

Aus der Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie der
Ludwig-Maximilians-Universität München
Direktor: Prof. Dr. med. Dr. h.c. T. Ruzicka

UVA-1-PHOTOTHERAPIE UND BADE-PUVA-PHOTO-CHEMOTHERAPIE ZUR
BEHANDLUNG DER KUTANEN SKLEROSE BEI ZIRKUMSKRIPTER UND
SYSTEMISCHER SKLERO-
DERMIE

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Zahnheilkunde
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Ulf Hannig

aus

Bonn

2006

**Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität**

Berichterstatter:

Prof. Dr. med. Dr. h. c. T. Ruzicka

Mitberichterstatter:

Prof. Dr. K.-H. Englmeier

Priv. Doz. Dr. H.-J. Anders

Mitbetreuung durch den
promovierten Mitarbeiter:

Priv. Doz. Dr. med. G. Messer

Dr. A. Unholzer

Dekan:

Prof. Dr. med. D. Reinhardt

Tag der mündlichen Prüfung:

07.12.2006

Meinen Eltern

INHALTSVERZEICHNIS

0	ABKÜRZUNGEN	8
1	EINLEITUNG	9
1.1	EINLEITUNG UND PROBLEMDARSTELLUNG	9
1.1.1	<i>UVA-1-Phototherapie</i>	12
1.1.2	<i>PUVA-Photochemotherapie</i>	15
1.1.3	<i>Wirkungsmechanismen der UVA-1-Phototherapie und der Bade-PUVA-Photochemotherapie</i>	23
1.1.4	<i>Indikationen für eine Phototherapie</i>	24
1.2	THERAPIE DER SKLERODERMIE	25
1.2.1	<i>Therapie bei zirkumskripter Sklerodermie</i>	25
1.2.2	<i>Therapie bei systemischer Sklerodermie</i>	26
1.3	OBJEKTIVIERENDE METHODEN ZUR MESSUNG DES THERAPIEERFOLGES BEI SKLERODERMIE	29
1.3.1	<i>20 MHz-Sonographie der Haut</i>	29
1.3.2	<i>Magnet-Resonanz-Tomographie</i>	33
1.4	ZIELSETZUNG	34
2	METHODIK	37
2.1	KLINISCHE DIAGNOSTIK UND EINTEILUNGSKRITERIEN	37
2.1.1	<i>Charakterisierung der Patienten</i>	39
2.1.2	<i>Verteilungsmuster der betroffenen Hautareale</i>	45
2.1.3	<i>Organbeteiligung bei systemischer Sklerodermie</i>	47
2.1.4	<i>Pharmakologische Vorbehandlungen vor Therapiebeginn</i>	48
2.1.5	<i>Antinukleäre Antikörper und Anti-Scl-70-Antikörper</i>	48
3	ERGEBNISSE	51
3.1	BEHANDLUNGSABLAUF.....	51
3.2	ERGEBNISSE DER UVA-1-PHOTOTHERAPIE UND BADE-PUVA-PHOTO-CHEMOTHERAPIE BEI PATIENTEN MIT ZIRKUMSKRIPTER SKLERODERMIE	52
3.2.1	<i>Subjektive Beurteilung der Ergebnisse der Behandlungen</i>	52
3.2.2	<i>Objektivierte Beurteilung der Ergebnisse der Behandlungen</i>	54

3.3	ERGEBNISSE DER UVA-1-PHOTOTHERAPIE UND BADE-PUVA- PHOTOCHEMOTHERAPIE BEI PATIENTEN MIT SYSTEMISCHER SKLERODERMIE.....	57
3.3.1	<i>Subjektive Beurteilung der Ergebnisse der Behandlungen</i>	57
3.3.2	<i>Objektivierte Beurteilung der Ergebnisse der Behandlungen.....</i>	58
4	DISKUSSION	63
4.1	THERAPIE MIT UVA-1-PHOTOTHERAPIE UND BADE-PUVA-PHOTOCHEMOTHERAPIE BEI PATIENTEN MIT ZIRKUMSKRIPTER SKLERODERMIE	63
4.1.1	<i>Low-dose UVA-1-Phototherapie.....</i>	63
4.1.2	<i>Medium-dose UVA-1-Phototherapie.....</i>	66
4.1.3	<i>High-dose UVA-1-Phototherapie.....</i>	67
4.1.4	<i>Bade-PUVA-Photochemotherapie</i>	68
4.2	THERAPIE MIT UVA-1-BESTRAHLUNGEN UND BADE-PUVA-PHOTOCHEMOTHERAPIE BEI PATIENTEN MIT SYSTEMISCHER SKLERODERMIE.....	71
4.2.1	<i>Low-dose UVA-1-Phototherapie.....</i>	71
4.2.2	<i>Medium-dose UVA-1-Phototherapie.....</i>	73
4.2.3	<i>High-dose UVA-1-Phototherapie.....</i>	73
4.2.4	<i>Bade-PUVA-Photochemotherapie</i>	74
5	ZUSAMMENFASSUNG	76
6	LITERATUR	78
7	DANKSAGUNG	83
8	LEBENS LAUF	84

TABELLENVERZEICHNIS

Tab. 1:	Bestimmung der Bestrahlungsdosis bei oraler- und Bade-PUVA-Photochemotherapie.....	16
Tab. 2:	Behandlungsschema für Orale-PUVA-Photochemotherapie und Bade-PUVA-Photochemotherapie.....	18
Tab. 5:	Häufige und seltene Indikationen	24
Tab. 6:	Behandlung der zirkumskripten Sklerodermie	25
Tab. 7:	Medikamentöse Behandlung bei systemischer Sklerodermie	27
Tab. 8:	Diagnostizierte pathologische ($\geq 1:160$) antinukleäre Antikörper, Zentromer-Antikörper und Scl-70-Antikörper bei zirkumskripten und systemischer Sklerodermie.....	49
Tab. 9:	Subjektive Beurteilung des Therapieerfolges nach UVA-1- und Bade-PUVA-Therapie bei zirkumskripten Sklerodermie.....	53
Tab. 10:	Objektive Beurteilung des Therapieerfolges nach UVA-1- und Bade-PUVA-Therapie bei zirkumskripten Sklerodermie.....	55
Tab. 11:	Subjektive Beurteilung des Therapieerfolges nach UVA-1-, Bade-PUVA-Therapie oder Kombination aus Beiden	58
Tab. 12:	Objektive Beurteilung des Therapieerfolges nach UVA-1-, Bade-PUVA-Therapie oder der Kombination aus beiden Therapieformen	61

ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Abb. 1:	Histologische Bilder des elastischen Bindegewebes eines Patienten mit zirkumskripter Sklerodermie vor und nach high-dose UVA-1-Phototherapie.....	14
Abb. 2:	Histologische Bilder und Ultraschallaufnahmen eines Patienten mit zirkumskripter Sklerodermie vor (A) und nach Bade-PUVA-Photochemotherapie (B).....	20
Abb. 3:	Ultraschallbilder (B-scan) von Patienten mit sklerotischen Hautläsionen vor und nach low-dose UVA-1-Phototherapie.....	32
Abb. 4:	Verschiedene klinische Bilder von Patienten mit zirkumskripter Sklerodermie....	40
Abb. 5:	Verschiedene Stadien der Hände von Patienten mit systemischer Sklerodermie bevor sie mit UVA-1-Phototherapie oder Bade-PUVA-Photochemotherapie behandelt wurden.....	42
Abb. 6:	Prozentuale Geschlechtsverteilung bei zirkumskripter (A) und systemischer Sklerodermie (B).....	43
Abb. 7:	Aufteilung der Patienten mit systemischen Sklerodermie nach ihrer Diagnose	44
Abb. 8:	Prozentuale Verteilung der betroffenen Hautareale bei zirkumskripter (A) und systemischer Sklerodermie (B).....	46
Abb. 9:	Prozentuale Verteilung der betroffenen Organe bei systemischer Sklerodermie...	47
Abb. 10:	Prozentuelle Verteilung der diagnostizierten ANA (A), Zentromer-Antikörper (B) und Scl-70-Antikörper (C) bei systemischer Sklerodermie	50
Abb. 11:	Veränderung der Hautdicke in Millimeter nach UVA-1-Phototherapie, Bade-PUVA-Photochemotherapie oder deren Kombination	56
Abb. 12:	Gemessene MRT-Werte bei zehn Patienten mit systemischer Sklerodermie vor und nach UVA-1, Bade-PUVA-Therapie oder der Kombination aus beiden Therapieformen.....	62

0 ABKÜRZUNGEN

8-MOP	8-Methoxypsoralen
ADF	Arbeitsgemeinschaft Dermatologischer Forschung
ANA	Antinukleäre Antikörper
ASS	Acetylsalicylsäure
DNS	Desoxyribonukleinsäure
DSSc	<i>Diffuse systemic sclerosis</i> (diffuse systemische Sklerodermie)
J	Joule
LSc	<i>Localized sclerosis</i> (zirkumskripte Sklerodermie)
LSSc	<i>Limited systemic sclerosis</i> (limitierte systemische Sklerodermie)
MHz	Megahertz
MPD	Minimale Phototoxizitätsdosis
MRT	Magnet-Resonanz-Tomographie
MTD	<i>Minimal tanning dose</i> (minimale Bräunungsdosis)
PLEVA	Pityriasis lichenoides et varioliformis acuta
PUVA	Psoralen-UVA-Photochemotherapie
SSc	Systemische Sklerodermie
UV	Ultraviolettes Licht
UVA	Ultraviolettes Licht mit einer Wellenlänge von 320-400 nm
UVA-1	Ultraviolettes Licht mit einer Wellenlänge von 340-400 nm
UVB	Ultraviolettes Licht mit einer Wellenlänge von 290-320 nm
UVC	Ultraviolettes Licht mit einer Wellenlänge von 100-290 nm

1 EINLEITUNG

1.1 Einleitung und Problemdarstellung

Die zirkumskripte Sklerodermie ist eine auf die Haut begrenzte Erkrankung mit Fibrose, die sich plaqueförmig (56%), generalisiert (13%) oder linear (20%) und als tiefe (11%) zirkumskripte Sklerodermie manifestiert. Die systemische Sklerodermie ist eine systemische Autoimmunerkrankung, die entweder als limitierte (lSSc) oder diffuse systemische Sklerodermie (dSSc) mit einer Gefäßentzündung der Haut und anderer Organe einhergehen kann (*Krieg und Meurer 1988, Clements 2000, Hawk und English 2001, Krieg in Braun-Falco et al. 2005*).

