

Louis
Widmer



*Mit freundlicher Empfehlung
With Compliments*

REINHARD DUMMER (HRSG.)

Physikalische Therapiemaßnahmen in der Dermatologie

ZWEITE, BEARBEITETE UND ERWEITERTE AUFLAGE,
MIT 48 ÜBERWIEGEND FARBIGEN ABBILDUNGEN UND 62 TABELLEN

STEINKOPFF
DARMSTADT

Prof. Dr. med. REINHARD DUMMER
Dermatologische Klinik
Universitätsspital Zürich
Gloriastraße 31
8091 Zürich, Schweiz

ISBN 3-7985-1625-1 Steinkopff Verlag Darmstadt

Bibliografische Information Der Deutschen Bibliothek
Die Deutsche Bibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen Nationalbibliografie;
detaillierte bibliografische Daten sind im Internet über <http://dnb.ddb.de> abrufbar.

Dieses Werk ist urheberrechtlich geschützt. Die dadurch begründeten Rechte, insbesondere die der Übersetzung, des Nachdrucks, des Vortrags, der Entnahme von Abbildungen und Tabellen, der Funksendung, der Mikroverfilmung oder der Vervielfältigung auf anderen Wegen und der Speicherung in Datenverarbeitungsanlagen, bleiben, auch bei nur auszugsweiser Verwertung, vorbehalten. Eine Vervielfältigung dieses Werkes oder von Teilen dieses Werkes ist auch im Einzelfall nur in den Grenzen der gesetzlichen Bestimmungen des Urheberrechtsgesetzes der Bundesrepublik Deutschland vom 9. September 1965 in der jeweils geltenden Fassung zulässig. Sie ist grundsätzlich vergütungspflichtig. Zuwiderhandlungen unterliegen den Strafbestimmungen des Urheberrechtsgesetzes.

Steinkopff Verlag Darmstadt
ein Unternehmen von Springer Science+Business Media GmbH
steinkopff.springer.de

© Steinkopff Verlag Darmstadt 2003, 2006
Printed in Germany

Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Handelsnamen, Warenbezeichnungen usw. in diesem Werk berechtigt auch ohne besondere Kennzeichnung nicht zu der Annahme, dass solche Namen im Sinne der Warenzeichen- und Markenschutz-Gesetzgebung als frei zu betrachten wären und daher von jedermann benutzt werden dürften.

Produkthaftung: Für Angaben über Dosierungsanweisungen und Applikationsformen kann vom Verlag keine Gewähr übernommen werden. Derartige Angaben müssen vom jeweiligen Anwender im Einzelfall anhand anderer Literaturstellen auf ihre Richtigkeit überprüft werden.

Herstellung: K. Schwind
Umschlaggestaltung: Erich Kirchner, Heidelberg
Satz: K+V Fotosatz GmbH, Beerfelden
Druck und Bindung: Universitätsdruckerei Stürtz GmbH, Würzburg

SPIN 11761068 105/7231-5 4 3 2 1 0 – Gedruckt auf säurefreiem Papier

Vorwort zur 2. Auflage

Aufgrund der anatomischen Lokalisation ist die Haut als größtes Organ des Menschen hervorragend geeignet für lokale therapeutische Maßnahmen. Neben operativen Verfahren bieten therapeutische Optionen verschiedenste Möglichkeiten zur Lokalbehandlung von entzündlichen und malignen Hauterkrankungen. Durch den Einsatz von Kälte, Wärme, Licht- oder Laserstrahlen und Röntgenstrahlen kommt es neben physikalisch chemischen Reaktionen auch zu komplexen immunologischen Reaktionen. Die Photoimmunbiologie ist hier ein gutes Beispiel dafür. Gerade die UV-Strahlung zeigt, wie nahe ein therapeutisch relevanter Nutzen bei entzündlichen Hauterkrankungen mit negativen Auswirkungen, in diesem Fall der Photokarzinogenese, zusammenhängt. Deshalb ist ein Großteil des Buches auch den negativen Effekten von optischer Strahlung und Röntgenstrahlen an Augen und Haut gewidmet.

Nachdem der 2003 herausgegebene Band schnell vergriffen war, haben wir im Rahmen des 2006 durchgeführten Kurses „Physikalische Therapiemaßnahmen in der Dermatologie“, der Voraussetzung für den Facharztstitel „*Dermatologie und Venerologie*“ in der Schweiz ist, eine neue Auflage erarbeitet. Sämtliche Kapitel wurden aktualisiert und dem ständig wachsenden medizinischen Wissen angepasst.

Neue Kapitel wurden hinzugefügt, die weitere therapeutische Maßnahmen wie neue Lasersysteme beschreiben oder zusätzliche Aspekte wie die Photochemoprävention oder die Lokaltherapie unter physikalischen Therapiemaßnahmen abdecken.

Der Leser wird umfassend zu verschiedensten Aspekten von physikalischen Therapieverfahren in der Dermatologie informiert. Für die tägliche Arbeit kann dieses Buch auch als Nachschlagewerk dienen.

Zürich, im Juni 2006

REINHARD DUMMER

Vorwort zur 1. Auflage

Die Haut ist das größte Organ des Menschen und aufgrund seiner oberflächlichen Lage hervorragend geeignet für lokale therapeutische Interventionen. Mit Licht, Laser und Röntgenstrahlen sowie dem direkten Auftragen von flüssigem Stickstoff stehen dem erfahrenen Dermatologen hervorragende therapeutische Optionen zur lokalen Therapie von entzündlichen und malignen Hauterkrankungen offen. Neben direkt toxischen Effekten kommt es bei der lokalen Behandlung von Hauterkrankungen auch zu komplexen immunologischen Reaktionen, deren Bedeutung für den Erfolg der einzelnen Therapiemaßnahmen oft noch im Dunkeln liegt.

Insbesondere im Bereich der UV-Strahlung, aber auch bei der Radiotherapie, ist es wichtig, die Vorteile und positiven Auswirkungen einer Behandlungsoption den negativen Effekten, insbesondere der Photokarzinogenese gegenüberzustellen. Deshalb ist ein Teil dieses Buches auch den negativen Effekten von optischer Strahlung und Röntgenstrahlung an Haut und Augen gewidmet.

