

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

UVA1-Therapie bei verschiedenen Hauterkrankungen
-
Eine retrospektive Studie

Eva Katharina Lobisch

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

Vorsitzender: Univ. Prof. Dr. D. Neumeier
Prüfer der Dissertation:
1. apl. Prof. Dr. B. Eberlein
2. Univ. Prof. Dr. M. Ollert

Die Dissertation wurde am 30.01.2008 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 07.05.2008 angenommen.

für
ROSINA KOENE

VERÖFFENTLICHUNGEN

Lobisch, K., Abeck, D., Ring, J., Eberlein-König, B.

Efficacy of UVA1 phototherapy on various skin diseases – a retrospective study.

Poster für den “13th Congress of the European Academy of Dermatology and Venerology”,
Florenz, Italien, 17. - 21. November 2004

JEADV 2004 (Supp 2); 18: 417-418

Lobisch, K., Abeck, D., Ring, J., Eberlein-König, B.

Wirksamkeit der UVA1-Phototherapie bei verschiedenen Hauterkrankungen – eine
retrospektive Studie.

Vortrag auf der 43. Tagung der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft,

Dresden, 20. - 23. April 2005

JDDG 2005; 3 (Supp 1); S146

Rombold, S., Lobisch, K., Katzer, K., Grazziotin, T.C., Ring, J., Eberlein, B.

Efficacy of UVA1 phototherapy on various skin diseases.

Photodermatol. Photoimmunol. Photomed. 2007, accepted

INHALTSVERZEICHNIS

1. EINLEITUNG

1.1. Entwicklung der UVA1-Therapie - ein Rückblick.....	7
1.2. Charakteristika der UVA1-Strahlen	8
1.2.1. Wirkmechanismen	8
1.2.2. Unerwünschte Wirkungen	14
1.3. Zielsetzung der Studie	17

2. MATERIAL UND METHODIK

2.1. Patientengut	18
2.1.1. Diagnosen	18
2.1.2. Auswahlkriterien	18
2.1.3. Ein- und Ausschlußkriterien	19
2.1.4. Kollektivbeschreibung	20
2.1.5. Begleitmedikation	22
2.1.6. Patientenaufklärung	24
2.2. Methodik	24
2.2.1. Bestrahlungsgerät.....	24
2.2.2. Ablauf der Bestrahlung.....	25
2.2.3. Dosierung	26

3. ERGEBNISSE

3.1. Diagnosegruppen mit größeren Fallzahl ($n \geq 4$)	28
3.1.1. Atopisches Ekzem	28
3.1.2. Morphea	29
3.1.2.1. Morphea insgesamt.....	29
3.1.2.2. Morphea mit adjuvanter Penicillintherapie.....	30
3.1.2.3. Morphea ohne adjuvante Penicillintherapie.....	31
3.1.3. Granuloma anulare	32
3.1.4. Prurigo	33
3.1.5. Urticaria pigmentosa	34
3.1.6. Lichen sclerosus et atrophicus	35
3.1.7. kutanes T-Zell-Lymphom	36
3.1.8. Lichen ruber	37
3.1.9. chronisch rezidivierende Urtikaria	38
3.2. Diagnosen mit einer Fallzahl von 2	39
3.3. Ergebnisse der Einzelfälle	40

4. DISKUSSION	
4.1. Zusammenfassung der Ergebnisse	41
4.2. Vergleich mit Ergebnissen anderer Studien	41
4.2.1. Atopisches Ekzem	41
4.2.2. Morphea	42
4.2.3. Granuloma anulare	44
4.2.4. Prurigo	45
4.2.5. Urticaria pigmentosa	45
4.2.6. Lichen sclerosus et atrophicus	46
4.2.7. Kutanes T-Zell-Lymphom	47
4.2.8. Lichen ruber	48
4.2.9. Chronisch rezidivierende Urtikaria	48
4.2.10. Graft-versus-Host-Erkrankung	49
4.2.11. Vitiligo	50
4.2.12. Necrobiosis lipoidica	50
4.2.13. Skleroderma adultorum Buschke	51
4.2.14. Granuloma eosinophilicum faciei	51
4.2.15. HAES-Pruritus	52
4.2.16. Hypereosinophiles Syndrom	52
4.2.17. Lichen Vidal	53
4.2.18. Mixed connective tissue disease	53
4.2.19. Polymorphe Lichtdermatose	54
4.2.20. Psoriasis vulgaris	54
4.2.21. Werner Syndrom	55
4.3. Weitere Anwendungsgebiete der UVA1-Therapie	56
4.4. Kurze Darstellung anderer Phototherapieformen	58
4.4.1. Psoralen-plus-UVA-Therapie (PUVA)	58
4.4.2. UVB-Therapie	59
4.4.3. UVA	59
4.4.4. Kombinierte UVA/UVB-Therapie	60
4.4.5. Extrakorporale Photopherese	60
4.5. Vergleich der UVA1-Therapie mit herkömmlichen Phototherapieformen	61
4.6. Schlußfolgerung und Ausblick	65
5. ZUSAMMENFASSUNG	67
6. LITERATURVERZEICHNIS	70
7. ANHANG	83
8. DANKSAGUNG	87

VERZEICHNIS DER ABKÜRZUNGEN

AIF	-	apoptosis-inducing factor
chron.-rez.	-	chronisch rezidivierend
DNA	-	Desoxyribonukleinsäure
ECP	-	eosinophil cationic protein
GvHD	-	Graft-versus-Host-Erkrankung
HAES	-	Hydroxyethylstärke
hBD	-	humane Betadefensine
HES	-	hypereosinophiles Syndrom
ICAM-1	-	intercellular adhesion molecule-1
IgE	-	Immunglobulin E
IL	-	Interleukin
LSA	-	Lichen sclerosus et atrophicus
MCTH	-	Mixed connective tissue disease
mRNA	-	messenger-Ribonukleinsäure
PLD	-	Polymorphe Lichtdermatose
PUVA	-	Psoralen plus Ultraviolett A
SLE	-	Systemischer Lupus erythematoses
TGF-beta	-	transforming growth factor beta
TIMP	-	tissue inhibitor of metalloproteinase = Metalloproteinasegewebeinhibitor
TNF- α	-	Tumornekrosefaktor α
UP	-	Urticaria pigmentosa
UVA	-	Ultraviolett A
UVA1	-	Ultraviolett A1
UVB	-	Ultraviolett B

1. EINLEITUNG

1.1. Entwicklung der UVA1-Phototherapie - Ein Rückblick

Der heilsame Effekt von Sonnenlicht auf einige Hauterkrankungen ist schon sehr lange bekannt. Der deutsche Dermatologe Buschke bemerkte schon 1929 die überraschende Wirkung des Meeresklimas auf das atopische Ekzem, und 1940 kamen Lomhold und Norrlind zu der Schlußfolgerung, daß die Mehrzahl der Menschen mit atopischem Ekzem eine Verbesserung während der Sommerzeit erfahren. 1948 untersuchte Nexman mittels einer „*carbon arc lamp*“ als Erster systematisch die lindernde Wirkung der Phototherapie bei Patienten mit atopischem Ekzem. Seit Ende der 1970er Jahre werden moderne Fluoreszenzlampen mit definierten Emissionsspektren in der Therapie von Hautkrankheiten mit Hilfe ultravioletter Strahlung eingesetzt. [88] Anfangs wurden vorwiegend Breitbandspektren der UVA- und UVB-Strahlung angewandt, während man heute mehr und mehr dazu übergeht, Bestrahlungsgeräte mit eingeschränkten Emissionsspektren zu verwenden. Dazu gehören neben der Schmalspektrum-UVB-Therapie ($\lambda = 310 - 315 \text{ nm}$) auch die UVA1-Therapie mit dem langwelligen Bereich der UVA-Strahlung ($\lambda > 340 \text{ nm}$). Neben den etablierten Phototherapieformen wie der UVA-, UVB-, oder der kombinierten UVA/UVB-Therapie sowie der systemischen und topischen PUVA-Behandlung hat sich im Laufe der vergangenen Jahre auch die UVA1-Therapie zu einem wichtigen Bestandteil im Spektrum der Behandlungsmöglichkeiten von dermatologischen Erkrankungen entwickelt. [91]

Bestrahlungsgeräte für den UVA1-Bereich wurden bereits 1981 für die Photodiagnostik und -therapie entwickelt [102], doch erst seit einem guten Jahrzehnt werden vermehrt Studien auf dem Gebiet der Behandlung von Hauterkrankungen mittels UVA1-Bestrahlung durchgeführt. So wurde die Hoch- und Mitteldosistherapie erfolgreich zur Behandlung des akut exazerbierten atopischen Ekzems und anderen T-zell-vermittelten, entzündlichen Hauterkrankungen eingesetzt. [31] Auch für die schwer zu therapierenden sklerosierenden Hauterkrankungen, wie der Sklerodermie, des Lichen sclerosus et atrophicus und der sklerodermiformen Graft-versus-Host-Erkrankung, stellt die UVA1-Phototherapie eine Bereicherung des Behandlungsspektrums dar. [58,85,54] Außerdem eröffnete sich die Möglichkeit, bisher nicht behandelbare Krankheiten wie die Mixed connective tissue disease zu therapieren.

Da viele Aspekte der UVA1-Therapie noch Gegenstand wissenschaftlicher Untersuchung sind, können noch keine eindeutigen Richtlinien zu deren Anwendung gegeben werden. Die Deutsche Dermatologische Gesellschaft hat zur Qualitätssicherung der UVA1-Phototherapie jedoch bereits einige Empfehlungen veröffentlicht. Diese umfassen unter anderem die Themen Leistungserbringer, Indikationen und Dosisbereiche, Patientenaufklärung, mögliche Risiken und technische Richtlinien zum Therapiegerät. [63]

1.2. Charakteristika der UVA1-Strahlen

Bei UVA1-Strahlen handelt es sich um den langwelligen Anteil der Ultraviolett-A-Strahlung im Wellenlängenbereich von 340-400 nm. Die genaue spektrale Strahlungsflußverteilung des in der vorliegenden Arbeit verwendeten Bestrahlungsgerätes kann aus Abbildung 1 (Seite 25) ersehen werden.

Je nach Höhe der Bestrahlungsdosis, welcher der Patient während einer Sitzung ausgesetzt wird, unterscheidet man zwischen Niedrigdosis- (10-30 J/cm²), Mitteldosis- (40-70 J/cm²) und Hochdosistherapie (bis 130 J/cm²). [28] Welche Dosierung bei welcher Indikation die geeignete ist, ist noch Gegenstand aktueller Forschung. Bisher wird die Dosis vor allem anhand bisheriger Erfahrungswerte und der individuellen Verträglichkeit des Patienten gewählt.

1.2.1 Wirkmechanismen

Dank einer Vielzahl experimenteller Studien über die Wirkung von UV-Strahlen auf die Haut, die im Laufe der vergangenen Jahrzehnte durchgeführt wurden, wissen wir heute bereits mehr über die Prozesse, die der hautschädigenden Wirkung zugrunde liegen. Doch trotz der langjährigen therapeutischen Anwendung in der Dermatologie sind die exakten Mechanismen, die zur therapeutischen Wirkung der UVA1-Strahlung beitragen, noch nicht vollständig geklärt. Die Verwendung stützte sich bisher weitgehend auf empirische Daten, doch neuere Fortschritte auf dem Gebiet der Photoimmunologie und molekularen Photobiologie machen verschiedene Mechanismen deutlich. Im Folgenden sind einige Effekte aufgezeigt, die nach dem heutigen Stand der Wissenschaft wahrscheinlich zur therapeutischen Wirkung von UVA1-Strahlung beitragen.

Induktion der Apoptose und Zellnekrose kutaner T-Zellen

In unterschiedlichen Studien wurde bereits ein positiver therapeutischer Effekt von UVA1-Strahlung auf T-Zell-vermittelte entzündliche und lymphoproliferative Hauterkrankungen, wie dem atopischen Ekzem, dem T-Zell-Lymphom oder der Graft-versus-Host-Erkrankung beobachtet. [1,108,123] Verschiedene In-vitro- und In-vivo-Studien haben gezeigt, daß UVA1-Bestrahlung mit einer signifikanten Verminderung der dermalen und epidermalen T-Zellen einher geht. Dem zugrunde liegt die Induktion von Apoptose, wobei es hierbei unterschiedliche Wirkungswege gibt: Durch die UVA1-Bestrahlung entstehen Sauerstoffradikale (reactive oxygen species = ROS), die aufgrund direkter Schädigung der Mitochondrienmembran durch Lipidperoxidation zur sofortigen Apoptose führen (T ≤ 4h). Die oxidative DNA-Schädigung führt dagegen zur verzögerten Apoptose (T ≥ 24h), welche proteinsyntheseabhängig ist. [15,14,43,44]

UVB-Strahlen dagegen verursachen vor allem direkte DNA-Schädigung mit verzögerter Apoptose ohne vorausgehende Membranveränderungen [15].

Die klinische Beobachtung, daß eine erfolgreiche Behandlung des atopischen Ekzems mit UVA1-Strahlen mit relativ hohen Bestrahlungsdosen durchgeführt werden muß (bis 130 J/cm²) [31], während eine Behandlung des T-Zell-Lymphoms schon bei halber Dosis (60 J/cm²) erfolgreich ist [108], legt die Vermutung nahe, daß maligne T-Zellen schneller auf UVA1-Strahlung ansprechen als normale, nonmaligne T-Zellen. Eine In-vitro-Studie von Yamauchi *et al.* bestätigt dies: Mit UVA1 bestrahlte CD4-positive T-Zellen gesunder Spender zeigten eine signifikant niedrigere Apoptoserate als die der an T-Zell-Lymphom erkrankten Spender. [138] Dieses Ergebnis kann bei der Bestrahlung mit UVB-Strahlen nicht beobachtet werden, was die Hypothese von Godar *et al.* bekräftigt, daß den Apoptosewegen unter UVA1- und UVB-Strahlung unterschiedliche Mechanismen zugrunde liegen. [43]

Eine Studie von Ambach *et al.* befaßt sich mit der Untersuchung der Auswirkung von UVA1-Strahlung auf das Perforingranulasystem zytotoxischer T-Zellen in vitro. Ein Defekt an diesem apoptoseinduzierenden System spielt nach neueren Erkenntnissen eine Rolle in der Pathogenese des atopischen Ekzems. Die Studie zeigte eine dosis- und wellenlängeabhängige Hemmung der Freisetzung von Perforingranula aus zytotoxischen T-Lymphozyten durch UVA1-Strahlung. Dies trägt möglicherweise zu einem immunmodulatorischen Effekt der UVA1-Strahlung bei. [3]

Rezeptor- und Zytokinveränderungen

Neben dem direkten oxidativen Zelltod spielen wahrscheinlich auch Rezeptor- und Zytokinveränderungen unter UVA1-Bestrahlung eine wichtige Rolle. In einer Studie von Godar *et al.* zeigten T-Lymphozyten in vitro während der Apoptose unter UVA1-Bestrahlung eine zeit- und dosisabhängig erhöhte Expression von CD3-Rezeptoren auf der Plasmamembran. Apoptotisch veränderte B-Lymphozyten wiesen dagegen eine verminderte Expression von CD19-Rezeptoren auf. Dies verursacht eine teilweise T-Zell-Aktivierung und damit verstärkte Antwort von T-Suppressorzellen sowie eine teilweise B-Zell-Inaktivierung mit verminderter Antikörperproduktion, was zu einer UVA1-vermittelten humoralen Immunsuppression beitragen könnte. Dies kann teilweise die Wirksamkeit von UVA1 bei der Autoimmunerkrankung systemischer Lupus erythematoses erklären. Die gleichen Rezeptoren blieben während der Apoptose normaler, unbehandelter Lymphozyten des peripheren Blutes unverändert. Die Expression von Interleukin-2 und dessen Rezeptor zeigte in der Studie von Godar *et al.* unter Bestrahlung keine Veränderung. [44]

Skov *et al.* zeigten in einer In-vivo-Studie an gesunden Probanden, daß UVA1-Bestrahlung mit einer signifikanten Verringerung der Konzentration von Tumornekrosefaktor α (TNF- α) einher geht. Möglicherweise ist dies auf die verminderte Anzahl an Mastzellen nach Bestrahlung zurückzuführen. Des weiteren wurde eine leichte, jedoch nicht signifikante Erhöhung des antiinflammatorischen Interleukin-10 (IL-10) beobachtet. [122] In vitro

konnte in humanen Keratinozyten, dem Hauptursprungsort von IL-10, unter Bestrahlung eine Erhöhung der IL-10 mRNA-Produktion und Proteinfreisetzung festgestellt werden. [52]

Downregulierung des apoptosehemmenden bcl-2 Gens durch vermehrte Expression von p53

Neben der Apoptose durch direkte Membranschädigung verursachen die bei Bestrahlung entstehenden Sauerstoffradikale auch eine DNA-Schädigung, was eine veränderte Genexpression zur Folge haben kann und somit zur Apoptose über den p53-Pathway führt. Nach UVA1-Bestrahlung menschlicher Haut in vivo mit erythematösen Dosen zeigte sich eine niedriggradige DNA-Schädigung mit Dimerbildung und dosisabhängig vermehrter Expression des Tumorsuppressorgens p53. [22] Im Entzündungsinfiltrat der Haut von Patienten mit T-Zell-vermittelten Hauterkrankungen wird eine erhöhte Anzahl bcl-2 positiver Zellen angetroffen. [16] In einer In-vivo-Studie von Breuckmann *et al.* wurden bei Patienten mit atopischem Ekzem vor und nach einer dreiwöchigen Behandlung mit UVA1-Strahlung Hautbiopsien entnommen und immunhistochemisch untersucht. Die Anzahl der p53-positiven Lymphozyten nahm nach Bestrahlung vor allem in der Basalschicht signifikant zu. Die krankheitsbedingt verstärkte Expression von bcl-2, vorwiegend in dermalen Lymphozyten, konnte durch die UVA1-Therapie signifikant verringert werden. Diese Beobachtungen standen in engem Zusammenhang mit einer signifikanten Reduktion der CD3+ T-Zellen und einer deutlichen klinischen Verbesserung des Hautbefundes. Es kann davon ausgegangen werden, daß die vermehrte Expression des Tumorsuppressorgens p53 und die Downregulierung des Apoptoseinhibitors bcl-2 eine Schlüsselrolle in der UVA1-induzierten Apoptose dermalen T-Zellen spielt. [17] Das bcl-2-Gen kodiert für ein Mitochondrien-assoziiertes Transmembranprotein, welches die Freisetzung von AIF (apoptosis-inducing factor) und Cytochrom C verhindert. Diese spielen wiederum eine Schlüsselrolle im Apoptoseprozeß. Als Apoptose-Inhibitor ist das bcl-2-Gen möglicherweise für die chronische Entzündungsreaktion sowie malignes Wachstum der betroffenen Zellen mit verantwortlich. [128] Auch in einer Studie von Breuckmann *et al.* an Patienten mit atopischem Ekzem und T-Zell-Lymphom zeigte sich bei den Teilnehmern nach Bestrahlung mit Mitteldosis-UVA 1 eine deutliche Verringerung der bcl-2-positiven Zellen, die mit einer signifikanten Verbesserung des Hautzustandes einher ging. [12]

Reduktion dermalen Langerhans- und Mastzellen, verringerte Histaminausschüttung

Langerhanszellen sind dendritische Zellen monozytären Ursprungs der suprabasalen Epidermis. Mit ihren MHC-Klasse-II-Molekülen spielen sie eine bedeutende Rolle in der Antigenpräsentation der Immunreaktion vom verzögerten Typ (Typ-IV-Reaktion).

Grabbe *et al.* konnten in einer In-vivo-Studie an Patienten mit atopischem Ekzem zeigen, daß die Behandlung mit hochdosierter UVA1-Strahlung eine Verminderung der IgE-bindenden dermalen Langerhanszellen, sowie dermalen Mastzellen zur Folge hat. Zusätzlich wirkte die Bestrahlung einer Migration epidermaler Langerhanszellen entgegen. [47] Auch eine Studie an gesunden Probanden von Seité *et al.* machte deutlich, daß bereits eine einmalige UVA1-Bestrahlung mit 60 J/cm² die Anzahl epidermaler Langerhanszellen reduziert und deren Expression des MHC-Klasse-II-Oberflächenantigens HLA-DR signifikant verringert. Außerdem wurde eine signifikante Korrelation zwischen der Höhe der Bestrahlungsdosis und der Abnahme von Langerhanszellen festgestellt. [121] Nach Dittmar *et al.* wird die antigenpräsentierende Funktion der Langerhanszellen selbst durch UVA1-Bestrahlung nicht eingeschränkt, wohl aber durch UVB-Bestrahlung. [32] In einer In-vitro-Studie von Krönauer *et al.* bewirkte sowohl UVA1- als auch UVA-Bestrahlung eine signifikante Verringerung der Histaminausschüttung aus humanen basophilen Granulozyten und Mastzellen, was die beobachtete Juckreizminderung bei Patienten mit atopischem Ekzem und Urtikaria pigmentosa erklären könnte. [87]

Downregulierung der Cathepsin G Expression

Im entzündlichen Infiltrat der Haut bei schwerem atopischen Ekzem läßt sich eine erhöhte Anzahl Cathepsin G positiver Zellen, vor allem Lymphozyten, nachweisen. Cathepsin G ist eine Protease, die Teil verschiedener proteolytischer, proinflammatorischer Wirkungswege ist. Außerdem erhöht Cathepsin G die Gefäßpermeabilität, wodurch die Lymphozytenmigration ins perivaskuläre Gewebe erleichtert wird. [129]

In einer Studie von Breuckmann *et al.* wurden 15 Patienten mit akut exazerbiertem atopischen Ekzem mit Mitteldosis UVA1-Kaltlicht behandelt. Es fanden innerhalb von drei Wochen 15 Bestrahlungssitzungen statt. Nach Abschluß der Therapie wurde festgestellt, daß der Anteil an Cathepsin-G-positiven Zellen im entzündlichen Infiltrat signifikant abgenommen hatte und der klinische Zustand der Haut deutlich besser war. [13]

Verminderung der Expression des inhibitorischen SMAD7-Gens

Eine Studie von Kreuter *et al.* befaßt sich mit der Expression des SMAD7-Gens in der Haut von Patienten mit zirkumskripter Sklerodermie. In der Pathogenese dieser Bindegewebserkrankung spielt TGF-beta (transforming growth factor beta) eine zentrale Rolle. Die sogenannten SMADs sind eine Gruppe von Transkriptionsfaktorproteinen, die an der Signalvermittlung von TGF-beta von der Zelloberfläche zum Kern beteiligt sind. Bei den behandelten Patienten war die inhibitorische SMAD7-mRNA vor Therapiebeginn in der betroffenen Haut signifikant höher als in gesunder Haut. Nach der UVA1-Therapie konnte eine signifikante Verringerung festgestellt werden. Der Hautzustand verbesserte sich bei allen behandelten Patienten. Die pathogenetische Relevanz des SMAD7-Niveaus bezüglich

der klinischen Besserung des Hautbefundes muß jedoch noch weiter untersucht werden. [83, 39]

Downregulierung humaner Betadefensine sowie von Interleukin-6 und -8

Kreuter *et al.* untersuchten an 14 Patienten mit zirkumskripter Sklerodermie die Veränderung von Interleukin-6 und -8 sowie verschiedener humaner Betadefensine (hBD) unter UVA1-Bestrahlung. Eine Reihe proinflammatorischer Zytokine sind im Serum von Morpheapatienten erhöht, was in Korrelation zur Krankheitsaktivität steht. Auch unterschiedliche humane Betadefensine, antimikrobiell aktive Peptide, die in der Wundheilung und Narbenbildung eine Rolle spielen, konnten in betroffenen Hautarealen vermehrt nachgewiesen werden. Nach der UVA1-Behandlung mit einer Kumulativdosis von 800 J/cm² hatte sich der Hautbefund bei allen 14 Patienten deutlich gebessert, was sich in einer signifikanten Reduktion des klinischen Score zeigte. Das Niveau von hBD-1 und -3 mRNA war in den betroffenen Hautstellen nach Therapieende signifikant verringert. Auch IL-6 und IL-8 mRNA, die vor Therapiebeginn in den erkrankten Hautarealen signifikant erhöht waren, wurden durch die UVA1-Bestrahlung deutlich verringert. Hier muß die pathogenetische Relevanz in Zusammenhang mit der klinischen Besserung ebenfalls noch weiter untersucht werden. [82]

Verminderung von Kollagen

In der menschlichen Haut stellen Kollagen I und III den größten Anteil des Hautkollagens dar. Die UVA-Bestrahlung humaner Fibroblasten *in vitro* führt zu einer erhöhten Menge an mRNA, die für Kollagenase kodiert, sowie zu einer vermehrten Produktion der Kollagenase selbst. Das Enzym Kollagenase gehört zur Familie der Matrixmetalloproteinasen, die die extrazelluläre Matrix abbauen. Seine Aktivität wird durch das Glykoprotein TIMP (tissue inhibitor of metalloproteinase) gehemmt, dessen diskreter Anstieg unter UVA-Bestrahlung jedoch weit unter dem Anstieg der Kollagenaseexpression liegt. [107] Mempel *et al.* untersuchten bei Patienten mit atopischem Ekzem die Auswirkungen von UVA1-Strahlung auf den Kollagengehalt der menschlichen Haut *in vivo*. Nach 15 Sitzungen einer Mitteldosistherapie konnte im Gewebe ein Abbau vor allem von Kollagen I, aber auch von Kollagen III beobachtet werden. Außerdem wurden deren Metabolite vermehrt im Urin nachgewiesen. [98] Gruss *et al.* fanden bei Morpheapatienten nach Niedrigdosis-UVA1-Bestrahlung in Hautbiopsien eine deutliche Erhöhung der interstitiellen Kollagenase-mRNA und Proteinexpression. Dies wurde vor allem in dermalen Fibroblasten, aber auch in Keratinozyten, Melanozyten und Endothelzellen beobachtet. Sowohl klinisch als auch histologisch ging dies mit einer deutlichen Besserung des Hautbefundes einher. [57]

Bei der histologischen Untersuchung von Hautbiopsien bei Patienten mit systemischer Sklerodermie nach UVA1-Bestrahlung wurde eine deutliche Auflockerung der Kollagenbündel festgestellt. [100]

In einer Studie von Sawada *et al.* an drei Patientinnen mit systemischer Sklerodermie wurden vor und nach UVA1-Therapie Hautbiopsien entnommen und immunhistochemisch auf den Gehalt von Decortin-mRNA untersucht. Decortin ist ein Proteoglykan, welches eine wichtige Rolle in der Fibrillogenese bei Kollagen I spielt. Durch Interaktion mit extrazellulären Adhäsionsmolekülen hat es außerdem Einfluß auf die Zelladhäsion. In der Haut der Sklerodermiepatientinnen wurde vor Therapiebeginn eine deutlich höhere Decortinexpression festgestellt als in Kontrollbiopsien gesunder Probanden. Neben der deutlichen Abnahme des Decortingehaltes wurde auch hier eine Auflockerung der Kollagenbündel beobachtet. [116] Eine beobachtete Auflockerung der Kollagenbündel kann ein indirekter Nachweis der Kollagenaseaktivität in bestrahlten Hautarealen sein.

