat bekommen haben, zunehmen (2). Die Kenntnisse der Physiologie der

Haut von Kindern und Jugendlichen und jene über die Einwirkungen der komplexen Therapie der allogenen Stammzelltransplantation mit ihren möglichen Folgen für die Hautgesundheit helfen dem interdisziplinär behandelnden Dermatologen, gezielt auf die Bedürfnisse und die Prävention möglicher Folgeerkrankungen dieser Patienten einzugehen und deren Lebensqualität zu verbessern. Die in dieser Untersuchung erhobenen Befunde weisen daraufhin, dass auch prophylaktische Maßnahmen hinsichtlich der Hautpflege zur Vermeidung von Juckreiz und Hautinfektionen sowie kutaner Neoplasien die dermatologische Betreuung von diesen Kindern und Jugendlichen ergänzen können. Weitere Studien, die sich speziell mit pädiatrischen HSC-Transplantat-Empfängern und/oder deren Langzeitüberlebenden befassen, sind essentiell für die bestmögliche Behandlung dieses Patientenkollektivs.

## 5 Literaturverzeichnis

- (1) Manzoni AP, Kruse RL, Troian C, Cunha VS, Cestari TF. Skin changes in pediatric transplant patients. *Pediatr Transplant* 2006 Mar;10(2):210-4.
- (2) Gratwohl A, Niederwieser D. History of hematopoietic stem cell transplantation: evolution and perspectives. *Curr Probl Dermatol* 2012;43:81-90.
- (3) Ebell W. Pädiatrische Transplantationen in Deutschland. 30-5-2013. Ref Type: Internet Communication
- (4) Nalle SC, Turner JR. Endothelial and epithelial barriers in graft-versus-host disease. *Adv Exp Med Biol* 2012;763:105-31.
- (5) Simpson EL, Eichenfield LF, Ellis CN, Mancini AJ, Paller AS. Current issues in atopic comorbidities and preventing the atopic march. *Semin Cutan Med Surg* 2012 Sep;31(3 Suppl):S6-S9.
- (6) Baroni A, Buommino E, De G, V, Ruocco E, Ruocco V, Wolf R. Structure and function of the epidermis related to barrier properties. *Clin Dermatol* 2012 May;30(3):257-62.
- (7) Sterry W, Burgdorf W, Paus R. Einführung in die Biologie der Haut. Checkliste Dermatologie. 6th ed. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2010. p. 1-14.
- (8) Kleesz P, Darlenski R, Fluhr JW. Full-body skin mapping for six biophysical parameters: baseline values at 16 anatomical sites in 125 human subjects. *Skin Pharmacol Physiol* 2012;25(1):25-33.
- (9) Groscurth P. Anatomy of sweat glands. *Curr Probl Dermatol* 2002;30:1-9.
- (10) Lupi O. Ancient adaptations of human skin: why do we retain sebaceous and apocrine glands? *Int J Dermatol* 2008 Jul;47(7):651-4.
- (11) Hanau A, Stücker M, Gambichler T, Orlikov AHKAPFM. Nichtinvasive Diagnostik von Hautfunktionen. *Hautarzt* 2003;54:1211-23.
- (12) Verdier-Sevrain S, Bonte F. Skin hydration: a review on its molecular mechanisms. *J Cosmet Dermatol* 2007 Jun;6(2):75-82.
- (13) Höger PH. Struktur und Funktion der Haut. Kinderdermatologie. 3rd ed. Stuttgart: Schattauer; 2011. p. 2-15.
- (14) Man MQ, Xin SJ, Song SP, Cho SY, Zhang XJ, Tu CX, et al. Variation of skin surface pH, sebum content and stratum corneum hydration with age and gender in a large Chinese population. *Skin Pharmacol Physiol* 2009;22(4):190-9.
- (15) Luebberding S, Krueger N, Kerscher M. Age-related changes in skin barrier function - quantitative evaluation of 150 female subjects. *Int J Cosmet Sci* 2013 Apr;35(2):183-90.