Das vorliegende Buch reflektiert den Inhalt des Kurses „Physikalische Therapiemaßnahmen in der Dermatologie“. Die Teilnahme an dieser Veranstaltung ist Voraussetzung für den Facharztstitel *Dermatologie und Venerologie* in der Schweiz. Meines Erachtens sollte auf eine adäquate Ausbildung im Bereich physikalische Therapiemaßnahmen auch in Deutschland mehr Wert gelegt werden, denn insbesondere die Photo- und Lasertherapie, aber auch die Kryotherapie und die photodynamische Therapie spielen in der täglichen Praxis des Dermatologen eine große Rolle. Da die Dermatologen die klinischen Besonderheiten der Haut gut kennen, sind sie auch prädestiniert, die entsprechenden lokalen Therapieverfahren entsprechend dem Krankheitsbild auszuwählen und kontrolliert einzusetzen. Diese Fähigkeit der Dermatologen muss in der Diskussion in der Öffentlichkeit und mit Fachkollegen anderer Bereiche beim Einsatz physikalischer Therapieverfahren an der Haut stärker betont werden. Es ist auch in Deutschland zu überlegen, ob ein entsprechender Kurs eine Voraussetzung für den Erwerb des Facharztstitels *Dermatologie und Venerologie* sein müsste.

Vielleicht ist das Buch ein Schritt in diese Richtung. Auf jeden Fall soll der Leser umfassend zu den physikalischen Therapieverfahren in der Dermatologie informiert werden und das Buch auch zur schnellen Orientierung verwenden können.

Zürich, im April 2003

REINHARD DUMMER

Inhaltsverzeichnis

Photobiologie, Phototherapie, Lichtdermatosen

1	Photobiologie	3
	D. HOHL, E. FRENK	
2	Phototherapie (UVB/Schmalspektrum UVB/UVA)	9
	S. LAUTENSCHLAGER	
3	UVA1-Phototherapie	18
	G. HOFBAUER, R. DUMMER	
4	Praxis der PUVA-Therapie	25
	S. SHEPHARD, F. NESTLE, R. DUMMER, R. G. PANIZZON	
5	Extrakorporale Photophorese	32
	J. A. KAMARACHEV	
6	Photodynamische Therapie	37
	L. SCHÄRER, R. DUMMER, W. KEMPF	
7	Idiopathische Photodermatosen, phototoxische und photoallergische Reaktionen	42
	E. HÖLZLE	
8	UV- und Lichtschäden des Auges	51
	CH. E. REMÉ, CH. GRIMM, A. WENZEL, F. HAFEZI	
9	Photoprotektion	56
	R. DUMMER, T. MAIER, G. BURG	
10	Kutane Photochemoprävention	61
	C. D. MNICH, R. DUMMER	

Lasertherapie

11	Lasertherapie von vaskulären und pigmentierten Hautveränderungen	75
	R. DUMMER, P. GRAF, B. M. PRINZ	
12	CO₂-Laser und Er-YAG-Laser	81
	J. HAFNER	

13	Intense-pulsed-light-(IPL-)Technik	88
	G. KAUTZ, I. KAUTZ	
14	Haarentfernung mit dem Laser	94
	M. WYSS	
15	Neue Laser-ähnliche Verfahren	102
	M. GÜTLING	

Ionisierende Strahlen

16	Schutz vor Schäden durch ionisierende Strahlung	109
	G. KUNZ	
17	Wechselwirkungen und Biologie ionisierender Strahlen	117
	W. BURKARD	
18	Physikalische und dosimetrische Grundlagen zur Anwendung weicher Röntgenstrahlen	127
	W. BURKARD	
19	Strahlentherapie entzündlicher Hauterkrankungen	132
	R. G. PANIZZON	
20	Strahlentherapie bösartiger Hauttumoren	135
	R. G. PANIZZON, R. DUMMER, M. BEYELER	
21	Strahlentherapie kutaner Lymphome	140
	R. DUMMER, M. BEYELER	
22	Hochvolttherapie bei Hauttumoren und Lymphknotenmetastasen	148
	I. F. CIERNIK, B. BAUMERT	

Kryo- und Elektrochirurgie

23	Kryochirurgie	157
	S. A. BÜCHNER	
24	Elektrochirurgie	163
	A. EICHMANN	

Hautpflege und Lokalbehandlung

25	Hautpflege und spezifische Lokaltherapie bei physikalischen Maßnahmen ..	169
	M. BEYELER, R. DUMMER	

Sachverzeichnis	175
------------------------------	-----

Autorenverzeichnis

Dr. med. BRIGITTA BAUMERT
MAASTRO Maastricht Radiation Oncology
University Hospital Maastricht
Dr. Tanslaan 12
6229 ET Maastricht, Holland

Dr. med. MIRJAM BEYELER
Dermatologische Klinik
Universitätsspital Zürich
Gloriastrasse 31
8091 Zürich, Schweiz

Prof. Dr. med. STANISLAW BÜCHNER
Dermatologische Klinik und Poliklinik
Kantonsspital Basel
Petersgraben 4
4031 Basel, Schweiz

Prof. Dr. med. GÜNTER BURG
Dermatologie (emer.)
Universität Zürich
Anatomisches Institut
Bau H42, Zimmer J22
Winterthurerstrasse 190
8057 Zürich, Schweiz

Dr. WALTER BURKARD
Schule für Strahlenschutz
Paul Scherrer Institut (PSI)
5232 Villigen-PSI, Schweiz

PD Dr. ILJA CIERNIK
Radio-Oncologia
Istituto Oncologico
della Svizzera Italiana (IOSI)
Ospedale San Giovanni
6500 Bellinzona, Schweiz

Prof. Dr. med. REINHARD DUMMER
Dermatologische Klinik
Universitätsspital Zürich
Gloriastrasse 31
8091 Zürich, Schweiz

Prof. Dr. med. ALFRED EICHMANN
Spital Zollikerberg
Trichtenhauserstrasse 20
8125 Zollikerberg, Schweiz

Prof. Dr. med. EDGAR FRENK
Rue du Pont 3
1820 Montreux, Schweiz

PETRA GRAF
Dermatologische Klinik
Universitätsspital Zürich
Gloriastrasse 31
8091 Zürich, Schweiz

PD Dr. CHRISITAN GRIMM
Augenklinik
Universitätsspital Zürich
Frauenklinikstrasse 24
8091 Zürich, Schweiz

Dr. med. MICHAEL GÜTLING
Facharzt FMH für Haut-
und Haarkrankheiten und
Erkrankungen der Blutgefäße, spez. Venen
Marktgasse 46
8400 Winterthur, Schweiz

PD Dr. med. FARHAD HAFEZI
Institut für Refraktive
u. Ophtho-Chirurgie
Stockerstrasse 37
8002 Zürich, Schweiz