Das ungefähre durchschnittliche Alter bei Diagnosestellung liegt für zirkumskripte Sklerodermie bei 33 Jahren und bei systemischer Sklerodermie bei 49 Jahren (*Mayer MD 1997, Petersen et al. 1997*).

Die Behandlung der Hautsklerose bei zirkumskripten und systemischer Sklerodermie stellt eine größere therapeutische Herausforderung dar, da sich beide Erkrankungen oft über viele Jahre erstrecken und lange Zeit keine gezielte Therapie der Dermatosklerose möglich war. Heute stehen für die Therapie verschiedene Behandlungsmethoden unter Anwendung von ultravioletter Bestrahlung zur Verfügung.

Bei der Behandlung der zirkumskripten Sklerodermie (Synonym: Morphea) und der (progressiv)-systemischen Sklerodermie (SSc) werden heutzutage zwei neuere, in den 1990er Jahren etablierte Behandlungsmethoden der Dermatosklerose mit ultravioletter Strahlung (UV) diskutiert. Auf der einen Seite steht die UVA-1-Phototherapie und auf der anderen Seite die Bade-PUVA-Photochemotherapie mit Einsatz des Photosensibilisators Psoralen im Vordergrund.

Die UVA-1-Phototherapie kann in unterschiedlichen Dosisstärken angewendet werden. Es wird eine low-dose, medium-dose und high-dose UVA-1-Phototherapie beschrieben (*Kerscher et al. 1998, Gruss et al. 2001, El-Mofty et al. 2004, Kreuter et al. 2006, Camacho et al. 2001, De Rie et al. 2003, Stege et al. 1997, Johnson et al. 1999*). Die Bade-PUVA-Photochemotherapie erfolgt mit Auftragung eines Photosensibilisators mittels Solvens und anschließender UVA-1-Bestrahlung (*Morita et al. 1995, Kerscher et al. 1996, Krutmann und Morita 1999, Breuckmann et al. 2004*).

Auch wenn die vollständige Ausheilung der systemischen Sklerodermie nur selten gelingt, kann durch die im folgenden aufgeführten Therapiemöglichkeiten den Patienten in erheblichem Maße geholfen und fast immer eine komplette Verhärtung des Hautorgans verhindert werden.

In dieser Arbeit sollen die Erkrankungen vorgestellt und die verschiedenen Behandlungsarten erläutert und anhand der Evaluierung mit subjektiver und ärztlicher klinischer Beurteilung und Hautsonographie sowie Magnet-Resonanz-Tomographie (MRT) mit objektiven Kriterien gegeneinander abgewogen werden.

Zusätzlich zur Photo- oder Photochemotherapie stehen Medikamente wie zum Beispiel durchblutungsfördernde Mittel, Antibiotika und Immunsuppressiva zur Therapie bei systemischer Sklerodermie zur Verfügung, welche den Symptomen der Patienten angepasst eingesetzt werden können. Diese Therapien werden ebenfalls dargelegt und erläutert, richten sich aber eher gegen die Organbeteiligungen der systemischen Vaskulitis.

Um nicht nur die subjektiven Meinungen des Behandlers und des Patienten über mögliche Therapieerfolge als Evaluation zu bewerten, wird mit Hilfe von 20 MHz-Sonographie der Haut objektiv die Hautdicke und Hautdichte vor und nach der Therapie geprüft. Eine Verringerung der Hautdicke spricht für ein Ansprechen der Therapie. Eine weitere, jedoch auch weitaus aufwendigere aber genauere Möglichkeit ist die Anwendung der Magnet-Resonanz-Tomographie der Haut an Fingern und Händen.

Die in dieser Arbeit gestellte Frage lautet daher: Gibt es Parameter, die für einen besseren oder schlechteren Therapieerfolg der UVA-1-Phototherapie im Vergleich zur Bade-PUVA-Photochemotherapie verantwortlich sind und wie kann eine entsprechende Therapie optimiert werden?

Bei der Sklerodermie, der plötzlichen Verhärtung des Haut-Bindegewebes, handelt es sich um eine chronische Erkrankung unbekannter Ätiologie, wobei es entweder zur Sklerose mit Verhärtung des Bindegewebes umschriebener Hautareale bei zirkumskripter Sklerodermie oder generalisiert am ganzen Körper mit einer begleitenden Vaskulitis unter Beteiligung innerer Organe wie bei systemischer Sklerodermie kommen kann. Zugrunde liegt dabei jeweils eine erhöhte Synthese von extrazellulärer Matrix, wie Kollagenmolekülen durch Fibroblasten (*Fleischmajer 1979*). Die Prognose der erstgenannten Erkrankung ist in den meisten Fällen günstig, kann aber auch zu mutilierenden Veränderungen führen, die Prognose der zweiten Form ist ernst (*Fischer und Kang 2002, Krieg in Braun-Falco et al. 2005*). Trotz

Gemeinsamkeiten des histologischen Bildes lassen sich zwei Krankheiten aufgrund der unterschiedlichen Ausbreitung, Verläufe und Prognose deutlich voneinander unterscheiden:

- Zirkumskripte Sklerodermie
- Systemische Sklerodermie

Die zirkumskripte Sklerodermie ist eine relativ selten vorkommende Erkrankung mit überwiegend benignem Verlauf, welche alle Teile der Haut befallen kann. Personen mit weiblichen Geschlecht werden mit 2:1-3:1 bevorzugt von der Erkrankung befallen. Die umschriebenen sklerodermiformen Herde sind von langwierigem, aber meist selbstlimitierten Verlauf, die in einer Hautatrophie enden können. Hierbei kommt es nicht zu einer systemischen Vaskulitis mit beispielsweise Befall der Hände oder dem Raynaud-Syndrom (durch Kälte ausgelöste anfallsartige Gefäßspasmen an den Akren) oder einem systemischen Organbefall.

Ein zirkumskriptes Sklerodermieherd beginnt mit einer fleckförmigen, sich allseitig ausdehnenden, mäßig entzündlichen Rötung. Bald bildet sich im Zentrum des Herdes unter Schwund des Erythems eine langsam wachsende, weißlich-gelbliche harte Platte aus. Es entsteht eine scheibenartige, an der Oberfläche spiegelnde, mit der Unterlage verbackene elfenbeinfarbene Verhärtung der Haut, die ringförmig umgeben ist von einem blauviolett oder fliederfarbenen Erythem, dem lilac ring (*Krieg in Braun-Falco et al. 2005*).

Die alleinige Therapie mit Kortikosteroiden erweist sich oft als wenig erfolgreich und in Anbetracht des selbstlimitierten Verlauf ist Zurückhaltung mit ergreifenderen Maßnahmen geboten (*Hunzelmann et al. 1998, Sapadin 2002*).

Die systemische Sklerodermie ist ebenfalls selten. In den USA beträgt die Morbidität 105/1 Mio. Einwohner. Mit 3:1 bis 5:1 erkranken Frauen viel häufiger als Männer. In über 80% der Fälle suchen die Patienten zwischen der 3.-7. Lebensdekade ärztliche Hilfe (*Silman 1991, Mayes 1997, Krieg in Braun-Falco et al. 2005*).

Die systemische Sklerosierung ist in erster Linie eine Erkrankung der Gefäße mit Bindegewebsproliferation der tieferen, retikulären Dermis. Es findet sich ein verbreitetes und grobbalkiges Kollagen. Zum Verständnis wichtig ist jedoch, dass die benachbarten Schichten wie Fettgewebe, tiefe Faszien und papilläre Dermis in wechselndem Ausmaß mitbetroffen sein können (*Fritsch und Grassegger 1998*).

Die systemische Sklerodermie ist eine seltene, chronisch entzündliche, heute noch als Kollagenose eingeordnete Multisystemerkrankung der Gefäße mit Auswirkung auf das Bindegewebe (*Leroy et al. 1988*). Im wesentlichen werden fünf pathogenetische Einflüsse diskutiert:

- (1) genetische Disposition
- (2) vaskuläre Veränderungen
- (3) Störungen der Immunregulation
- (4) Defekte der Kontrolle der Kollagensynthese
- (5) Umweltfaktoren und Chemikalien (Tryptophan, Vinylchlorid, Silikatstaub)

Es handelt sich bei der systemischen Sklerodermie um eine potentiell tödliche Krankheit, wobei außer der Haut auch Muskulatur, die Gelenke und auch die inneren Organe wie zum Beispiel Lunge, Herz, Nieren, Ösophagus, Magen und Darm betroffen sein können. Die chronische Gefäßentzündung endet in einer pathophysiologischen Wegstrecke, die überschießende Produktion von Kollagenen und weiteren Bindegewebssubstanzen mit Kalzifikation und möglicher Organzerstörung zur Folge hat (*Krieg in Braun-Falco et al. 2005*). Es entsteht multifokal Fibrose, Sklerose und die Schrumpfung des Gewebes. Durch diese Mechanismen kommt es auch zu einer voranschreitenden tiefen Störung des Gefäßsystems, einer Mikroangiopathie mit Mediasklerose und Gefäßabbrüchen. Vorausgehend ist allerdings immer eine systemische Immunaktivierung mit Ausbildung von Autoantikörpern und aktivierten T-Lymphozyten sowie B-Lymphozyten.