- (16) Sterry W, Burgdorf W, Paus R. Dermatitis. Checkliste Dermatologie. 6th ed. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2010. p. 200-7.
- (17) Höger PH. Atopisches Ekzem. Kinderdermatologie. 3rd ed. Stuttgart: Schattauer; 2011. p. 155-60.
- (18) Novak N, Bieber T. Fortschritte bei der atopischen Dermatitis. Hautarzt 2012;63:67-70.
- (19) Addor FA, Aoki V. Skin barrier in atopic dermatitis. An Bras Dermatol 2010 Mar;85(2):184-94.
- (20) The Fred Hutchinson Cancer Research Center. In remembrance of Dr. E. Donnell Thomas. Web 2013 January 7 Available from: URL: <http://www.fhcrc.org/en/about/honors-awards/nobel-laureates/thomas/in-remembrance-of.html>
- (21) The Noble Assembly of the Karolinska Institute: Press Release, The Nobel Prize in Physiology or Medicine 1990. [http://www.nobelprize.org/nobel\\_prizes/medicine/laureates/1990/press.html](http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/1990/press.html) 2013 April 4 Available from: URL: [http://www.nobelprize.org/nobel\\_prizes/medicine/laureates/1990/press.html](http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/1990/press.html)
- (22) Thomas ED, Blume KG. Historical markers in the development of allogeneic hematopoietic cell transplantation. Biol Blood Marrow Transplant 1999;5(6):341-6.
- (23) Thomas ED, Lochte HL, LU WC, Ferrebee J. Intravenous infusion of bone marrow in patients receiving radiation and chemotherapy. N Engl J Med 1957 Sep 12;257(11):491-6.
- (24) Thomas ED. Bone Marrow Transplantation - Past Present and Future. Nobel lecture December 8, 1990. <http://www.fhcrc.org/content/dam/public/Treatment-Suport/Long-Term-Follow-Up/thomas-nobel-lecture.pdf> 2013 January 8 [cited 2013 Jan 8]; Available from: URL: <http://www.fhcrc.org/content/dam/public/Treatment-Suport/Long-Term-Follow-Up/thomas-nobel-lecture.pdf>
- (25) Ebell W. Hämatopoetische Stammzelltransplantation. In: Gadner H, Gaedicke G, Niemeyer C, Ritter J, editors. Pädiatrische Hämatologie und Onkologie. Heidelberg: Springer Medizin Verlag; 2006. p. 66-85.
- (26) Dreger P, Ho AD. Transplantation hämatopoetischer Stammzellen. In: Krukemeyer MG, Lison A.E, editors. Transplantationsmedizin. Berlin: Walter de Gruyter; 2006. p. 257-72.
- (27) Hardt C, Gross-Wilde H. Grundlagen der Transplantationsimmunologie. In: Krukemeyer MG, Lison A.E, editors. Transplantationsmedizin. Berlin: Walter de Gruyter; 2006. p. 1-21.