PD Dr. med. JÜRIG HAFNER
Dermatologische Klinik
Universitätsspital Zürich
Gloriastrasse 31
8091 Zürich, Schweiz

Dr. med. GÜNTER HOFBAUER
Dermatologische Klinik
Universitätsspital Zürich
Gloriastrasse 31
8091 Zürich, Schweiz

Prof. Dr. med. DANIEL HOHL
Service de Dermatologie et Vénérologie
Centre Hospitalier Universitaire Vaudois
29, av. Beaumont
1011 Lausanne, Schweiz

Prof. Dr. med. habil. ERHARD HÖLZLE
Klinik für Dermatologie und Allergologie
Klinikum Oldenburg
Dr. Eden-Straße 10
26133 Oldenburg, Deutschland

Dr. med. JIVKO A. KAMARACHEV
Dermatologische Klinik
Universitätsspital Zürich
Gloriastrasse 31
8091 Zürich, Schweiz

Dr. med. GERD KAUTZ
Haut- und Laserzentrum
Am Markt 3
54329 Konz, Deutschland

Dr. med. INGRID KAUTZ
Haut- und Laserzentrum
Am Markt 3
54329 Konz, Deutschland

Dr. med. WERNER KEMPF
Histologische Diagnostik
Schaffhauserplatz 3
8042 Zürich, Schweiz

Dr. rer. nat. GUNTRAM KUNZ
Klinik für Radio-Onkologie
Universitätsspital Zürich
Rämistrasse 100
8091 Zürich, Schweiz

PD Dr. med. STEPHAN LAUTENSCHLAGER
Dermatologisches Ambulatorium
des Stadtsitals Triemli
Herman Greulich-Strasse 70
8004 Zürich, Schweiz

Dr. med. TANJA MAIER
Städtisches Krankenhaus
Dermatologische Abteilung
Thalkirchner Strasse 48
80337 München, Deutschland

Med. pract. CHRISTIAN DANIEL MNICH
Dermatologische Klinik
Universitätsspital Zürich
Gloriastrasse 31
8091 Zürich, Schweiz

Prof. Dr. med. FRANK NESTLE
St. John's Institute of Dermatology
Division of Genetics
and Molecular Medicine
King's College London
8th Floor Guy's Tower, Guy's Hospital
London SE1 9RT, Great Britain

Prof. Dr. med. RENATO G. PANIZZON
Service de Dermatologie et Vénérologie
Centre Hospitalier Universitaire Vaudois
29, av. Beaumont
1011 Lausanne, Schweiz

Dr. med. B. MAREIKE PRINZ
Dermatologische Klinik
Universitätsspital Zürich
Gloriastrasse 31
8091 Zürich, Schweiz

Prof. Dr. med. CHARLOTTE REMÉ
Augenklinik
Universitätsspital Zürich
Frauenklinikstrasse 24
8091 Zürich, Schweiz

Dr. med. LEO SCHÄRER
Dermatologische Klinik
Universitätsspital Zürich
Gloriastrasse 31
8091 Zürich, Schweiz

Dr. sc. nat. SARAH SHEPHARD
Didaktikzentrum
ETH-Zentrum, SOW H 16
Sonneggstrasse 63
8092 Zürich, Schweiz

Dr. sc. nat. ANDREAS WENZEL
Augenklinik
Universitätsspital Zürich
Frauenklinikstrasse 24
8091 Zürich, Schweiz

Dr. med. MYRIAM WYSS
Laserzentrum Zürichsee
Dorfstrasse 94
8706 Meilen, Schweiz

- **Photobiologie**
- **Phototherapie**
- **Lichtdermatosen**

KAPITEL 1 Photobiologie

D. HOHL, E. FRENK

Einleitung

Die Photobiologie befasst sich mit den Wirkungen von Photonen, insbesondere von Sonnenlicht auf biologische Systeme. Photonen sind elektromagnetische Portionen von Lichtenergie, die auf Elektronen übertragen werden. Sonnenlicht ist die primäre Licht- und Energiequelle der auf der Erde lebenden Organismen; es beeinflusst vielfältig – direkt und indirekt – alle Lebewesen. Bei der Photosynthese entstehen aus anorganischen Verbindungen wie Kohlendioxid und Wasser unter Absorption von Lichtenergie für die Organismen assimilierbare organische Verbindungen, wie Zucker. Die Photosynthese steht damit am Anfang der für uns unentbehrlichen „Nahrungskette“. Beim Menschen kommt es direkt zu Wirkungen in der Haut (Synthese von Vitamin D; Modifikation, teilweise Schädigung oberflächlich gelegener Zellen inklusive solcher des peripheren Nerven- und des Immunsystems) und in den Augen (Sehvorgang). Indirekt beeinflusst das Sonnenlicht den Tagesrhythmus verschiedener physiologischer Vorgänge und das psychische Verhalten.

Das Sonnenlicht, das die Erdoberfläche erreicht, besteht aus einem kontinuierlichen Spektrum elektromagnetischer Strahlen. Aus praktischen Gründen wird es in ultraviolettes (UV, 100/200–400 nm), sichtbares und infrarotes Licht aufgeteilt (Tabelle 1). UV kürzer als 280/290 nm (als UVC bezeichnet) wird vor dem Eintreffen auf der Erdoberfläche absorbiert und hat somit keine physiologische Bedeutung, obwohl gerade in früheren Jahren viele Experimente mit künstlichen Lichtquellen, die solches UVC-Licht emittieren, durchgeführt worden sind.

Die biologischen Wirkungen des Sonnenlichts hängen von verschiedenen Faktoren ab. Von besonderer Wichtigkeit ist der Energiegehalt eines Photons, der gemäß der Planckschen Formel

Tabelle 1. Sonnenlicht (auf der Oberfläche der Erde)

Spektralbereich	Wellenlänge nm	Energie pro Photon eV
■ UVB	280/290–320	~ 4,4–4,0
■ UVA2	320–340	
■ UVA1	340–400	3,4 (360 nm)
■ Sichtbar	400–760	2,9–1,8
■ Infrarot	<760	

$E = hc/\lambda$ ($h = 6,63 \cdot 10^{-34} \text{ J} \cdot \text{s}$) umgekehrt proportional zur Wellenlänge ist. Das energiereichste Licht, das auf die Erde auftrifft, ist somit das kurzwellige UVB (280/290–320 nm. Vom totalen Energiegehalt des Sonnenlichts entfallen jedoch nur etwa 1,5% auf das UVB). und etwa 6–7% auf das UVA (320–400 nm). Die Energien der Photonen des UV-Bereichs liegen in Größenordnungen, die von biologisch wichtigen Molekülen absorbiert werden und so photochemische Reaktionen auslösen können, die oft biologisch relevant sind. Weiter muss beachtet werden, dass die Eindringtiefe in die Haut proportional zur Wellenlänge zunimmt; UVA-Licht dringt somit tiefer ein als UVB.