Die Behandlung der systemischen Sklerodermie ist aufwändig und es stellt sich die Frage nach einer konsequenten Unterdrückung der systemischen Entzündungsreaktion, einer möglichen Kalzinose, weiterhin der Kollagensynthese, sowie der Reduktion vorhandener überschüssiger Kollagenmoleküle.

1.1.1 UVA-1-Phototherapie

Die low-dose UVA-1-Phototherapie kann als Teil- oder Ganzkörperbestrahlung durchgeführt werden. Der Wellenlängenbereich der Strahlenquelle deckt üblicherweise den Bereich von 340-400 nm ab. Die Therapie der Patienten erfolgt je nach Bestrahlungsprotokoll 4-5 mal pro Woche. Die Gesamtdauer der Therapie liegt zwischen 20-40 Behandlungen. Vor jedem

Therapiebeginn wird zunächst die minimale Bräunungsdosis („minimal tanning dose“, MTD) eines jeden Patienten bestimmt. Dabei wird die obere Gesäßregion des Patienten, welche zumeist mit Textilien bedeckt ist, freigelegt und getestet. Hierzu muss sich der Patient bäuchlings auf eine Liege legen. Anschließend wird eine Bleischablone mit 7 kreisrunden Öffnungen mit Leukosilk fixiert und die Umgebung mit vierfach gefalteten grünen Tüchern lichtdicht abgedeckt. Danach wird mit Filzstift ein Punkt am oberen Schablonenrand eines jeden Kreises angebracht und die einzelnen Teststellen mit Bleifolie abgedeckt. Nun wird der Abstand der Lichtquelle von der Haut mit einem Stab abgemessen und standardisiert eingestellt. Anschließend wird die UV-Quelle (Mutzhas Supersun 5000) für eine Minute eingebrannt. Zuvor muss allerdings die Einnahme von phototoxisch wirkenden Medikamenten, Photosensibilisatoren in Nahrungsmitteln und eine Vitamin-B-Einnahme ausgeschlossen werden. Es werden alle Felder gleichzeitig bestrahlt, nachdem die Bleifolie entfernt wurde und je nach benötigter Joulezahl nacheinander wieder abgedeckt.

Die Ablesung der MTD erfolgt sofort, nach 20 Minuten und noch einmal nach 24 Stunden.

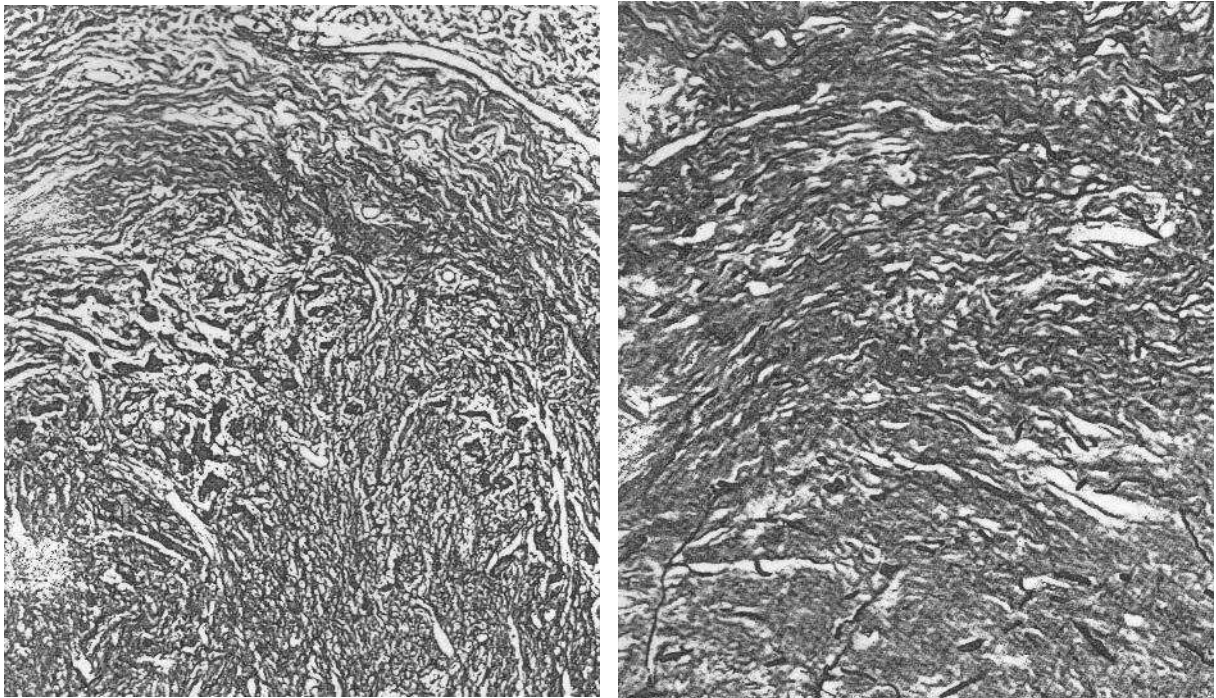
Besteht keine pathologische Photosensitivität, wird die UVA-1-Phototherapie beispielsweise mit 1 J/cm^2 begonnen. Danach wird die Behandlungsdosis in Abhängigkeit von der Erkrankung gesteigert, beispielsweise von 1 auf 5, 10, 20 und 30 J/cm^2 .

Im Gegensatz dazu stehen die medium-dose und high-dose UVA-1-Phototherapien. Dabei gleicht der Behandlungsablauf im wesentlichen dem der low-dose UVA-1-Phototherapie. Jedoch wird hier mit einer weitaus höheren UVA-1-Strahlendosis behandelt. Die Dosis bei der medium-dose UVA-1-Phototherapie beträgt bei der Vortestung in den Testfeldern 10, 30, 50 J/cm^2 pro Behandlung. Die Behandlung wird fünf mal pro Woche (Montag – Freitag) durchgeführt, wobei der Wellenlängenbereich der Strahlenquelle bei 340-400 nm liegt. Es dauert ungefähr 20 Minuten, um die Bestrahlungsdosis von 60 J/cm^2 mit einem Röhrenstrahler zu erreichen. Zusätzliche Medikamente werden nicht eingesetzt (*Morita et al. 2000*). Bei der high-dose UVA-1-Phototherapie beträgt die Dosis bei der Vortestung 30, 50, 100 J/cm^2 pro Behandlung. Die Patienten werden in sechs Wochen 30 mal mit einer Strahlendosis von 130 J/cm^2 bestrahlt (*Stege et al. 1997*). Bei *Johnson et al. 1999* werden die Patienten ebenfalls mit einer Strahlenquelle mit einem Wellenlängenbereich von 340-400 nm bestrahlt. Dabei werden ausschließlich zwei Drittel der sklerotischen Veränderung bestrahlt. Die Bestrahlung wird vier mal pro Woche über sechs Wochen durchgeführt. Die zwei letztgenannten Arten der UVA-1-Phototherapien wurden jedoch bei den in dieser Arbeit untersuchten Patienten weder getestet noch durchgeführt.

Auch *Al-Mofty et al. 2000* belegten, dass low-dose UVA-1-Phototherapie eine sehr effektive und sichere Behandlungsmöglichkeit für Patienten mit zirkumskripter Sklerodermie darstellt. Meistens konnten die Läsionen im Wachstum gestoppt werden. Sie wurden weicher und waren weniger erythematös (*zusammengefasst in Brenner et al. 2005*).

Abbildung 1 zeigt histologische Bilder eines Patienten mit zirkumskripter Sklerodermie vor und nach high-dose UVA-1-Phototherapie (*Johnson et al. 1999*). Nach high-dose UVA-1-Phototherapie waren die elastischen Fasern des Bindegewebes wieder vergleichbar mit einem gesunden Bindegewebe.

Abb. 1: Histologische Bilder des elastischen Bindegewebes eines Patienten mit zirkumskripter Sklerodermie vor und nach high-dose UVA-1-Phototherapie



Elastisches Bindegewebe vor Therapie. Gezeigt ist eine Aldehyd-Fuchsin Färbung in 100 facher Vergrößerung. Es liegt fast der komplette Verlust von elastischen Fasern vor (*Johnson et al. 1999*).

Elastisches Bindegewebe nach sechs wöchiger UVA-1-Phototherapie. Gezeigt ist eine Aldehyd-Fuchsin Färbung mit 200 facher Vergrößerung. Beachte die Wiedererscheinung von normalaussehenden elastischen Fasern (*Johnson et al. 1999*).

1.1.2 PUVA-Photochemotherapie

Die Photochemotherapie umfasst heute die Behandlung von Hauterkrankungen durch orale oder topische Applikation von einer lichtsensibilisierenden Substanz, zumeist dem Psoralen in Kombination mit UV-Bestrahlungen. Für die UV-Bestrahlung wird das längerwellige UVA-Spektrum verwendet, weil diese Strahlenqualität über eine größere Eindringtiefe verfügt. Es werden Strahler mit definierten UV-Spektren verwendet (Wellenlänge UVA: 320 nm bis 400 nm).