In vitro hat sich gezeigt, daß Interferon gamma die Kollagenproduktion inhibiert und die Bildung von Kollagenase I fördert, was zum therapeutischen Effekt der UVA1-Therapie bei Sklerodermie beiträgt. [44]

Diese Beobachtungen könnten eine Erklärung für die gute Wirksamkeit der UVA1-Therapie bei sklerosierenden Hauterkrankungen wie der zirkumskripten und systemischen Sklerodermie, bei Lichen sclerosus et atrophicus und der sklerodermiformen Graft-versus-Host-Erkrankung sein.

Systemische Wirkung

Ein systemischer Effekt, der zur Wirksamkeit von UVA1 beiträgt, ist zumindest beim atopischen Ekzem höchst unwahrscheinlich. In mehreren Studien wurde ein Kontrollfeld mit lichtundurchlässigem Material abgedeckt, in dessen Bereich sich keinerlei Besserung des Hautbefundes zeigte. [98] Auch bei der Bestrahlung von Morpheaplaques zeigte sich bei abgedeckten Kontrollplaques keinerlei Veränderung, während bei den bestrahlten Plaques eine deutlich verbesserte Elastizität und Weichheit beobachtet werden konnte. [29] Es kann daher davon ausgegangen werden, daß der therapeutische Effekt primär durch Mechanismen zustande kommt, die durch die Bestrahlung lokal in der Haut ausgelöst werden.

1.2.2. Unerwünschte Wirkungen

1.2.2.1. Akute unerwünschte Effekte

Zu den möglichen unerwünschten Wirkungen der UVA1-Therapie gehören das Erythem, eine Bräunung der Haut, das Auftreten einer polymorphen Lichtdermatose, von Juckreiz und die Exazerbation einer Herpes-simplex-Infektion, bzw. die Entstehung eines Eczema herpeticum bei atopischem Ekzem. [28] Bei anamnestischem Verdacht auf eine PLD kann diese Erkrankung durch einen Photoprovokationstest vor Behandlungsbeginn ausgeschlossen werden. Auch eine Konjunktivitis und Keratitis sind möglich, weshalb bei der Behandlung immer eine UV-Schutzbrille getragen werden soll. Vorsicht ist geboten bei der gleichzeitigen Gabe von photosensibilisierenden Substanzen. Nach Möglichkeit sollten diese für die Dauer der UVA1-Behandlung abgesetzt werden.

Vor allem der Infrarotanteil ($\lambda = 780\text{-}3000\text{ nm}$) herkömmlicher Bestrahlungsgeräte kann zu einer erheblichen Wärmeentwicklung mit Schwitzen und Juckreizsteigerung führen, die vom Patienten als belastend empfunden werden kann. Die vermehrte Schweißsekretion hat außerdem einen potentiell proinflammatorischen Effekt. Abhilfe schaffen hier die sogenannten UVA1-Kaltlichtgeräte, die den Wellenlängenbereich über 500 nm und somit den Infrarotanteil nahezu vollständig herausfiltern. [74] Auch mit Hilfe eines Gebläses kann der Wärmeentwicklung entgegengewirkt werden.

1.2.2.2. Mögliche unerwünschte Langzeiteffekte

Nachdem die UVA1-Therapie erst während des letzten Jahrzehnts vermehrt an Bedeutung gewonnen hat, liegen bisher noch kaum Erfahrungswerte bezüglich möglicher Langzeiteffekte der Behandlung vor. Einzelne Studien befassen sich jedoch mit der Erforschung potentieller Risiken.

Mögliche Schädigung dermalen Gefäße

So zeigte sich in einer In-vivo-Studie von Breuckmann *et al.*, daß unter einer UVA1-Bestrahlung mit einer therapeutischen Dosis von 80 J/cm^2 20% der Strahlung bis in die Tiefe der dermalen Blutgefäße vordringt. Die Induktion von Apoptose vaskulärer Endothelzellen könnte die Schädigung dermalen Arteriolen und Venen verursachen. [14]

Frühzeitige Hautalterung

Bisher wurde vor allem die kurzwelligere UVB-Strahlung für die frühzeitige Hautalterung verantwortlich gemacht, doch auch die UVA1-Strahlung trägt möglicherweise dazu bei. Hier wird wieder deutlich, daß die Mechanismen, die der therapeutischen Wirkung zugrunde liegen, auch für die unerwünschten Wirkungen verantwortlich sind. Die UVA1-Strahlung dringt bis zur dermalen Fibroblastenschicht vor und verursacht dort photooxidativen Streß durch entstehende Sauerstoffradikale. Die Lipidperoxidation stellt dabei die Hauptursache der Zellschädigung dar, wobei Phospholipide und Cholesterin der Zellmembran Angriffspunkt der Sauerstoffradikale sind. [30] Das körpereigene antioxidative System umfaßt unter anderem Glutathion, Vitamin C und E, sowie die intrazellulären Enzymketten der Superoxiddismutase, welche toxische Superoxidanionen in Wasserstoffperoxid umwandeln. Dieses wird wiederum durch Glutathionperoxidase bzw. -katalase in molekularen Sauerstoff und Wasser umgewandelt. In vitro hat sich gezeigt, daß dieser antioxidative Hautschutzmechanismus teilweise an wiederholte UVA1-Bestrahlungen adaptiert, jedoch große interindividuelle Unterschiede zeigt und Glutathion-abhängig ist. [119]

Auch die erhöhte Kollagenase-Expression in Fibroblasten unter UVA-Bestrahlung, die einen Abbau von Kollagenen zur Folge hat, trägt wahrscheinlich zum Hautalterungsprozeß bei. [107]

Gefahr der Kanzerogenität

Als weiterer möglicher Langzeiteffekt muß die Kanzerogenität betrachtet werden. Für den hautkrebseregenden Effekt der UV-Strahlung wird vor allem der UVB-Bereich und der kurzwellige UVA-Bereich verantwortlich gemacht. Doch haben Studien gezeigt, daß hierbei möglicherweise auch die UVA1-Strahlung eine Rolle spielt. So zeigte sich nach wiederholter Exposition gesunder humaner Haut mit suberythematischer, niedrigdosierter UVA1-Strahlung (40 J/cm²) auf wenige Zellen ein mutagener Effekt. [105] Eine Zelle mit geschädigter DNA persistiert in der G1-Phase der Zellteilung, um DNA-Reparatur zu ermöglichen. Gelingt dies nicht, triggert das p53 Gen den programmierten Zelltod und inhibiert das antiapoptotisch wirkende bcl-2 Gen. Eine erhöhte Dichte an p53-positiven Zellen in basalen und suprabasalen epidermalen Schichten bei gleichzeitigem leichten Anstieg der bcl-2 Expression nach niedrigdosierter UVA1-Bestrahlung könnte auf eine Mutation des p53 Gens hinweisen. [33] Beim UVB-induzierten Basalzellkarzinom und Spinaliom wurden Punktmutationen im p53 Gen bereits nachgewiesen. [53]

In einem Fallbericht von Wallenfang *et al.* kam es nach intensiver UVA1- (Gesamtdosis 910 J/cm²) und PUVA-Therapie (Gesamtdosis 214,4 J/cm²) einer Patientin mit sehr hellem Hauttyp, die unter Urticaria pigmentosa litt, zur zeitnahen Entwicklung eines Melanomes. [133] Ob diese Entwicklung auf die vorausgegangene Therapie zurückgeführt werden kann, bzw. nach alleiniger UVA1-Behandlung einen ähnlichen Verlauf genommen hätte, ist jedoch

fraglich. Insgesamt muß jedoch gesagt werden, daß die Möglichkeit der Kanzerogenität des UVA1-Bereiches und die dem zu Grunde liegenden Vorgänge noch weitgehend im Dunkeln liegen. Von der PUVA-Therapie ist inzwischen bekannt, daß das kanzerogene Risiko mit der Höhe der kumulativen Bestrahlungsdosis ansteigt. Es erscheint daher sinnvoll, auch die Indikation für eine Hochdosis-UVA1-Behandlung streng zu stellen.

1.3. Zielsetzung der Studie

Die UVA1-Therapie bereichert seit einem guten Jahrzehnt das Spektrum der Therapiemöglichkeiten verschiedenster Hauterkrankungen. An der Klinik für Dermatologie und Allergologie am Biederstein der Technischen Universität München findet neben anderen Phototherapieformen seit 1997 auch die UVA1-Therapie Anwendung in der Behandlung verschiedener dermatologischer Erkrankungen.

Ziel der vorliegenden Studie war es, die im Zeitraum von August 1999 bis Ende 2003 behandelten Patientenfälle auszuwerten und somit neue Erfahrungswerte im Umgang mit der UVA1-Therapie zu liefern.

Bisher sind in der Therapie einer Vielzahl dermatologischer Krankheitsbilder nebenwirkungsreiche Pharmaka wie Glukokortikoide und Immunsuppressiva Mittel der ersten Wahl. Die UVA1-Therapie kann hierbei möglicherweise eine wirksame Alternative darstellen. Des weiteren kann die UVA1-Therapie eine Bereicherung der Therapiespektrums bisher schwierig zu behandelnder Erkrankungen sowie therapieresistenter Fälle sein. Auch die Erschließung weiterer Indikationsgebiete sollte mit Hilfe dieser Studie untersucht werden.

2. MATERIAL UND METHODIK

2.1. Patientengut

In der vorliegenden Arbeit wurden insgesamt 173 Patientenfälle ausgewertet. Es handelt sich hierbei um Patienten, die sich im Zeitraum von August 1999 bis Ende 2003 in der Photodermatologischen Abteilung der Klinik für Dermatologie und Allergologie am Biederstein der Technischen Universität München einer Phototherapie mit UVA1-Strahlen unterzogen. Dies geschah teilweise während eines stationären Aufenthaltes, teils wurde aufgrund der Dauer des Bestrahlungszyklus die Behandlung ambulant fortgesetzt.

2.1.1. Diagnosen

Die in der Zeitspanne von August 1999 bis Ende 2003 mit UVA1-Bestrahlung behandelten Erkrankungen umfaßten folgende 21 Diagnosen: Atopisches Ekzem, Morphea, Granuloma anulare, Prurigo, Urticaria pigmentosa, Lichen sclerosus et atrophicans, kutanes T-Zell-Lymphom, Lichen ruber, chronisch-rezidivierende Urtikaria, Graft-versus-Host-Erkrankung, Necrobiosis lipoidica, Skleroderma adulatorum Buschke, Vitiligo, Granuloma eosinophilicum faciei, HAES-Pruritus, Hypereosinophiles Syndrom, Lichen Vidal, Mixed connective tissue disease, Polymorphe Lichtdermatose (Hardening), Psoriasis vulgaris und Werner Syndrom. Hierbei umfassen die Diagnosegruppen atopisches Ekzem und Morphea mit Abstand die größten Fallzahlen (siehe 2.1.4 Kollektivbeschreibung).

2.1.2. Auswahlkriterien

Für eine Therapie mit UVA1-Bestrahlung kamen Patienten mit folgenden Hautbefunden in Betracht: Akute Exazerbation eines atopischen Ekzems, Dissimination einer Sklerodermie oder eines Granuloma anulare, ausgedehnte Urticaria pigmentosa und Therapieresistenz bei Prurigo, Lichen sclerosus et atrophicans oder Lichen ruber.

Bei den übrigen unter 2.1.1. genannten Hauterkrankungen war die UVA1-Behandlung ein Therapievorschlag bei sonst erfolgloser Behandlung. Es wurden ausschließlich erwachsene Patienten behandelt. Einzige Ausnahme war ein fünfjähriges Mädchen mit Graft-versus-Host-Erkrankung.

2.1.3. Ein- und Ausschlußkriterien der Auswertung

Einschlußkriterien:

In die Auswertung aufgenommen wurden alle Fälle, bei denen sechs oder mehr Bestrahlungssitzungen durchgeführt wurden oder bei denen die Therapie aufgrund einer Verschlechterung des Krankheitsbildes frühzeitig abgebrochen werden mußte.

Ausschlußkriterien:

Von der Auswertung ausgeschlossen wurden diejenigen Fälle, in denen die Behandlung bereits nach weniger als sechs Bestrahlungen abgebrochen wurde, ohne daß eine Verschlechterung aufgetreten war. Eine solch niedrige Anzahl an Bestrahlungssitzungen erschien zu gering, um bereits Rückschlüsse auf die Wirksamkeit der Behandlung ziehen zu können.

2.1.4. Kollektivbeschreibung

Charakteristika der Patienten, aufgeschlüsselt in die unterschiedlichen Diagnosegruppen, enthalten die Tabellen 1 bis 3. Diese geben Information bezüglich der Fallzahl, des Geschlechtes, des Alters bei Bestrahlungsbeginn und der Erkrankungsdauer .

Tabelle 1: Kollektivbeschreibung für Diagnosen mit größeren Fallzahlen (n ≥ 4)

In den Spalten „Alter bei Bestrahlungsbeginn“ sowie „Erkrankungsdauer“ sind Median und Standardabweichung angegeben.

Diagnose	Fallzahl (n)	davon männlich	Alter bei Bestrahlungsbeginn [a]	Erkrankungsdauer [a]
Atopisches Ekzem	58	22 (37,9%)	38,29 ±15,93	18,47 ±14,15
Morphea	44	10 (22,7%)	46,07 ±18,77	5,03 ±6,42
Granuloma anulare	11	2 (18,2%)	58,00 ±9,69	5,05 ±10,38
Prurigo	11	2 (18,2%)	63,55 ±16,61	2,29 ±2,92
Urticaria pigmentosa	10	3 (30,0%)	41,20 ±14,62	12,00 ±8,97
Lichen sclerosus et atrophicans	8	1 (12,5%)	65,25 ±8,08	6,03 ±6,88
T-Zell-Lymphom	6	3 (50,0%)	65,50 ±20,33	8,57 ±8,80
Lichen ruber	5	1 (20,0%)	50,80 ±15,25	1,45 ±2,55
Urtikaria, chronisch-rezidivierende	4	1 (25,0%)	46,75 ±11,98	10,25 ±11,09

Tabelle 2: Kollektivbeschreibung für Diagnosen mit einer Fallzahl von 2

Diagnose		Geschlecht	Alter bei Bestrahlungsbeginn [a]	Erkrankungsdauer [a]
Graft-versus-Host Disease	Pat. 1	weiblich	5	0,5
	Pat. 2	männlich	58	3,0
Necrobiosis lipoidica	Pat. 1	weiblich	33	2,5
	Pat. 2	weiblich	30	1,0
Skleroderma adultorum Buschke	Pat. 1	männlich	51	0,5
	Pat. 2	männlich	60	10,0
Vitiligo	Pat. 1	weiblich	72	10,0
	Pat. 2	weiblich	62	8,0

Tabelle 3: Kollektivbeschreibung für Diagnosen mit einer Fallzahl von 1

Diagnose	Geschlecht	Alter bei Bestrahlungsbeginn [a]	Erkrankungsdauer [a]
Granuloma eosinophilicum faciei	weiblich	67	3,5
HAES-Pruritus	weiblich	48	0,8
Hypereosinophiles Syndrom	weiblich	72	0,4
Lichen Vidal	männlich	77	8,0
MCTD	weiblich	37	8,0
PLD	weiblich	47	4,0
Psoriasis vulgaris	weiblich	71	5,0
Werner Syndrom	weiblich	47	20,0

2.1.5. Begleitmedikation

Während des Bestrahlungszyklus wurde die medikamentöse Therapie sowie die Basispflege der Haut der Patienten weitgehend beibehalten. Lediglich photosensibilisierende Präparate wurden vor Beginn der Behandlung abgesetzt. Tabelle 4 gibt einen Überblick über die adjuvante Therapie der Patienten der einzelnen Diagnosegruppen und zeigt an, wieviele Patienten mit welcher Stoffgruppe behandelt wurden.

Tabelle 4: Begleitmedikation

Diagnose	Patientenzahl n	topisch											systemisch											
		Glukokortikoide	Antibiotika	Vitamin D Derivate	Vitamin B Derivate	Calcineurininhibitoren	Lymphabfluß fö. Mittel	Lokalanästhetika	Desinfizienzien	Antiparasitäre Mittel	Antimykotika	Hämorrhheologica	Dermatika	Glukokortikoide	H1-Antihistaminika	H2-Antihistaminika	Mastzellstabilisatoren	Antibiotika	Virostatika	Immunsuppressiva	Retinoide	Vitamin D Derivate	Opiatantagonisten	Hämorrhheologica
Atopisches Ekzem	58	47	5	0	1	9	0	2	28	0	0	0	2	7	33	0	0	10	1	1	0	0	0	0
Morphea	44	6	0	14	0	0	5	2	2	0	1	10	0	6	1	0	0	30	0	0	0	1	0	0
Granuloma anulare	11	5	0	0	0	1	0	1	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Prurigo	11	7	1	1	0	0	0	1	3	1	1	0	0	1	7	0	0	0	0	0	0	1	3	0
Urticaria pigmentosa	10	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	6	1	3	0	0	0	0	0	0	0
Lichen sclerosus et atrophicans	8	4	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
T-Zell-Lymphom	6	5	0	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0	1	2	0	0	0	0	0	2	0	1	0
Lichen ruber	5	3	0	1	0	0	0	0	2	0	0	0	0	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Urtikaria, chron.-rez.	4	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	4	2	0	0	0	0	0	0	0	0
GvHD	2	1	1	0	0	0	1	0	1	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
Necrobiosis lipoidica	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
Skleroderma adultorum Buschke	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
Vitiligo	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Granuloma eosinophilicum faciei	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
HAES-Pruritus	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0
Hypereosinophiles Syndrom	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0
Lichen Vidal	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
MCTD	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
PLD	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Psoriasis vulgaris	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Werner Syndrom	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

2.1.6. Patientenaufklärung

Vor Beginn der Lichttherapie mit UVA1-Strahlen wurden die Patienten durch ihren behandelnden Arzt mündlich und schriftlich über die Therapie aufgeklärt. Hierbei wurde unter anderem auf die fehlenden Daten bezüglich möglicher Langzeiteffekte, insbesondere des Risikos einer Melanomentstehung, hingewiesen. Mit dem Unterschreiben der Patientenaufklärung durch die Patienten wurde die Zustimmung zur Therapie gegeben. Der volle Text der schriftlichen Patientenaufklärung befindet sich im Anhang (Seite 84).

2.2. Methodik

Die Patienten erhielten die UVA1-Behandlung in der Photodermatologischen Abteilung der Klinik für Dermatologie und Allergologie am Biederstein der Technischen Universität München. Dabei wurden bei allen Patienten das Bestrahlungsgerät dermalight ultra1 (siehe 2.2.1.) verwendet.

2.2.1. Bestrahlungsgerät

Bei sämtlichen Patienten dieser Studie kam ausschließlich das Bestrahlungsgerät „dermalight® ultra1“ Typ 24 kW, Dr. Hoenle GmbH, Kaufering, zur Anwendung. Das Gerät emittiert Strahlung im Wellenlängenbereich 340-440 nm, die restlichen Spektralanteile, insbesondere auch die Infrarotstrahlen, sind auf ein Minimum reduziert (siehe Abbildung 1, Wellenlängenspektrum). Dies wird durch drei Filtersysteme erreicht: Einen Blaufilter, einen UV-Kantenfilter und infrarotabsorbierende Filterscheiben. Des weiteren sind Kaltlichtreflektoren eingebaut, die nur die gewünschten UV-Strahlen reflektieren.

Dieses Ganzkörperbestrahlungsgerät ist mit zwölf Metallhalogenid-Hochdruckstrahlern (Typ Dr. Hoenle) mit je 2 kW ausgestattet, was eine Gesamtleistung von 24 kW ergibt. Aufgrund der Wärmeentwicklung sind entlang der Patientenliege Lüftungsöffnungen angebracht; die Gerätekühlung wird durch Ventilatoren mit einer Lüfterleistung von 1600 m³/h gewährleistet.

[61]

Der Abstand zur Körperoberfläche des Patienten betrug 50 cm. Die UVA-Emission erreichte dabei 80 mW/cm².

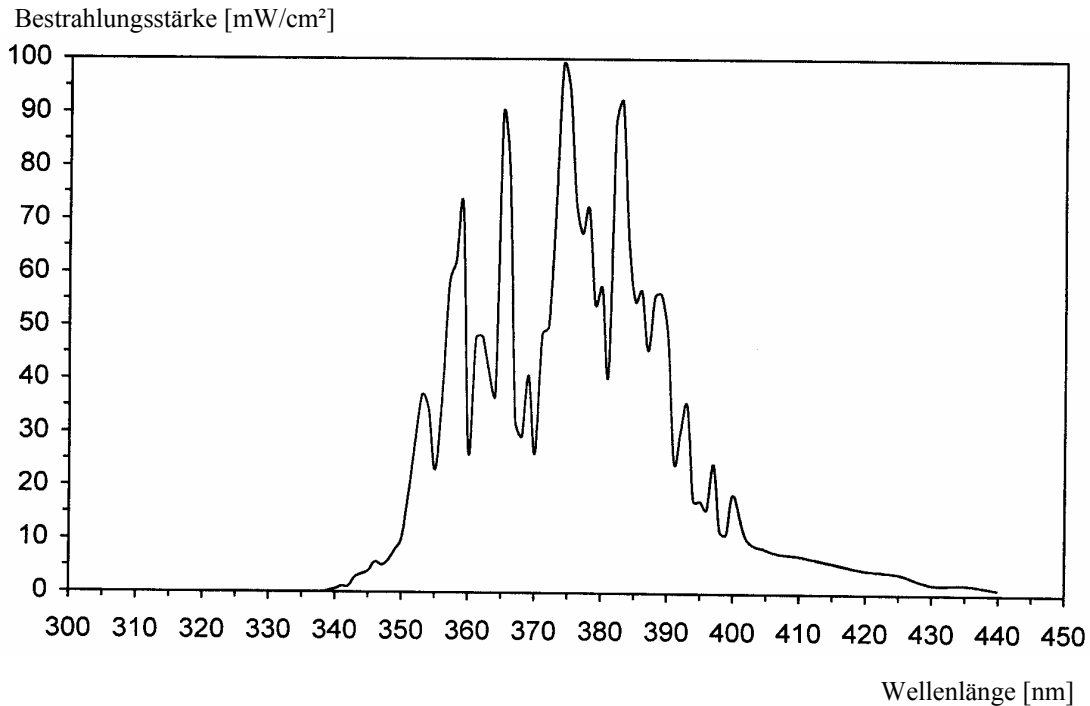


Abb. 1: Wellenlängenspektrum – spektrale Strahlungsstärkeverteilung des Bestrahlungsgerätes „dermalight® ultraA1“

2.2.2. Ablauf der Bestrahlung

- **Voruntersuchung:** Vor Beginn der Therapie wurde das gesamte Integument durch den Arzt inspiziert und die Befunde dokumentiert.
- **Bestrahlungssitzungen:** Die Patienten erhielten fünf Bestrahlungssitzungen pro Woche (Montag bis Freitag), stationär aufgenommene Patienten teilweise auch sieben Sitzungen (Montag bis Sonntag). Die Bestrahlung selbst wurde durch das Pflegepersonal durchgeführt. Trat auf nicht von der Erkrankung betroffenen Hautarealen eine störende Irritation und Rötung auf, wurden diese Bereiche gegebenenfalls bei der folgenden Bestrahlungssitzung mit Aluminiumfolie oder Baumwollstoff abgedeckt.
- **Beurteilung der Behandlungserfolge:** Einmal pro Woche wurde der Hautbefund durch den behandelnden Arzt kontrolliert und in einem Bestrahlungsprotokoll dokumentiert. Die Beurteilung des Behandlungserfolges erfolgte nach dem klinischen Befund und nach Einschätzung des Patienten (z.B. Juckreizbesserung).

2.2.3. Dosierung

Die Dosis der einzelnen Bestrahlungen bewegte sich im Bereich von 10 bis 130 J/cm². Die Höhe der Bestrahlungsdosis wurde je nach Patient anhand von Vorgaben aus der Literatur oder Erfahrungswerten für die einzelnen Hauterkrankungen gewählt. Auch die Verträglichkeit des einzelnen Patienten spielte hierbei eine Rolle.

Die Tabellen 5 bis 7 geben Aufschluß über den Bestrahlungszeitraum, die Anzahl der Bestrahlungen sowie die Kumulativdosis der einzelnen Diagnosegruppen.

Tabelle 5:
Details zur UVA1-Bestrahlung für Diagnosen mit größeren Fallzahlen (n ≥ 4)
 In den Spalten „Bestrahlungszeitraum“, „Anzahl der Bestrahlungen“ sowie „Kumulativdosis“ sind Median und Standardabweichung angegeben.