Unsere Kenntnisse über die Lichtwirkungen auf biologische Systeme beruhen weitgehend auf Studien, die in vitro oder in vivo mit gut dosierbaren künstlichen Lichtquellen durchgeführt wurden, wobei aber in der Regel mit begrenzten Spektralbändern vor allem im UV-Bereich bestrahlt wurde. Physiologischerweise ist unser Organismus jedoch Sonnenlicht ausgesetzt, dessen kontinuierliches Spektrum sich in Intensität und Qualität je nach Wetter, Tages- und Jahreszeit ändert. Mögliches Zusammenwirken von verschiedenen Wellenbereichen (z.B. UV und Infrarot) ist bis jetzt nur wenig untersucht worden, verschiedene Arbeiten weisen aber auf solche Interaktionen hin (Tabelle 2).

Tabelle 2. Durch UV-Strahlen induzierte Synthese von Proteinen in menschlichen Zellen

Proteasen
■ Kollagenase
■ Plasminogenaktivator
Stressproteine
■ Hämoxigenasen
■ Metallothionein
Wachstumsfaktoren
■ basischer Fibroblastenwachstumsfaktor (bFGF)
■ Tumorstromafaktor β (TGF- β)
Faktoren, die die Aktivierung von Genen regulieren
■ c-fos
■ c-jun
■ HIV-1-Promotor
■ NF κ B
Faktoren, die Signale übermitteln
■ Phospholipase A ₂
■ Raf 1
■ Src-Tyrosinkinase
Zytokine
■ Interleukine (1 α , 1 β , 6, 10, 12)
■ Tumornekrosefaktor α (TNF- α)
■ Granulozyten-/Makrophagenkolonien stimulierender Faktor (GM-CSF)
Andere
■ intrazelluläres Adhäsionsmolekül 1 (ICAM-1)
■ Ornithindecaboxylase

Akute, direkte Wirkungen des Sonnenlichts auf die Haut

Die akute und klinisch auffälligste Wirkung von Sonnenlicht ist ein Erythem. Progressiv längere Exposition führt zusätzlich zu Schwellung, Blasenbildung und Schmerz. Diese Wirkungen werden normalerweise vor allem vom UVB-Bereich des Spektrums verursacht, wobei UVA adjuvant, aber nicht primär dazu beitragen kann. Das Erythem beginnt je nach Strahlenqualität und Dosis nach unterschiedlich langer Latenzzeit von einigen Stunden und erreicht ca. 24 Stunden nach der Exposition seinen Höhepunkt, um dann innerhalb weniger Tage abzuklingen. Die für die Erythembildung wirkungsvollsten Strahlen sind die kürzesten, d. h. die energiereichsten UVB-Strahlen, welche die Erdoberfläche erreichen, mit einer Wellenlänge von 280–300 nm.

Die Erythembildung ist ein klinisch und instrumentell leicht messbarer Vorgang. Sie wird daher sehr häufig zur Bewertung der Lichtempfindlichkeit der Haut benutzt, sowohl ohne als auch nach Applikation von Sonnenschutzpräparaten. Eine biologisch wichtige Größe ist die minimale Erythemdosis (MED), d. h. die Dosis einer bestimmten Strahlenqualität, die ein gerade sichtbares Erythem des bestrahlten Hautbezirks hervorruft. Ein weiterer relativ leicht messbarer Lichteffect, der sich lichtmikroskopisch auf Hautschnitten beobachten lässt, ist das Vorkommen von „sunburn cells“. Sie treten meist innerhalb 12–24 Stunden nach UVB-Bestrahlung auf. Es handelt sich um geschrumpfte Keratinozyten mit einem dicht eosinophilen Zytoplasma und einem pyknotischen Kern, die sich als Resultat einer nicht reparierbaren Lichtschädigung in Apoptose (programmiertem Zelltod) befinden. Die Ausbildung apoptotischer Keratinozyten wird von verschiedenen Faktoren wie z. B. p53, NF κ B, Caspasen, CD95-Ligand oder TNF- α moduliert und darf als Schutz vor der Akkumulation genetisch veränderter Zellen betrachtet werden.

Die Pathogenese der akuten Lichtschädigung der Haut ist komplex; der erste Schritt ist die Absorption der Strahlen durch aufgrund ihrer Elektronenkonfiguration dafür geeignete Moleküle, sog. Chromophore. Eine grob schematische Übersicht ist in Abb. 1 enthalten, ergänzt durch Tabelle 1. Obwohl gerade die Erythemreaktion wesentliche pathogenetische Bedeutung hat, ist ihr primärer zellulärer Sensor auf molekularer Ebene jedoch immer noch nicht sicher identifiziert. Neben der wichtigen direkten Wirkung auf die DNA werden auch zytoplasmatische und insbesondere membranständige Chromophoren wie Oberflächenrezeptoren diskutiert. UVB-Strahlen können direkt von der DNA der Zellkerne absorbiert werden, wobei als Folge die Bildung von Pyrimidindimeren im Vordergrund steht. Die Ausbildung solcher Pyrimidindimeren ist nicht rein physikalisch, d. h. sie unterliegt enzymatischen Prozessen, die im Mausmodell die Grundlage einer genetischen Prädisposition bilden können. Die resultierenden DNA-Schäden führen in der Folge nicht nur zu enzymatischen Reparaturprozessen, sondern auch zur Induktion immunmodulatorischer Zytokine, insbesondere IL-10 und TNF- α . Die resultierende Photoimmunsuppression ist eine ganz wesentliche Wirkung der UV-Strahlen, insbesondere solcher im UVB-Bereich. Dabei kommt es nicht nur zu