Psoralene gehören zu den trizyklischen Furocumarinen, wobei sich die phototoxische Reaktion in einem verzögerten Erythem äußert. Die Applikation des Psoralens wirkt durch starke Hemmung der Epidermopoese und der Neutrophilen-Chemotaxis sowie Reduktion der epidermalen Langerhans-Zellen durch direkten Einfluss auf die DNS (Cross Links innerhalb eines DNS-Stranges). Für die systemische Photosensibilisierung wird in Deutschland 8-Methoxypsoralen (8-MOP) verwendet, dabei richtet sich die Dosierung einer systemischen Gabe nach dem Körpergewicht des Patienten und sollte 0,6 mg 8-MOP pro Kilogramm Körpergewicht betragen. Psoralene können auch topisch in Form von Lösungen und Cremes angewendet werden. Nach systemischer Einnahme von 8-MOP muss 1-2 Stunden später die UVA-Bestrahlung erfolgen, da durch die Pharmakokinetik bedingt, zu diesem Zeitpunkt der höchste Gewebe(Haut)spiegel bei maximalem Serumspiegel 100-250 ng/ml zu erwarten ist.

Bei der topischen Anwendung stellt die Bade-PUVA-Therapie eine effiziente Möglichkeit dar. Psoralen kann durch das Badewasser an die Keratinozyten der Haut direkt heran gebracht werden. Gelöstes Psoralen wird in einem Vollbad von der Haut aufgesaugt. Die Bestrahlung muss dabei bereits 15-20 Minuten nach dem Bad erfolgen, da die Photosensibilität rasch nachlässt (*Degitz et al. 1996*). Hierzu wird 8-MOP im Badewasser mit einer Endkonzentration von 0,5-1 mg 8-MOP pro Liter gelöst (*Kerscher et al. 1996*). Die Badezeit beträgt 20 Minuten bei einer Wassertemperatur von 30-37°C.

Die Bestrahlungsgeräte für die Ganzkörperbestrahlung sind entweder Liege- oder Stehkabinen. Teilkörperbestrahlungsgeräte werden für Hand- und Fuss-Bade-PUVA-Therapie eingesetzt.

Vor Behandlungsbeginn muss zunächst die minimale Phototoxizitätsdosis (MPD) für jeden Patienten individuell mit verschiedenen Dosen in Abhängigkeit vom Hauttyp bestimmt werden. Eine Abnahme der Lichtempfindlichkeit ist von Hauttyp I nach Hauttyp VI zu erwarten. Dafür wird eine Schablone mit sechs Öffnungen an einer nichtsonnenexponierten Körperstelle, zum Beispiel gluteal, unterer Rücken angebracht und die Haut nach Einwirken

des Photosensibilisators im Sinne einer Lichttreppe mit ansteigenden UVA-Dosen bestrahlt. Die Ablesung erfolgt 48-72 Stunden nach Exposition (Tabelle 1A-C).

Tab. 1: Bestimmung der Bestrahlungsdosis bei oraler- und Bade-PUVA-Photochemotherapie

Tab. 1A: Ablesung und Wertung der minimalen Phototoxizitätsdosis (MPD). Die Schwelle befindet sich bei einem gerade noch erkennbarem Erythem mit scharfer Begrenzung am Zeitpunkt 48-72 Stunden nach UVA-1-Bestrahlung

0	Kein Erythem
+/-	Gerade noch erkennbares Erythem mit scharfer Begrenzung (MPD)
+	Helles Erythem
++	Deutliches Erythem, kein Ödem, kein Schmerz
+++	Feuerrotes Erythem, mildes Ödem, milder Schmerz
++++	Livides Erythem, deutliches Ödem, starker Schmerz, teilweise Blasen

Tab. 1B: MPD-Test bei Oraler-PUVA-Photochemotherapie (8-MOP innerlich): UVA-1-Dosierung in J/cm²

UVA-Dosis	0,5	1,0	2,0	3,0	4,0	5,0
-----------	-----	-----	-----	-----	-----	-----

Tab. 1C: MPD-Test bei Bade-PUVA-Photochemotherapie (8-MOP äußerlich): Bestrahlungsdosen von oraler PUVA und Bade-PUVA für MPD-Testung in J/cm²

Hauttypen I und II						
UVA Dosis	0,25	0,5	1,0	1,5	2,0	2,5
Hauttypen III und IV						
UVA Dosis	0,5	1,0	2,0	3,0	4,0	5,0

Da das maximale PUVA-Erythem erst frühestens nach 48 Stunden auftritt, meistens sogar erst nach 72 Stunden, sollte generell die Therapie auch frühestens ab diesem Zeitpunkt nach einer MPD-Testung beginnen. Dabei erhält der Patient eine Stunde nach Einnahme der entsprechenden 8-MOP-Dosis seine erste UVA-Bestrahlung. Hierbei ist zu beachten, dass die initiale Dosis nicht mehr als 70% der vorher gemessenen MPD beträgt. Bei Bade-PUVA sollten sogar 30% der MPD nicht überschritten werden. Es werden im günstigsten Fall Bestrahlungen bis zu viermal pro Woche durchgeführt. Es muss beachtet werden, dass Dosissteigerungen nicht häufiger als zweimal pro Woche durchgeführt werden und diese erst frühestens 48 Stunden nach der letzten Behandlung erfolgen. Ein fixes Schema zur Dosissteigerung gibt es dabei nicht. Es ist darauf zu achten, dass kein starkes Erythem entsteht und die behandelte Hauterkrankung auf die Therapie anspricht. Zusätzlich sollte die Therapie auch zu keinen weiteren Nebenwirkungen wie zum Beispiel Übelkeit, Kopfschmerzen oder PUVA-Juckreiz führen. Danach kann die UVA-Dosis im unteren Dosisbereich um 30% und im oberen Dosisbereich um 5-10% gesteigert werden (zusammengefasst in Tabelle 2). Eine weitere Möglichkeit ist die Creme-PUVA-Photochemotherapie. Als Cremegrundlage dient vorzugsweise Unguentum cordes mit Zusatz von 30% H₂O. Die Konzentration von 8-Methoxypsoralen in dieser Wasser-in-Öl Emulsion soll 0,001% betragen. Die maximale Ausprägung der Photosensibilisierung der Haut wird eine Stunde nach Applikation erreicht und eine Sensibilisierung bleibt für 3 Stunden bestehen. Die UVA-1-Bestrahlung erfolgt eine Stunde nach Applikation der Creme (*Grundmann-Kollmann et al. 2000*).

Tab. 2: Behandlungsschema für Orale-PUVA-Photochemotherapie und Bade-PUVA-Photochemotherapie

			Orale-PUVA	Bade-PUVA
Schritt 1.	Bestimmung der minimalen phototoxischen Dosis		Ablesung nach 48 – 72 Stunden	Ablesung nach 72 Stunden
Schritt 2.	Behandlungsbeginn	Erste Behandlungsdosis	50-70% der MPD bei Hauttyp I-II bis 0,5 J/cm ²	30% der MPD bei Hauttyp I-II bis 0,3 J/cm ²
Schritt 3.	Fortsetzung der Behandlung 2-4 mal pro Woche	Kein Erythem, gutes Ansprechen	Steigerung bei jeder dritten Behandlung um max. 0,5 – 1,0 J/cm ²	Steigerung bei jeder dritten Behandlung um max. 0,5 – 1,0 J/cm ²
		Kein Erythem, kein Ansprechen	Steigerung um 30% maximal um 0,5 J/cm ²	Steigerung um 30% maximal um 0,5 J/cm ²
		Minimales Erythem	Keine Steigerung	Keine Steigerung
		Persistierendes asymptomatisches Erythem	Keine Steigerung	Keine Steigerung
		Schmerzhafte Erythem mit oder ohne Ödem oder Blasenbildung	Keine Behandlung bis zum Abklingen	Keine Behandlung bis zum Abklingen
Schritt 4.	Wiederaufnahme der Behandlung	Nach Abklingen der Symptome	Reduktion der letzten Dosis um 50%, weitere Steigerung um 10%	Reduktion der letzten Dosis um 50%, weitere Steigerung um 10%

Um die Gefahr einer Kumulation des phototoxischen Effekts aufeinanderfolgender PUVA-Behandlungen zu verhindern, bietet es sich an, die Behandlungen am Montag, Dienstag, Donnerstag und Freitag durchzuführen. Somit stehen dann Mittwoch, Samstag und Sonntag als Ruhe- oder Beobachtungstage zur Verfügung. Drei Behandlungen pro Woche sollten zumindest durchgeführt werden.

Patienten mit einer oralen PUVA-Therapie müssen ab dem Zeitpunkt der Tabletteneinnahme eine sichere UV-Schutzbrille bis zur Dämmerung eines Behandlungstages tragen. Die maximale UVA-Dosis darf 10 J/cm² nicht überschreiten.

Die Nebenwirkung bei UVA-Therapie können akuter oder chronischer Natur sein.