- (28) Ebell W. Information für Ärzte/innen. 1-10-2005. Berlin, Pädiatrische Knochenmarktransplantationseinheit. Otto-Heubner-Centrum für Kinder-und Jugendmedizin. Charité Campus Virchow Klinikum.  
Ref Type: Pamphlet
- (29) Wolff D, Bertz H, Greinix H, Lawitschka A, Halter J, Holler E. Klinische Versorgung der chronischen Graft-versus-Host-Krankheit. Dtsch Arztebl 2011 Jan 1;108:732-40.
- (30) Travnik R, Beckers M, Wolff D, Holler E et al. Graft-versus-Host-Disease (GvHD) - ein Update. Teil 1. Hautarzt 2011 Jan 1;62:139-55.
- (31) Blazar BR, Murphy WJ, Abedi M. Advances in graft-versus-host disease biology and therapy. Nat Rev Immunol 2012 Jun;12(6):443-58.
- (32) Pezzutto A, Ulrichs T, Burmester GR. Taschenatlas der Immunologie. 2nd ed. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2006.
- (33) Spitzer TR. Engraftment syndrome following hematopoietic stem cell transplantation. Bone Marrow Transplant 2001 May;27(9):893-8.
- (34) Wu PA, Cowen EW. Cutaneous graft-versus-host disease--clinical considerations and management. Curr Probl Dermatol 2012;43:101-15.
- (35) Travnik R, Beckers M, Wolff D, Holler E, Landthaler M, Karrer S. Graft-versus-Host-Disease (GvHD) - ein Update. Teil 2: Prognose und Therapie der GvHD. Der Hautarzt 2011 Jan 1;62:229-39.
- (36) Stagingbogen zur chronischen GVHD (einseitig) bei Diagnose und Therapieänderung. CGVHD-Informationen als Teil des NIH-Konsensus-Projekts. Deutsch-Österreichische-Schweizer- Arbeitsgruppe GVHD. [http://www.uniklinikum-regensburg.de/imperia/md/content/kliniken-institute/haematologie-onkologie/gvhd/deutsch/dokubogenchronische\\_gvhd\\_consensus\\_german.pdf](http://www.uniklinikum-regensburg.de/imperia/md/content/kliniken-institute/haematologie-onkologie/gvhd/deutsch/dokubogenchronische_gvhd_consensus_german.pdf) 2009 October 19 [cited 2013 Mar 26]; Available from: URL: [http://www.uniklinikum-regensburg.de/imperia/md/content/kliniken-institute/haematologie-onkologie/gvhd/deutsch/dokubogenchronische\\_gvhd\\_consensus\\_german.pdf](http://www.uniklinikum-regensburg.de/imperia/md/content/kliniken-institute/haematologie-onkologie/gvhd/deutsch/dokubogenchronische_gvhd_consensus_german.pdf)
- (37) Euvrard S, Kanitakis J, Cochat P, Claudy A. Skin cancers following pediatric organ transplantation. Dermatol Surg 2004 Apr;30(4 Pt 2):616-21.
- (38) Lonsdorf AS, Becker MR, Stockfleth E, Schäkel K, Ulrich C. Primär- und Sekundärprophylaxe von Hauttumoren nach Organtransplantation. Hautarzt 2010;61:195-206.
- (39) Cavalier M, Shmalo JA, Yu M, Billings SD, Abonour R, Nelson RP, Jr. Skin cancer after nonmyeloablative hematopoietic cell transplantation. Bone Marrow Transplant 2006 Jun;37(12):1103-8.
- (40) Downard CD, Rapkin LB, Gow KW. Melanoma in children and adolescents. Surg Oncol 2007 Nov;16(3):215-20.

- (41) Thomson MA, Suggett NR, Nightingale PG, Milford DV, Baumann U, Kelly DA, et al. Skin surveillance of a U.K. paediatric transplant population. *Br J Dermatol* 2007 Jan;156(1):45-50.
- (42) Jen M, Murphy M, Grant-Kels JM. Childhood melanoma. *Clin Dermatol* 2009 Nov;27(6):529-36.
- (43) Baron J, Krol A. Management of nevi in transplant patients. *Dermatol Ther* 2005 Jan;18(1):34-43.
- (44) Volkmer B, Greinert R. UV and children's skin. *Prog Biophys Mol Biol* 2011 Dec;107(3):386-8.
- (45) Höger PH. Braune Flecken: Pigmentmale und Hyperpigmentierungen. *Kinderdermatologie*. 3rd ed. Stuttgart: Schattauer; 2011. p. 101-16.
- (46) Andreani V, Richard MA, Blaise D, Gouvernet J, Grob JJ. Naevi in allogeneic bone marrow transplantation recipients: the effect of graft-versus-host disease on naevi. *Br J Dermatol* 2002 Sep;147(3):433-41.
- (47) Sterry W, Burgdorf W, Paus R. Melanozytäre Tumoren. *Checkliste Dermatologie*. 6th ed. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2010. p. 388-407.
- (48) Henry LB, Horn TD. Chemotherapy and keratinocytes. *J Cutan Pathol* 2002 Nov;29(10):575-8.
- (49) Ulrich J, Hartmann JT, Dorr W, Ugurel S. Skin toxicity of anti-cancer therapy. *J Dtsch Dermatol Ges* 2008 Nov;6(11):959-77.
- (50) Branzan AL, Landthaler M, Szeimies RM. Hautveränderungen unter Chemotherapie. *Hautarzt* 2005;56:591-603.
- (51) Castano E, Rodriguez-Peralto JL, Lopez-Rios F, Gomez C, Zimmermann M, Iglesias DL. Keratinocyte dysplasia: an usual finding after transplantation or chemotherapy. *J Cutan Pathol* 2002 Nov;29(10):579-84.
- (52) Li N, Guthrie KA, Storer BE, Martin PJ, Sale GE, Argenyi ZB, et al. Keratinocyte dysplasia in hematopoietic stem cell transplantation recipients in the day-28-to-84 posttransplantation period. *Biol Blood Marrow Transplant* 2012 Aug;18(8):1281-6.
- (53) Vassallo C, Brazzelli V, Alessandrino PE, Varettoni M, Ardigo M, Lazzarino M, et al. Normal-looking skin in oncohaematological patients after allogeneic bone marrow transplantation is not normal. *Br J Dermatol* 2004 Sep;151(3):579-86.
- (54) Shulman HM, Kleiner D, Lee SJ, Morton T, Pavletic SZ, Farmer E, et al. Histopathologic diagnosis of chronic graft-versus-host disease: National Institutes of Health Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft-versus-Host Disease: II. Pathology Working Group Report. *Biol Blood Marrow Transplant* 2006 Jan;12(1):31-47.