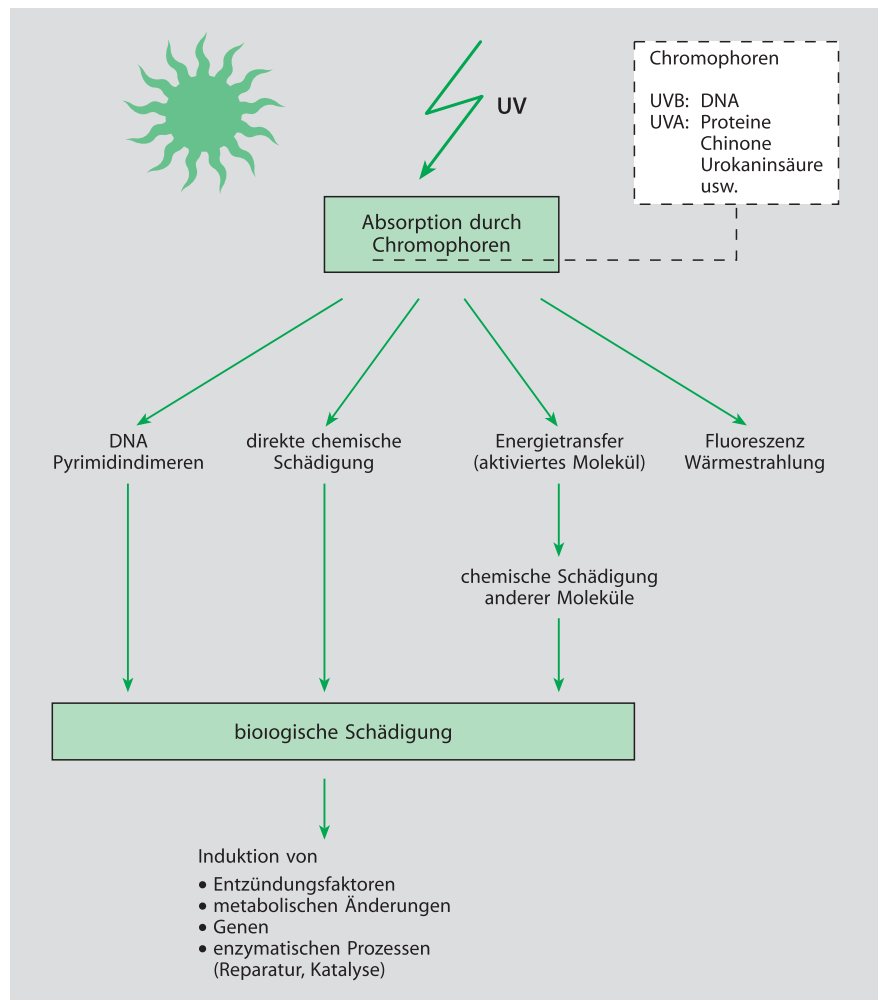


Abb. 1. Schematischer Überblick über akute Lichtschädigung.

einer Verringerung der Dichte der Langerhans-Zellen in der Epidermis, sondern ebenso zu einer Inhibition der Antigenpräsentierung, zur Sekretion immunsuppressiver Zytokine und zur Ausbildung von Suppressorlymphozyten. UVA-Strahlen üben ihre Wirkung indirekt aus. Durch Absorption der Photonen entstehen reaktive Sauerstoffmoleküle und freie Radikale. Dieser oxidative Stress kann ebenfalls zu DNA-Schädigung (Einzelstrangbrüche von DNA, DNA-Bindung an Proteine) führen, schädigt aber vor allem Zellmembranen durch Lipidperoxidation und verändert Stoffwechselfvorgänge durch Modifikation oder Induktion von Proteinen, insbesondere Enzymen. Viele dieser zytoprotektiven Enzyme werden durch Transkriptionsfaktoren gesteuert (s. unten).

Nach einem Lichtsult versucht die Haut sich gegen weitere Lichtschädigungen zu schützen, einerseits durch Gewebereaktionen, ande-

rerseits durch zelluläre und molekuläre Schutzmechanismen. Nach einer einen gewissen Schwellenwert überschreitenden Lichtexposition erfolgt eine kurz dauernde Hemmung des Zellzyklus der Epidermis, die dann ab dem dritten Tag in eine ungefähr einwöchige Hyperproliferationsphase übergeht. Die epidermale Hyperplasie und insbesondere die der für die Schutzfunktion wichtigen Hornschicht bleibt ca. 1 Monat bestehen. Zusätzlich kommt es zu vermehrter Synthese von Melaninen. Deren Schutzwirkung wird oft überbewertet; sie hängt wesentlich von den chemischen Eigenschaften der produzierten Melanine ab, vor allem vom Verhältnis zwischen Eu- und Phäomelaninen. Die Melaninsynthese und ihre Zusammensetzung ist genetisch durch Polymorphismen des Melanocortinrezeptors fixiert. Die Eumelanine haben je nach chemischer Zusammensetzung eine mehr oder weniger gute Fähigkeit, freie Radikale zu neutra-