Tab. 3A: Akute Nebenwirkungen der PUVA-Photochemotherapie

Akute Nebenwirkungen	Übelkeit oder Kopfschmerzen nach Einnahme von 8-MOP-Tabletten
	Polymorphe Lichtdermatose
	PUVA-Juckreiz
	Diskrete Sonnenbrandreaktion bei optimaler Therapieeinstellung
	Keratokonjunktivitis
	Tod (nur bei stärkster Überdosierung)

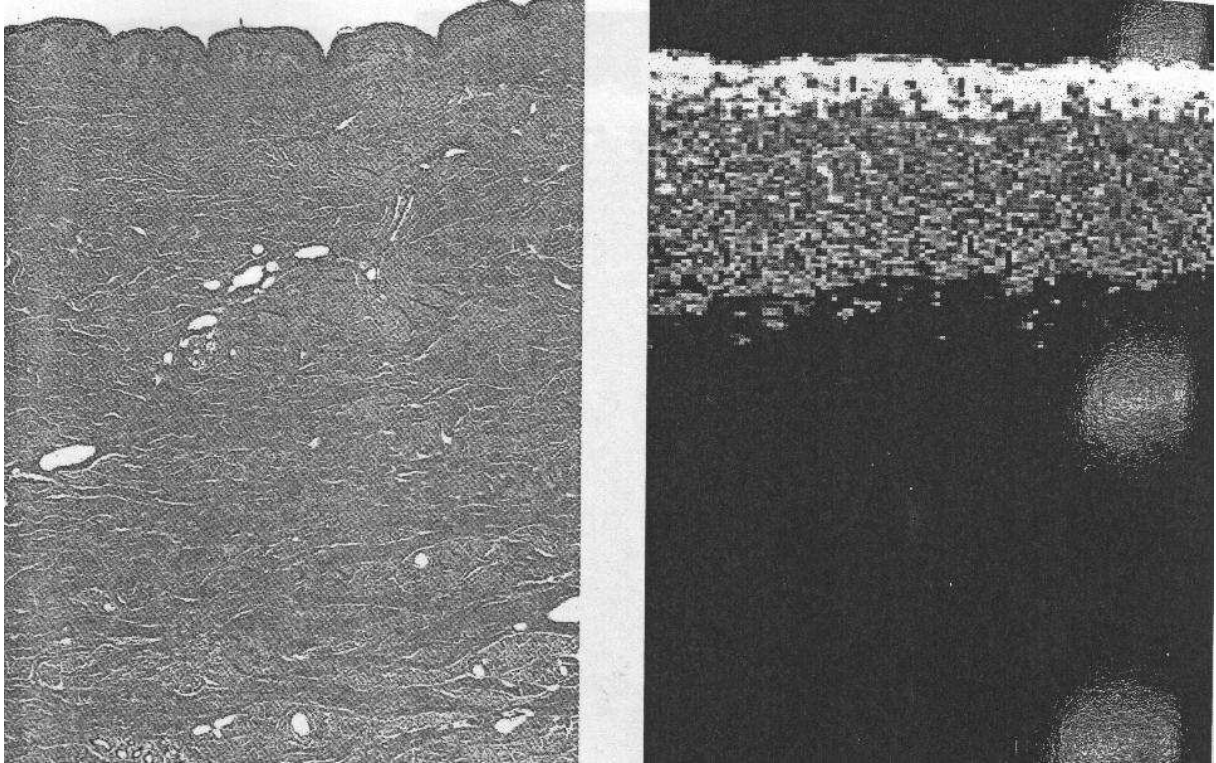
Tab. 3B: Chronische Nebenwirkungen der PUVA-Photochemotherapie

Chronische Nebenwirkungen	Lichtalterung
	PUVA-Lentigines
	PUVA-Freckles
	Karzinome (dosisabhängig)
	Erhöhtes Risiko für maligne Melanome

In Abbildung 2 wird die Wirkung von einer Creme-PUVA-Photochemotherapie anhand von histologischen Bildern und Ultraschallaufnahmen vor und nach Therapie verdeutlicht (*Grundmann-Kollmann et al. 2000*):

Abb. 2: Histologische Bilder und Ultraschallaufnahmen eines Patienten mit zirkumskripter Sklerodermie vor (A) und nach Creme-PUVA-Photochemotherapie (B)

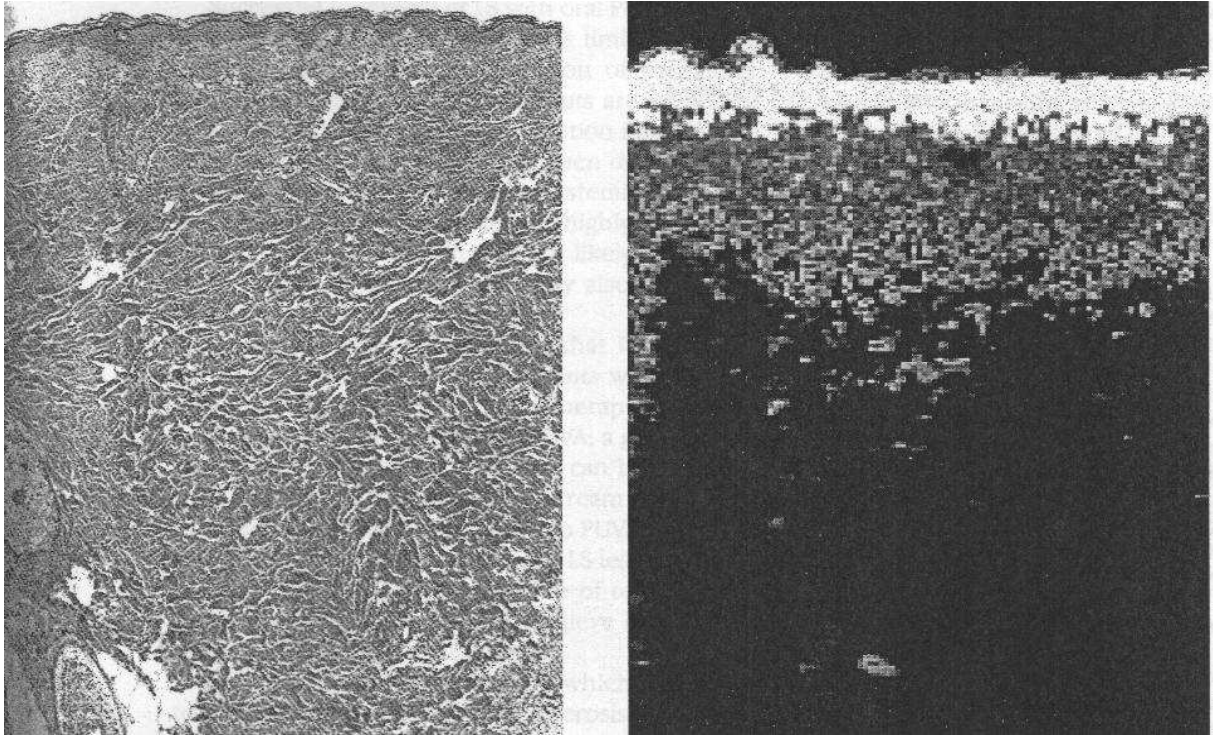
Abb. 2A:



Links: Die Probeexzision vor Behandlung zeigt dermale und subkutane Sklerose.

Rechts: Ultraschallbild (B-scan) der sklerotischen Hautläsion vor Therapie.

Abb. 2B:



Links: Die Probeexzision nach Therapie zeigt annähernd normale menschliche Haut.

Rechts: Ultraschallbild (B-scan) der selben sklerotischen Hautläsion nach 25 Creme-PUVA-Behandlungen (*Grundmann-Kollmann et al. 2000*).

Nicht bei allen Patienten mit zirkumskripter oder systemischer Sklerodermie ist die PUVA-Photochemotherapie das Mittel der Wahl zur Behandlung. So sollten insbesondere Patienten unter 18 Lebensjahren nur dann behandelt werden, wenn keine therapeutischen Alternativen zur Verfügung stehen.

Tab. 4: Kontraindikationen der PUVA-Photochemotherapie

Allgemeine Kontraindikationen	Hauttumore
	Vorangegangene oder gleichzeitige Behandlung mit Arsen
	Gleichzeitige Behandlung mit ionisierenden Strahlen
	Gleichzeitige Behandlung mit Cyclosporin A, FK 506, Rapamycin
	Photosensitive Genodermatosen, Dermatomyositis und Lupus erythematodes
	Photosensibilisierende Medikamente oder Substanzen
Kontraindikationen für Orale-PUVA-Photochemotherapie	Schwangerschaft
	Leberstoffwechselstörungen
	Katarakt
	Vortherapien mit Arsen
Kontraindikationen für Bade-PUVA-Photochemotherapie	Hohe kumulative PUVA-Dosen
	Pulmonale oder Herz-Kreislauf-Erkrankungen
	Krampfleiden
	Vortherapie mit Arsen
	Hohe kumulative PUVA-Dosen

Eine weitere Möglichkeit, welche hier nur kurz beschrieben werden soll ist die Extrakorporale Photochemotherapie (*Trentham 1992, Cribier et al. 1995*). Dabei wird in einem externen Blutkreislauf 25%-50% des peripheren Blutes mit 8-MOP gemischt und anschließend mit UVA-1 bestrahlt sowie im Anschluss reinfundiert. Es zeigten sich bei fast einem Drittel der behandelten Patienten Nebeneffekte wie Hämolyse und/oder Blutgerinnung, Übelkeit, Thrombozytopenie und vasovagale Reaktionen. Die Extrakorporale Photochemotherapie wurde an zwei aufeinander folgenden Tagen alle vier Wochen durchgeführt. Nach einer Behandlungsdauer von sechs Monaten wurde bei 21 (68%) der 31 Patienten eine Verbesserung der klinischen Hautsymptome beobachtet. Dennoch kann diese

Behandlungsmethode nicht weiterempfohlen werden, da der Aufwand und die Nebenwirkungen im Vergleich zum Nutzen sehr hoch sind und eine Behandlung mit Oraler- oder Bade-PUVA-Photochemotherapie zu vergleichbaren, wenn nicht besseren Erfolgen führt.