- (55) Akutsu N, Ooguri M, Onodera T, Kobayashi Y, Katsuyama M, Kunizawa N, et al. Functional characteristics of the skin surface of children approaching puberty: age and seasonal influences. *Acta Derm Venereol* 2009;89(1):21-7.
- (56) Kottner J, Lichterfeld A, Blume-Peytavi U. Transepidermal water loss in young and aged healthy humans: a systematic review and meta-analysis. *Arch Dermatol Res* 2013 May;305(4):315-23.
- (57) Zouboulis CC. Die Talgdrüse. *Hautarzt* 2010;61:467-77.
- (58) Pulsipher MA, Skinner R, McDonald GB, Hingorani S, Armenian SH, Cooke KR, et al. National Cancer Institute, National Heart, Lung and Blood Institute/Pediatric Blood and Marrow Transplantation Consortium First International Consensus Conference on late effects after pediatric hematopoietic cell transplantation: the need for pediatric-specific long-term follow-up guidelines. *Biol Blood Marrow Transplant* 2012 Mar;18(3):334-47.
- (59) Braun-Falco O, Korting HC. [Normal pH value of human skin]. *Hautarzt* 1986 Mar;37(3):126-9.
- (60) Chikakane K, Takahashi H. Measurement of skin pH and its significance in cutaneous diseases. *Clin Dermatol* 1995 Jul;13(4):299-306.
- (61) Barco D, Gimenez-Arnau A. [Xerosis: a dysfunction of the epidermal barrier]. *Actas Dermosifiliogr* 2008 Nov;99(9):671-82.
- (62) Hofbauer GF, Freiburger SN, Iotzova-Weiss G, Shafaeddin B, Dziunycz PJ. Organ transplantation and skin--principles and concepts. *Curr Probl Dermatol* 2012;43:1-8.
- (63) Information zur Transplantation von blutbildenden Stammzellen für Patienten und Angehörige. 13-11-2006. Berlin, Pädiatrische Knochenmarktransplantationseinheit. Otto-Heubner-Centrum für Kinder- und Jugendmedizin. Charité Campus Virchow Klinikum.  
Ref Type: Pamphlet
- (64) Rork JF, Margossian SP, Nambudiri VE, Huang JT. Nonmelanoma Skin Cancer in Childhood After Hematopoietic Stem Cell Transplant: A Report of 4 Cases. *J Pediatr Hematol Oncol* 2013 Apr 24.

## 6 Appendix

### Patienteninformationen

#### **Patienteninformation für Teilnehmer an der Untersuchung zur Hautphysiologie bei Kindern und Jugendlichen vor und nach erfolgter Stammzelltransplantation für Kinder und Jugendliche bis 18 Jahre**

Liebe/r .....

während Deines Aufenthaltes im Krankenhaus soll bei Dir eine Stammzelltransplantation durchgeführt werden. Im Rahmen dieser Behandlung kann es bei einigen Menschen zu Hautveränderungen kommen. Die Haut kann z.B. trockener werden und dabei auch jucken.

Die Haut ist Dein größtes Organ und ist sehr wichtig für den Schutz Deines gesamten Körpers. Dabei hilft ihr der sogenannte Säureschutzmantel. Dieser ist ein dünner Schutzfilm aus Fett und Wasser, der Säure enthält. Diese Säure schützt vor Bakterien, die den Körper krank machen können. In diesem Zusammenhang hast Du vielleicht schon einmal den Begriff pH-Wert gehört, der den Säurewert der Haut angibt. Damit die Haut ihre Aufgaben erfüllen kann, muss sie gut geschützt und gepflegt werden.