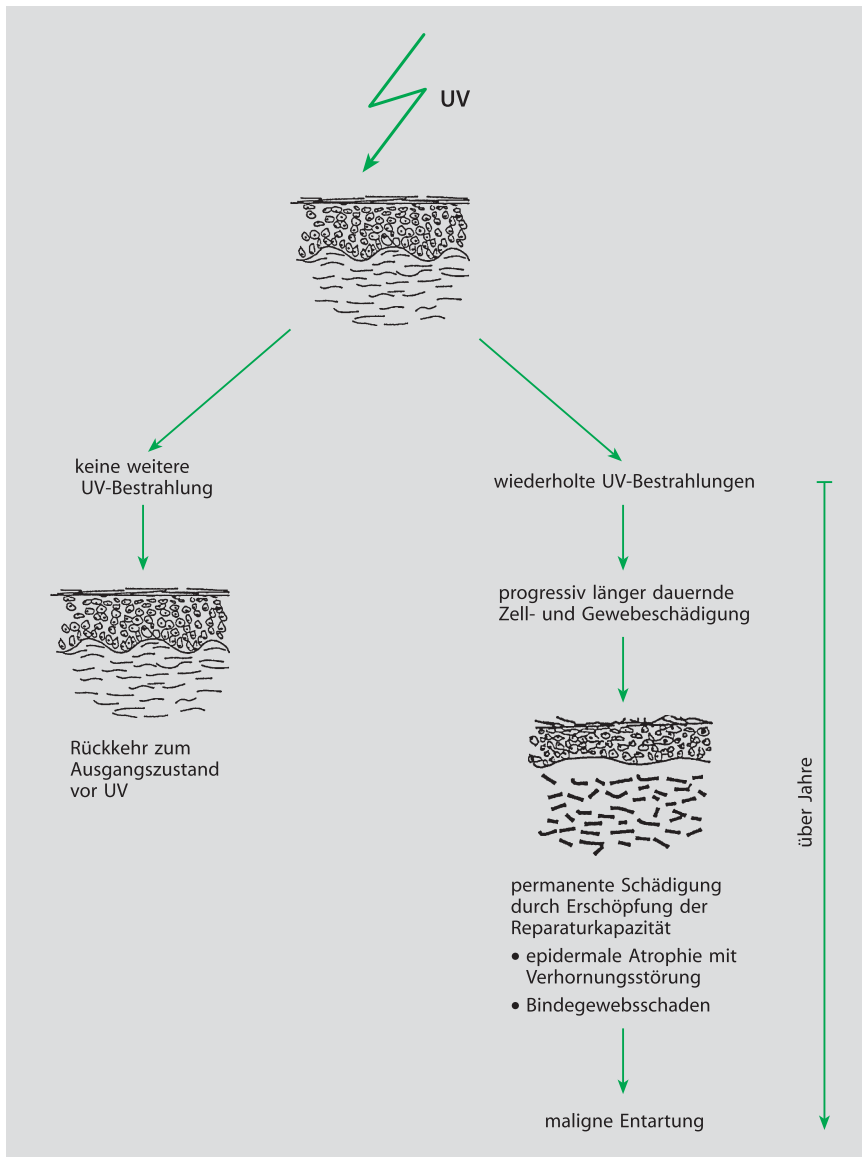


Abb. 2. Chronische Lichtschädigung der Haut.

lisieren und damit schützend zu wirken. Die Phäomelanine können unter Licht Sauerstoffradikale bilden und dadurch photosensibilisieren.

Die zellulären Schutzmechanismen befassen sich vor allem mit dem Unschädlichmachen von freien Radikalen, die durch aktivierten Sauerstoff entstehen als Folge der Absorption von UVA, aber auch durch chemische Noxen. Diese Schutzmechanismen werden auf nukleärer Ebene durch die Transkriptionsfaktoren Nrf-1, -2 und -3 koordiniert. Diese Faktoren werden durch den Hemmfaktor Keap-1 im Zytoplasma sequestriert und erst nach dessen Phosphorylierung durch die Proteinkinase C freigesetzt und in den Kern transloziert. Dort binden sie an

sog. ARE-Promotorsequenzen (antioxidant responsive elements) und induzieren damit die Transkription einer Batterie von Genen, die für die verschiedenen antioxidierenden Enzyme wie die Katalase, Glutathionperoxidase, Superoxid-dismutase, Hämoxygenase und Peroxiredoxine kodieren. Zu den wichtigsten konstitutionell vorliegenden, in der Abwehr gegen oxidativen Stress eine Rolle spielenden Substanzen gehören ebenfalls Glutathion, Vitamin E und Ferritin. Das intrazelluläre Eisenspeicherprotein Ferritin hat an den Schutzfunktionen einen wesentlichen Anteil, da es den freien Eisengehalt der Zelle beeinflusst, der unter anderem die Lipidperoxidation katalysiert.

Ein letzter Schutzmechanismus ist die Reparatur der trotz aller Abwehrfunktionen der Gewebe und Zellen UV-geschädigten Moleküle. Ein solcher Mechanismus ist für Schäden an der DNA gut belegt und auch von kapitaler Wichtigkeit. Dies wird durch die schwere Hautschädigung durch Licht bei Patienten mit Xeroderma pigmentosum illustriert, wo diese Reparaturfunktion genetisch unvollständig ist. Andere geschädigte Moleküle werden durch katalytische Enzyme abgebaut und so unschädlich gemacht. Ist schließlich der molekuläre Schaden nicht mehr eliminierbar, so besteht die Möglichkeit, die Zelle als Ganzes durch Induktion des Apoptosevorgangs abzustoßen.

Chronische Lichtschädigung der Haut: Lichtalterung

Alterungsvorgänge der Haut sind einerseits genetisch programmiert und von der Lebensdauer abhängig, andererseits werden sie durch chronische Lichteinwirkung hervorgerufen, was als Lichtalterung bezeichnet wird. Die drei heute wichtigsten Verursacher der Lichtalterung sind natürliches Sonnenlicht, künstlich erzeugte UVB- oder UVA-Strahlen, die zur Therapie von Hautkrankheiten verwendet werden, oft unter Beigabe eines photosensibilisierenden Medikaments, und schließlich UV-Licht, das zur Bräunung der Haut von kosmetischen Instituten vermarktet wird. Dabei ist in Betracht zu ziehen, dass heutzutage allein schon die natürliche Sonnenexposition, die durch vermehrte Freizeitbeschäftigungen mit immer weniger Körperbedeckung bei einer gegenüber früher verlängerten Lebenserwartung wesentlich vergrößert wird, zu verstärkter Lichtalterung der Haut führt.

Die chronische Lichtschädigung der Haut wurde schon vor mehr als 100 Jahren von Unna als solche erkannt und als Seemanns- oder Landmannshaut bezeichnet. Die wichtigsten klinischen Merkmale sind feine oder grobe Runzeln durch Elastizitätsverlust, scheckige Dyspigmentierung, Altersflecken (Lentiginos), Teleangiektasien und Purpura bei allgemeiner Atrophie der Haut.

Die Bildung von Runzeln ist im Wesentlichen bedingt durch Kollagenschädigung: Ablagern von elastotischem Material, erhöhtem Kollagen-III-/Kollagen-I-Verhältnis und Veränderungen

der Grundsubstanz des Bindegewebes durch erhöhte Glykosaminoglykan-Proteoglykan-Komplex-Bildung. Bei der Entstehung dieser Bindegewebsschädigung dürfte UVA-Licht wegen seiner gegenüber UVB vergrößerten Eindringtiefe eine besonders wichtige Rolle spielen. Bei den lichtinduzierten Spätschäden des Koriiums scheinen vor allem zwei Enzyme wichtig zu sein, Kollagenase und Lysozym. In In-vitro-Untersuchungen konnte gezeigt werden, dass 3–6 Stunden nach UVA-Bestrahlung eine maximale Expression der Interleukine 1 und 6 erfolgt, die dann ihrerseits eine vermehrte Produktion von Kollagenase induzieren, welche zur Kollagenschädigung führt. In vivo konnte beim Menschen die Vermehrung der Kollagenase bestätigt werden. Lysozym, ein Polysaccharid spaltendes Enzym, wurde in lichtgeschädigter Haut ebenfalls in erhöhter Konzentration gefunden. Induktion des Lysozym-Gens konnte sowohl nach UVA- als auch nach Sonnenlicht simulierender Bestrahlung nachgewiesen werden. In unserem Labor wurde eine eindeutige Erhöhung dieses Enzyms schon nach Applikation einer minimalen Erythemdosis beobachtet. Die Funktion von Lysozym, das auch in normaler, nicht sonnenexponierter Haut in kleinen Mengen vorkommt, ist noch nicht genau bekannt.