Diagnose	Fallzahl n	Bestrahlungszeitraum [d]	Anzahl der Bestrahlungen	Kumulativdosis [J/cm ²]
Atopisches Ekzem	58	18,80 ±10,96	12,95 ±4,31	804,57 ±361,07
Morphea	44	36,89 ±43,72	21,57 ±14,05	1242,50 ±1213,38
Granuloma anulare	11	39,36 ±33,82	17,64 ±7,42	1450,91 ±781,94
Prurigo	11	22,27 ±9,50	15,64 ±6,88	717,27 ±428,83
Urticaria pigmentosa	10	19,00 ±10,31	13,80 ±3,68	998,00 ±384,12
Lichen sclerosus et atrophicans	8	39,88 ±32,18	21,50 ±9,65	986,25 ±641,87
Kutanes T-Zell-Lymphom	6	69,83 ±86,65	24,83 ±13,32	1104,17 ±569,71
Lichen ruber	5	30,00 ±13,10	19,00 ±6,52	1352,00 ±584,05
Urtikaria, chronisch-rezidivierende	4	8,75 ±4,11	8,25 ±3,95	477,50 ±345,87

Tabelle 6:
Details zur UVA1-Bestrahlung für Diagnosen mit einer Fallzahl von 2

Diagnose		Bestrahlungs- zeitraum [d]	Anzahl der Bestrahlungen	Kumulativ- dosis [J/cm ²]
Graft-versus- Host Disease	Pat. 1	175	72	1520
	Pat. 2	33	19	790
Necrobiosis lipoidica	Pat. 1	47	32	4030
	Pat. 2	4	4	200
Skleroderma adulterum Buschke	Pat. 1	44	35	1750
	Pat. 2	55	30	1500
Vitiligo	Pat. 1	92	31	930
	Pat. 2	19	15	450

Tabelle 7:
Details zur UVA1-Bestrahlung für Diagnosen mit einer Fallzahl von 1

Diagnose	Bestrahlungs- zeitraum [d]	Anzahl der Bestrahlungen	Kumulativ- dosis [J/cm ²]
Granuloma eosinophilicum faciei	49	30	2280
HAES-Pruritus	39	34	2700
Hypereosinophiles Syndrom	84	38	1650
Lichen Vidal	15	11	610
MCTD	50	30	2060
PLD	25	19	330
Psoriasis vulgaris	31	19	950
Werner Syndrom	11	10	350

3. ERGEBNISSE

Im Folgenden sind die Ergebnisse der einzelnen Diagnosegruppen dargestellt, unterteilt in die Gruppen mit einer größeren Fallzahl, Gruppen mit einer Fallzahl von zwei und in Einzelfälle.

3.1. Diagnosegruppen mit einer größeren Fallzahl ($n \geq 4$):

3.1.1. Atopisches Ekzem

Bei der größten Diagnosegruppe, der des Atopischen Ekzems mit einer Fallzahl von $n = 58$, trat in 86,2% der Fälle eine Besserung des Hautbefundes ein. Diese reichte von einer leichten Besserung bis hin zur vollständigen Abheilung. In 6,9% der Fälle konnte keine Veränderung des Befundes festgestellt werden, in weiteren 6,9% trat eine Verschlechterung auf. Keiner der Patienten brach die Therapie frühzeitig ab. (Abb. 2)

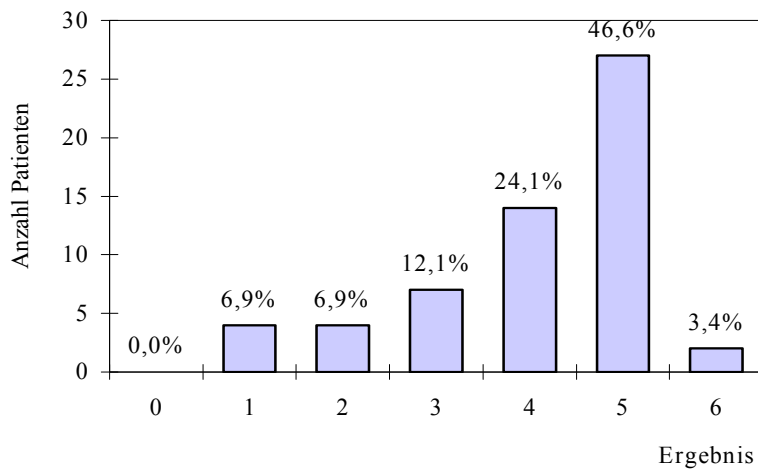


Abb. 2: Atopisches Ekzem

0 = Abbruch (nach ≤ 6 Bestrahlungssitzungen, nicht aufgrund von Verschlechterung)

1 = Verschlechterung des Hautbefundes

2 = keine Veränderung des Hautbefundes

3 = leichte Besserung des Hautbefundes

4 = mittelgradige Besserung des Hautbefundes

5 = deutliche Besserung des Hautbefundes

6 = Abheilung des Hautbefundes

3.1.2. Morphea

3.1.2.1. Morphea insgesamt

Die Gruppe der Morpheepatienten umfaßte sowohl die zirkumskripte Sklerodermie als auch Hautbeteiligung im Rahmen einer systemischen Sklerodermie. In dieser Gruppe erfuhren 77,3% eine Besserung des Hautbefundes (von leichter bis deutlicher Besserung). In 13,6% der Fälle konnte keine Veränderung festgestellt werden. Eine Verschlechterung zeigten 2,3% der Patienten und in 6,8% der Fälle wurde die Therapie frühzeitig abgebrochen. Eine vollständige Abheilung zeigte sich bei keinem der Patienten. (Abb.3)

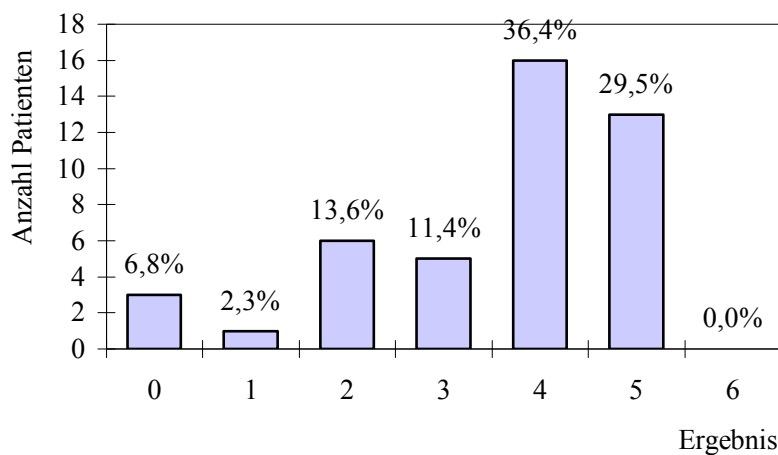


Abb. 3: Morphea insgesamt

- 0 = Abbruch (nach ≤ 6 Bestrahlungssitzungen, nicht aufgrund von Verschlechterung)
- 1 = Verschlechterung des Hautbefundes
- 2 = keine Veränderung des Hautbefundes
- 3 = leichte Besserung des Hautbefundes
- 4 = mittelgradige Besserung des Hautbefundes
- 5 = deutliche Besserung des Hautbefundes
- 6 = Abheilung des Hautbefundes

3.1.2.2. Morphea mit adjuvanter Penicillintherapie

Bei 29 der 58 Morpheepatienten wurde eine adjuvante Therapie mit Penicillin intravenös durchgeführt. Von diesen zeigten 75,9% eine Besserung des Hautbefundes (von leichter bis deutlicher Besserung). Bei 13,8% konnte keine Veränderung festgestellt werden und bei 3,5% trat eine Verschlechterung auf. Die Therapie frühzeitig abgebrochen haben in dieser Gruppe 6,9% der Patienten. (Abb. 4)

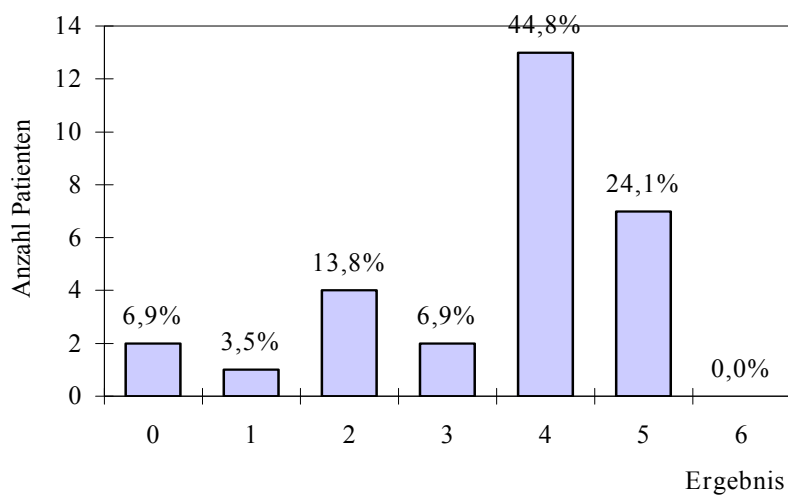


Abb. 4: Morphea mit adjuvanter Penicillintherapie

- 0 = Abbruch (nach ≤ 6 Bestrahlungssitzungen, nicht aufgrund von Verschlechterung)
- 1 = Verschlechterung des Hautbefundes
- 2 = keine Veränderung des Hautbefundes
- 3 = leichte Besserung des Hautbefundes
- 4 = mittelgradige Besserung des Hautbefundes
- 5 = deutliche Besserung des Hautbefundes
- 6 = Abheilung des Hautbefundes

3.1.2.3. Morphea ohne adjuvante Penicillintherapie

Bei den 15 Morpheepatienten, die keine adjuvante Penicillintherapie erhielten, zeigte sich in 80,0% der Fälle eine Besserung (von leichter bis hin zur deutlichen Besserung). 13,3% der Patienten zeigten keine Veränderung des Hautbefundes und 6,7% brachen die UVA1-Therapie frühzeitig ab. Eine Verschlechterung wurde bei keinem der Patienten beobachtet. (Abb. 5)

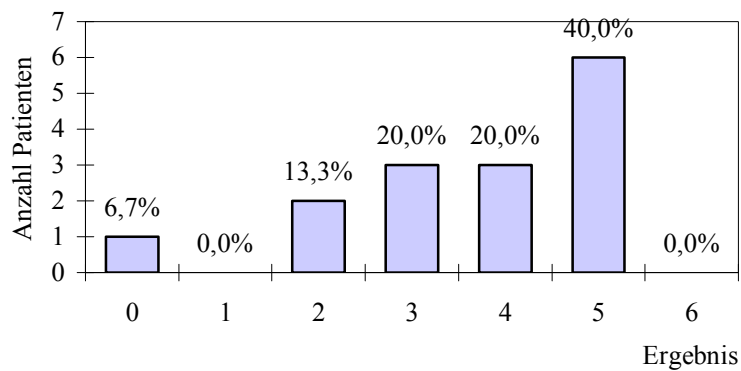


Abb. 5: Morphea ohne adjuvante Penicillintherapie

- 0 = Abbruch (nach ≤ 6 Bestrahlungssitzungen, nicht aufgrund von Verschlechterung)
- 1 = Verschlechterung des Hautbefundes
- 2 = keine Veränderung des Hautbefundes
- 3 = leichte Besserung des Hautbefundes
- 4 = mittelgradige Besserung des Hautbefundes
- 5 = deutliche Besserung des Hautbefundes
- 6 = Abheilung des Hautbefundes

3.1.3. Granuloma anulare

Die Gruppe der Patienten mit Granuloma anulare umfaßte 11 Fälle. Davon zeigten 7 (63,6%) eine Besserung des Hautbefundes (leichte bis deutliche Besserung). Bei einem der Patienten (9,1%) konnte keine Veränderung festgestellt werden und in drei Fällen (27,3%) trat eine Verschlechterung auf. Keiner der Patienten brach die Behandlung frühzeitig ab und keiner zeigte eine vollständige Abheilung des Befundes. (Abb. 6)

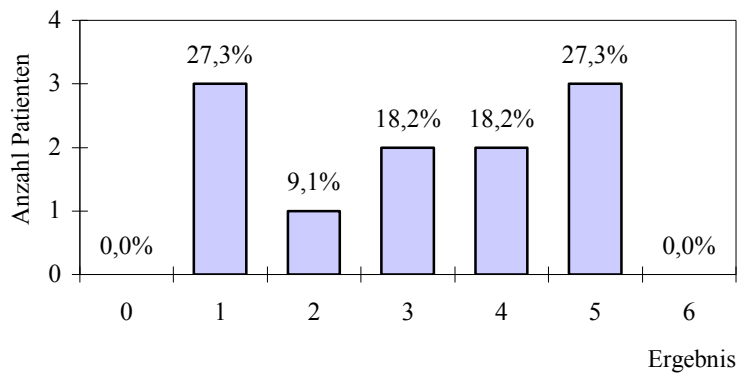


Abb. 6: Granuloma anulare

- 0 = Abbruch (nach ≤ 6 Bestrahlungssitzungen, nicht aufgrund von Verschlechterung)
- 1 = Verschlechterung des Hautbefundes
- 2 = keine Veränderung des Hautbefundes
- 3 = leichte Besserung des Hautbefundes
- 4 = mittelgradige Besserung des Hautbefundes
- 5 = deutliche Besserung des Hautbefundes
- 6 = Abheilung des Hautbefundes

3.1.4. Prurigo

Die Prurigo-Gruppe umfaßte 11 Patienten, von denen 9 (81,8%) eine Besserung zeigten (leichte bis deutliche Besserung). Einer der Patienten brach vorzeitig ab und einer zeigte eine Verschlechterung des Hautbefundes. Eine vollständige Abheilung konnte in keinem der Fälle erzielt werden. (Abb. 7)

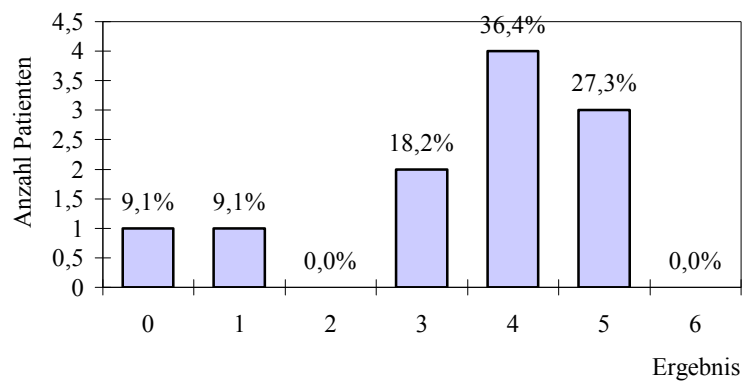


Abb. 7: Prurigo

- 0 = Abbruch (nach ≤ 6 Bestrahlungssitzungen, nicht aufgrund von Verschlechterung)
- 1 = Verschlechterung des Hautbefundes
- 2 = keine Veränderung des Hautbefundes
- 3 = leichte Besserung des Hautbefundes
- 4 = mittelgradige Besserung des Hautbefundes
- 5 = deutliche Besserung des Hautbefundes
- 6 = Abheilung des Hautbefundes

3.1.5. Urticaria pigmentosa

Die Gruppe der Urticaria pigmentosa Patienten umfaßte 10 Fälle. Die Hälfte davon zeigte eine Besserung des Hautbefundes (leichte bis deutliche Besserung), bei drei Patienten konnte keine Veränderung festgestellt werden. Zwei der Patienten zeigten eine Verschlechterung des Hautzustandes, eine vollständige Abheilung wurde bei keinem beobachtet. Auch frühzeitig abgebrochen hat die Therapie keiner der Patienten. (Abb. 8)

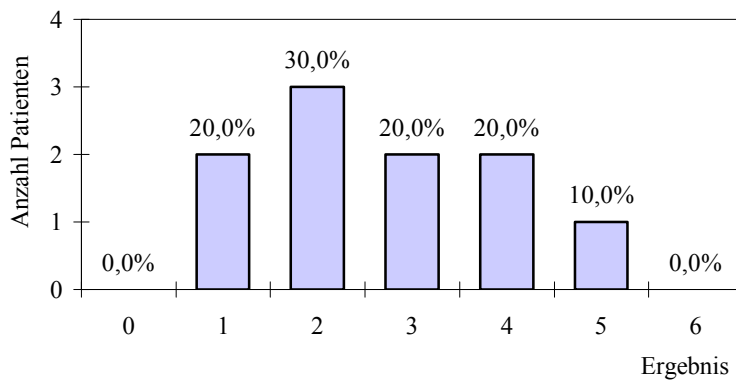


Abb. 8: Urticaria pigmentosa

- 0 = Abbruch (nach ≤ 6 Bestrahlungssitzungen, nicht aufgrund von Verschlechterung)
- 1 = Verschlechterung des Hautbefundes
- 2 = keine Veränderung des Hautbefundes
- 3 = leichte Besserung des Hautbefundes
- 4 = mittelgradige Besserung des Hautbefundes
- 5 = deutliche Besserung des Hautbefundes
- 6 = Abheilung des Hautbefundes

3.1.6. Lichen sclerosus et atrophicans

Die Diagnosegruppe Lichen sclerosus et atrophicans umfaßte 8 Patientenfälle. Von diesen konnte bei 6 (75,0%) eine Besserung des Befundes festgestellt werden. Einer der Patienten zeigte keine Veränderung und in einem Fall trat eine Verschlechterung des Befundes auf. Eine vollständige Abheilung wurde bei keinem Patienten beobachtet und keiner brach die Therapie frühzeitig ab. (Abb. 9)

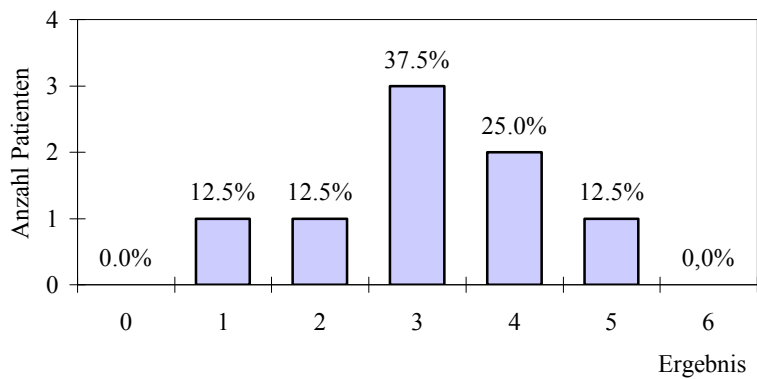


Abb. 9: Lichen sclerosus et atrophicans

- 0 = Abbruch (nach ≤ 6 Bestrahlungssitzungen, nicht aufgrund von Verschlechterung)
- 1 = Verschlechterung des Hautbefundes
- 2 = keine Veränderung des Hautbefundes
- 3 = leichte Besserung des Hautbefundes
- 4 = mittelgradige Besserung des Hautbefundes
- 5 = deutliche Besserung des Hautbefundes
- 6 = Abheilung des Hautbefundes

3.1.7. T-Zell-Lymphom

Die Diagnosegruppe kutanes T-Zell-Lymphom umfaßte 6 Patienten. Davon zeigten 5 (83,3%) eine Besserung des Hautbefundes (leichte bis deutliche Besserung). In einem der Fälle konnte keine Veränderung festgestellt werden. Eine vollständige Abheilung sowie eine Verschlechterung konnte bei keinem der Patienten beobachtet werden. Auch einen frühzeitigen Abbruch gab es nicht. (Abb. 10)

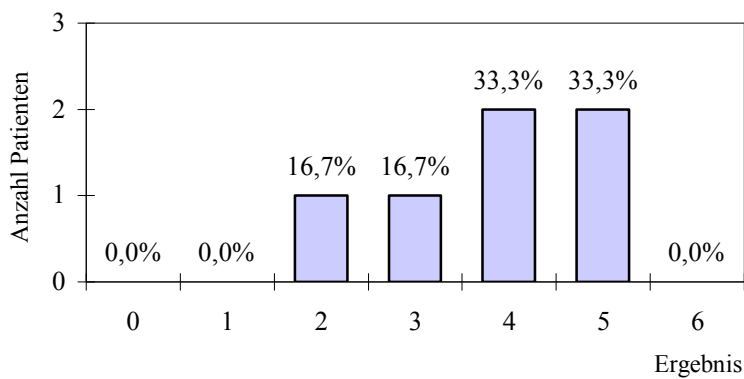


Abb. 10: Kutanes T-Zell-Lymphom

- 0 = Abbruch (nach ≤ 6 Bestrahlungssitzungen, nicht aufgrund von Verschlechterung)
- 1 = Verschlechterung des Hautbefundes
- 2 = keine Veränderung des Hautbefundes
- 3 = leichte Besserung des Hautbefundes
- 4 = mittelgradige Besserung des Hautbefundes
- 5 = deutliche Besserung des Hautbefundes
- 6 = Abheilung des Hautbefundes

3.1.8. Lichen ruber

Mit der Diagnose Lichen ruber wurden 5 Fälle untersucht. Hiervon zeigten 4 Patienten (80,0%) eine Besserung des Hautbefundes (leichte Besserung bis hin zu Abheilung). Bei einem Patienten konnte keine Veränderung festgestellt werden. Eine Verschlechterung zeigte keiner der Patienten und keiner brach die Therapie frühzeitig ab. (Abb. 11)

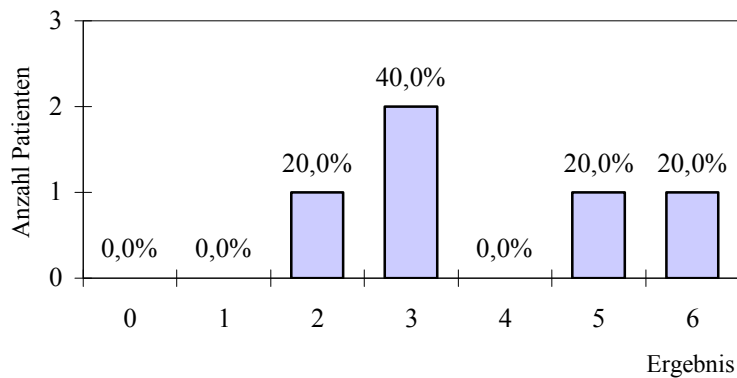


Abb. 11: Lichen ruber

- 0 = Abbruch (nach ≤ 6 Bestrahlungssitzungen, nicht aufgrund von Verschlechterung)
- 1 = Verschlechterung des Hautbefundes
- 2 = keine Veränderung des Hautbefundes
- 3 = leichte Besserung des Hautbefundes
- 4 = mittelgradige Besserung des Hautbefundes
- 5 = deutliche Besserung des Hautbefundes
- 6 = Abheilung des Hautbefundes

3.1.9. Urtikaria, chronisch-rezidivierende

Die Gruppe chronisch-rezidivierende Urtikaria umfaßte 4 Patienten. In dieser Gruppe konnte in keinem der Fälle eine Verbesserung des Befundes beobachtet werden. Einer der Patienten brach die Therapie frühzeitig ab, zwei Patienten zeigten eine Verschlechterung des Befundes und in einem Fall trat keine Veränderung auf. (Abb. 12)

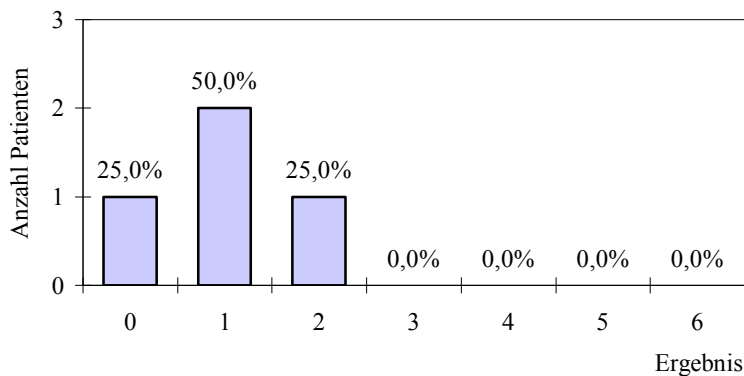


Abb. 12: Urtikaria, chronisch-rezidivierende

0 = Abbruch (nach ≤ 6 Bestrahlungssitzungen, nicht aufgrund von Verschlechterung)

1 = Verschlechterung des Hautbefundes

2 = keine Veränderung des Hautbefundes

3 = leichte Besserung des Hautbefundes

4 = mittelgradige Besserung des Hautbefundes

5 = deutliche Besserung des Hautbefundes

6 = Abheilung des Hautbefundes

3.2. Diagnosen mit einer Fallzahl von 2

Die Diagnosen Graft-versus-Host-Erkrankung, Vitiligo, Necrobiosis lipoidica und Scleroderma adultorum Buschke umfaßten jeweils zwei Fälle. (Tabelle 8)

Graft-versus-Host-Erkrankung:

Es wurden zwei Patienten mit Graft-versus-Host-Erkrankung mit UVA1-Strahlen behandelt. Die eine Patientin, ein fünfjähriges Mädchen, wurde begleitend mit Immunsuppressiva und Glukokortikoiden behandelt. Unter der Bestrahlungstherapie mit Niedrigdosis-UVA1 wurde eine mittelgradige Besserung des Hautbefundes festgestellt. Der zweite Patient, ein 59-jähriger Mann, zeigte unter Mitteldosis-UVA1 keine deutliche Veränderung des Hautzustandes.

Vitiligo:

Es wurde in einem Fall eine leichte Besserung erzielt, im anderen wurde keine Veränderung beobachtet.

Necrobiosis lipoidica:

Es zeigte ein Patient eine leichte Besserung des Hautbefundes, der andere jedoch eine Verschlechterung.

Scleroderma adultorum Buschke:

In dieser Diagnosegruppe wurde in einem Fall eine mittelgradige, im anderen eine leichte Besserung erreicht.