1.1.3 Wirkungsmechanismen der UVA-1-Phototherapie und der Bade-PUVA-Photochemotherapie

UVA-1-Phototherapie kann wie in Kapitel 1.1.4. (Tab. 5) beschrieben zur Behandlung mehrerer Erkrankungen herangezogen werden. Dabei durchdringt die UVA-1-Strahlung (340-400 nm) mit bis zu 30% der Energie die Hautschichten. UVB (290-320 nm) hingegen durchdringt nur mit bis zu 10% der Energie die tieferen Hautschichten (*Bruls et al. 1984*).

UVA-1 reduziert nicht nur die hautinfiltrierenden T-Lymphozyten durch induzierenden plötzlichen Zelltod (Apoptose), sondern erhöht auch die Ausschüttung von Matrixmetalloproteinase-1 (Collagenase-1) in den Fibroblasten (*De Rie und Bos 2000*). Apoptose ist eine gezielte physiologische Steuerung des Zelltodes, bei dem individuelle Zellen auf weniger als die Hälfte ihres Volumens schrumpfen und in ihre Membranbestandteile zerbrechen, die dann durch Phagozytose entfernt werden, um eine Entzündung oder Gewebeerstörung abzuwenden (*Kerr et al. 1972*).

PUVA-Photochemotherapie zum Beispiel zerstört Zellen hauptsächlich durch Desintegration der DNS mit Hemmung des Zellzyklus, welche eine verzögerte Apoptose, den programmierten Zelltod als Mechanismus auslöst (*Marks und Fox 1991*). Im Gegensatz dazu zerstört UVA-1-Bestrahlung Zellen hauptsächlich durch oxidative Vorgänge, welche Reparaturmechanismen oder Apoptose hervorrufen (*Godar DE 1999, Godar und Lucas 1995*).

Die sklerosierte Haut bei Patienten mit zirkumskripter Sklerodermie ist durch einen Anstieg an Pyridinolin gekennzeichnet. Eine Abnahme des Gehaltes von Pyridinolin nach Bade-PUVA-Photochemotherapie wurde bei sechs von neun Patienten mit zirkumskripter Sklerodermie gefunden, was möglicherweise auf einen Umbau der extrazellulären Matrix nach Bade-PUVA-Photochemotherapie schließen lässt (*Brinckmann et al. 2001*).

1.1.4 Indikationen für eine Phototherapie

Tab. 5: Häufige und seltene Indikationen

Indikation	UVA-1-Phototherapie	Bade-PUVA- Photochemotherapie
Häufige Indikationen		
Psoriasis vulgaris:		
Akut-exanthematische Form	-	-
Chronisch-stationäre Form	-	+
Hände/Füße	-	+
Atopisches Ekzem	+	+
Lichen ruber	(+)	+
Granuloma anulare	(+)	+
Parapsoriasis en plaques	-	+
Chronischer Pruritus	(+)	+
Seltene Indikationen		
Lichturtikaria	-	+
Urticaria pigmentosa	-	+
Mycosis fungoides	-	+
Lymphomatoide Papulose	-	+
<i>Zirkumskripte Sklerodermie</i>	+	+
<i>Systemische Sklerodermie</i>	+	+
PLEVA	-	+
Sarkoidose	-	+
Vitiligo	-	+
Lichen sclerosus et atrophicus	(+)	+

Tab. 5: Die häufigen und seltenen Indikationen der UVA-1-Phototherapie und der Bade-PUVA-Photochemotherapie sind zusammengefasst. Man erkennt, dass diese beiden Therapieformen bei Sklerodermie und auch bei vielen anderen Hauterkrankungen eingesetzt werden können.

1.2 Therapie der Sklerodermie

1.2.1 Therapie bei zirkumskripter Sklerodermie

Bei der Behandlung der zirkumskripten Sklerodermie gehört neben der Phototherapie auch eine medikamentöse Behandlung zu den heute durchgeführten Therapien.

Diese ist in Tabelle 6 zusammengefasst:

Tab. 6: Behandlung der zirkumskripten Sklerodermie

Erkrankung:	Behandlung:
Morphäa (einzelne Herde)	Kortikosteroide (lokal und intraläsional) Calcipotriene (lokal)
Lineare zirkumskripte Sklerodermie	Kortikosteroide (intraläsional für en coup de sabre) Bade-PUVA-Photochemotherapie UVA-1 (340-400 nm) Calcitriol (oral) Calcipotriene (lokal)
Diffuse zirkumskripte Sklerodermie	Bade-PUVA-Photochemotherapie UVA-1 (340-400 nm) Calcitriol (oral) Methotrexat Methotrexat plus Kortikosteroide

Die äußerliche Therapie mit topischen Kortikosteroiden ist hilfreich in der frühen entzündlichen Phase der zirkumskripten Sklerodermie, obwohl kontrollierte klinische Untersuchungen hierzu immer noch nicht vorliegen. Intraläsionale Injektion von 1:3-1:5 mit Mepivacain verdünnter Triamzinolonazetonid-Kristallsuspension, 5 mg/ml, einmal pro Monat über 3 Monate, verlangsamt oder stoppt das Fortschreiten einer zirkumskripten Sklerodermie. Calcitriol (1 α , 25-dihydroxyvitamin D₃) und Calcipotriene sind Untergruppen von Vitamin D. Beide Verbindungen haben ähnliche Rezeptorbindung und -affinität, obwohl Calcipotriene weniger wirksam sind und einen geringeren Effekt auf den Kalziummetabolismus haben. Weiterhin beeinflussen beide die Keratinozytendifferenzierung und -vermehrung, wobei Calcitriol zusätzlich die Fibroblastenvermehrung, Kollagensynthese, und wahrscheinlich die

T-Lymphozytenaktivierung hemmt (*Elst et al. 1999*). Tägliche Dosen von 0,50 bis 0,75 µg Calcitriol oral über 3 bis 7 Monate verbessert die Gelenkbeweglichkeit und Hautdehnbarkeit bei erwachsenen Patienten mit generalisierter zirkumskripter Sklerodermie (*Hulshof et al. 1994*).

Methotrexat ist für die Wirksamkeit bei der rheumatischen Arthritis und der juvenilen rheumatischen Arthritis bekannt (*Wallace 1998*). Erwachsene erhalten Methotrexat mit einer Dosierung von 15 mg pro Woche oral. Dies kann bei schwierigem Verlauf bis auf 25 mg pro Woche gesteigert werden. Methotrexat in Kombination mit Kortikosteroiden sollten nur bei besonders schweren Verläufen zum Einsatz kommen (*Uziel et al. 2000*).

1.2.2 Therapie bei systemischer Sklerodermie

Wie bei der Behandlung der zirkumskripten Sklerodermie gehört auch bei der systemischen Sklerodermie eine Behandlung der Sklerosierung der Haut zur Therapie. Weiterhin gehört die Beherrschung der unterliegenden systemischen Vaskulitis zur wichtigsten Grundlage einer erfolgreichen Therapie. Die wichtigsten Medikamente sind nach Stoffgruppen in Tabelle 7 aufgezeigt:

Tab. 7: Medikamentöse Behandlung bei systemischer Sklerodermie

Stoffgruppe	Erkrankung	Behandlung
Gefäßerweiternde Mittel	Raynaud-Syndrom	Nifedipine, Verapamil [®] -Hydrochlorid, Losartan [®] , Iloprost [®] , Bosentan [®]
	Pulmonale Hypertension	Epoprostenol, Iloprost [®] (Carboprostacyclin), Captopril [®] , Bosentan [®]
	Nierenversagen	Captopril [®] , Enalapril-Maleate (Vasotec [®]), Nierendialyse, Nierentransplantation
Immunsuppressiva	Hautverhärtung	Methotrexat, Cyclosporin A
	Interstitielle Lungenerkrankung	Cyclophosphamid
Antibiotika	Hautverhärtung	D-Penicillamin, Colchizin, Interferon- γ

Gefäßerweiternde Mittel werden bei der systemischen Sklerodermie zur Reduzierung der Gefäßspasmen und zur Verbesserung der peripheren Durchblutung genutzt. Es gibt zwei verschiedene Gruppen von Kalziumkanal-Blockern: (1) Pyridine decarboxyische Säuren (Nifedipine, Nicardipine-Hydrochloride) und (2) die Dimethoxyphenyle (Verapamil[®] Hydrochloride, Diltiazem[®]).

Nifedipine werden in der Dosis zwischen 30 und 60 mg pro Tag angewendet und reduzieren die Schwere des Raynaud-Syndroms. Die Therapie mit Nifidipinen kann mit Thrombozytenaggregationshemmern (niedrig dosiert Acetylsalicylsäure) und Dipyridamolen (bis zu 400 mg täglich) kombiniert werden (*Leroy 1996*).

Losartan[®] ist ein Antagonist vom Angiotensin II Rezeptortyp I und ebenfalls wirksam in der Behandlung des Raynaud-Syndroms. Die Dosis sollte 50 mg pro Tag betragen.

Iloprost[®] ist ein Prostacyclinantagonist. Die orale Dosierung sollte 50 bis 150 μ g pro Tag betragen. Auch hiermit ist eine Verbesserung der Durchblutung, besonders der Mikrozirkulation, bei Raynaud-Symptomatik zu erwarten.