Folgende Funktionen wurden vorgeschlagen:

- eine Schutzwirkung für elastische Fasern durch Hemmung der Kollagenase- und Elastaseaktivität;
- eine degenerativ wirkende Umbaufunktion elastischer Fasern.

Kürzlich wurde nachgewiesen, dass in elastotischer Haut durch UV-Oxidation induziertes, abnormales Elastin abgelagert wird.

Die epidermalen Veränderungen sind vorwiegend atrophischer Natur, gelegentlich findet man auch Herde mit einer Deregulierung des normalen Zell-Turnover, die zu umschriebener Epidermishyperplasie führt. Solche Veränderungen kommen aber auch im Rahmen der normalen Alterung vor. Von besonderer Bedeutung ist ein mehrstufiger lichtinduzierter Prozess, der schließlich zur Entstehung von solaren Keratosen und Hautkrebsen führt (Abb. 2). Vor allem beim Plattenepithelkarzinom konnte dieser Prozess recht gut abgeklärt werden. Mutationen des Gens p53 spielen dabei eine besonders wichtige Rolle. Das von diesem Gen gebildete Proteinprodukt stoppt nach Induktion durch Noxen wie UV-Licht den normalen Ablauf des Zellzyklus

und gibt so der Zelle die nötige Zeit zum Reparieren möglicherweise vorhandener DNA-Schäden. Zudem induziert p53 in Zellen, deren Schaden nicht mehr reparierbar ist, den apoptotischen Zelltod. Nach wiederholten UV-Bestrahlungen kann es durch Mutation des p53-Gens und weiterer Gene, wie z. B. des Ras-Onkogens, zu klonalem Wachstum von UV-geschädigten Keratinozyten kommen. Dies führt klinisch zur Entstehung von solaren Keratosen und schließlich zu Plattenepithelkarzinomen.

Die Pathogenese der anderen malignen Hauttumoren ist ebenfalls Mittelpunkt intensiver Forschungen. Bei Basalzellkarzinomen einschließlich der familiären Form werden meist Mutationen des PATCHED-Gens gefunden, eines Tumorsuppressor-Gens das auf Chromosom 9q22 liegt. Bei der Fruchtfliege ist dieses Gen für die Flügelform entscheidend, was die häufigen Missbildungen beim Gorlin-Syndrom erklärt. Darüber hinaus finden sich in über 50% der Fälle auch Mutationen des p53-Gens. Beim malignen Melanom weisen neuere Untersuchungen auf Defekte des p16 auf Locus 9p21 und insbesondere von BRAF, einer kürzlich identifizierten Serinkinase in der RAS-MAPK-Signalkaskade hin; Mutationen von p53 werden nur selten gefunden. Dabei werden BRAF-Mutationen jedoch auch in Nävi gefunden, wo sie protektiv wirken und die Zellalterung fördern. Es scheint daher, dass diese Mutationen nur in einem anderen onkogenen zellulären Umfeld entscheidende melanomfördernde Eigenschaften erlangen.

Literatur

1. Applegate LA, Frenk E (1995) Cellular defense mechanisms of the skin against oxidant stress and in particular UVA radiation. *Eur J Dermatol* 5:97
2. Aubin F (2001) Rayonnement ultraviolet et peau. John Libbey Eurotext, Paris
3. Brash DE, Ziegler A, Jonason AS, Simon JA, Kunalas S, Leffell DJ (1996) Sunlight and sunburn in human skin cancer: p53, apoptosis and tumor promotion. *J Invest Dermatol Symposium Proceedings* 1:136
4. Hayes J, McMahon M (2001) Molecular basis for the contribution of the antioxidant responsive element to cancer prevention. *Cancer Lett* 174:103–113
5. Kulms D, Schwarz T (2002) 20 years after – milestones in molecular photobiology. *J Invest Dermatol Symp Proc* 7:46–50
6. Liardet S, Scaletta C, Panizzon R, Hohlfeld P, Laurent-Applegate L (2001) Protection against pyrimidine dimers, p53, and 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine expression in ultraviolet-irradiated human skin by sunscreens: difference between UVB+UVA and UVB alone sunscreens. *J Invest Dermatol* 117:1437–1441
7. Prota G (1997) Pigment cell research: what directions? *Pigment Cell Res* 10:5
8. Schwarz T (2002) Photoimmunosuppression. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 18:141–145
9. Soter NA (1993) Acute effects of ultraviolet radiation on the skin. In: Lim HW, Soter NA (eds) *Clinical Photomedicine*. Dekker, New York
10. Taylor CR, Stern RS, Leyden JJ (1990) Photoaging, photodamage and photoprotection. *J Am Acad Dermatol* 22:1

KAPITEL 2 Phototherapie (UVB/Schmalspektrum UVB/UVA)

S. LAUTENSCHLAGER

Einleitung

Unter Phototherapie wird die Anwendung von UVB- oder UVA-Strahlung ohne zusätzliche Photosensibilisatoren zur Behandlung von Hautkrankheiten verstanden. Sie stellt als Alternative zu etablierten und zum Teil nebenwirkungsreichen, traditionellen Behandlungsformen eine wichtige Säule der modernen Therapie entzündlicher bzw. immunologisch begründeter Hautkrankheiten dar.

Ultraviolettes Licht lässt sich gemäß seiner spektralen Zusammensetzung unterteilen in UVC (200–280 nm), UVB (280–320 nm), UVA2 (320–340 nm) und UVA1 (340–400 nm). Die wichtigsten phototherapeutischen Verfahren sind die Bestrahlung mit UVB-Licht, einerseits in Form der selektierten UV-Phototherapie (SUP) und andererseits die zunehmend als Standard verwendete Schmalspektrum-UVB-Therapie (311 nm). Ebenfalls können Kombinationen aus UVB- und UVA-Strahlen angewendet werden (Tabelle 3) [18, 23].