Tabelle 8: Ergebnisse der Diagnosen mit zwei Patientenfällen

Diagnose	Patient 1	Patient 2
Graft-versus-Host-Erkrankung	Mittelgradige Besserung	Keine Veränderung
Vitiligo	Leichte Besserung	Keine Veränderung
Necrobiosis lipoidica	Leichte Besserung	Verschlechterung
Scleroderma adultorum Buschke	Mittelgradige Besserung	Leichte Besserung

3.3. Ergebnisse der Einzelfälle

Bei dem Patienten mit **Granuloma eosinophilicum faciei** zeigte sich eine deutliche Besserung und bei **Lichen Vidal** und **Mixed connective tissue disease** konnte eine mittelgradige Besserung beobachtet werden. Die Fälle von **HAES-assoziiertem Pruritus**, **polymorpher Lichtdermatose** (Hardening) und **Psoriasis vulgaris** zeigten eine leichte Besserung. Keine Veränderung des Hautbefundes konnte beim **hypereosinophilen Syndrom** sowie beim **Werner Syndrom** beobachtet werden. (Tabelle 9)

Tabelle 9: Ergebnisse der Einzelfälle

Diagnose	Ergebnis
Granuloma eosinophilicum faciei	Deutliche Besserung
Hydroxyethylstärke assoziierter Pruritus	Leichte Besserung
Hypereosinophiles Syndrom	Keine Veränderung
Lichen Vidal	Mittelgradige Besserung
Mixed connective tissue disease	Mittelgradige Besserung
Polymorphe Lichtdermatose	Leichte Besserung
Psoriasis vulgaris	Leichte Besserung
Werner Syndrom	Keine Veränderung

4. DISKUSSION

4.1. Zusammenfassung der Ergebnisse

Für die vorliegende Studie wurden die Bestrahlungsprotokolle der UVA1-Therapie von 173 Patienten mit 21 Diagnosen ausgewertet. Die größten Diagnosegruppen waren die mit atopischem Ekzem ($n = 58$; Median: $12,0 \pm 4,3$ Bestrahlungen) und Sklerodermie ($n = 44$; $21,6 \pm 14,1$ Bestrahlungen). Kleinere Gruppen sind jene mit Prurigo ($n = 11$; $15,6 \pm 6,9$ Bestrahlungen), Granuloma anulare ($n = 11$; $17,6 \pm 7,4$ Bestrahlungen), Urticaria pigmentosa ($n = 10$; $13,8 \pm 3,7$ Bestrahlungen), Lichen sclerosus et atrophicans ($n = 8$; $21,5 \pm 9,7$ Bestrahlungen), kutanem T-Zell-Lymphom ($n = 6$; $24,8 \pm 13,3$ Bestrahlungen), Lichen ruber ($n = 5$; $19,0 \pm 6,5$ Bestrahlungen), chronisch rezidivierender Urtikaria ($n = 4$; $8,3 \pm 4,0$ Bestrahlungen), Graft-versus-Host-Erkrankung ($n = 2$; $45,5 \pm 37,5$ Bestrahlungen), Vitiligo ($n = 2$; $23,0 \pm 11,3$ Bestrahlungen), Necrobiosis lipoidica ($n = 2$; $18,0 \pm 19,8$ Bestrahlungen) und Skleroderma adultorum Buschke ($n = 2$; $32,5 \pm 3,5$ Bestrahlungen). Außerdem wurden einzelne Fälle von Granuloma eosinophilicum faciei, HAES-Pruritus, Hypereosinophilem Syndrom, Lichen Vidal, Mixed connective tissue disease, Polymorpher Lichtdermatose, Psoriasis vulgaris und Werner Syndrom behandelt.

Die Anteile der Patienten, die durch die UVA1-Bestrahlung eine Besserung des Hautbefundes erfuhren, waren wie folgt: Atopisches Ekzem 86,2%, Sklerodermie 77,3%, Prurigo 81,8%, Granuloma anulare 63,6%, Urticaria pigmentosa 50%, Lichen sclerosus et atrophicans 75%, kutanes T-Zell-Lymphom 83,3%, Lichen ruber 80%, Graft-versus-Host-Erkrankung 50%, Vitiligo 50%, Necrobiosis lipoidica 50% und Skleroderma adultorum Buschke 100%. Die chronisch rezidivierende Urtikaria zeigte keine Besserung. Bei allen Einzelfällen bis auf das Hypereosinophile Syndrom und das Werner Syndrom konnte eine Besserung des Befundes erzielt werden.

4.2. Vergleich mit Ergebnissen anderer Studien

4.2.1. Atopisches Ekzem

Das atopische Ekzem, das sich meist bereits im Kindesalter manifestiert, ist eine polyätiologische Dispositionskrankheit und zeichnet sich durch einen schubweisen, chronisch-rezidivierenden Verlauf aus. Meist liegt eine genetische Disposition vor, wobei der Schweregrad der Erkrankung von verschiedenen Umweltfaktoren beeinflusst werden kann.

Klinisch äußert sich die Erkrankung in typischen Hautveränderungen mit starkem Juckreiz, trockener Haut, Entzündung und Exsudation, was zu körperlichem und emotionalem Streß führt. Das atopische Ekzem hat somit einen starken Einfluß auf die Lebensqualität der Patienten sowie derer Angehörigen. [34] Histologische Merkmale sind eine erhöhte Anzahl dermalen T-Lymphozyten (CD3+), vor allem T-Helferzellen des Th2-Subtyps, die ein spezifisches pathologisches Zytokinmuster exprimieren. [26] Im schubfreien Intervall reicht oftmals eine blande Basistherapie und Allergenkarrenz aus, doch bei akuter Exazerbation sind Kortikosteroide bislang meist Mittel der ersten Wahl. Seit einigen Jahrzehnten findet daneben die UV-Therapie mit ihrem positiven Effekt in verschiedenen Formen Anwendung. Auch die UVA1-Therapie hat sich inzwischen beim atopischen Ekzem dank überzeugender Erfolge weit verbreitet und stellt somit eine wirkungsvolle Alternative zur Behandlung mit nebenwirkungsreichen Glukokortikoiden dar. [1, 12, 20, 74] So finden sich zu dieser T-Zell-assoziierten Erkrankung auch die meisten Erfahrungswerte und Veröffentlichungen.

In der vorliegenden Studie zeigte sich unter UVA1-Bestrahlung bei 82,2% der 58 behandelten Patienten eine Besserung des Hautbefundes. Bei zwei der Patienten konnte sogar eine vollständige Abheilung erreicht werden. Diese vielversprechenden Ergebnisse werden durch zahlreiche Arbeiten zu diesem Thema bestätigt. [89, 90, 74] In einer Studie von Morita *et al.* unterzogen sich fünf Patienten im akuten Stadium einer Hochdosistherapie von 130 J/cm² an zehn aufeinanderfolgenden Tagen. Es zeigte sich bei allen Patienten eine signifikante Besserung des Hautbefundes. [101] Eine Untersuchung von Breuckmann *et al.* umfaßte 15 Patienten mit schwerem atopischen Ekzem (Ausgangs-SCORAD > 45), die jeweils über einen Zeitraum von drei Wochen mit 15 Bestrahlungssitzungen à 50 J/cm² UVA1-Kaltlicht pro Woche behandelt wurden. Nach der dreiwöchigen Behandlung wurde eine signifikante Verringerung des SCORAD festgestellt, die mit einer Verminderung der absoluten Anzahl hautinfiltrierender Zellen einherging. So verringerte sich die Anzahl von T-Lymphozyten (CD3, CD4), Langerhanszellen und eosinophilen Granulozyten. Eine Verminderung der dermalen Mastzellen konnte bei dieser Mitteldosistherapie jedoch nicht festgestellt werden. [18] Diese Studienergebnisse zeigen, daß sich die UVA1-Therapie als Monotherapie für atopische Dermatitis eignet, wobei die Mittel- und Hochdosistherapie der Niedrigdosistherapie deutlich überlegen sind. [79]

Im Positionspapier der „European Task Force on Atopic Dermatitis“ von 2005 wird für das atopische Ekzem im moderaten, rezidivierenden Stadium (SCORAD 15-40) neben Antihistaminika, psychosomatischer Begleitung und Klimatherapie auch die Phototherapie (Schmalspektrum-UVB oder UVA1) empfohlen. [27]

4.2.2. Morphea

Die Morphea (zirkumskripte Sklerodermie) gehört zur Gruppe der sklerosierenden Hauterkrankungen, die oftmals ein therapeutisches Problem darstellen und die Lebensqualität

der Betroffenen durch funktionelle und kosmetische Probleme stark einschränken können. Verschiedene medikamentöse Therapieansätze, beispielsweise mit Penicillin, Interferon gamma, Glukokortikoiden oder Immunsuppressiva haben bisher wenig Erfolge gebracht. Mit der Einführung der Phototherapie haben sich für die Morphea neue Behandlungsmöglichkeiten eröffnet, wobei sowohl mit der PUVA-, Breitband-UVA- als auch mit UVA1-Therapie gute Ergebnisse erzielt werden konnten. [24,73] Klinisch manifestiert sich die Erkrankung als livides Erythem mit zentrifugaler Ausbreitung und einer zentralen gelblich-weißen Induration. Im weiteren Verlauf kommt es zu plaqueartiger Sklerose, sowie Atrophie und Hypo- oder Hyperpigmentation der Haut. Die Erkrankung kann herdförmig, disseminiert, generalisiert oder bandförmig, beispielsweise frontoparietal als „coup de sabre“-Morphea auftreten. Bei der systemischen Sklerodermie tritt neben der Hautsklerose auch eine Fibrose innerer Organe wie des Gastrointestinaltraktes, der Lunge, des Herzens und der Nieren auf. Es werden die langsam verlaufende, limitierte Akrosklerose und die aggressivere, diffuse Sklerodermie unterschieden. [10] Pathophysiologisch liegen der Erkrankung eine vaskuläre Endothelschädigung, eine Entzündungsreaktion mit einem entzündlichen T-Helferzellinfiltrat und eine Dysregulation des Metabolismus der extrazellulären Matrix mit exzessiver Kollagenanhäufung zugrunde. [100] In der vorliegenden Studie konnte eine gute Wirksamkeit der UVA1-Bestrahlung bei zirkumskripter Sklerodermie sowie bei der Hautmanifestation der systemischen Sklerodermie festgestellt werden. Insgesamt 34 (77,3%) der 44 Patienten erfuhren eine Besserung des Hautbefundes. Durch adjuvante Penicillintherapie konnte kein zusätzlicher Erfolg erzielt werden. Bei den 29 Patienten mit begleitender Penicillintherapie wurde bei 75,9% eine Befundbesserung erreicht, bei den 15 Patienten mit alleiniger UVA1-Bestrahlung wurde bei 80,0% eine Verbesserung erzielt.

Diese Daten finden in der Literatur Bestätigung. Die Phototherapie als Behandlungsmöglichkeit wurde bisher nur durch unkontrollierte Studien und Fallberichte mit geringen Fallzahlen untersucht. Hierbei wurden jedoch sowohl für die zirkumskripte Sklerodermie, als auch für die Hautsklerose im Rahmen einer systemischen Sklerodermie vielversprechende Erfolge beobachtet. [24,100] Gruß *et al.* konnten in einer Fallstudie an drei Morpheepatienten in unterschiedlichen Krankheitsstadien feststellen, daß die Niedrigdosis-UVA1-Therapie sowohl im frühen inflammatorischen, als auch im späten sklerotischen Stadium gute Erfolge bringt. Die Plaques verschwanden und die Haut wurde weich und nahm eine normale Struktur und Konsistenz an. [56] Auch die pansklerotische Morphea der Kindheit sprach in einem Fallbericht gut auf die Niedrigdosis-UVA1-Therapie an. Hierbei handelte es sich um einen 16-jährigen Jungen mit einer Erkrankungsdauer von zehn Jahren bei raschem Fortschreiten der Morphea mit Gelenkkontrakturen, schlecht heilenden Ulzera und zahlreichen indurierten Plaques im Stamm- und Kopfbereich. Frühere Therapieansätze mit Glukokortikoiden und Cyclosporin waren völlig erfolglos geblieben. Nach der achtwöchigen Niedrigdosis-UVA1-Therapie mit einer Kumulativdosis von 640 J/cm² war die Haut wesentlich weicher geworden, die Plaques waren abgeheilt, was mit einer deutlichen Abnahme der Hautdicke einher ging. Ulzera heilten ab und die Beweglichkeit der betroffenen Gelenke verbesserte sich um 10°. In

einem anschließenden Beobachtungszeitraum von 6 Monaten blieb der Therapieerfolg stabil. [58] Für die Behandlung der Akrosklerose im Rahmen einer systemischen Sklerodermie konnten ebenfalls Erfolge erzielt werden. In einer Studie mit acht Patienten wurden lediglich die Hände mit einer Dosis von 30 J/cm² und einer Kumulativdosis von 1500 J/cm² bestrahlt. Einer der Patienten erfuhr nur eine leichte Besserung des Hautbefundes, die anderen sieben Patienten zeigten nach Therapieende eine deutliche Verminderung der Sklerose. Die Haut war weicher, die Fingerbeweglichkeit signifikant besser, und bei einem Patienten mit multiplen Nekrosen waren diese beinahe vollständig abgeheilt. In fünf Fällen berichteten die Patienten außerdem von einer Verminderung des Raynaud-Phänomens während der kalten Jahreszeit. [77] Auch andere Studien bestätigen den Erfolg der UVA1-Therapie bei Akrosklerose, wobei in Hautbiopsien nach Bestrahlung eine signifikant erhöhte Kollagenaseaktivität festgestellt wurde. [80] In einer Vergleichsstudie zwischen Niedrigdosis- und Hochdosis-UVA1 bei Morphea wurden in beiden Gruppen gute Erfolge erzielt, jedoch zeigte sich die Hochdosistherapie der Niedrigdosistherapie noch überlegen. Hierbei wurden folgende Faktoren untersucht: Reduzierung der Hautdicke sowie Erhöhung der Elastizität und Weichheit in sklerotischen Plaques, Erhöhung der Kollagenase-I-Expression und Rezidivquote im dreimonatigen Beobachtungszeitraum nach Bestrahlung. [124]

Diese Studienergebnisse zeigen, daß die UVA1-Therapie bereits in der Niedrigdosisform sehr effektiv in der Behandlung der Morphea ist. Da im Gegensatz zur Hochdosistherapie die Wahrscheinlichkeit des Auftretens unerwünschter Langzeiteffekte unter Niedrigdosistherapie als sehr gering eingeschätzt werden kann, ist eine gründliche Nutzen-Risiko-Abwägung in der Wahl der Therapieform zu empfehlen.

4.2.3. Granuloma anulare

Das Granuloma anulare ist eine benigne, entzündliche und granulomatöse Hauterkrankung, die klinisch durch dermale Papeln in oftmals anulärer Konfiguration, histomorphologisch durch Granulome imponiert. Subjektiv bleibt die Erkrankung unklarer Genese häufig symptomlos und ist in vielen Fällen selbstlimitierend. In der Behandlung der lokalisierten Form finden bisher topische Glukokortikoide, Creme-PUVA und Kryotherapie Anwendung. Bei der disseminierten Form dagegen unter anderem Antimalaria- und Antilepramedikamente, Retinoide, Fumarate, sowie PUVA- und schließlich auch UVA1-Therapie. Weitere Therapieoptionen sind in Erprobung. [78]

Unter den Patienten dieser Studie waren auch elf Teilnehmer mit Granuloma anulare. Bei sieben der elf Patienten wurde eine Verbesserung der Beschwerden unter Mittel- bis Hochdosis-UVA1-Bestrahlung erreicht. Bei drei der Patienten trat jedoch ein weiteres Voranschreiten der Erkrankung unter Therapie auf und bei einem Patienten konnte keinerlei Veränderung festgestellt werden. Es konnte hierbei kein deutlicher Zusammenhang zwischen der Wirksamkeit und der Höhe der Bestrahlungsdosis erkannt werden.

Diese Ergebnisse werden in einer weiteren Untersuchung bestätigt: In einer Studie von Schnopp *et al.* an 20 Patienten mit disseminiertem Granuloma anulare wurden diese mit Mittel- (n = 4) bzw. Hochdosis-UVA1-Strahlung (n = 16) behandelt. Bei Therapieende hatte die Hälfte der Patienten eine sehr gute Besserung des Hautbefundes erreicht. Bei drei Patienten konnte nur eine mäßige Besserung erreicht werden, zwei Teilnehmer zeigten keine Veränderung. Von den zehn Patienten mit gutem Resultat entwickelten sieben in einem Median von drei Monaten nach Therapieende ein Rezidiv. [120]

4.2.4. Prurigo

Unter dem Begriff Prurigo wird eine heterogene Gruppe akut, subakut oder chronisch verlaufender, exanthematischer Hauterkrankungen zusammengeschlossen. Diese häufig auftretende Erkrankung unklarer Ätiologie geht mit stark juckenden, teilweise urtikariellen Papeln einher. [69]

In der vorliegenden Studie umfaßt die Prurigogruppe elf Patienten, von denen neun unter der Therapie mit UVA1-Bestrahlung eine Besserung zeigten. Der Juckreiz und somit auch die Kratzexkoriationen nahmen deutlich ab, teilweise wurde auch eine Abflachung oder Rückbildung der Purigoknötchen erreicht.

Dieses positive Ergebnis wird auch in einer anderen Studie bestätigt. In einer prospektiven, randomisierten, kontrollierten Studie von Gambichler *et al.* wurden 33 Patienten mit subakutem Prurigo in drei Gruppen aufgeteilt, welche dann eine Behandlung mit PUVA, Mitteldosis-UVA1 bzw. Schmalspektrum-UVB erhielten. In allen drei Gruppen wurde eine deutliche Besserung mit signifikanter Reduktion des klinischen Score erreicht. Insgesamt zeigten sich die PUVA- und UVA1-Therapie der Schmalspektrum-UVB-Therapie überlegen. [38]

Diese Ergebnisse zeigen, daß ein großer Teil der Prurigo-Patienten von einer Therapie mit UVA1-Strahlen profitieren könnte.

4.2.5. Urticaria pigmentosa

Die Urticaria pigmentosa gehört zu den Mastozytosen und ist durch intradermale Akkumulation von Mastzellen charakterisiert, was sich klinisch in Hyperpigmentation der Haut und urtikarieller Schwellung bei physikalischen Reizen (positives Darier-Zeichen) sowie starkem Juckreiz manifestiert. Neben der Haut können auch Knochenmark, Gastrointestinaltrakt, Leber, Milz und Zentralnervensystem betroffen sein. Es gibt keine kurative Therapie der Urticaria pigmentosa, doch zur Linderung der Symptomatik findet neben unterschiedlichsten medikamentösen Therapieansätzen auch die PUVA-Therapie erfolgreich Anwendung. [45]

Inzwischen konnten auch mit der UVA1-Therapie bereits Erfolge erzielt werden. Gobello *et al.* führten eine Studie mit 22 Patienten mit Urticaria pigmentosa durch, wobei zwölf Patienten

Mittel-, die anderen Hochdosis-UVA1-Bestrahlung erhielten. Bei den meisten Patienten konnte keine signifikante Besserung des klinischen Hautbefundes festgestellt werden, jedoch wurde bei der Mehrzahl der Teilnehmer eine deutliche Reduktion der Mastzellen in den Hautinfiltraten mit negativem Darier-Zeichen und vermindertem Pruritus erreicht. Dieser Effekt hielt im sechsmonatigen Beobachtungszeitraum nach Therapieende an. Zwischen Mittel- und Hochdosistherapie konnte hierbei kein signifikanter Unterschied festgestellt werden. [42] Eine weitere Studie mit vier Patienten mit generalisierter, schwerer Urticaria pigmentosa verlief ähnlich erfolgversprechend. Es wurde zwei Wochen lang mit UVA1-Strahlung aufsteigender Dosis (60 bis 130 J/cm²) behandelt. Eine deutliche Besserung manifestierte sich in Juckreizminderung, Normalisierung der Histaminausscheidung im 24-Stunden-Urin, Besserung systemischer Symptome wie Diarrhö und Migräne sowie Normalisierung der Serumserotoninwerte. Im Beobachtungszeitraum von 23 Monaten wurden keine Rezidive beobachtet. [125]

Im Rahmen der vorliegenden Studie wurden zehn Patienten mit Urticaria pigmentosa mit Hoch- bzw. Mitteldosis-UVA1-Therapie behandelt. Eine Besserung des Hautbefundes wurde bei der Hälfte der Patienten erreicht. Bei drei Patienten konnte keine Veränderung festgestellt werden und zwei der Patienten zeigten eine Verschlechterung der Beschwerden, was sich vor allem in einer Verschlimmerung des Juckreizes äußerte.

4.2.6. Lichen sclerosus et atrophicans

Auch der Lichen sclerosus et atrophicans gehört zu den sklerosierenden Hauterkrankungen. Es handelt sich um eine chronisch entzündliche Hauterkrankung unbekannter Ätiologie, die durch das Auftreten weißer, flacher, indurierter und scharf begrenzter Papeln oder atrophischer Plaques charakterisiert ist. In den meisten Fällen ist dabei die Anogenitalregion betroffen. [10] Aber auch extragenital kann der LSA auftreten, wobei der obere Rücken, der Kreuzbeinbereich, Axilla und Handgelenke Prädilektionsstellen darstellen. [67]

Neben anderen medikamentösen Therapieansätzen ist bisher die topische Steroidtherapie Mittel der ersten Wahl. Die UVA1-Phototherapie kann bei ausbleibendem Therapieerfolg eine Alternative zur lokalen Kortikosteroidanwendung bei extragenitalem LSA darstellen. Für die UVA1-Therapie bei genitalem LSA liegen für eine Beurteilung der Wirksamkeit noch zu wenige Studienergebnisse vor. [10]

In der vorliegenden Studie wurden acht Patienten mit LSA einer UVA1-Therapie unterzogen. Dabei konnte bei sechs Patienten eine Besserung des Hautbefundes erreicht werden, bei einem Patienten wurde keine Veränderung und bei einem weiteren Patienten eine Verschlechterung des Hautzustandes beobachtet. Dieses vielversprechende Ergebnis wurde auch in anderen Studien bestätigt.

Kreuter *et al.* behandelten zehn Patienten mit extragenitalem LSA mit Niedrigdosis-UVA1, was bei allen Teilnehmern eine deutliche Besserung des Hautbefundes zur Folge hatte. Neben einer

Rückbildung der sklerotischen Veränderungen wurde auch eine Repigmentierung der betroffenen Hautareale erreicht. Dabei bestand keine Korrelation zwischen der Erkrankungsdauer und dem Ansprechen auf die Therapie. In einem einjährigen Beobachtungszeitraum nach Therapie blieb bei den meisten Patienten der verbesserte Hautzustand erhalten. [81]

Bei einem Patienten mit Morphea und LSA konnte unter Niedrigdosis-UVA1-Bestrahlung neben einer deutlichen Besserung der Morpheaplaques auch eine Abschwächung des klinischen Hautbefundes der LSA beobachtet werden. [56] Verschiedene weitere Studien belegen den positiven therapeutischen Effekt von UVA1-Strahlung auf LSA. [85,86]

4.2.7. Kutanes T-Zell-Lymphom

Das kutane T-Zell-Lymphom wird durch maligne Proliferation von Lymphozyten, in den meisten Fällen von CD4-positiven T-Helferzellen, verursacht. Diese bilden ein dermales und epidermales Infiltrat. Von der Haut aus ist eine spätere Ausbreitung in Lymphknoten, peripheres Blut und viszerale Organe möglich. [12,62] Zahllose Behandlungsmöglichkeiten, die teilweise erhebliche unerwünschte Wirkungen aufweisen, werden in der Therapie mit unterschiedlichem Erfolg angewandt. Hierzu gehören unter anderem die PUVA- und Schmalspektrum-UVB-Therapie, die extrakorporale Photochemotherapie, die Elektronenstrahl-Therapie sowie die medikamentöse Behandlung mit Zytostatika oder Interferon-alfa.

Die Tatsache, daß die Hautveränderungen beim kutanen T-Zell-Lymphom im Allgemeinen an Körperstellen auftreten, die vom Sonnenlicht weitgehend unerreicht bleiben, wie dem Stamm und der Axillar- und Glutealregion, läßt darauf schließen, daß UV-Licht einen positiven lokalen Effekt auf die Erkrankung hat. So finden bereits unterschiedliche Phototherapieformen in der Behandlung des kutanen T-Zell-Lymphoms Anwendung. Die guten Erfolge der UVA1-Therapie, die auf die Induktion von Apoptose der infiltrierenden T-Zellen zurückgeführt werden, gaben Anlaß dazu, auch die Wirksamkeit beim kutanen T-Zell-Lymphom zu untersuchen. [6]

In der vorliegenden Studie wurden sechs Patienten mit kutanem T-Zell-Lymphom mit Niedrig- bis Mitteldosis-UVA1-Strahlung behandelt. Bei fünf Teilnehmern zeigte sich dabei eine Besserung des Hautbefundes, bei einem Patienten konnte keine Veränderung festgestellt werden. Dieses positive Resultat findet Bestätigung in den Ergebnissen anderer Studien zu diesem Thema. Plettenberg *et al.* berichten über drei Patienten mit bewiesenem kutanem T-Zell-Lymphom im Stadium IA und IB, die nach 16 bis 20 Bestrahlungssitzungen mit Niedrig- bzw. Mitteldosis-UVA1 eine deutliche Besserung des klinischen und histologischen Hautbefundes erreichten. Hierbei war kein Unterschied zwischen Niedrig- und Mitteldosistherapie festzustellen. [108] In einer Studie mit Hochdosis-UVA1-Therapie (100 J/cm²) bei Patienten mit Mykosis fungoides in den Stadien IB, IIB und III zeigten alle Patienten eine Besserung des Hautbefundes. Bei elf Patienten wurde klinisch und histologisch eine komplette Abheilung

erreicht. Im peripheren Blut der Patienten konnte eine signifikante Verringerung der Gesamtzahl der Lymphozyten, sowie der Subgruppen CD4+/CD45RO+ und CD4+/CD95+ beobachtet werden. [139]

Von Kobyletzki *et al.* untersuchten, inwieweit Mitteldosis-UVA1 (60 J/cm²) Apoptose im dermalen Lymphozyteninfiltrat bei kutanem T-Zell-Lymphom induzieren kann. Es wurde deutlich, daß die infiltrierenden T-Lymphozyten, wahrscheinlich durch deren hohe Proliferationsrate, extrem sensibel auf die Bestrahlung mit UVA1-Licht reagieren. Bereits nach zwei Wochen war die Dichte des dermalen Infiltrates signifikant verringert. [75]

4.2.8. Lichen ruber

Der Lichen ruber ist eine chronisch-rezidivierende, entzündliche Erkrankung der Haut- und Schleimhäute unbekannter Ätiologie, die mit Juckreiz einher geht und eine große morphologische Vielfalt zeigt. Prädispositionsstellen sind die Beugstellen an Handgelenk und Ellenbogen, Unterrücken, Kniebeugen und Unterschenkel. Auch an Handflächen, Fußsohlen und Nagelfalz kann der Lichen ruber als warzenartige Papeln imponieren. Der Lichen ruber mucosae ist durch eine streifige oder netzartige Zeichnung (Wickham-Streifen) gekennzeichnet und kann erosive, schmerzhaft Stellen aufweisen. Als Therapie stehen bisher vor allem topische und systemische Kortikoide, ACTH, Retinoide und die PUVA-Therapie zur Verfügung. [66]

In dieser Studie wurden fünf Patientenfälle mit Lichen ruber ausgewertet. Unter der Therapie mit UVA1-Strahlen zeigten zwei Patienten eine leichte, ein Patient eine deutliche Besserung und in einem Fall konnte eine Abheilung erreicht werden. Lediglich bei einem der Patienten wurde unter der Bestrahlung keine Veränderung festgestellt.