Um zu sehen, ob wir die Hautpflege bei Kindern und Jugendlichen, die eine Stammzelltransplantation bekommen haben, noch verbessern können, möchten wir gerne hier auf dieser Station eine Untersuchung durchführen und fragen alle Kinder und Jugendlichen, ob sie daran teilnehmen möchten.

Bei dieser Untersuchung möchten wir uns einmal vor und dreimal nach der Stammzelltransplantation Deine Haut genauer anschauen. Dazu möchten wir auf einem Dokumentationsbogen Deinen Hautzustand erfassen und schauen, ob Deine Haut z.B. trocken ist. Danach möchten wir mit einem speziellen Gerät vier Hautwerte messen, die für die Funktion der Haut wichtig sind. Diese vier Werte sind:

1. der pH -Wert (zur Beurteilung des Säureschutzmantels)
2. die Sebum-Sekretion (Hautfettproduktion)
3. die Stratum Corneum Hydratation (Hautfeuchtigkeit)
4. den transepidermalen Wasserverlust, TEWL (der Verlust von Wasser durch die Haut zur Beurteilung der Hautbarrierefunktion)

Diese vier Werte möchten wir mit einem speziellen Gerät erfassen. Es ist an ein Laptop angeschlossen und hat vier verschiedene Sonden, die ungefähr so groß sind wie ein Kugelschreiber.

Um die Werte zu messen, werden die Sonden ohne Druck auf Deine Haut aufgelegt und dort ungefähr 30s lang gehalten. Das Messen tut überhaupt nicht weh und ist auch nicht

unangenehm; Du wirst die Sonden kaum spüren!

Wir möchten diese Werte an Deiner Stirn, Deinem Rücken und an Deinem Unterarm messen. Diese Untersuchungen mit der Messsonde sind auch schon an der Haut von Früh- und Neugeborenen gemacht worden!

Alle Termine werden wir natürlich mit Dir, Deinen Eltern und dem Personal dieser Station abstimmen. Die Untersuchungen werden in der Kindertagesklinik (Mittelallee 6a) stattfinden, welche sich auch auf dem Gelände dieses Klinikums befindet.

### **Freiwilligkeit der Teilnahme:**

Deine Teilnahme an den Hautuntersuchungen ist freiwillig und kann jederzeit zurückgenommen werden. Dadurch wird es keinerlei Nachteile für Dich geben.

### **Datenschutz:**

Alle im Rahmen dieser Untersuchung erhobenen Angaben über Dich und Deine Haut werden streng vertraulich behandelt.

Durch Deine Unterschrift auf der Einwilligungserklärung erklärst Du Dich damit einverstanden, dass die Studienärzte (die Studienärzte sind zwei Ärztinnen, die verantwortlich für diese Hautuntersuchungen sind) und ihre Mitarbeiter Deine personenbezogenen Daten zum Zweck der o.g. Untersuchung erheben und verarbeiten dürfen. Personenbezogene Daten sind z.B. der Name, das Geburtsdatum, die Adresse und Daten zur Gesundheit oder Erkrankung oder andere persönliche Daten, die während der Teilnahme an der Untersuchung erhoben wurden.

Der Studienarzt wird die personenbezogenen Daten für Zwecke der Verwaltung und Durchführung der Untersuchungen, sowie für Zwecke der Forschung und statistischen Auswertung verwenden. Die Daten werden in pseudonymisierter (verschlüsselter) Form aufgezeichnet und verarbeitet. Du hast das Recht auf Auskunft über alle beim Studienarzt vorhandenen personenbezogenen Daten. Du hast auch das Recht auf Berichtigung unrichtiger personenbezogener Daten. In diesen Fällen wende Dich bitte an:

Hartwig Wehrmeyer Tel.: 030-450 51 81 22 E-Mail: [hartwig.wehrmeyer@charite.de](mailto:hartwig.wehrmeyer@charite.de)

Die Adressen und Telefonnummern der Studienverantwortlichen/Studienärzte Dr. Annika Vogt und Dr. Anja Blumeyer findest Du auf der nächsten Seite.

Bitte beachte, dass die Ergebnisse dieser Untersuchung in der medizinischen Fachliteratur (z.B. Ärztezeitschriften) veröffentlicht werden können, wobei Deine Identität jedoch anonym bleibt. Wir werden also auf keinen Fall Deinen Namen nennen. Du kannst jederzeit der Weiterverarbeitung Deiner Daten im Rahmen der o.g. Studie widersprechen und ihre Löschung verlangen.