Bei den Immunsuppressiva steht Methotrexat zur Behandlung der Hautverhärtungen bei Patienten mit systemischer Sklerodermie zur Verfügung. Die Dosis hier beträgt 15 bis 25 mg pro Woche. Des Weiteren kommen die Cyclosporine zum Einsatz, welche selektiv die Ausschüttung von IL-2 von aktivierten T-Lymphozyten hemmen. Die Cyclosporin A-Dosis sollte 3 bis 4 mg/kg pro Tag nicht überschreiten, da sonst Nierentoxizität die Folge sein könnte. Deshalb sollten Cyclosporine zur Behandlung von systemischer Sklerodermie nur mit äußerster Vorsicht und nicht bei Nierenbeteiligung angewendet werden.

Antibiotika führen zu einer Reduzierung der Synthese, Absonderung oder Vermehrung von Kollagenfibrillen und zu einer Erhöhung der Kollagenaseaktivität sowie zu einer Neutralisierung von Zytokinen, welche imstande sind die Kollagensynthese zu stimulieren.

D-Penicillamine sollten zu einer Erweichung der Haut, Verlangsamung der Einbeziehung inner Organe, weniger Niereninfarkten und Verlängerung der Lebenserwartung führen (*Steen et al. 1982*). Die orale Dosis sollte 3 mal täglich 250 mg betragen. Allerdings wurden in den letzten Jahren Studien publiziert, die keinen positiven Einfluss dieser Substanz auf den Verlauf der Erkrankung dokumentieren konnten.

Colchizin reduziert die Fibroblastenproliferation, erhöht die Kollagenaseaktivität und wirkt Entzündungen entgegen (*Ben-Chetrit und Levy 1998*). Die Dosierung beträgt 2 mal täglich 0,6 mg.

Interferon- γ zur Behandlung bei systemischer Sklerodermie reduziert die Kollagenproduktion und stört die Fibroblastenvermehrung. Die Dosierung liegt bei 50 μ g subkutan, drei mal pro Woche. Der anfänglich positiv beurteilte Einfluss von Interferon ließ sich in weiteren Studien nicht bestätigen.

Die Anwendung von Relaxin bei Patienten mit systemischer Sklerodermie führt zu einer Erweichung der verhärteten Haut, zu einer verbesserten Mundöffnung bei Mikrostomie, zu einer höheren Beweglichkeit der Hände und zu einer erhöhten Vitalkapazität der Lunge. Die Dosierung sollte 25 bis 100 μ g/kg pro Tag betragen. Die Anwendung von Relaxin ist heute eher obsolet, da dieses Hormon/Enzym der Schwangerschaft zu erheblichen Nebenwirkungen führen kann.

Bei Nierenversagen kommen Captopril[®] und Enalapril[®]-Maleate zum Einsatz, welche nützlich sind um den Bluthochdruck zu kontrollieren. Die orale Dosierung beträgt 12,5 bis 50 mg pro Tag.

Epoprostenol und intravenös verabreichtes Iloprost[®] werden angewendet, wenn eine Lungenbeteiligung besteht. Cyclophosphamide werden alleine oder in Kombination mit Kortikosteroiden bei schwerer Lungenbeteiligung eingesetzt. Die orale Dosis sollte 1 bis

maximal 2 mg/kg betragen. Oft wird eine Kombination mit systemischen Kortikosteroiden als Pulstherapie eingesetzt.

1.3 Objektivierende Methoden zur Messung des Therapieerfolges bei Sklerodermie

1.3.1 20 MHz-Sonographie der Haut

Unter Ultraschall versteht man Schall einer Frequenz oberhalb des für das menschliche Ohr wahrnehmbaren Frequenzbereichs, also Schall mit einer Frequenz von 20 kHz oder mehr. Hochfrequenter Ultraschall wird stärker durch Gewebe gedämpft oder absorbiert als niedrigfrequenter.

Die 20 MHz-Sonographie wird als objektive Messung der Hautdicke bei Patienten mit einer zirkumskripten oder systemischen Sklerodermie eingesetzt und dient somit als ein Mittel zur objektiven Bestimmung des Therapieerfolges (*Seidenari et al. 1996, Schmidt-Wendtner in Korting und Sterry 1997*). Dabei stellt die Sonographie ein bildgebendes, nichtinvasives Diagnostikverfahren dar, welches an glatten Hautflächen einsetzbar und zudem relativ kostengünstig ist (*Jemec et al. 2000*). Bei einer axialen Auflösung von etwa 80 µm und einer lateralen Auflösung von 200 µm können Strukturen bis zu einer Tiefe von maximal 1 cm dargestellt werden, wie die Haut, subkutanes Fettgewebe, Muskelfaszien. Der Schallkopf, ein piezoelektrischer Kristall, welcher durch Anlegen einer elektrischen Spannung zu mechanisch gleichfrequenter Schwingung angeregt wird, sendet und empfängt Signale und rechnet sie nach Digitalisierung zu einem Schnittbild um. Die Auflösung ist um so besser, je schmaler die so genannte Schallsäule ist. Um optimale Untersuchungsergebnisse zu ermöglichen, muss der Schallstrahl in einer bestimmten Ebene fokussiert werden, wozu man sich einer so genannten akustischen Linse bedient (*Schmidt-Wendtner in Korting und Sterry 1997*).

Der Schall wird auf dem Weg durch die verschiedenen Hautschichten von deren Zusammensetzung beeinflusst, wobei es in unterschiedlichem Umfang zu Absorption, Reflexion, dem Echo und zur Streuung kommt. Energie und Laufzeit erlauben letztlich eine bildliche Darstellung. Es kommt zu einer Reflexion, wenn der Schall auf Grenzflächen von Bereichen trifft, die eine unterschiedliche Impedanz aufweisen.

Bei der Hautsonographie verwendet man destilliertes Wasser als Vorlaufstrecke und untersucht den Patienten zumeist in liegender Position. Beim Auftreffen des Schalls auf die Epidermis kommt es zu einer ersten Reflexion, man spricht vom so genannten Eingangsecho, das auf den Impedanzsprung zurückzuführen ist. Ein weiterer Impedanzsprung befindet sich im Übergangsbereich von Korium und Subkutis, das so genannte Ausgangsecho.

Es gibt bei der Sonographie eine eindimensionale Darstellung, den so genannten A-Scan, bei dem die aufgefangenen Echos als Amplitude über die Zeit dargestellt werden und einen B-Scan, bei dem die linear aufgereihten Echos elektronisch in Helligkeitswerte umgewandelt werden, die eine Unterteilung in 256 Stufen ermöglicht.

Bei pathologischen Befunden führt man möglichst den Vergleich der Hautmessung zur kontralateralen, gesunden Seite durch. Im Verlauf der Therapie werden immer gleiche Areale in verschiedenen zeitlichen Abständen gemessen.

Die Beschreibung des Sonogramms sollte folgendes enthalten:

- Lokalisation
- Schnittebene
- Eingangsecho
- Echogenität des Koriums, der Subkutis und gegebenenfalls der Muskelfaszie
- Form sowie laterale und dorsale Abgrenzbarkeit des sonographischen Objektes
- Vorhandensein und Verteilung des Binnenechos
- Vorhandensein und Ausprägung von diagnostisch wichtigen Bildartefakten wie Schallschatten, Schallverstärkung
- Vermessung der dargestellten Strukturen (Dickenmessung)
- Dichte

Bei Hautarealen ohne pathologischen Befund stellt sich das Korium in der 20 MHz-Sonographie echoreich dar. Das subkutane Fettgewebe ist echoarm bis echoleer. Die Muskelfaszien imponieren als echoreiche lineare Strukturen und sind aufgrund der begrenzten Eindringtiefe nicht immer darstellbar.

Im Gegensatz dazu kommt es bei Hautarealen mit zirkumskripter Sklerodermie zu einem verstärktem Eingangsecho, das Korium stellt sich echoreich dar und man sieht stark reflektierende Bindegewebszüge (*Schmidt-Wendtner in Korting und Sterry 1997*).

Abbildung 3 zeigt Ultraschallbilder auf denen die Hautdickenverdünnung von zwei Patienten aus der eigenen Studie erkennbar ist. Die Aufnahmen wurden vor (A und C) und nach der UVA-1-Phototherapie (B und D) durchgeführt. Die Behandlungsdauer betrug bei dem Patient (Abb. 3A) etwas mehr als zwei Monate. Die UVA-1-Behandlung bei der Patientin (Abb. 3C) erstreckte sich über fünf Monate. Subjektiv wurden bei beiden Patienten Besserungen ihrer Symptomatik angegeben. Beide sklerotischen Hautveränderungen befanden sich am Abdomen. Es wurden bis heute keine weiteren Behandlungen bei diesen beiden Patienten durchgeführt und man kann von einer gelungenen und ausreichenden Behandlung mit low-dose UVA-1-Phototherapie ausgehen.