Andere Studien zur UVA1-Therapie bei Lichen ruber wurden nicht gefunden.

4.2.9. Chronisch rezidivierende Urtikaria

Die Urtikaria ist ein Exanthem, das durch flüchtige, juckende Quaddeln gekennzeichnet ist. Diese können in ihrer Morphologie sehr unterschiedlich sein und entstehen durch eine umschriebene kutane Histaminfreisetzung. Ausgelöst wird die Urtikaria durch allergische Mechanismen oder Intoleranz gegenüber Medikamenten, Konservierungsmitteln und Farbstoffen, aber auch durch Infekte oder physikalische Reize. Auch im Rahmen von Autoimmunkrankheiten oder idiopathisch kann eine Urtikaria auftreten. Die chronisch rezidivierende Urtikaria hält definitionsgemäß länger als sechs Wochen an und weist erscheinungsfreie Intervalle auf. [136]

In der vorliegenden Studie erhielten vier Patienten mit chronisch-rezidivierender Urtikaria eine Behandlung mit UVA1-Strahlung. In dieser Gruppe konnte in keinem der Fälle eine

Verbesserung des Befundes beobachtet werden. Einer der Patienten brach die Therapie frühzeitig ab, zwei Patienten zeigten eine Verschlechterung des Befundes und in einem Fall trat keine Veränderung auf.

Andere Studien zur UVA1-Therapie bei chronisch-rezidivierender Urtikaria wurden nicht gefunden.

4.2.10. Graft-versus-Host-Erkrankung

Die Graft-versus-Host-Reaktion kann nach allogener Knochenmarktransplantation auftreten und wird durch immunkompetente Donorzellen ausgelöst, die im Empfängerorganismus eine Immunreaktion mit spezifischen, gegen den Wirt gerichteten zytotoxischen T-Zellen und Antikörpern auslösen. Bei abwehrgeschwächten Patienten kann dies zum Vollbild der Graft-versus-Host-Erkrankung mit Befall innerer Organe, wie Leber, Milz und Gastrointestinaltrakt sowie der Haut führen. Die kutane Manifestationsform ähnelt dabei unterschiedlichsten Hauterkrankungen wie dem Lichen planus und der Sklerodermie. Als Behandlung werden in der Literatur unterschiedliche Immunsuppressiva und Kortikosteroide, auch als Kombinationstherapie, genannt. [104]

Zur UVA1-Therapie bei GvHD liegen erst wenige Studienergebnisse vor. In einem Fallbericht beschreiben Grundmann-Kollmann *et al.* ein gutes Ansprechen der sklerodermiformen GvHD auf Niedrigdosis-UVA1-Bestrahlung in Kombination mit immunsuppressiver Therapie. Eine frühere Kombinationstherapie aus Immunsuppressiva und Glukokortikoiden war bei diesem Patienten dagegen erfolglos geblieben. Die Verbesserung der Hautmanifestation unter Bestrahlung äußerte sich in einem klinisch und histologisch feststellbarem Rückgang der sklerotischen Veränderungen mit Verbesserung der Gelenkbeweglichkeit, sowie einer Normalisierung der Hautdicke. Im neunmonatigen Beobachtungszeitraum nach Therapieende trat kein Rezidiv auf. [54] Auch Ständer *et al.* berichten von sechs Patienten mit chronischer GvHD nach allogener Knochenmarktransplantation, bei denen Behandlungsversuche mit systemischen Immunsuppressiva, teilweise in Kombination mit PUVA oder extrakorporaler Photopherese, weitgehend erfolglos geblieben waren. Unter der PUVA-Therapie kam es sogar zu Blasenbildung und Entstehung neuer Hauterosionen. Erst unter Mitteldosis-UVA1-Therapie wurde nach vier bis sechs Wochen bei allen Patienten eine Besserung der sklerodermiformen und erosiven Hautveränderungen erreicht. Einer der Patienten, ein zwölfjähriger Junge mit extrem schweren sklerotischen Veränderungen der Haut, wurde erfolgreich mit Niedrigdosis-UVA1, mit Einzeldosen von 20 J/cm², behandelt. Bei allen Patienten wurden die sklerotischen Hautbereiche weicher, die Gelenkbeweglichkeit verbesserte sich und sämtliche Erosionen heilten ab. Die Behandlung wurde gut vertragen und es wurden keinerlei unerwünschte Wirkungen beobachtet. [123]

In der vorliegenden Studie wurden lediglich zwei Patienten mit Graft-versus-Host-Erkrankung mit UVA1-Strahlen behandelt. Bei einem fünfjährigen Mädchen konnte eine mittelgradige

Besserung der Hautmanifestation der GvHD erzielt werden, bei dem anderen, erwachsenen Patienten, wurde keine wesentliche Befundänderung unter Bestrahlung beobachtet.

Bei gleichzeitiger Behandlung mit Immunsuppressiva sollte mit niedrigen Dosen bestrahlt werden, um das potentielle kanzerogene Risiko der Kombination von UV-Licht und immunsuppressiver Therapie möglichst gering zu halten. [55]

4.2.11. Vitiligo

Vitiligo ist eine erworbene, autoimmune Erkrankung, die durch Depigmentierung der Haut charakterisiert ist und familiär gehäuft auftritt. Die Therapie dieser Erkrankung stellt sich als schwierig dar. UVB-Bestrahlung und PUVA-Therapie werden unter anderem bei disseminierten Formen angewandt. [114]

In vorliegender Studie wurden zwei Patienten mit Vitiligo mit Niedrigdosis-UVA1 (30J/cm²) behandelt. In einem Fall konnte eine leichte Besserung erzielt werden, im anderen wurde keine Veränderung beobachtet. Da die UVA1-Bestrahlung weniger unerwünschte Wirkungen erwarten läßt als die UVB- oder PUVA-Therapie, wäre es sinnvoll, die Wirksamkeit an einem größeren Kollektiv zu untersuchen.

Andere Studien zur UVA1-Therapie bei Vitiligo wurden nicht gefunden.

4.2.12. Necrobiosis lipoidica

Diese sklerosierende Hauterkrankung tritt gehäuft im Zusammenhang mit Diabetes mellitus und Hypertonie auf, wobei Unterschenkelstreckseite und Fußrücken Prädilektionsstellen darstellen. Aus verfärbten makulopapulösen Effloreszenzen entwickeln sich plattenartig indurierte, scharf begrenzte Infiltrate mit zentraler Hautatrophie und Teleangiektasien. Therapieversuche werden bisher mit lokalen Glukokortikoiden und Kompressionsverbänden gemacht, die Erfolge sind jedoch unbefriedigend. [9]

In der vorliegenden Studie wurden zwei Patienten mit Necrobiosis lipoidica behandelt. Unter der UVA1-Therapie zeigte ein Patient eine leichte Besserung des Hautbefundes, der andere jedoch eine Verschlechterung.

In einer Studie von Beattie *et al.* wurden insgesamt sechs Patienten mit Necrobiosis lipoidica behandelt, wobei eine unterschiedliche Anzahl von UVA1-Bestrahlungssitzungen durchgeführt wurde. Bei einem Patienten wurde eine komplette Abheilung erreicht, bei zwei Patienten eine mittelgradige Besserung, bei zwei weiteren eine minimale Besserung und bei einem Patienten konnte keine Veränderung des Hautbefundes erreicht werden. Es fiel auf, daß bei den Patienten mit der kürzesten Krankheitsdauer die besten Ergebnisse erzielt wurden. Die UVA1-Therapie kann bei der Necrobiosis lipoidica somit einen Nutzen als adjuvante Therapie neben Kortikosteroiden oder als Alternative zu anderen Phototherapieformen haben. [7]

4.2.13. Skleroderma adulatorum Buschke

Das Skleroderma adulatorum Buschke ist charakterisiert durch eine rasch voranschreitende, nicht erodierende Induration von Cutis und Subcutis. Normalerweise handelt es sich dabei um eine selbstlimitierende Erkrankung mit einer Spontanheilungsrate von 50% innerhalb von zwei Jahren. [10] Pathohistologisch liegt der Erkrankung eine Muzinablagerung zwischen verdickten Kollagenbündeln zugrunde. Betroffen ist meist der Hals- und Gesichtsbereich, der obere Rumpf und die Arme, seltener auch Oberschenkel und unterer Rücken. [64]

Als Therapieoptionen mit wechselhaftem Erfolg und teilweise ernsten unerwünschten Wirkungen standen bisher Immunsuppressiva wie Methotrexat und Cyclosporin sowie die PUVA-Therapie zur Auswahl. Zur Therapiemöglichkeit mit UVA1-Phototherapie liegen erst wenige Erfahrungsberichte vor. Janiga *et al.* beschreiben zwei Fälle, in denen die Therapie mit Niedrigdosis-UVA1 sehr gute Erfolge brachte. Da wie bei der Sklerodermie auch hier eine erhöhte Kollagenproduktion zugrunde liegt und UVA1-Therapie Kollagenase induziert, konnte gefolgert werden, daß diese Therapieform auch bei der Skleroderma einen positiven Effekt zeigen könnte. Sowohl bei einem 43-jährigen Mann als auch bei einer 72-jährigen Frau mit Diabetes mellitus, die seit zwei Jahren bzw. sechs Monaten an Skleroderma litten, konnte mit Hilfe der Niedrigdosis-UVA1-Therapie eine komplette Remission erzielt werden. [64]

Auch in der vorliegenden Studie wurden zwei Patienten mit Skleroderma adulatorum Buschke mit Verhärtungen im Rücken- und Nackenbereich mit UVA1-Strahlung behandelt. Hier wurde jedoch eine Mitteldosistherapie mit 50 J/cm² angewandt. Bei einem der Patienten konnte eine leichte Besserung des Hautbefundes erreicht werden, bei dem anderen Patienten eine mittelgradige Besserung. Eine komplette Remission konnte nicht erzielt werden.

4.2.14. Granuloma eosinophilicum faciei

Das Granuloma eosinophilicum faciei tritt meist in der vierten bis fünften Lebensdekade vorwiegend bei Männern auf. Dabei entstehen im Gesicht chronisch-entzündliche, granulomatöse, flach erhabene Herde mit erweiterten Follikeln mit begleitender Vaskulitis in der oberen Dermis. Die Ursache ist unklar. Therapieansätze mit nur mäßigem Erfolg sind die Exzision oder die Behandlung mit Kortikosteroiden intraläsional, Chloroquin oder DADPS (Diaminodiphenylsulfon). [8]

In der vorliegenden Studie erhielt ein Patient mit Granuloma eosinophilicum faciei die UVA1-Therapie in insgesamt 30 Bestrahlungssitzungen mit jeweils 50 bis 80 J/cm². Der Befund konnte deutlich gebessert werden: Die Herde wurden deutlich weicher und flacher, heilten jedoch nicht vollständig ab.

Andere Studien zur UVA1-Therapie bei Granuloma eosinophilicum faciei wurden nicht gefunden.

4.2.15. HAES-Pruritus

Hydroxyethylstärke (HAES) ist eine kolloidale Lösung, die zum Volumenersatz benutzt wird. Neben unterschiedlichster Nebenwirkungen wie Blutungskomplikationen und anaphylaktischen Reaktionen kann auch ein starker Juckreiz auftreten. Dies ist bereits nach einmaliger geringer Gabe möglich. Schwerer, persistierender Pruritus tritt vor allem verzögert nach längerer Gabe größerer Mengen HAES auf. Der zugrunde liegende Pathomechanismus ist nicht geklärt. Die Behandlung dieses hartnäckigen Juckreizes gestaltet sich schwierig, auf Antihistaminika spricht er nur wenig an.

In vorliegender Studie wurde eine Patientin mit langanhaltendem HAES-induziertem Pruritus in 34 Bestrahlungssitzungen mit Mittel- und Hochdosis-UVA1 behandelt. Hierbei stellte sich eine leichte Besserung ein: Die Juckreizattacken traten noch in gleicher Frequenz, jedoch mit deutlich verkürzter Dauer auf.

Andere Studien zur UVA1-Therapie bei HAES-Pruritus wurden nicht gefunden.

4.2.16. Hypereosinophiles Syndrom

Beim hypereosinophilen Syndrom (HES) handelt es sich um eine heterogene Systemerkrankung, die mit persistierender Eosinophilie unbekannter Ätiologie einhergeht. Neben Gewebeschäden an inneren Organen treten auch polymorphe Hauterscheinungen auf. Der bisherige Therapieansatz besteht darin, die Eosinophilie mit Hilfe von Kortikosteroiden und/oder immunmodulatorischen Substanzen, wie beispielsweise monoklonalen Interleukin-5-Antikörpern, zu verringern. Bei Patienten mit HES besteht ein erhöhtes Risiko eine akute myeloische Leukämie oder ein T-Zell-Lymphom zu entwickeln. [115]

Aufgrund der Erfahrung, daß UVA1-Bestrahlung bei Patienten mit atopischem Ekzem die Anzahl eosinophiler Granulozyten im Blut verringert, haben Plötz *et al.* diese Behandlungsform auch bei drei Patienten mit HES eingesetzt. Die Patienten zeigten vor Therapiebeginn disseminierte ekzematöse und erythematöse, teilweise zentral exulzerierte Nodulae. In zwei Fällen waren außerdem ödematöse Schwellung der Extremitäten sowie rezidivierendes Angioödem zu beobachten. Nach 15 Sitzungen der Mitteldosis-UVA1-Therapie wurde bei allen Patienten eine deutliche Juckreizbesserung und klinische Besserung des Hautbefundes beobachtet. Auch nichtdermatologische Manifestationen, wie Neuropathie und gastrointestinale Beschwerden besserten sich. Diese klinischen Befunde gingen mit einer deutlichen Abnahme der Eosinophilie und des Serum-ECP (eosinophilic cationic protein) einher. [109]

Diese vielversprechenden Ergebnisse konnten in der vorliegenden Studie nicht bestätigt werden. Hier wurde bei einer Patientin mit hypereosinophilem Syndrom ein Behandlungsversuch mit Niedrig- bis Mitteldosis-UVA1 bei einer Gesamtdosis von 1050 J/cm² unternommen. Nachdem nach 26 Bestrahlungssitzungen noch kein Therapieerfolg erkennbar war und auch der Juckreiz in unveränderter Intensität persistierte, wurde die Behandlung beendet.

4.2.17. Lichen Vidal

Beim Lichen Vidal handelt es sich um eine häufig auftretende ekzematöse Hautveränderung, die bevorzugt bei Frauen auftritt. Dieses meist solitär auftretende, umschriebene Ekzem geht mit Lichenifikation, starkem Juckreiz und zuweilen auch Depigmentierung einher. Die Ätiologie ist nicht deutlich, psychische Belastung spielt jedoch eine Rolle bei Verschlechterung und Auftreten von Rezidiven. Lokalisiert ist die Hautveränderung meist in der Körpermitte, an den Beugstellen von Armen und Unterschenkeln sowie in der Kopf- und Nackenregion. Die Hautveränderung ist harmlos, beeinträchtigt wegen der Neigung zur Chronizität und des starken Juckreizes jedoch oftmals deutlich die Lebensqualität. Therapeutisch kommt eine lokale Steroidbehandlung in Frage, entweder unter einem Okklusivverband oder intrafokal. [68]

In der vorliegenden Studie wurde bei einem Patienten mit seit Jahren andauerndem Lichen Vidal an Unterschenkeln und Gesäß eine Mitteldosis-UVA1-Therapie angewandt. Hierdurch konnte eine mittelgradige Besserung erreicht werden: Der Juckreiz verringerte sich deutlich und das Bild wurde insgesamt ruhiger.

Andere Studien zur UVA1-Therapie bei Lichen Vidal wurden nicht gefunden.

4.2.18. Mixed connective tissue disease (MCTD)

Die MCTD ist eine seltene, chronisch und meist eher mild verlaufende Erkrankung des Bindegewebes, die Frauen häufiger betrifft als Männer. Hierbei können Merkmale verschiedener anderer Bindegewebserkrankungen, wie beispielsweise dem Lupus erythematodes, der systemischen Sklerose und der Polymyositis nebeneinander auftreten. Neben der Haut können auch Gelenke, Muskeln, der Gastrointestinaltrakt, die Lungen, Nieren, Herz und Nervensystem betroffen sein. Die Hautmanifestation kann das Auftreten eines Raynaud-Phänomens, Schwellung der Finger und Handrücken sowie eine Vaskulitis mit Purpura beinhalten. Auch erythematöse Plaques, schmerzhafte Knötchen an Händen und Ellbogen, Alopezie, Gesichtserythem, Teleangiektasien und Pigmentierungsstörungen können auftreten. Die Wahl der Therapie ist abhängig von der Schwere der Erkrankung und von der Organbeteiligung. Die Behandlung der MCTD ist entweder symptomatisch oder es werden systemische oder topische Kortikosteroide oder Immunsuppressiva eingesetzt. Bei Arthralgien und Myalgien können antiinflammatorische Mittel hilfreich sein. [137]

In der vorliegenden Studie erhielt eine Patientin mit MCTD eine UVA1-Therapie. Die Krankheitsdauer betrug bei Therapiebeginn acht Jahre. Die Erkrankung äußerte sich in Schwellung der Hände und Finger, Teleangiektasien, Muskelschwäche und –schmerzen sowie indurierten Herden an den Füßen und der Tibiavorderkante. Nach Beendigung der UVA1-Therapie mit 30 Bestrahlungssitzungen und Einzeldosen von bis zu 80 J/cm² waren die sklerodermiformen Herde deutlich weicher. Auch die Gelenkbeschwerden sowie die Abgeschlagenheit waren deutlich zurückgegangen. Die Teleangiektasien blieben unverändert.

Andere Studien zur UVA1-Therapie der MCTD wurden nicht gefunden.

4.2.19. Polymorphe Lichtdermatose

Die PLD betrifft vorwiegend Frauen und wird durch den UVA-Anteil des Sonnenlichtes ausgelöst. Es entsteht ein Erythem und ein vesikulopapulöses oder lichenoides Exanthem, das histomorphologisch einer allergischen Reaktion vom Spättyp ähnelt. Im Winter findet eine komplette, narbenfreie Abheilung statt.

UVA1-Strahlung wird in mittlerer bis hoher Dosierung zur Provokationstestung bei polymorpher Lichtdermatose eingesetzt, mit niedrigdosis-UVA1 kann jedoch auch das sogenannte „Hardening“ erreicht werden: Etliche Wochen vor Sonnenexposition wird Lichtgewöhnung durch langsam ansteigende Ganzkörperbestrahlungen erzielt.

In dieser Studie wurde nur bei einer Patientin mit PLD die UVA1-Strahlung mit therapeutischer Zielsetzung eingesetzt. Seit vier Jahren entwickelte die Patientin nach Sonnenexposition eine PLD mit Papeln, Vesikeln und Erythem. Die UVA1-Provokationstestung mit drei 15-minütigen Bestrahlungen von jeweils 75 J/cm² zeigte ein positives Resultat. Im Frühjahr des folgenden Jahres wurde ein Hardening mit 19 Bestrahlungssitzungen mit Niedrigdosis-UVA1 und einer Gesamtdosis von 330 J/cm² durchgeführt. Gegen Ende des Bestrahlungszyklus war die Hautreaktion nach Sonnenexposition weniger stark ausgeprägt. Im folgenden Italienurlaub trat die PLD jedoch erneut auf.

Auch topische Antioxidantien, systemische Immunmodulatoren und andere Phototherapieformen wie PUVA und Schmalspektrum-UVB finden bei schweren Formen der PLD Anwendung, doch die wichtigste Maßnahme bleibt die Prävention durch die Vermeidung von Sonnenexposition, textilen Sonnenschutz und Breitspektrum-Sonnenschutzcremes mit UVA-Filter. [37,93]

4.2.20. Psoriasis vulgaris

Die Psoriasis vulgaris ist eine häufige Hauterkrankung bei hellhäutigen Menschen. Es handelt sich um eine erbliche Dispositionskrankheit multifaktorieller Genese, die durch physikalische, chemische und entzündliche Reizung der Haut sowie durch psychosomatische Prozesse provoziert werden kann. Pathogenetisch liegt eine stark erhöhte mitotische Aktivität der Basalzellschicht mit beschleunigter Epidermisbildung und Hyperparakeratose vor. Die Hautveränderungen imponieren als scharf begrenzte, erythematöse, mit Schuppen bedeckte Herde, die bevorzugt an den Extremitätentreckseiten, am Kreuzbein und an der behaarten Kopfhaut auftreten können. Auch an Nägeln und Schleimhäuten können Veränderungen auftreten. In fünf bis sieben Prozent der Fälle wird eine Beteiligung des Bewegungsapparates in Form der Psoriasis-Arthropathie beobachtet. Die psoriatischen Veränderungen zeigen einen

kontinuierlichen oder wellenförmigen Verlauf, wobei auch erscheinungsfreie Intervalle auftreten können. Häufig wird im Sommer eine Besserung erfahren. Als Therapie steht am Anfang die Keratolyse mit Salicylsäure, Harnstoffsalbe und Bädern. Anschließend wird eine Drosselung der Hyperepidermopoese und Entzündungshemmung durch lokale Anwendung von Dithranol, durch PUVA-Therapie, lokale Glukokortikoide, Vitamin-D3-Derivate, Retinoide und in schweren Fällen auch Zytostatika versucht. Die Erkrankung ist gutartig und hat eine gute Prognose, ein Problem stellt jedoch die in schweren Fällen stark eingeschränkte Lebensqualität dar. [70]

In dieser Studie wurde eine Patientin, die seit ca. fünf Jahren an Psoriasis vulgaris litt mit Mitteldosis-UVA1 behandelt. Betroffen waren in diesem Fall beide Unterschenkel sowie teilweise auch die Fußsohlen. Nach 19 Bestrahlungen konnte eine leichte Besserung des Juckreizes festgestellt werden. Des weiteren blieb der Hautbefund jedoch unverändert.

4.2.21. Werner Syndrom

Das Werner Syndrom gehört zu den Progerie-Syndromen, kommt sehr selten vor und zeigt eine autosomal-rezessive Vererbung. Nach einer normal verlaufenden Kindheit tritt ein vorzeitiger Wachstumsstopp im Alter von 16 bis 18 Jahren ein. Man beobachtet eine atrophisch-sklerodermieartige Vergreisung der Haut und des subkutanen Gewebes sowie Ergrauen der Haare und Alopezie. Auch Katarakt, Diabetes mellitus, bösartige Tumore und frühzeitige Arteriosklerose können auftreten, die die Prognose determinieren. Eine Therapie ist nicht möglich. [71]

In vorliegender Studie wurde eine Patientin mit Ulcus cruris und sklerodermiformen Hautveränderungen im Rahmen eines Werner Syndroms behandelt. Sie bekam eine UVA1-Therapie mit zehn Bestrahlungssitzungen wobei die Einzeldosen zwischen 25 und 50 J/cm² betragen. Unter der UVA1-Therapie konnte keine Veränderung des Hautbefundes festgestellt werden.

Andere Studien zur UVA1-Therapie bei Werner Syndrom wurden nicht gefunden.

4.3. Weitere Anwendungsgebiete der UVA1-Therapie

Neben den Indikationsgruppen, die in vorliegender Studie mit Hilfe der UVA1-Therapie behandelt wurden, konnte auch für eine Vielzahl anderer dermatologischer Erkrankungen ein günstiger therapeutischer Effekt der UVA1-Bestrahlung festgestellt werden.