**Versicherungsschutz:**

Es wurde keine Versicherung für Dich abgeschlossen. Der Studienarzt ist durch die Betriebshaftpflichtversicherung gegen Haftungsansprüche, welche aus seinem schuldhaften Verhalten resultieren könnten, versichert.

**Fragerecht:**

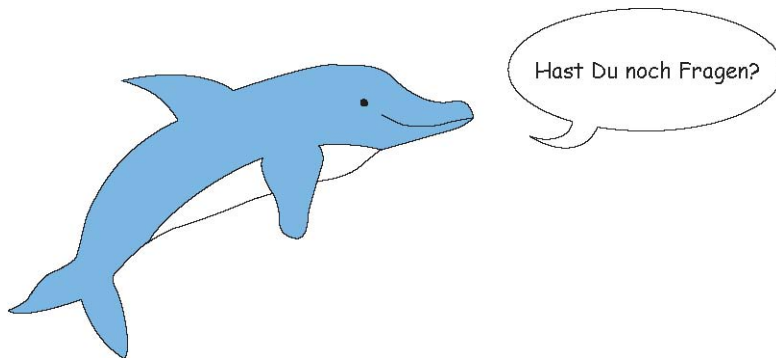
Du hast jederzeitiges Fragerecht gegenüber den Studienärzten und seinen Mitarbeitern über alle Angelegenheiten, welche die Untersuchung betreffen. Bitte zögere nicht, uns anzusprechen, und richte Deine Fragen an:

Dr. Annika Vogt/Dr. Anja Blumeyer Clinical Research Center for Hair and Skin Science  
Charitéplatz 1 10117 Berlin Tel. Dr. Annika Vogt/Dr. Anja Blumeyer: 030-450 61 80 93

**Wir danken Dir herzlich für Deine Hilfe!**

Berlin, den .....

Aufklärungsgespräch durchgeführt von .....



**Patienteninformation für Teilnehmer an der Untersuchung zur Hautphysiologie bei Kindern und Jugendlichen vor und nach erfolgter Stammzelltransplantation für Kinder bis elf Jahre**



Liebe/r .....

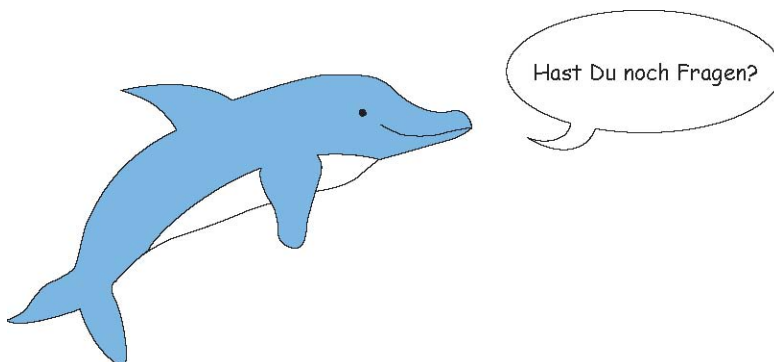
Du bist hier bei uns, weil wir Dir helfen wollen, wieder ganz gesund zu werden. Damit Du wieder ganz gesund wirst, bekommst Du hier eine besondere Behandlung. Bei manchen Kindern kommt es während der Behandlung zu Hautveränderungen. Die Haut kann z.B. trockener werden. Deine Haut ist ein ganz wichtiger Schutz für Deinen ganzen Körper, sie umgibt ihn überall wie ein Schutzanzug, auch im Mund. Im Mund nennt man die Haut Mundschleimhaut, Du kannst sie mit der Zunge fühlen.

Die Haut hat viele wichtige Aufgaben, sie schützt Deinen Körper z.B. vor Verletzungen und Krankheiten. Du kannst mit der Haut auch fühlen, ob etwas heiß oder kalt, weich oder hart ist.