Strahlungsquellen

Für die Therapie geeignete Spektren lassen sich insbesondere mit entsprechend beschichteten Leuchtstoffröhren (Niederdrucklampen) oder mit Metallhalogenid-Dampfampfen (Hochdrucklampen) erzeugen. Leuchtstoffröhren werden insbesondere für die Erzeugung von Breitband-UVB, Breitband-UVA und Schmalspektrum-UVB verwendet, während die Hochdruckstrahler vor allem in Solarien und für die Erzeugung von UVA1 im Hochdruckbereich eingesetzt werden. Die verschiedenen Hersteller beschränken sich meist auf die Verwendung eines Systems. Die für die kontrollierte und effektive Durchführung der Therapie erforderliche Dosismessung erfolgt

Tabelle 3. Unterschiedliche phototherapeutische Verfahren

Strahlen	Phototherapie	Emissionsmaximum
■ UVB	Breitband-UVB	280–320 nm
	selektierte UV-Phototherapie (SUP)	300–320 nm
	Schmalspektrum-UVB	311 nm
■ UVA	Breitband-UVA	320–400 nm
	UVA1 hochdosiert	340–400 nm
■ UVA/UVB (SUP)	Kombination aus UVA und SUP (unterschiedliche Dosierung möglich)	320–400 nm und 300–320 nm
■ UVAB	Fluoreszenzröhren mit gemeinsamem Aktionsspektrum (keine unterschiedliche Dosierung möglich)	300–400 nm

in modernen Therapieanlagen mit Hilfe integrierter Dosimeter. Diese Dosimeter sollten jährlich kalibriert werden [38].

■ Niederdrucklampen

Die für therapeutische Zwecke am häufigsten verwendeten Niederdrucklampen weisen ein kontinuierliches Spektrum, eine unlimitierte Feldgröße und eine gleichmäßige Bestrahlung auf. Die Kosten sind bei hoher Lebensdauer im Vergleich zu anderen Röhren eher niedrig. Erfahrungsgemäß kann ein Lampensatz durchschnittlich 4 Jahre verwendet werden. Nach 1000 Betriebsstunden wird jedoch ein kompletter Ersatz empfohlen. Für die klinische Anwendung müssen folgende Punkte beachtet werden:

- In den ersten 12 Betriebsstunden kann es zu einem unberechenbaren Leistungsabfall von bis zu 25% kommen (was sich jedoch nicht

auf den klinischen Alltag auswirkt, wenn integrierte Dosimeter vorhanden sind).

- Die Leistung wird durch die Umgebungstemperatur beeinflusst, weshalb auf eine gute Ventilation im Raum geachtet werden muss.
- Im Bereich der Röhrenden (15–30 cm) wird eine geringere Leistung emittiert, was vor allem bei Läsionen an den Unterschenkeln bedeutsam ist. In diesen Fällen oder bei der Therapie von Kindern kann durch Stehen auf einem Schemel das Resultat verbessert werden.
- Bei modernen Anlagen kann ein Röhrenausfall zu einer lokalen Strahlenreduktion von ungefähr 10% (in älteren Kabinen bis 30%) führen („cold spots“), während neue Röhren 3–6% höher emittieren („hot spots“) [2].

■ Hochdrucklampen

Als Vorteil der Hochdrucklampen ist die hohe Emission (z.B. 3- bis 6-mal höher im UVA-Bereich) zu nennen, was kürzere Bestrahlungszeiten notwendig macht. Sie finden die größte Anwendung in Solarien. Das diskontinuierliche Spektrum erfordert die Verwendung von Filtern. Die Kosten der Röhren sind etwas höher.

UVB-Phototherapie

■ Indikationen

Langwellige UVB-Strahlen stellen den idealen Kompromiss zwischen therapeutischer Wirksamkeit und Erythmerzeugung dar und haben sich über Jahrzehnte zur Therapie diverser Hautkrankheiten bewährt. Tabelle 4 zeigt eine Übersicht der Indikationen nach Studienergebnissen gegliedert. Die Indikationsstellung zur Lichttherapie der Photodermatosen, die an anderer Stelle in diesem Buch abgehandelt werden, erfolgt in präventiver und nicht in kurativer Absicht.

■ Kontraindikationen

Vor Therapiebeginn sind die Patienten sorgfältig bezüglich möglicher Kontraindikationen abzuklären. Als absolute Kontraindikationen gelten Gendefekte mit einer erhöhten Lichtempfindlichkeit oder einem erhöhten Hautkrebsrisiko (z.B. Xeroderma pigmentosum, Cockayne- und

Tabelle 4. Indikationen für die UVB-Phototherapie (nach Morison)

Durch kontrollierte Studien belegt

- Psoriasis vulgaris
- polymorphe Lichtdermatose
- Pityriasis rosea
- atopische Dermatitis
- Pruritus bei Niereninsuffizienz
- Lichturtikaria
- Vitiligo
- Mycosis fungoides (Frühstadium)

Durch offene Studien belegt

- Pityriasis lichenoides chronica/acuta
- seborrhoische Dermatitis

partiell Ansprechen

- cholinerge Urtikaria
- Pruritus bei HIV
- Parapsoriasis
- eosinophile pustulöse Follikulitis
- Acne vulgaris

Einzelfallberichte

- physikalisch bedingte Urtikaria
 - subkorneale Pustulose
 - Langerhans-Zell-Histiozytose
 - Lichen planus
 - Prurigo nodularis
 - erythropoietische Protoporphyrinurie
 - generalisierte pustulöse Psoriasis der Schwangerschaft
- partiell Ansprechen
- papulöse Dermatitis bei HIV
 - Pruritus bei
 - primär biliärer Zirrhose
 - lokalisierter Amyloidose
 - Diabetes mellitus
 - idiopathisch

Bloom-Syndrom), der Lupus erythematoses oder der alleinige Nachweis von Anti-Ro-(SSA-)Antikörpern sowie Dermatosen, die eine Photoaggravation aufweisen (z.B. Morbus Darrier). Als relative Kontraindikation ist eine stark erhöhte UVB-Empfindlichkeit zu nennen, die zu lang anhaltenden und starken Erythemen führt, sodass keine therapeutisch wirksame Dosis erreicht werden kann. Ebenfalls sind ein Status nach Exzision melanozytärer oder nicht melanozytärer Hauttumoren, eine erfolgte Röntgentherapie, ein Pemphigus vulgaris oder ein bullöses Pemphigoid, eine Porphyria cutanea tarda und atypische (dysplastische) Nävi als relative Kontraindikationen zu werten.