Studien haben gezeigt, daß beim **systemischen Lupus erythematoses** durch Bestrahlung mit Niedrigdosis-UVA1 eine signifikante Verminderung der Symptome wie Gelenkschmerz, Hauteffloreszenzen und der systemischen Krankheitsaktivität, objektiviert mit Hilfe des SLE Activity Measure (SLEAM) und SLE Disease Activity Index (SLEDAI), erreicht werden kann. In der bisherigen Therapie des SLE spielen nebenwirkungsreiche Pharmaka wie NSAID, Antimalariamittel, Kortikosteroide und Immunsuppressiva eine vorherrschende Rolle. Es gibt demzufolge Bedarf an alternativen immunsuppressiven Therapieformen. [97, 111] Insgesamt muß dies jedoch kritisch betrachtet werden, da der Lupus erythematoses auch durch UV-Strahlung provoziert werden kann. Bei dem in der vorliegenden Studie verwendeten Bestrahlungsgerät wird die Bestrahlung bei Lupus erythematoses sogar als kontraindiziert angegeben. [61]

In einem Fallbericht beschreiben von Kobyletzki *et al.* vielversprechende Resultate bei der Behandlung einer Patientin mit idiopathischer **Mucinosis follicularis** mit Mitteldosis-UVA1-Bestrahlung. Nach einer Gesamtdosis von 900 J/cm² wurde eine komplette Abheilung der Papeln und Plaques erreicht, die im dreimonatigen Beobachtungszeitraum weiter anhielt. [76]

Auch in der Behandlung der **Pityriasis lichenoides et varioliformis acuta** und **Pityriasis lichenoides chronica** hat die Mitteldosis-UVA1-Therapie Erfolge gezeigt. In einer Studie von Calzavara Pinton *et al.* zeigten sechs von acht behandelten Patienten eine klinisch und histologisch komplette Abheilung. Die anderen zwei Patienten erreichten eine teilweise Besserung. Unbestrahlte Kontrollareale der Haut blieben unverändert. [23]

In einem Fallbericht von Herbst *et al.* wird ein günstiger Effekt von UVA1-Therapie in Kombination mit oralem Acitretin bei einer Patientin mit steroidrefraktärer **Pityriasis rubra pilaris** beschrieben. [60]

In der Behandlung der Hautmanifestation des **POEMS Syndroms** konnten mit Hilfe der UVA1-Therapie ebenfalls Erfolge erzielt werden. In einem Fallbericht von Schaller *et al.* erhielt ein Patient, der auf eine Therapie mit Dexamethason und Idarubicin nicht angesprochen hatte, eine UVA1-Behandlung mit einer kumulativen Dosis von 1050 J/cm². Es konnte eine deutliche Verbesserung der Sklerodaktylie, der Kontrakturen und der Hautdicke beobachtet werden. [117]

In einer doppelblinden, Placebo-kontrollierten Studie von Polderman *et al.* erhielten 28 Patienten mit **dyshydrotischem Ekzem** über einen Zeitraum von drei Wochen fünfmal wöchentlich eine UVA1-Bestrahlung der Dosis 40 J/cm² oder Placebo. Nach zwei und drei Wochen wurde unter der UVA1-Therapie eine signifikante Besserung der objektiven und subjektiven Erkrankungszeichen festgestellt. [110] Auch Schmidt *et al.* untersuchten die Wirkung von UVA1-Strahlung auf das **chronisch vesikuläre dyshydrotische Handekzem**. Bei

zwölf Patienten mit akuter Exazerbation wurden Handflächen und –rücken über drei Wochen in 15 Bestrahlungssitzungen mit Einzeldosen von 40 J/cm² bestrahlt. Zehn der zwölf Patienten erfuhren hierdurch eine Besserung des Hautbefundes, die auch während des dreimonatigen Beobachtungszeitraumes nach Therapieende anhielt. [118] In beiden Studien wurde der Therapieerfolg anhand des „Dyshidrosis Area and Severity Index“ (DASI) beurteilt.

Verschiedene Studien berichten von der Wirksamkeit der UVA1-Therapie bei der **kutanen Sarkoidose** ohne systemische Beteiligung, bei der eine Therapie mit topischen Kortikosteroiden erfolglos geblieben war. [48, 96]

In weiteren Studien konnten Erfolge der UVA1-Therapie in der Behandlung **der transitorischen akantholytischen Dermatose** [11] und des **Narbenkelloids** [5] verzeichnet werden.

4.4. Kurze Darstellung anderer Phototherapieformen

4.4.1. Psoralen-plus-UVA-Therapie (PUVA)

Nach der systemischen oder topischen Applikation des Photosensibilisators Psoralen wird eine Bestrahlung mit UVA-Licht durchgeführt. In den frühen 1970er Jahren wurde die orale PUVA-Therapie als wirksame Behandlungsmethode der Psoriasis vulgaris eingeführt und findet inzwischen auch als topische Bade- oder Creme-PUVA bei vielen weiteren Dermatosen Anwendung. Als Photosensibilisator dient im deutschsprachigen und angloamerikanischen Raum vor allem 8-Methoxypsoralen (8-MOP), während in Skandinavien, dem Ursprungsort der Bade-PUVA, bevorzugt das stärker photosensibilisierende Trimethylpsoralen (TMP) zur Anwendung kommt. Durch die Einführung der topischen Applikation können die systemischen Nebenwirkungen der oralen PUVA vermieden und die kumulative Gesamtdosis der anschließenden UVA-Bestrahlung deutlich verringert werden. [55] Jedoch muß beachtet werden, daß der Schweregrad der Erkrankung die Psoralenabsorption beeinflussen kann. Bei Patienten mit großflächiger, schwerer Psoriasis werden auch nach topischer Anwendung höhere Plasmaspiegel erreicht. [46] Bei lokal begrenzten Hautveränderungen kann durch die Creme-PUVA gezielt das betroffene Areal behandelt werden.

Die „British Photodermatology Group“ (BPG) hat Richtlinien zur oralen und topischen PUVA-Therapie veröffentlicht. Hierin werden Empfehlungen zu Voruntersuchungen, zur UVA-Dosimetrie, zu Indikationen und Kontraindikationen, sowie zum Vorgehen beim Auftreten unerwünschter Wirkungen gegeben. [19,59]

Vor allem die topische PUVA-Therapie weist aufgrund höherer Gewebekonzentrationen von Psoralen lokale phototoxische Nebenwirkungen auf. Hierzu gehören Erythementstehung, diffuse Hyperpigmentation und Lentigines, Pruritus und bullöse phototoxische Reaktionen. Bei der oralen PUVA-Therapie stehen systemische Nebenwirkungen im Vordergrund. Hierzu zählen die UV-abhängige Medikamentenintoleranz, Übelkeit, Kopfschmerzen, Schwindel, Erhöhung der Leberenzyme und der phototoxische Katarakt. [10]

Mögliche Langzeiteffekte sind Hautalterung und Tumorentstehung. Was das kanzerogene Risiko angeht, gibt es wenige Studien, die einen ausreichend langen Beobachtungszeitraum aufweisen. Tamar *et al.* führten eine Kohortenstudie mit 1380 Psoriasispatienten nach intensiver PUVA-Therapie durch, die seit 1975/76 begleitet werden. Bis ins Jahr 2001 entwickelten sich in der Kohorte über 2100 invasive Plattenepithelkarzinome (SCC), 1400 Basalzellkarzinome sowie über 800 Keratoakanthome und Plattenepithelkarzinome in situ (Morbus Bowen). Die Inzidenz für Plattenepithel- und Basalzellkarzinome stieg mit der Zeit nach Beendigung der PUVA-Therapie deutlich an und stand in klarem Zusammenhang mit der Anzahl und Intensität der Behandlungen. So kann man sagen, daß nach 200 und mehr PUVA-Behandlungen innerhalb von 25 Jahren etwa die Hälfte der Patienten mindestens ein Plattenepithelkarzinom, und fast ein Drittel mindestens ein Basalzellkarzinom entwickelt. Auch in der späteren Anwendung anderer

Therapieformen, die möglicherweise Einfluß auf die Karzinogenese haben, muß das erhöhte Risikoprofil durch die vorausgegangene PUVA-Therapie berücksichtigt werden. [103] Gerade beim atopischen Ekzem, das viele junge Patienten betrifft, sollte die Indikation zur PUVA-Therapie streng gestellt werden. Unter einer PUVA-Monotherapie ohne orale Glukokortikoide zeigen viele Patienten einen Rebound-Effekt, was den Nutzen beim atopischen Ekzem ebenfalls einschränkt. [88]

4.4.2. UVB-Therapie (290-320 nm)

Breitband-UVB

Breitband-UVB-Strahlung hat ein Wellenlängenspektrum von 290-320 nm und findet erfolgreich Anwendung bei einer Vielzahl von Hauterkrankung. Unter anderem zählen hierzu die Psoriasis, Pityriasis lichenoides, polymorphe Lichtdermatose und das atopische Ekzem. Eine eingeschränkte Anwendbarkeit resultiert primär aus den akuten und chronischen unerwünschten Wirkungen. Dazu gehören eine starke Erythembildung (Sonnenbrand) und ein langfristig kanzerogener Effekt. Um das Auftreten von Nebenwirkungen zu minimalisieren, wurde mehr und mehr dazu übergegangen, Schmalband-UVB-Strahlung zu verwenden. [135]

Schmalband-UVB

Vor gut 20 Jahren wurden in den Niederlanden neue UVB-Röhren mit eingeschränktem Emissionsspektrum im langwelligen UVB-Bereich entwickelt (Philips TL01, Philips, Eindhoven, Netherlands). [134] Diese UVB-Strahlen im Wellenlängebereich 310-315 nm weisen gegenüber Breitband-UVB eine verbesserte Ratio von therapeutischer zu erythematogener Wirkung auf. Eine Hauptindikation ist die Behandlung der Psoriasis, bei der sich eine Überlegenheit gegenüber der Breitband-UVB-Strahlung zeigt, aber auch als Therapie des atopischen Ekzems, der Vitiligo und zum „Hardening“ bei polymorpher Lichtdermatose hat sich die Schmalband-UVB-Behandlung als wirksam erwiesen. Weitere erfolgversprechende Studien wurden für Lichen planus, Pruritus, Parapsoriasis, Purpura simplex, schweres seborrhoisches Ekzem und die Graft-versus-Host-Erkrankung durchgeführt. [55] Bei der Mycosis fungoides (kutanes T-Zell-Lymphom) können vor allem im Anfangsstadium gute Erfolge mit der Schmalband-UVB-Therapie erreicht werden. [40,25]

4.4.3. UVA

Die UVA-Strahlung im Wellenlängenbereich von 320-400 nm wird vorwiegend im Rahmen der PUVA-Therapie und der kombinierten UVA/UVB-Therapie angewandt. Wenige Studien befassen sich aber auch mit der alleinigen UVA-Therapie.

Eine Halbseiten-Vergleichsstudie zwischen UVA- und UVB-Therapie an 21 Patienten mit atopischem Ekzem von Jekler *et al.* ergab, daß die Verkleinerung der betroffenen Hautareale und das Gesamtergebnis unter UVA-Therapie besser war. Was die Juckreizminderung betrifft, konnte kein Unterschied zwischen den beiden Therapieformen festgestellt werden. [65] In einer Studie von Turner *et al.* wurden 38 Patienten mit Psoriasis halbseitig mit UVA-Strahlen behandelt, die andere Hälfte mit Placebo. Beurteilt wurde der Behandlungserfolg mit Hilfe eines modifizierten PASI score (Psoriasis Area and Severity Index). In 47% der Fälle resultierte auf der UVA-Seite eine größere Verringerung des PASI score, in 22% der Fälle auf der Placebo-Seite. Bei 31% der Patienten konnte kein Unterschied festgestellt werden. Die Studie zeigte, daß einige Psoriasis-Patienten von einer UVA-Therapie profitieren könnten, der Grad der Befundbesserung blieb jedoch recht gering. [130]

4.4.4. Kombinierte UVA/UVB-Therapie

Zur kombinierten UVA/UVB-Therapie gibt es vor allem Studien zur Behandlung des atopischen Ekzems, wobei ein positiver Effekt festgestellt werden konnte. [132,49] Heute findet diese Therapieform jedoch nur noch wenig Anwendung.

4.4.5. Extrakorporale Photopherese

Bei der extrakorporalen Photopherese wird nach oraler Einnahme von Psoralen beim Patienten Blut entnommen. Dieses wird daraufhin außerhalb des Körpers UVA-Strahlung der Wellenlänge 320-400 nm ausgesetzt. Es wird angenommen, daß das hierdurch aktivierte 8-Methoxypsoralen die im Blut vorhandenen Lymphozyten moduliert und aktiviert, welche dann wiederum dem Patienten reinfundiert werden. Außer beim atopischen Ekzem wurden durch diese Behandlungsmethode auch gewisse Erfolge beim Sézary Syndrom und bei immunologisch bedingten Krankheiten wie der Graft-versus-Host-Erkrankung erzielt. [88] Prinz *et al.* waren die ersten, die 1994 die extrakorporale Photopherese erfolgreich bei Patienten mit atopischem Ekzem anwandten. Bei der Behandlung in vierwöchigen Intervallen und Kombination mit topischer Glukokortikoidtherapie wurde neben einer klinischen Befundbesserung auch eine Abnahme des Serum-IgE-Spiegels beobachtet. [113] Auch als Monotherapie in zweiwöchigen Behandlungsintervallen konnten kurzfristige Erfolge erzielt werden, wobei der große finanzielle und zeitliche Aufwand einen Nachteil darstellt. [88] In einer Studie bei systemischer Sklerodermie konnten mit Hilfe der extrakorporalen Photopherese keine überzeugenden Erfolge erzielt werden. [36] In verschiedenen Studien und Fallberichten wurde eine gute Wirksamkeit der extrakorporalen Phototherapie als adjuvante Therapie bei der akuten und chronischen Graft-versus-Host-Erkrankung mit Hautbeteiligung beschrieben. [41,51] Auch bei den Steroid-refraktären, akuten GvHD zeigten sich gute Erfolge. [50]

4.5. Vergleich der UVA1-Therapie mit herkömmlichen Phototherapieformen

Größere Eindringtiefe

UVA1-Strahlung (340-400 nm) dringt mit bis zu 30% zur dermalen Schicht vor, während UVB (290-320 nm) diese nur mit bis zu 10% erreicht und UVC (200-290 nm) nur mit bis zu 1%. [21] Das bedeutet, daß die UVA1-Strahlung am effektivsten zur dermalen Schicht vordringt und somit die am Krankheitsprozeß beteiligten Entzündungszellen (wie intradermale T- und B-Zellen) besser erreichen kann als UV-Strahlung von kürzerer Wellenlänge. Diese werden zum großen Teil bereits in der Epidermis resorbiert. [4] Auch bei sklerosierenden Hauterkrankungen kommt die UVA1-Therapie aufgrund der höheren Eindringtiefe bevorzugt zum Einsatz.

Abnahme dermalen Langerhans- und Mastzellen

In einer Vergleichsstudie zwischen UVA1-Therapie und kombinierter UVA/UVB-Therapie an Patienten mit atopischem Ekzem wurde beobachtet, daß die Dichte an dermalen Langerhans- und Mastzellen sowie an epidermalen IgE-positiven Langerhanszellen lediglich unter der UVA1-Bestrahlung abnahm. Dieser Effekt ging mit einer signifikanten klinischen Verbesserung des Hautbefundes einher, die bei den Patienten unter UVA/UVB-Therapie nicht beobachtet werden konnte. [47]

Hemmung der Histaminfreisetzung

In einer In-vitro-Studie über den Einfluß von UV-Strahlung unterschiedlicher Wellenlänge auf die Histaminfreisetzung aus menschlichen basophilen Granulozyten und Mastzellen konnte festgestellt werden, daß UVA- sowie UVA1-Strahlung die Histaminfreisetzung beider Zelltypen signifikant verringerte. UVB-Strahlung kann die Freisetzung dagegen nur bei Mastzellen hemmen. [87]

Erhöhte Kollagenaseaktivität

Bei der Bestrahlung von humanen Fibroblasten in vitro konnte nur für UVA eine vermehrte Produktion der Kollagenase festgestellt werden. UVB-Strahlung zeigt diesbezüglich keinen Effekt. [107] Die erhöhte Kollagenaseaktivität spielt wahrscheinlich bei der therapeutischen Wirkung auf sklerodermiforme Hauterkrankungen eine wichtige Rolle.

Bessere Wirksamkeit

Von Kobyletzki *et al.* führten eine Vergleichsstudie zwischen UVA1-Therapie, UVA1-Kaltlicht- und kombinierter UVA-UVB-Therapie bei 70 Patienten mit schwerem atopischen Ekzem durch. Dabei wurde festgestellt, daß der Therapieerfolg (gemessen an der SCORAD-Verminderung) unter dreiwöchiger UVA-UVB-Behandlung signifikant schlechter war als bei den beiden UVA1-Gruppen, bei denen sich in über 80% der Fälle gute Therapieerfolge

oder vollständige Abheilung zeigten. Auch die erneute Befundverschlechterung vier Wochen nach Behandlungsende war in der UVA-UVB-Gruppe deutlicher ausgeprägt. Die Abbruchquote aufgrund mangelnden Therapieerfolges oder Verschlechterung des Hautbefundes lag in dieser Gruppe außerdem deutlich höher. [74] Auch andere Studien bestätigen die Überlegenheit der Hochdosis-UVA1-Therapie gegenüber kombinierter UVA/UVB-Therapie beim atopischen Ekzem. In einer kontrollierten, randomisierten Vergleichsstudie von Krutmann *et al.* zeigte sich die Hochdosistherapie mit UVA1-Strahlung bei atopischem Ekzem gegenüber der UVA-UVB-Therapie überlegen und mindestens ebenso wirkungsvoll wie die Therapie mit topischen Glukokortikoiden (Fluocortolon), dem bisherigen Goldstandard bei schwerer, akut exazerbierter atopischer Dermatitis. Diese klinischen Beobachtungen deckten sich mit den Laborbefunden. Die objektiven Parameter der Krankheitsaktivität im Serum, IgE und ECP (eosinophil cationic protein) waren sowohl unter UVA1 als auch bei topischer Glukokortikoidtherapie signifikant gesunken, bei UVA/UVB-Therapie jedoch nicht. [89,90]

Im Vergleich mit Schmalspektrum-UVB zeigen sich andere Ergebnisse. In einer Halbseitenvergleichsstudie mit Mitteldosis-UVA1 und Schmalspektrum-UVB bei neun Patienten mit atopischem Ekzem zeigte sich die Schmalspektrum-UVB-Therapie sowohl in der klinischen Befundbesserung als auch in der subjektiv empfundenen Besserung durch die Patienten der UVA1-Therapie überlegen. [92] Ein Vergleich mit Hochdosis-UVA1 fehlt jedoch, und auch die Schwere des Krankheitsstadiums spielt eine Rolle. Gerade bei der schweren, akut exazerbierten atopischen Dermatitis hat sich die UVA1-Therapie als hocheffektiv erwiesen. [90]

Eine randomisierte, kontrollierte Studie an 64 Morpheapatienten von Kreuter *et al.*, bei der die Wirksamkeit von Niedrigdosis-UVA1, Mitteldosis-UVA1 und Schmalspektrum-UVB verglichen wurde, zeigte folgendes Ergebnis: Zwei Patienten brachen die Therapie vorzeitig ab, bei allen anderen Patienten konnte eine signifikante Besserung des Hautbefundes festgestellt werden. Im Vergleich zeigte sich, daß die Mitteldosis-UVA1-Therapie signifikant wirksamer war als Schmalspektrum-UVB. Zwischen Niedrigdosis-UVA1 und Schmalspektrum-UVB konnte jedoch kein signifikanter Unterschied festgestellt werden. [84] Bei einer Halbseiten-Vergleichsstudie zwischen Hochdosis-UVA1 und topischer Creme-PUVA in der Behandlung von chronisch vesikulärem dyshydrotischem palmoplantarem Ekzem an 27 Patienten wurde auf beiden Seiten eine signifikante vergleichbare Verbesserung des Hautbefundes erreicht. Diese Studie zeigt, daß die einfacher anzuwendende UVA1-Therapie bei dieser Erkrankung eine ähnliche Effektivität zeigt wie die etablierte Creme-PUVA-Therapie. [106]

Weniger akute unerwünschte Wirkungen

Die Erythementstehung ist bei der Bestrahlung mit UVA1 wesentlich geringer ausgeprägt als bei kurzweilliger UVA-Strahlung oder UVB, wodurch vom Patienten höhere Dosen toleriert

werden können. Dies konnte in einer In-vitro-Studie mit humanen Keratinozyten objektiviert werden: Unter UVB-Bestrahlung sezernierten die Keratinozyten durch Tumornekrosefaktor α vermittelt vermehrt VPF/VEGF (vascular permeability factor / vascular endothelial growth factor), welches die mikrovaskuläre Permeabilität erhöht. Unter UVA1-Bestrahlung ergab sich keine Änderung dieser Faktoren. Bei der kombinierten UVA1/UVB-Bestrahlung konnte ebenfalls keine Erhöhung des VEGF festgestellt werden. Möglicherweise hat der UVA1-Anteil hier einen neutralisierenden Effekt. [94]

Auch die üblichen unerwünschten Wirkungen der PUVA-Therapie treten unter UVA1-Behandlung nicht oder in geringerem Maße auf. Gerade bei der oralen PUVA kommt es durch die systemische Applikation von 8-Methoxypsoralen bzw. Trimethylpsoralen bei vielen Patienten akut zu gastrointestinalen Beschwerden wie Übelkeit. Außerdem muß auf mögliche Arzneimittelinteraktionen, beispielsweise mit Cumarinderivaten, geachtet werden. Durch die systemische prolongierte Photosensibilisierung besteht die Gefahr der Kataraktentstehung, weshalb konsequenter Augenschutz unabdingbar ist. Auch die Haut muß den Rest des Tages vor Sonnenlicht geschützt werden. Bei der heute vermehrt angewandten topischen PUVA-Therapie, beispielsweise in Form von Bade- oder Creme-PUVA-Therapie, bleibt der Plasmaspiegel jedoch wesentlich niedriger, und die systemischen Nebenwirkungen spielen somit eine geringere Rolle. [58]

Gefahr der Kanzerogenität

In einem Consensus Workshop der National Psoriasis Foundation wurden 1998 die Risiken der Langzeittherapie mit PUVA untersucht. [99] Bei Patienten mit intensiver PUVA Therapie für Psoriasis zeigte sich im Langzeit-follow-up durch Stern *et al.* eine dosisabhängig erhöhte Inzidenz für Basalzellkarzinome und Plattenepithelkarzinome. Das relative Risiko für die Entwicklung eines Plattenepithelkarzinomes stieg bei mehr als 260 Behandlungen mit oraler PUVA in der Vergangenheit um das Elf- bis Dreizehnfache. Das relative Risiko für die Entwicklung eines Basalzellkarzinomes dagegen um das Drei- bis Siebenfache. [126,127] Im Mausmodell konnte auch Melanomentwicklung nach topischer PUVA-Anwendung beobachtet werden. [2] Aufgrund der mangelnden Langzeiterfahrung kann jedoch noch keine Aussage über das kanzerogene Risiko der topischen PUVA-Therapie gemacht werden. Vorläufig muß davon ausgegangen werden, daß das Risiko dem der oralen PUVA-Therapie vergleichbar ist. [59]

Praktische und finanzielle Erwägungen

Für die heute verbreitete Bade-PUVA-Therapie müssen Badeeinrichtungen zur Verfügung stehen, und es ist ein höherer zeitlicher und personeller Aufwand nötig als bei Verfahren, in denen Patienten ausschließlich bestrahlt werden. Auch die Kosten für die photosensibilisierenden Substanzen müssen berücksichtigt werden. Durch die kürzere Expositionszeit bei topischer PUVA kann leichter eine versehentliche Überdosierung der

UVA-Bestrahlung stattfinden. Exponierte Körperstellen müssen nach lokaler Behandlung vor starker Sonneneinstrahlung geschützt werden. [59]

4.6. Schlußfolgerung und Ausblick

Die vorliegende Studie konnte zeigen, daß es viele potentielle Indikationen für die Therapie mit UVA1-Strahlung gibt und sich somit neue Behandlungsmöglichkeiten für bisher therapieresistente Erkrankungsfälle ergeben können. Deutlich ist jedoch auch, daß noch weitere Forschungsarbeit notwendig ist, um eine möglichst effiziente und sichere Nutzung dieser relativ neuen Therapieform zu gewährleisten.

So wäre es sinnvoll, weitere Vergleiche mit den herkömmlichen Phototherapieformen wie PUVA, UVB- und kombinierter UVA/UVB-Therapie durchzuführen, um diese gegebenenfalls teilweise zu ersetzen und somit das Auftreten langfristiger unerwünschter Wirkungen zu verringern. Angesichts der mangelnden Langzeiterfahrung müssen auch die langfristigen Auswirkungen der UVA1-Strahlung durch follow-up Studien weiter untersucht werden. Für breitere Erfahrungswerte wären weitere Studien mit größeren Fallzahlen und zusätzlichen potentiellen Indikationsgruppen sinnvoll. Standardisierte Therapiebedingungen und Auswertungsverfahren (klinische Scoring-Systeme) könnten hierbei eine größere Aussagekraft und Vergleichbarkeit der Studienergebnisse ermöglichen.

Die Dosimetrie ist aus verschiedenen Gründen ein weiteres wichtiges Forschungsgebiet. Dazu gehört die unterschiedliche therapeutische Wirksamkeit, der Einfluß auf akute und langfristige unerwünschte Wirkungen sowie praktische Gesichtspunkte wie Zeitaufwand und Kosten der Behandlung. Es sollte daher angestrebt werden, die Einzel- und Kumulativdosis bei bestmöglicher therapeutischer Wirkung so niedrig wie möglich zu halten. Von zentraler Bedeutung ist es, Leitlinien für Dosis und Anzahl der Bestrahlungssitzungen bei unterschiedlichen Erkrankungen zu ermitteln. Einige Studien beschäftigen sich bereits mit dieser Thematik. So führten Dittmar *et al.* eine randomisierte, kontrollierte Pilotstudie zur Dosisfindung bei Patienten mit atopischem Ekzem durch, die in drei Gruppen unterschiedlicher UVA1-Bestrahlungsdosis eingeteilt wurden. In den Gruppen mit Mittel- und Hochdosistherapie zeigte sich eine signifikante Reduktion des SCORAD, während in der Gruppe mit Niedrigdosistherapie keine signifikante Besserung des Hautbefundes festgestellt werden konnte. [31] Tzaneva *et al.* führten 2001 eine kontrollierte Halbseitenvergleichsstudie zwischen Mittel- und Hochdosistherapie bei atopischem Ekzem durch. Der kleine, aber nicht signifikante Unterschied in der Befundbesserung zugunsten der Hochdosistherapie kann die Vorteile einer stark verminderten Kumulativdosis bei Mitteldosistherapie nicht aufwiegen. Den günstigsten therapeutischen Index scheint bei dieser Erkrankung also die Mitteldosistherapie aufzuweisen. [131] In ihrem Update zur UVA1-Phototherapie geben Mang und Krutmann auf Basis der bisherigen Erfahrungswerte bereits Leitlinien zur Behandlungsdauer und -dosis einiger Erkrankungen wie dem atopischen Ekzem, der zirkumskripten Sklerodermie und der Urticaria pigmentosa an. Für das atopische Ekzem wird hier jedoch eine Hochdosistherapie mit 130 J/cm² empfohlen. [95] Auch die optimale Anzahl der Bestrahlungssitzungen, die eine Verbesserung des Hautbefundes bewirken können, muß noch ermittelt werden.