Wir möchten gerne herausfinden, ob wir die Pflege Deiner Haut während der Behandlung verbessern können. Dazu möchten wir uns Deine Haut genauer anschauen und einige Werte messen (z.B. Feuchtigkeit und Fettproduktion), die wichtig für die Haut sind. Diese Messungen tun gar nicht weh, kitzeln auch nicht und funktionieren so: Wir haben ein kleines Gerät, das an einen Computer angeschlossen wird. Dieses Gerät hat vier sogenannte Sonden, die ungefähr so groß sind wie ein Stift. Die Sonden können die Werte an der Hautoberfläche messen. Dafür werden sie nacheinander ganz zart auf Deine Stirn, Deinen Rücken und Deinen Bauch gehalten. Du wirst sie kaum spüren! Um die Hautwerte zu messen, brauchen die Sonden nur wenig Zeit.

Wir fragen alle Kinder, die die gleiche Behandlung wie Du bekommen, ob sie bei der Hautuntersuchung mitmachen wollen.

Möchtest Du, ..... mitmachen?





## Erlanger Atopie-Score

<b>Atopische Familienanamn. Verw. 1. Grades</b>	<b>Max. Punktzahl</b>	<b>Punkte Patient</b>
Ekzeme	2	
Rhinitis/Asthma	1	

<b>Atopische Eigenanamnese</b>	<b>Max. Punktzahl</b>	<b>Punkte Patient</b>
Beugenekzem	1	
Rhinitis/Konjunktivitis	1	
Allergisches Asthma	1	
Milchschorf	3	
Juckreiz bei Schwitzen	3	
Textilunverträglichkeit	1	
Metallunverträglichkeit	1	

<b>Atopische Minimalformen</b>	<b>Max. Punktzahl</b>	<b>Punkte Patient</b>
Xerosis (trockene Haut)	3	
Ohrrhagaden	2	
Dyshidrose	2	
Brustwarzenekzem	2	
Perlèche	1	
Winterfuß (pulpitis sicca)	1	

<b>Atopische Stigmata</b>	<b>Max. Punktzahl</b>	<b>Punkte Patient</b>
Palmare Hyperlinearität	2	
Hertoghe Zeichen	2	
Weißer Dermographismus	3	
Sog. „Dirty Neck“ - trockene Haut am Hals	2	

<b>Zwischensumme (ohne IgE):</b>	-	
----------------------------------	---	--

<b>Laborwerte</b>	<b>Max. Punktzahl</b>	<b>Punkte Patient</b>
IgE über 150 U/ml	1	
IgE über 400 U/ml	2	

<b>Punkte gesamt:</b>	-	
-----------------------	---	--

**Auswertung:**

0 - 3 Punkte:	eine atopische Hautdiathese
4 - 9 Punkte:	atopische Hautdiathese unklar
10-13 Punkte:	atopische Hautdiathese wahrscheinlich
≥ 14 Punkte:	atopische Hautdiathese

## Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Anna Reif, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: Nichtinvasive Messung hautphysiologischer Parameter bei Kindern und Jugendlichen vor und nach allogener Knochenmarktransplantation selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -[www.icmje.org](http://www.icmje.org)) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o.) und werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Betreuer/in, angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s.o.) und werden von mir verantwortet.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift

## Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Form meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

## Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Frau Prof. Dr. Blume-Peytavi, leitende Oberärztin der Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie und Leiterin des Clinical Research Center for Hair and Skin Science, für die Überlassung des Themas dieser Dissertation!

Sehr verpflichtet bin ich auch meiner Doktormutter, Frau PD Dr. Annika Vogt, die mir jederzeit Ansprechpartner im Fachlichen, auch mit persönlicher Anteilnahme, war.

Weiterhin möchte ich Herrn PD Dr. Ebell, Transplantationsleiter (Klinik für Pädiatrie mit Schwerpunkt Onkologie und Hämatologie) und Frau Dr. Strauß aus der pädiatrisch onkologischen Tagesklinik, für Unterstützung bei Planung und praktischer Vorbereitung und für die Möglichkeit, ihre Räume zu nutzen, danken.

Alle hier angeführten Persönlichkeiten haben bei der Anfertigung dieser Arbeit durch ihre vielfältige Unterstützung zur Fertigstellung beigetragen; mein Dank schließt auch die Mitarbeiter der erwähnten Einrichtungen ein.

Den Studienteilnehmern und ihren Eltern gilt mein herzlicher Dank für ihr Vertrauen und ihre Mitarbeit!

Ausdrücklich erwähnen möchte ich an dieser Stelle die Mitarbeiter der Firma Courage + Khazaka electronic GmbH, die mir bei allen technischen Fragen prompt und zuverlässig halfen und Bildmaterial zur Verfügung stellten.