Die Möglichkeit einer wiederholten Anwendung der UVA1-Therapie sollte ebenfalls geprüft werden. Eine Studie von Abeck *et al.* an Patienten mit atopischem Ekzem zeigte, daß der günstige Effekt der UVA1-Therapie in den meisten Fällen nicht langfristig anhält und sich der Hautzustand innerhalb eines dreimonatigen Beobachtungszeitraumes auf den Ausgangsbefund zurückentwickelt. [1] Polderman *et al.* verglichen die Resultate nach einer drei- bzw. vierwöchigen UVA1-Mitteldosistherapie bei atopischem Ekzem mit fünf Bestrahlungssitzungen pro Woche. Ein verlängerter Behandlungszeitraum bewirkte einen längeren rezidivfreien Intervall nach Behandlungsende. Ein besseres klinisches Ergebnis nach der vierwöchigen Behandlung war statistisch nicht signifikant. [112] In einer weiteren Studie bei atopischem Ekzem wurde im Median ein Rückfall vier Wochen nach Therapieende beobachtet. Dabei machte es keinen Unterschied bezüglich Zeitpunkt und Schweregrad des Rückfalles, ob die Patienten Mittel- oder Hochdosisbestrahlung erhalten hatten. [131]

Möglicherweise kann durch die Kombination von UVA1-Therapie mit herkömmlicher medikamentöser Therapie auch ein synergistischer Effekt erzielt werden.

Einige der bisher untersuchten Mechanismen, die der therapeutischen Wirkung der UVA1-Strahlung zugrunde liegen, sind auch Ursache der unerwünschten Wirkungen. Eine sorgfältige Nutzen-Risiko-Abwägung ist deshalb von Nöten. Nachdem jedoch ein Großteil der genauen Wirkmechanismen der UV-Therapie noch immer im Dunkeln liegt, ist es von essentieller Wichtigkeit, daß die zugrundeliegenden photoimmunologischen und photobiologischen Prozesse weiter erforscht werden. Ein Verständnis der fundamentalen Wirkmechanismen würde einen spezifischeren und effektiveren Einsatz der unterschiedlichen Phototherapieformen möglich machen.

5. ZUSAMMENFASSUNG

Der heilsame Effekt von Sonnenlicht auf einige Hauterkrankungen ist schon seit langer Zeit bekannt. Seit Ende der 1970er Jahre werden moderne Fluoreszenzlampen mit definierten Emissionsspektren in der Therapie von Hautkrankheiten mit Hilfe ultravioletter Strahlung eingesetzt. Neben den bereits etablierten Phototherapieformen wie der UVA-, UVB-, oder der kombinierten UVA/UVB-Therapie sowie der systemischen und topischen PUVA-Behandlung hat sich im Laufe der vergangenen Jahre auch die UVA1-Therapie (340-400 nm) zu einem wichtigen Bestandteil im Spektrum der Behandlungsmöglichkeiten von dermatologischen Erkrankungen, insbesondere des atopischen Ekzems und der Sklerodermie, entwickelt. Die genauen Wirkmechanismen sind noch Gegenstand aktueller Forschung, wahrscheinlich spielen jedoch unter anderem folgende Faktoren eine Rolle: Induktion der Apoptose und Zellnekrose kutaner T-Zellen, Rezeptor- und Zytokinveränderungen, Reduktion dermalen Langerhans- und Mastzellen sowie verringerte Histaminausschüttung und Verminderung von Kollagen durch erhöhte Kollagenaseaktivität. Zu den möglichen akuten unerwünschten Wirkungen der UVA1-Therapie gehören das Erythem, eine Bräunung der Haut, das Auftreten einer polymorphen Lichtdermatose, von Juckreiz und die Exazerbation einer Herpes simplex Infektion, bzw. die Entstehung eines Eczema herpeticum bei atopischem Ekzem. Als unerwünschte Langzeiteffekte können eine frühzeitige Hautalterung sowie Schädigung dermalen Gefäße auftreten. Auch eine erhöhte Kanzerogenität kann nicht ausgeschlossen werden.

Die vorliegende Studie wurde durchgeführt, um die Wirksamkeit der UVA1-Therapie bei unterschiedlichen Hauterkrankungen zu untersuchen, wobei alle Patienten berücksichtigt wurden, die diese Behandlung in der Klinik für Dermatologie und Allergologie am Biederstein der Technischen Universität München zwischen August 1999 und Ende 2003 erhielten. Bisher kommen in der Therapie dermatologischer Krankheitsbilder nebenwirkungsreiche Pharmaka wie Glukokortikoide und Immunsuppressiva zum Einsatz. Die UVA1-Therapie kann hierbei möglicherweise eine wirksame Alternative darstellen. Des Weiteren kann die UVA1-Therapie eine Bereicherung der Therapiespektrums bisher schwierig zu behandelnder Erkrankungen sowie therapieresistenter Fälle sein. Auch die Erschließung weiterer Indikationsgebiete sollte mit Hilfe dieser Studie untersucht werden.

Es wurden insgesamt 173 Patienten mit 21 verschiedenen Diagnosen bestrahlt, wobei das Gerät „dermalight ultra1“ der Dr. Hoenle GmbH in Kaufering verwendet wurde. Die größten Diagnosegruppen sind die mit atopischem Ekzem ($n = 58$; Median: $12,0 \pm 4,3$ Bestrahlungen) und Sklerodermie ($n = 44$; $21,6 \pm 14,1$ Bestrahlungen). Kleinere Gruppen sind jene mit Prurigo ($n = 11$; $15,6 \pm 6,9$ Bestrahlungen), Granuloma anulare ($n = 11$; $17,6 \pm 7,4$ Bestrahlungen), Urtikaria pigmentosa ($n = 10$; $13,8 \pm 3,7$ Bestrahlungen), Lichen sclerosus et atrophicus ($n = 8$; $21,5 \pm 9,7$ Bestrahlungen), kutanem T-Zell-Lymphom ($n = 6$; $24,8 \pm 13,3$ Bestrahlungen), Lichen ruber ($n = 5$; $19,0 \pm 6,5$ Bestrahlungen), chronisch rezidivierender Urtikaria ($n = 4$; $8,3 \pm$

4,0 Bestrahlungen), Graft-versus-Host-Erkrankung (n = 2; 45,5 ± 37,5 Bestrahlungen), Vitiligo (n = 2; 23,0 ± 11,3 Bestrahlungen), Necrobiosis lipoidica (n = 2; 18,0 ± 19,8 Bestrahlungen) und Skleroderma adultorum Buschke (n = 2; 32,5 ± 3,5 Bestrahlungen). Außerdem wurden einzelne Fälle von Granuloma eosinophilicum faciei, HAES-Pruritus, hypereosinophilem Syndrom, Lichen Vidal, Mixed connective tissue disease, polymorpher Lichtdermatose, Psoriasis vulgaris und Werner Syndrom behandelt.

Die Anteile der Patienten, die durch die UVA1 Bestrahlung eine Besserung des Hautbefundes erfuhren, waren wie folgt: Atopisches Ekzem 86,2%, Sklerodermie 77,3%, Prurigo 81,8%, Granuloma anulare 63,6%, Urticaria pigmentosa 50%, Lichen sclerosus et atrophicus 75%, kutanes T-Zell-Lymphom 83,3%, Lichen ruber 80%, Graft-versus-Host-Erkrankung 50%, Vitiligo 50%, Necrobiosis lipoidica 50% und Skleroderma adultorum Buschke 100%. Die chronisch rezidivierende Urtikaria zeigte keine Besserung. Bei allen Einzelfällen bis auf das hypereosinophile Syndrom und das Werner Syndrom konnte eine Besserung des Befundes erzielt werden.

Vergleicht man diese Ergebnisse mit den Resultaten anderer Studien, so fällt auf, daß die guten Ergebnisse der UVA1-Therapie bei atopischem Ekzem, Morphea, Granuloma anulare, Prurigo, Urticaria pigmentosa, Lichen sclerosus et atrophicus, kutanem T-Zell-Lymphom und Skleroderma adultorum Buschke Bestätigung finden. Auch das unterschiedliche Ansprechen auf UVA1-Bestrahlung bei Necrobiosis lipoidica wird in andere Studien in der Literatur beschrieben. Zur UVA1-Therapie der GvHD finden sich in anderen Studien vielversprechende Ergebnisse, während in der vorliegenden Studie lediglich bei einem der zwei behandelten Patienten eine Besserung erzielt werden konnte. Bei der Patientin mit hypereosinophilem Syndrom konnte in der vorliegenden Studie keine Befundbesserung erreicht werden. In der Literatur werden für diese Erkrankung dagegen bereits Therapieerfolge unter UVA1-Bestrahlung beschrieben.

Zu den Diagnosen Lichen ruber, chronisch-rezidivierende Urtikaria, Vitiligo, Granuloma eosinophilicum faciei, HAES-Pruritus, Lichen Vidal, Mixed connective tissue disease, Psoriasis vulgaris und Werner Syndrom konnten in der Literatur keine Studien über die Behandlung mit UVA1-Strahlung gefunden werden.

Zu den weiteren Erkrankungen bei denen bereits Erfolge erzielt werden konnten, gehören der systemische Lupus erythematoses, die Mucinosis follicularis, Pityriasis lichenoides et varioliformis acuta und chronica, Pityriasis rubra pilaris, das POEMS Syndrom, das dyshydrotische Ekzem, die kutane Sarkoidose, die transitorische akantholytische Dermatose und das Narbenkelloid.

Es zeigte sich in der vorliegenden Studie, daß es viele potentielle Indikationen für die Therapie mit UVA1-Strahlung gibt und sich somit neue Behandlungsmöglichkeiten für bisher therapieresistente Erkrankungsfälle ergeben können. Möglicherweise kann durch die Kombination von UVA1-Therapie mit herkömmlicher medikamentöser Therapie auch ein synergistischer Effekt erzielt werden. Deutlich ist jedoch auch, daß noch weitere Forschungsarbeit notwendig ist, um eine möglichst effiziente und sichere Nutzung dieser

relativ neuen Therapieform zu gewährleisten. Sinnvoll wären weitere Studien mit größeren Fallzahlen und Vergleichsstudien zwischen UVA1-Therapie und konventionellen Phototherapieformen.

6. LITERATURVERZEICHNIS

1. Abeck, D., Schmidt, T., Fesq, H., Strom, K., Mempel, M., Brockow, K., Ring, J.
Long-term efficacy of medium-dose UVA1 phototherapy in atopic dermatitis.
J. Am. Acad. Dermatol. 42 (2000) 254-7
2. Alkalay, J., Bucana, C., Kripke, M.L.
Cutaneous pigmented melanocytic tumor in a mouse treated with psoralen plus ultraviolet A radiation.
Photodermatol. Photoimmunol. Photomed. 7 (1990) 28-31
3. Ambach, A., Bonnekoh, B., Gollnick, H.
UVA1 radiation (340-400 nm) interferes with the perforingranule system of CD8hi+ cytotoxic T lymphocytes in vitro.
J. Photochem. Photobiol. 82 (2006) 236-43
4. Anderson, R.R., Parrish, J.A.
The optics of human skin.
J. Invest. Dermatol. 17 (1981) 13-19
5. Asawanonda, P., Khoo, L.S.W., Fitzpatrick, T.B., Taylor C.R.
UV-A1 for celoid.
Arch. Dermatol. 135 (1999) 348-9
6. Baron, E.D., Stevens, S.R.
Phototherapy for cutaneous T-cell lymphoma.
Dermatologic Therapy 16 (2003) 303-310
7. Beattie, P.E., Dawe, R.S., Ibbotson, S.H., Ferguson, J.
UVA1 phototherapy for treatment of necrobiosis lipoidica.
Clin. Exp. Dermatol. 31 (2006) 135-8
8. Boonen, H.P.J.
Granuloma faciale eosinophilicum
In: "Dermatologie", Jung, E.G., Moll, I. (Hrsg.),
Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 2003, 5. Auflage, 280-281
9. Boonen, H.P.J.
Necrobiosis lipoidica (diabeticorum)
In: "Dermatologie", Jung, E.G., Moll, I. (Hrsg.),
Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 2003, 5. Auflage, 281-282
10. Brenner, M., Herzinger, T., Berking, C., Plewig, G., Degitz, K.
Phototherapy and photochemotherapy of sclerosing skin diseases.
Photodermatol. Photoimmunol. Photomed. 21 (2005) 157-165
11. Breuckmann, F., Appelhans, C., Altmeyer, P., Kreuter, A.
Medium-dose ultraviolet A1 phototherapy in transient acantholytic dermatosis (grover's disease).
J. Am. Acad. Dermatol. 52 (2005) 170-171

12. Breuckmann, F., von Kobyletzki, G., Avermaete, A., Kreuter, A., Altmeyer, P.
Efficacy of ultraviolet A1 phototherapy on the expression of bcl-2 in atopic dermatitis and cutaneous T-cell lymphoma in vivo: a comparison study.
Photodermatol. Photoimmunol. Photomed. 18 (2002) 217-222
13. Breuckmann, F., G von Kobyletzki, G., Avermaete, A., Kreuter, A., Altmeyer, P., Gambichler, T.
Modulation of cathepsin G expression in severe atopic dermatitis following medium-dose UVA1 phototherapy.
BMC Dermatology 2 (2002) 12
14. Breuckmann, F., von Kobyletzki, G., Avermaete, A., Kreuter, A., Mannherz, H.G., Altmeyer, P.
Apoptosis of human dermal endothelial cells as a potential side effect following therapeutic administration of UVA1 irradiation: preliminary results.
Arch. Dermatol. Res. 294 (2002) 303-309
15. Breuckmann, F., von Kobyletzki, G., Avermaete, A., Radenhausen, M., Höxtermann, S., Pieck, C., Schöneborn, P., Gambichler, T., Freitag, M., Hoffmann, K., Altmeyer, P.
Mechanisms of apoptosis: UVA1-induced immediate and UVB-induced delayed apoptosis in human T-cells in vitro.
JEADV 17 (2003) 418-429
16. Breuckmann, F., Kreuter, A., Wotzlaw, C., Altmeyer, P., von Kobyletzki, G.
Increased expression of bcl-2 provides inflammation in atopic dermatitis and cutaneous T-cell lymphoma in vivo.
JEADV 14 (Suppl 1) (2000) 122
17. Breuckmann, F., Pieck, C., Kreuter, A., Bacharach-Buhles, M., Mannherz, H.G., Altmeyer, P., von Kobyletzki, G.
Opposing effects of UVA1 phototherapy on the expression of bcl-2 and p53 in atopic dermatitis.
Arch. Dermatol. Res. 293 (2001) 178-83
18. Breuckmann, F., von Kobyletzki, G., Avermaete, A., Kreuter, A., Altmeyer, P., Gambichler, T.
Mast cells in atopic dermatitis: resistance against medium-dose UVA1 phototherapy?
Dermatology 207 (2003) 334-336
19. British photodermatology Group.
Guidelines for PUVA.
Br. J. Dermatol. 130 (1994) 246-55
20. Brockow, K., Abeck, D., Ring, J.
Die systemische Therapie im Behandlungskonzept des atopischen Ekzems.
Hautarzt 50 (1999) 323-329
21. Bruls, W.A.G., Slaper, H., van der Leun, J.C., Berrens, L.
Transmission of human epidermis and stratum corneum as a function of thickness in the ultraviolet and visible wavelengths.
Photochem. Photobiol. 40 (1984) 485-494
22. Burren, R., Scaletta, C., Frenk, E.,
Sunlight and carcinogenesis: expression of p53 and pyrimidine dimers in human skin following UVA1, UVA1+2 and solar simulating radiations.
Int. J. Cancer 76 (1998) 201-6

23. Calzavara Pinton. P., Capezzer, R., Zane, C., de Panfilis, G.
Medium-dose ultraviolet A1 therapy for pityriasis lichenoides et varioliformis acuta and pityriasis lichenoides chronica.
J. Am. Acad. Dermatol. 47 (2002) 410-414
24. Camacho, N.R., Sanchez, J.E., Martin, R.F., Gonzales, J.R., Sanchez, J.L.
Medium-dose UVA1 phototherapy in localized scleroderma and its effects in CD34-positive dendritic cells.
J. Am. Acad. Dermatol. 45 (2001) 697-9
25. Clark, C., Dawe, R.S., Evans, A.T., Lowe, G., Ferguson, J.
Narrowband TL-01 phototherapy for patch-stage mycosis fungoides.
Arch. Dermatol. 136 (2000) 748-52
26. Cooper, K.D.
Atopic dermatitis: recent trends in pathogenesis and therapy.
J. Invest. Dermatol. 102 (1994) 128-137
27. Darsow, U., Lübke, J., Taieb, A., Wollenberg, A., Calza, A.M., Ring, J.
for the European Task Force on Atopic Dermatitis
Position paper on diagnosis and treatment of atopic dermatitis.
J.E.A.D.V. 19 (2005) 286-295
28. Dawe, R.S.
Ultraviolet A1 phototherapy.
Br. J. Dermatol. 148 (2003) 626-637
29. de Rie, M.A., Enomoto, D.N.H., de Vries, H.J.C., Bos, J.D.
Evaluation of medium-dose UVA1 phototherapy in localized scleroderma with the cutometer and fast fourier transform method.
Dermatology 207 (2003) 298-301
30. Dissemond, J., Schneider, L.A., Brenneiser, P., Briviba, K., Wenk, J., Wlaschek, M., Scharfetter-Kochanek, K.
Protective and determining factors for the overall lipid peroxidation in ultraviolet A1-irradiated fibroblasts: in vitro and in vivo investigations.
Br. J. Dermatol. 149 (2003) 341-349
31. Dittmar, H.C., Pflieger, D., Schöpf, E., Simon, J.C.
UVA1 phototherapy. Pilot study of dose finding in acute exacerbated atopic dermatitis.
Hautarzt 52 (5) (2001) 423-427
32. Dittmar, H.C., Weiss, J.M., Termeer, C.C.
In vivo UVA-1 and UVB irradiation differentially perturbs the antigen- presenting function of human epidermal langerhans cells.
J. Invest. Dermatol. 112 (1999) 322-325
33. Edström, D.W., Porwit, A., Ros, A.-M.
Effects on human skin of repetitive ultraviolet-A1 (UVA1) irradiation and visible light.
Photodermatol. Photoimmunol. Photomed. 17 (2001) 66-70

34. Ellis, C., Luger, T. on behalf of the ICCAD II faculty: Abeck, D., Allen, R., Graham-Brown, R.A.C., De Prost, Y., Eichenfield, L.F., Ferrandiz, C., Gianetti, A., Hanifin, J., Koo, J.Y.M., Leung, D., Lynde, C., Ring, J., Ruiz-Maldonado, R., Saurat, J-H.
International Consensus Conference on Atopic Dermatitis II (ICCAD): clinical update and current treatment strategies.
Br. J. Dermatol. 148 Suppl 63 (2003) 3-10
35. El-Mofty, M., Zaher, H., Bosseila, M., Yousef, R., Saad, B.
Low-dose broad-band UVA in morphea using a new method for evaluation.
Photodermatol. Photoimmunol. Photomed. 16 (2000) 43-9
36. Enomoto, D.N.H., Mekkes, J.R., Bossuyt, P.M.M., Yong, Si-La, Out, T.A., Hoekzema, R., de Rie, M.A., Schellekens, P.T.A., ten Berge, I.J.M., de Borgie, C.A.J.M., Bos, J.D.
Treatment of patients with systemic sclerosis with extracorporeal photochemotherapy (photopheresis).
J. Am. Acad. Dermatol. 41 (1999) 915-922
37. Fesq, H., Ring, J., Abeck, D.
Management of polymorphous light eruption: clinical course, pathogenesis diagnosis and intervention.
Am. J. Clin. Dermatol. 4 (2003) 399-406
38. Gambichler, T., Hyun, J., Sommer, A., Stücker, M., Altmeyer, P., Kreuter, A.
A randomized controlled trial on photo(chemo)therapy of subacute prurigo.
Clin. Exp. Dermatol. 31 (2006) 348-53
39. Gambichler, T., Skrygan, M., Tomi, N.S., Breuksch, S., Altmeyer, P., Kreuter, A.
Significant downregulation of transforming growth factor-beta signal transducers in human skin following ultraviolet-A1 irradiation.
Br. J. Dermatol. 156 (2007) 951-6
40. Gathers, R.C., Scherschun, L., Malick, F., Fivenson, D.P., Lim, H.W.
Narrowband UVB phototherapy for early stage mycosis fungoides.
J Am Acad Dermatol 2002; 47:191-197.
41. Gerber, M., Gmeinhardt, B., Volc-Platzer, B., Kalhs, P., Greinix, H., Knobler, R.M.
Complete remission of lichen-planus-like Graft-versus-host disease (GVHD) with extracorporeal photochemotherapy (ECP).
Bone Marrow Transplant. 19 (1997) 517-9
42. Gobello, T., Mazzanti, C., Sordi, D., Annessi, G., Abeni, D., Chinni, L.M., Girolomoni, G.
Medium- versus high-dose ultraviolet A1 therapy for urticaria pigmentosa: A pilot study.
J. Am. Acad. Dermatol. 49 (2003) 679-84
43. Godar, D.E.
UVA1 radiation triggers two different final apoptotic pathways.
J. Invest. Dermatol. 112 (1999) 3-12
44. Godar, D.E., Lucas, A.D.
Ultraviolet-A1 (340-400 nm)-mediated receptor and cytokine changes of transformed lymphocytes
Photodermatol. Photoimmunol. Photomed. 21 (2005) 23-31

45. Godt, O., Proksch, E., Streit, V., Christofers E.
Short- and long-term effectiveness of oral and bath-PUVA therapy in urticaria pigmentosa and systemic mastocytosis.
Dermatology 195 (1997) 35-9
46. Gomez, M.I., Azana, J.M., Arranz, I.,
Plasma levels of 8-methoxypsoralen after bath-PUVA for psoriasis: relationship to disease severity.
Br. J. Dermatol. 133 (1995) 37-40
47. Grabbe, J., Welker, P., Humke, S., Grewe, M., Schopf, E., Henz, B.M., Krutmann, J.
High dose ultraviolet A1 (UVA1), but not UVA/UVB therapy decreases IgE-binding cells in lesional skin of patients with atopic eczema.
J. Invest. Dermatol. 107 (1996) 419-22
48. Graefe, T., Konrad, H., Barta, U., Elsner, P.
Successful ultraviolet A1 treatment of cutaneous sarcoidosis.
Br. J. Dermatol. 145 (2001) 354
49. Granlund, H., Erkkö, P., Remitz, A., Langeland, T., Helsing, P., Nuutinen, M., Reitamo, S.
Comparison of cyclosporin and UVAB phototherapy for intermittent one-year treatment of atopic dermatitis.
Acta. Derm. Venerol. 81 (2001) 22-7
50. Greinix, H.T., Volc-Platzer, B., Kahls, P., Fischer, G., Rosenmayr, A., Keil, F., Hönigsmann, H., Knobler, R.M.
Extracorporeal photochemotherapy in the treatment of severe steroid-refractory acute graft-versus-host disease: a pilot study.
Blood, 96 (2000) 2426-2431
51. Greinix, H.T., Volc-Platzer, B., Knobler, R.M.
Extracorporeal photochemotherapy in the treatment of severe graft-versus-host disease.
Leuk. Lymphoma 36 (2000) 425-34
52. Grewe, M., Gyufko, K., Krutmann, J.
Interleukin-10 production by cultured human keratinocytes: regulation by ultraviolet B and ultraviolet A1 radiation.
J. Invest. Dermatol. 104 (1995) 3-6
53. de Gruijl, F.R.
Photocarcinogenesis: UVA vs. UVB radiation.
Skin Pharmacol. Appl. Skin Physiol. 15 (2002) 316-320
54. Grundmann-Kollmann, M., Behrens, S., Gruss, C., Gottlober, P., Peter, R., Kersch, M.
Chronic sclerodermic graft-versus-host disease refractory to immunosuppressive treatment responds to UVA1 phototherapy.
J. Am. Acad. Dermatol. 42 (2000) 134-6
55. Grundmann-Kollmann, M., Tanew, A.
Neuere Aspekte in der UV- und Photochemotherapie.
Hautarzt 55 (2004) 1159-1167
56. Gruss, C. J., von Kobyletzky, G., Behrens-Williams, S.C.
Effects of low dose ultraviolet A-1 phototherapy on morphea.
Photodermatol. Photoimmunol. Photomed. 17 (2001) 149-155

57. Gruss, C., Reed, J.A., Altmeyer, P., McNutt, N.S., Kerscher, M.
Induction of interstitial collagenase (MMP-1) by UVA-1 phototherapy in morphea fibroblasts.
Lancet 350 (1997) 1295-6
58. Gruss, C., Stücker, M., von Kobyletzki, G., Schreiber, D., Altmeyer, P., Kerscher, M.
Low dose UVA1 phototherapy in disabling pansclerotic morphea of childhood.
Br. J Dermatol. 136 (1997) 293-4
59. Halpern, S.M., Anstey, A.V., Dawe, R.S., Diffey, B.L., Farr, P.M., Ferguson, J., Hawk, J.L.M.,
Ibbotson, S., McGregor, J.M., Murphy, G.M., Thomas, S.E., Rhodes, L.E.
Guidelines for topical PUVA: a report of a workshop of the British Photodermatology Group.
Br. J. Dermatol. 142 (2000) 22-31
60. Herbst, R.A., Vogelbruch, M.
Combined ultraviolet A1 radiation and acitretin therapy as a treatment option for pityriasis rubra
pilaris.
Br. J. Dermatol. 142 (2000) 574-575
61. Bedienungsanleitung dermalight ® ultrA1 Typ 24 kW
Dr. K. Hönle Medizintechnik GmbH
Kaufering, Deutschland
62. Haynes, B.F., Metzgar, R.S., Minna, J.D.
Phenotypic characterization of cutaneous T-cell lymphoma.
N. Engl. J. med. 304 (1981) 1319-1323
63. Hölzle, E., Jung, E., Hönigsmann, E., Breit, R., Krutmann, J., Lehmann, P., Schwarz, T., Ippen, H.,
Röcken, M. (1998)
Qualitätssicherung „UV-A1-Phototherapie“.
(<http://www.uni-duesseldorf.de/AWMF/qs/qs-derm4.htm>)
Stand: 13.02.2007
64. Janiga, J.J., Ward, D.H., Lim, H.W.
UVA-1 as a treatment for scleredema.
Photodermatol. Photoimmunol. Photomed. 20 (2004) 210-211
65. Jekler, J., Larkö, O.
UVA solarium versus UVB phototherapy of atopic dermatitis: a paired-comparison study.
Br. J. Dermatol. 125 (1991) 569-72
66. Jung, E.G.
Lichen ruber
In: „Dermatologie“, Jung, E.G., Moll, I. (Hrsg.),
Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 2003, 5. Auflage, 305-308
67. Jung, E.G.
Lichen sclerosus et atrophicus
In: „Dermatologie“, Jung, E.G., Moll, I. (Hrsg.),
Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 2003, 5. Auflage, 323-324
68. Jung, E.G.
Lichen Vidal
In: „Dermatologie“, Jung, E.G., Moll, I. (Hrsg.),
Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 2003, 5. Auflage, 321-322

69. Jung, E.G.
Prurigo-Gruppe
In: "Dermatologie", Jung, E.G., Moll, I. (Hrsg.),
Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 2003, 5. Auflage, 315-317
70. Jung, E.G.
Psoriasis
In: "Dermatologie", Jung, E.G., Moll, I. (Hrsg.),
Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 2003, 5. Auflage, 387-394
71. Jung, E.G.
Vergreisungssyndrome
In: "Dermatologie", Jung, E.G., Moll, I. (Hrsg.),
Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 2003, 5. Auflage, 346-347
72. Kerscher, M., Dirschka, T., Volkenandt, M.
Treatment of localised scleroderma by UVA1 phototherapy.
Lancet. 346 (1995) 1166
73. Kerscher, M., Volkenandt, M., Gruss, C., Reuther, T., von Kobyletzki, G., Freitag, M., Dirschka, T., Altmeyer, P.
Low-dose UVA1 phototherapy for treatment of localized scleroderma.
J. Am. Acad. Dermatol. 38 (1998) 21-6
74. von Kobyletzki, G., Freitag, M., Herde, M., Höxtermann, S., Stücker, S., Hoffmann, K., Altmeyer, P.
Phototherapie bei schwerer atopischer Dermatitis: Vergleich zwischen herkömmlicher UVA1-Therapie, UVA1-Kaltlicht- und kombinierter UVA-UVB-Therapie.
Hautarzt 50 (1999) 27-33
75. von Kobyletzki, G., Heine, O., Stephan H., Pieck, C., Stücker, M., Hoffmann, K., Altmeyer, P., Mannherz, H.G.
UVA1 irradiation induces deoxyribonuclease dependent apoptosis in cutaneous T-cell lymphoma in vivo.
Photodermatol. Photoimmunol. Photomed. 16 (2000) 271-277
76. von Kobyletzki, G., Kreuter, J.A., Nordmeier, R., Stücker, M., Altmeyer, P.
Treatment of idiopathic mucinosis follicularis with UVA1 cold light phototherapy.
Dermatology 201 (2000) 76-77
77. von Kobyletzki, G., Uhle, A., Pieck, C., Hoffmann, K., Altmeyer, P.
Acrosclerosis in patients with systemic sclerosis responds to low-dose UV-A1 phototherapy.
Arch. Dermatol. 136 (2000) 275-276.
78. Kowalzik, M.
Granuloma anulare.
Hautarzt 56 (2005) 1071-1083
79. Kowalzik, L., Kleinheinz, A., Weichenthal, M., Neuber, K., Kohler, I., Grosch, J., Lungwitz, G., Seegeberg, C., Ring, J.
Low dose versus medium dose UV-A1 treatment in severe atopic eczema.
Acta. Derm. Venerol. 75 (1995) 43-5

80. Kreuter, A., Breuckmann, F., Brockmeyer, N., von Kobyletzki, G., Freitag, M., Stücker, M., Hoffmann, K., Gambichler, T., Altmeyer, P.
Low-dose UVA1 phototherapy in systemic sclerosis: Effects on acrosclerosis.
Am. Acad. Dermatol. 50 (2004) 740-7
81. Kreuter, A., Gambichler, T., Avermaete, A., Happe, M., Bacharach-Buhles, M., Hoffmann, K., Jansen, T., Altmeyer, P., von Kobyletzki, G.
Low-dose ultraviolet A1 phototherapy for extragenital lichen sclerosus: Results of a preliminary study.
J. Am. Acad. Dermatol. 46 (2002) 251-5
82. Kreuter, A., Hyun, J., Skrygan, M., Sommer, A., Tomi NS., Bastian, A., Altmeyer, P., Gambichler, T.
Ultraviolet A1-induced downregulation of human betadefensins and interleukin-6 and interleukin-8 correlates with clinical improvement in localized scleroderma.
Br. J. Dermatol. 155 (2006) 600-7
83. Kreuter, A., Hyun, J., Skrygan, M., Sommer, A., Tomi N.S., Breuckmann, F., Altmeyer, P., Gambichler, T.
Ultraviolet A1 phototherapy decreases inhibitory SMAD7 gene expression in localized scleroderma.
Arch. Dermatol. Res. 298 (2006) 265-72
84. Kreuter, A., Hyun, J., Stücker, M., Sommer, A., Altmeyer, P., Gambichler, T.
A randomized controlled study of low-dose UVA1, medium-dose UVA1, and narrowband UVB phototherapy in the treatment of localized scleroderma.
J. Am. Dermatol. 54 (2006) 440-7
85. Kreuter, A., Jansen, T., Stücker, M., Herde, M., Hoffmann, K., Altmeyer, P., von Kobyletzki, G.
Low-dose ultraviolet-A1 phototherapy for lichen sclerosus et atrophicans.
Clin. Exp. Dermatol. 26 (2001) 30-2
86. Kreuter, A., von Kobyletzki, G., Happe, M., Herde, M., Breuckman, F., Stücker, M., Altmeyer, P.
UVA1-Phototherapie bei Lichen sclerosus et atrophicus.
Hautarzt 52 (2001) 878-81
87. Krönauer, C., Eberlein-König, B., Ring, J., Behrendt, H.
Influence of UVB, UVA and UVA1 irradiation on histamine release from human basophils and mast cells in vitro in the presence and absence of antioxidants.
Photochem. Photobiol. 77 (2003) 531-4
88. Krutmann, J.
Phototherapy for atopic dermatitis.
Clin. Exp. Dermatol. 25 (2000) 552-8
89. Krutmann, J., Czech, W., Diepgen, T., Niedner, R., Kapp, A., Schopf, E.
High-dose UVA1 therapy in the treatment of patients with atopic dermatitis.
J. Am. Acad. Dermatol. 26 (1992) 225-30
90. Krutmann, J., Diepgen, T.L., Luger, T.A., Grabbe, S., Meffert, H., Sonnichs, N., Czech, W., Kapp, A., Stege, H., Grewe, M., Schopf, E.
High-dose UVA1 therapy for atopic dermatitis: results of a multicenter trial.
J. Am. Acad. Dermatol. 38 (1998) 589-93

91. Krutmann, J., Morita, A.
Mechanisms of ultraviolet (UV) B and UVA phototherapy.
J. Investig. Dermatol. Symp. Proc. 4 (1999) 70-2
92. Legat, F.J., Hofer, A., Brabek, E., Quehenberger, F., Kerl, H., Wolf, P.
Narrowband UV-B vs medium-dose UV-A1 phototherapy in chronic atopic dermatitis.
Arch. Dermatol. 139 (2003) 223
93. Ling, T.C., Gibbs, N.K., Rhodes, L.E.
Treatment of polymorphic light eruption.
Photodermatol. Photoimmunol. Photomed. 19 (2003) 217-227
94. Longuet-Perret, I., Schmitt, D., Viac, J.
Tumor necrosis factor- α is involved in the contrasting effects of ultraviolet B and ultraviolet A1 radiation on the release by normal human keratinocytes of vascular permeability factor.
Br. J. Dermatol. 138 (1998) 221-224
95. Mang, R., Krutmann, J.
UVA-1 phototherapy.
Photodermatol Photoimmunol Photomed 21 (2005) 103-108
96. Mahnke, N., Medve-Koenigs, K., Megahed, M., Neumann, N.J.
Medium-dose-UV-A1-Phototherapie, erfolgreiche Behandlung einer kutanen Sarkoidose.
Hautarzt 54 (2003) 364-366
97. McGrath, H. Jr.
Ultraviolet A1 (340-400 nm) irradiation and systemic lupus erythematosus.
J. Investig. Dermatol. Symp. Proc. 4 (1999) 79-84
98. Mempel, M., Schmidt, T., Boeck, K., Brockow, K., Stachowitz, S., Fesq, H., Schafer, T., Thomsen, S., Schnopp, C., Ring, J., Probst, R., Lupp, P., Abeck, D.
Changes in collagen I and collagen III metabolism in patients with generalized atopic eczema undergoing medium-dose ultraviolet A1 phototherapy.
Br. J. Dermatol. 142 (2000) 473-80
99. Morison, W.L., RD Baughman, R.D., Day, R.M., Forbes, P.D., Hoenigsmann, H., Krueger, G.G., Leibold, M., Lew, R., Naldi, L., Parrish, J.A., Piepkorn, M., Stern, R.S., Weinstein, G.D., Whitmore, S.AE.
Consensus workshop on the toxic effects of long-term PUVA therapy.
Arch. Dermatol. 134 (1998) 595-598
100. Morita, A., Kobayashi, K., Isomura, I., Tsuji, T., Krutmann, J.
Ultraviolet A1 (340-400 nm) phototherapy for scleroderma in systemic sclerosis.
J. Am. Acad. Dermatol. 43 (2000) 670-4
101. Morita, A., Werfel, T., Stege, H., Ahrens, C., Karmann, K., Grewe, M., Grether-Beck, S., Ruzicka, T., Kapp, A.
Evidence that singlet oxygen-induced human T-helper-cell apoptosis is the basic mechanism of ultraviolet-A radiation phototherapy.
J. Exp. Med. 186 (1997) 1763-1768

102. Mutzhaus, M.F., Hölzle, E., Hofmann, C., Plewig, G.
A new apparatus with high radiation energy between 320 and 460 nm: physical description and dermatological applications.
J. Invest. Dermatol. 76 (1981) 42-47
103. Nijsten, T.E.C., Stern, R.S.
The increased risk of skin cancer is persistent after discontinuation of psoralen+ultraviolet A: A cohort study.
J. Invest. Dermatol. 121 (2003) 252-257
104. Penas, P., Jones-Caballero, M., Aragues, M., Fernandez-Herrera, J., Fraga, J., Garcia-Diez, A.
Sclerodermatous graft-vs-host disease.
Arch. Dermatol. 138 (2002) 924-943
105. Persson, A.E., Edström, D.W., Bäckvall, H., Lundeberg, J., Pontén, F., Ros, A.-M., Williams, C.
The mutagenic effect of ultraviolet-A1 on human skin demonstrated by sequencing the p53 gene in single keratinocytes.
Photodermatol. Photoimmunol. Photomed. 18 (2002) 287-293
106. Petering, H., Breuer, C., Herbst, R., Kapp, A., Werfel, T.
Comparison of localized high-dose UVA1 irradiation versus topical cream psoralen-UVA for treatment of chronic vesicular dyshidrotic eczema.
J. Am. Acad. Dermatol. 50 (2004) 68-72
107. Petersen, M.J., Hansen, C., Craig, S.
Ultraviolet A irradiation stimulates collagenase production in cultured human fibroblasts.
J. Invest. Dermatol. 99 (1992) 440-4
108. Plettenberg, H., Stege, H., Megahed, M., Ruzicka, T., Hosokawa, Y., Tsuji, T., Morita, A., Krutmann, J.
Ultraviolet A1 (340-400nm) phototherapy for cutaneous T-cell lymphoma.
J. Am. Acad. Dermatol. 41 (1999) 47-50
109. Plötz, S.G., Abeck, D., Seitzer, U., Hein, R., Ring, J.
UVA1 for hypereosinophilic syndrome.
Acta. Derm. Venerol. (Stockh) 80 (2000) 221
110. Polderman, M.C.A., Goveart, J.C.M., le Cessie, S., Pavel, S.
A double-blind placebo-controlled trial of UVA-1 in the treatment of dyshidrotic eczema.
Clin. Exp. Dermatol. 28 (2003) 584-587
111. Polderman, M.C.A., Huizinga, T.W.J., le Cessie, S., Pavel, S.
UVA-1 cold light treatment of SLE: a double blind, placebo controlled crossover trial.
Ann. Rheum. Dis. 60 (2001) 112-115
112. Polderman, M.C.A., Wintzen, M., le Cessie S., Saskia, Pavel, S.
UVA-1 cold light therapy in the treatment of atopic dermatitis: 61 patients treated in the Leiden University Medical Center
Photodermatol. Photoimmunol. Photomed. 21 (2005) 93-96
113. Prinz, B., Nachbar, F., Plewig, G.
Treatment of severe atopic dermatitis with extracorporeal photopheresis.
Arch. Dermatol. Res. 287 (1994) 48-52

114. Roelands, R.
Photo(chemo) therapy for vitiligo.
Photodermatol. Photoimmunol. Photomed. 19 (2003) 1-4
115. Roufosse, F., Goldman M., Cogan E.
Hypereosinophilic syndrome: lymphoproliferative and myeloproliferative variants.
Semin. Respir. Crit. Care Med. 27 (2006) 158-70
116. Sawada, H., Isogai, Z., Morita, A.
Altered decorin expression of systemic sclerosis by UVA1 (340-400nm) phototherapy:
Immunohistochemical analysis of 3 cases.
B.C.M. Dermatology 3 (2003) 2
117. Schaller, M., Romiti, R., Wollenberg, A., Prinz, B., Woerle, B.
Improvement of cutaneous manifestations in POEMS syndrome after UVA1 phototherapy.
J. Am. Acad. Dermatol. 45 (2001) 969-70
118. Schmidt, T., Abeck, D., Boeck, K., Mempel, M., Ring, J.
UVA1 irradiation is effective in treatment of chronic vesicular dyshidrotic hand eczema.
Acta. Derm. Venerol. 78 (1998) 318-19
119. Schneider, L.A., Dissemond, J., Brenneisen, P., Hainzl, A., Briviba, K., Wlaschek, M., Scharffetter-Kochanek, K.
Adaptive cellular protection against UVA-1-induced lipid peroxidation in human fibroblasts shows donor-to-donor variability and is glutathione dependent.
Arch. Dermatol. Res. 297 (2006) 324-8
120. Schnopp, C., Tzaneva, S., Mempel, M., Schulmeister, K., Abeck, D., Tanew, A.
UVA1 phototherapy for disseminated granuloma anulare.
Photodermatol. Photoimmunol. Photomed. 21 (2005) 68-71
121. Seité, S., Zucchi, H., Moyal, D., Tison, S., Compan, D., Christiaens, F., Gueniche, A., Fourtanier, A.
Alterations in human epidermal Langerhans cells by ultraviolet radiation:
quantitative and morphological study.
Br. J. Dermatol. 148 (2003) 291-299
122. Skov, L., Hansen, H., Allen, M., Villadsen, L., Norval, M., Barker, JNWN., Simon, J., Baadsgaard, O.
Contrasting effects of ultraviolet A1 and ultraviolet B exposure on the induction of tumor necrosis factor- α in human skin.
Br. J. Dermatol. 138 (1998) 216-20
123. Ständer, H., Schiller, M., Schwarz, T.
UVA1 therapy for sclerodermic Graft-versus-host disease of the skin.
J. Am. Acad. Dermatol. 46 (2002) 799-800
124. Stege, H., Berneburg, M., Humke, S., Klammer, M., Grewe, M., Grether-Beck, S., Boedeker, R., Diepgen, T., Dierks, K., Goerz, G., Ruzicka, T., Krutmann, J.
High-dose UVA1 radiation therapy for localized scleroderma.
J. Am. Acad. Dermatol. 40 (1999) 787-8
125. Stege, H., Schöpf, E., Ruzicka, T., Krutmann, J.
High-dose UVA1 for urticaria pigmentosa.
Lancet 347 (1996) 64

126. Stern, R.S., Lange, R.
Non-melanoma skin cancer occurring in patients treated with PUVA five to ten years after first treatment.
J. Invest. Dermatol. 91 (1988) 120-4
127. Stern, R.S., Laird, N.
The carcinogenic risk of treatment of severe psoriasis with PUVA.
Cancer 73 (1994) 2759-64
128. Susin, S.A., Zamzani, N., Castedo, M.
Bcl-2 inhibits the mitochondrial release of an apoptogenic protease.
J. Exp. Med. 184 (1996) 1331-1341
129. Taki, K., Ogushi, F., Shimizu, T.
Protease-induced leukocyte chemotaxis and activation: roles in host defense and inflammation.
J. Med. Invest. 48 (2001) 133-141
130. Turner, R.J., Walshaw, D., Diffey, B.L., Farr, P.M.
A controlled study of ultraviolet A sunbed treatment of psoriasis.
Br. J. Dermatol. 143 (2000) 957-63
131. Tzaneva, S., Seeber, A., Schwaiger, M., Hönigsmann, H., Tanew, A.
High-dose versus medium-dose UVA1 phototherapy for patients with severe generalized atopic dermatitis.
J. Am. Acad. Dermatol. 45 (2001) 503-7
132. Valkova, S., Velkova, A.
UVA/UVB phototherapy for atopic dermatitis revisited.
J. Dermatolog. Treat. 15 (2004) 239-44
133. Wallenfang, K., Stadler, R.
Assoziation zwischen UVA1 bzw. Bade-PUVA-Bestrahlung und Melanomentwicklung?
Hautarzt 52 (2001) 705-707
134. Van Weelden, H., de la Faille, B., Young, A., van der Leun, J.C.
A new development in UVB phototherapy of psoriasis.
Br. J. Dermatol. 119 (1988) 11-19
135. Weichenthal, M., Schwarz, T.
Phototherapy: How does UV work?
Photodermatol. Photoimmunol. Photomed. 21 (2005) 260-266
136. Weißbecher, R., Voigtländer, V.
Urtikaria
In: "Dermatologie", Jung, E.G., Moll, I. (Hrsg.),
Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 2003, 5. Auflage, 35-40
137. Wozniacka, A., Schwartz, R. A., Sysa-Jedrzejowska, A. (2007)
Mixed connective tissue disease.
(<http://www.emedicine.com/derm/topic766.htm>)
Stand: 22.07.2007

138. Yamauchi, R., Morita, A., Yasuda, Y., Grether-Beck, S., Klotz, L.-O., Tsuji, T., Krutmann, J.
Different susceptibility of malignant versus nonmalignant human T-cells toward ultraviolet A-1
radiation-induced apoptosis.
J. Invest. Dermatol. 122 (2004) 477-483
139. Zane, C., Leali C., Airò, P., De Panfilis, G., Calzavara Pinton, P.
“High-dose“ UVA1 therapy of widespraed plaque-type, nodular, and erythrodermic mycosis
fungoides.
J. Am. Acad. Dermatol. 44 (2001) 629-33

7. ANHANG

Patientenaufklärung

Lebenslauf

Patientenaufklärung für UVA1-Lichttherapie

Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient,

aufgrund der Schwere Ihrer Hauterkrankung ist eine UVA1-Lichtbehandlung vorgesehen. Diese Art der Behandlung hat sich in den letzten Jahren als sehr wirksam insbesondere beim atopischen Ekzem erwiesen. Auch andere Hauterkrankungen (z.B. Urticaria pigmentosa) sind schon erfolgreich mit UVA1-Licht therapiert worden. Für das dyshidrosiforme Hand- und Fußekzem liegen derzeit noch wenige Daten vor. Bisher hatten wir jedoch gute Behandlungserfolge. Derzeit kennen wir den exakten Wirkmechanismus dieser Therapie noch nicht im einzelnen. Auch fehlen noch Daten bezüglich möglicher Langzeiteffekte dieser Behandlung, insbesondere hinsichtlich des möglichen Risikos für die Entstehung von Hautkrebs.

Aufgabe der Universitätsklinik ist es, diese Mechanismen zu erarbeiten. Aus diesem Grund werden Sie im Rahmen dieser Behandlung auch sehr genau untersucht. Darüber hinaus werden ebenfalls wissenschaftliche Daten erhoben. Die von uns durchgeführten wissenschaftlichen Untersuchungen sollen dazu beitragen, die Wirkungsweise dieser neuen Behandlungsmethode weiter zu klären.

Mit Ihrer Unterschrift erklären Sie Ihre Zustimmung zu dieser Therapie.

Für weitere Fragen stehen wir jederzeit zur Verfügung.

LEBENS LAUF

PERSÖNLICHE DATEN

Name: Eva Katharina Lobisch
Adresse: Leugstraat 50
B-2630 Aartselaar
Belgien
Telefon: 0032 3 8778581
0032 479 605441
e-mail-Adresse: k.lobisch@web.de
Geburtsdatum / -Ort: 16. Oktober 1977, Gräfelting, Deutschland
Bürgerlicher Stand: ledig
Staatsangehörigkeit: Deutsch

AUSBILDUNG

09/1984 - 07/1985 Deutsche Schule "Colegio Alexander-von-Humboldt", Mexiko-City, Mexiko.
09/1985 - 07/1988 Josef-Dosch-Grundschule in Gauting
09/1988 - 06/1997 Otto-von-Taube Gymnasium Gauting, mathematisch-naturwissenschaftlicher Zweig
27. Juni 1997 Abitur am Otto-von-Taube Gymnasium in Gauting.
09/1997 - 06/1998 Grundstudium Kunst und Design ("Foundation Studies in Art and Design"), College of Art and Design, Bournemouth/Poole, England.
10/1998 - 03/1999 Krankenpflegepraktikum, Aushilfstätigkeit Klinik Dr. Wolfart, Gräfelting.
04/1999 - 09/2001 Studium der Humanmedizin, vorklinische Semester: Friedrich-Alexander-Universität, Erlangen/Nürnberg
24.09.2001 Ärztliche Vorprüfung
10/2001 - 10/2005 Studium der Humanmedizin, klinische Semester: Technische Universität München
25.03.2003 Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
02.09.2004 Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
10/2004 - 02/2005 Erstes Tertial des Praktischen Jahres: Pädiatrie, Universitätsklinik der Freien Universität Brüssel (AZ VUB), Belgien.
02/2005 - 06/2005 Zweites Tertial des Praktischen Jahres: Chirurgie, Universitätsklinik der Freien Universität Brüssel (AZ VUB), Belgien.

06/2005 - 07/2005 Erste Hälfte des dritten Tertials des Praktischen Jahres: Innere Medizin an der Universitätsklinik der Katholischen Universität Leuven (UZ Leuven) in Gasthuisberg, Belgien.
08/2005 - 09/2005 Zweite Hälfte des dritten Tertials des Praktischen Jahres: Innere Medizin an der Med II des Klinikums Rechts der Isar der Technischen Universität München.
19.10.2005 Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung: Note gut (2,33)
26.10.2005 Erteilung der Approbation als Ärztin durch die Regierung von Oberbayern

WEITERBILDUNG

Seit 03/2006 Weiterbildung Innere Medizin an der Universität Antwerpen, Belgien:
03/2006 - 09/2006 Endokrinologie und Diabetologie: Universitätsklinikum Antwerpen, Edegem, Belgien.
10/2006 - 02/2007 Kardiologie, Gastroenterologie, Neurologie: Klinik ZNA Stuivenberg, Antwerpen, Belgien.
(26.02.2007 – 30.09.2007: Mutterschutz und Beurlaubung, Geburt von Sohn Jurian)
seit **01.10.2007** Geriatrie: Kliniken ZNA Middelheim und St. Elisabeth, Antwerpen, Belgien.

SPRACHKENNTNISSE

Deutsch:	Muttersprache
Englisch:	fließend in Wort und Schrift
Niederländisch:	fließend in Wort und Schrift
Französisch:	gute Kenntnisse
Spanisch:	gute Kenntnisse

8. DANKSAGUNG

Mein besonderer Dank gilt Frau **Prof. Dr. med. Bernadette Eberlein** der Klinik für Dermatologie und Allergologie am Biederstein der Technischen Universität München für die Überlassung des Themas, und die hervorragende Betreuung und Unterstützung während der Erstellung der vorliegenden Arbeit. Ebenso danke ich dem Direktor der Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie am Biederstein der Technischen Universität München, Herrn **Prof. Dr. med. Dr. phil. J. Ring**, für die Möglichkeit, die vorliegende Studie an seiner Einrichtung durchführen zu können.

Des weiteren möchte ich mich bei meinen Eltern **Brigitte** und **Ernst Lobisch** bedanken, die mir das Studium ermöglicht haben und mich während meiner gesamten Ausbildungszeit stets ermutigend und unterstützend begleitet haben, sowie vielen anderen Familienmitgliedern für die Unterstützung und das Korrekturlesen der Arbeit.