Abb. 3: Ultraschallbilder (B-scan) abdomineller Haut von Patienten mit sklerotischen Hautläsionen vor und nach low-dose UVA-1-Phototherapie

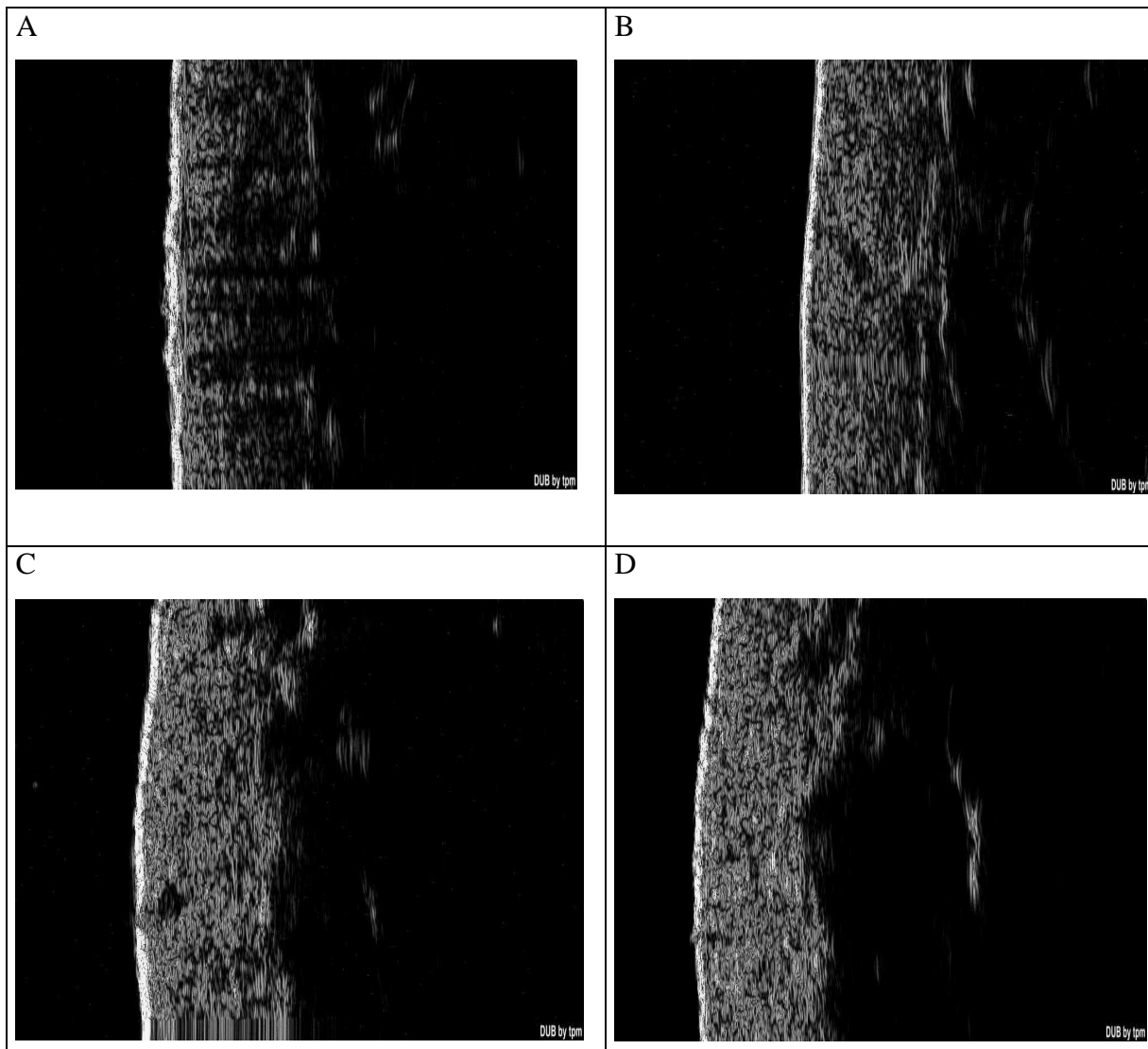


Abb. 3: Die Ultraschallbilder A und C zeigen ein verstärktes Eingangsecho, das Korium stellt sich echoreich dar. Man sieht stark reflektierende Bindegewebszüge. Bei den Ultraschallbildern B und D stellt sich das Korium echoreich dar. Das subkutane Fettgewebe ist echoarm bis echoleer. Die Muskelfaszien imponieren als echoreiche lineare Strukturen.

Abb. **A**: Ultraschallbild (B-scan) der sklerotischen Hautläsion eines männlichen Patienten vor Therapie. Die Hautdicke der Läsion beträgt 2,2 mm.

Abb. **B**: Ultraschallbild (B-scan) der selben sklerotischen Hautläsion nach 35 low-dose UVA-1-Therapie. Die Hautdicke nach Therapie beträgt 1,9 mm.

Abb. **C**: Ultraschallbild (B-scan) der sklerotischen Hautläsion einer weiblichen Patientin vor Therapie. Die Hautdicke der Läsion beträgt 2,6 mm.

Abb. **D**: Ultraschallbild (B-scan) der selben sklerotischen Hautläsion nach 32 low-dose UVA-1-Therapie. Die Hautdicke nach Therapie beträgt 2,2 mm.

1.3.2 Magnet-Resonanz-Tomographie

Die Magnet-Resonanz-Tomographie (MRT) ist eine diagnostische Technik zur Darstellung der inneren Organe und Gewebe mit Hilfe von Magnetfeldern und Radiowellen, das heißt ohne ionisierende Strahlen. Die MRT ist vielseitig einsetzbar zur differenzierten Darstellung aller Körpergewebe wie zum Beispiel Weichteile, Organe, Gelenkknorpel, Muskel und Gehirn und kann somit auch objektiv den Therapieerfolg bei Patienten mit systemischer Sklerodermie feststellen. Es wird dabei die Energie gemessen, die unter Einfluss eines von außen angelegten starken Magnetfeldes bei Relaxation der durch einen Hochfrequenzimpuls angeregten Kernspins aus dem Körper in Form von elektromagnetischen Wellen austritt. Die dabei entstehenden Signale werden mittels eines Rechners ausgewertet und daraus entsteht dann ein zwei- oder dreidimensionales Bild.

Durch die MRT lassen sich auch Gewebe darstellen, welche sich in ihrer Protonendichte oder chemischen Bindung unterscheiden und nicht nur in ihren Absorptionseigenschaften.

Die MRT kann oft wertvolle Informationen über Krankheits schwere, ihre Folgeerscheinungen und Komplikationen liefern, wenn andere bildgebende Verfahren wie Röntgenaufnahmen oder Sonographie unauffällig erscheinen. Die muskuloskelettale MRT kann zum Beispiel exakte Informationen über Haut und Gefäße sowie Gelenke und Muskeln liefern. Hier können Myositiden exakt lokalisiert, aktive entzündliche Prozesse von chronischen differenziert und eine vorliegende Arthritis oder Fasziiitis sowie Vaskulitis frühzeitig erkannt werden (*Beese et al. 1996*).

Eine semiquantitative Aussage über die Krankheitsaktivität einer Kollagenose lässt sich über die Ausprägung des Ödems und des Anreicherungsverhaltens eines Kontrastmittels geben. Bei der Haut kann durch intravenöse Applikation von paramagnetischen Kontrastmittel die Anreicherung der Haut, zum Beispiel an den Extremitäten, semiquantitativ erfasst werden (*Bonél et al. 1997*). An Thorax und Abdomen gelingt die Messung der Anreicherung der Haut zur Zeit noch nicht zufriedenstellend. Dies liegt an der hier vorliegenden verhältnismäßig geringen Dicke der Haut und an kleinen Bewegungsartefakten bei MR-tomographischer Erfassung am Rumpf.

Die Kontrastmittelaufnahme der Haut liegt bei Patienten im sklerotischen Stadium wie auch im ödematösen Stadium der systemischen Sklerodermie signifikant höher als bei gesunden Testpersonen. Es zeigte sich, dass Patienten im aktiv-ödematösen Stadium der Erkrankung aufgrund der Kontrastmitteldynamik von Patienten im sklerotischen Stadium sich deutlich unterscheiden lassen (*Bonél et al. 1997*).

Im aktiv-ödematösen Stadium der Sklerodermie liegt die Anreicherung der Haut fast doppelt so hoch wie im sklerotischen Stadium. Im Vergleich zu anderen Autoimmunerkrankungen reichert bei der systemischen Sklerodermie nicht nur die Subkutis, sondern auch die Kutis inklusive Epidermis deutlich an (*Bonél et al. 2002*).

Bei der Darstellung der Gelenke im MRT stellt man fest, dass durch die hohe Kontrastauflösung der Weichteile und den hochsensitiven Nachweis umschriebener Ödembildung in synovialen Strukturen sowie dem Nachweis auch kleinster Gelenkergüsse eine Begleit arthritis bei Kollagenosen schon im Frühstadium diagnostiziert werden kann (*Bonél et al. 2002*).

Auch die Darstellung der Muskulatur kann mit MRT effizienter erreicht werden als mit Computertomographie oder Sonographie. Besonders der Musculus vastus medialis, die Glutaeusgruppe, die ischiocrurale Muskulatur, der Musculus tibialis anterior sowie die Beuger des Unterschenkels wurden am häufigsten als von autoimmunbedingten Myopathien betroffen diagnostiziert. Die MRT kann somit zum Einen eine Myositis bei unauffälligem Bildbefund weitgehend ausschließen und zum Anderen als ergänzendes Kriterium im Diagnosemosaik einer systemischen Vaskulitis verwendet werden. Dementsprechend dient die MRT zur Früherkennung einer systemischen Sklerodermie, ebenso wie eine positive autoimmunserologische Untersuchung. Die Indikation zur MRT besteht sowohl in der Bestimmung des genauen Ausmaßes des Befalls von Muskeln, Gefäßen, als auch des subkutanen Bindegewebes sowie zur Therapiekontrolle.

1.4 Zielsetzung

Das Ziel dieser Arbeit besteht darin, neue Erkenntnisse aus über 8 jähriger Erfahrung mit low-dose UVA-1-Phototherapie und Bade-PUVA-Photochemotherapie in der Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie zu gewinnen. In der Literatur sind noch keine Studien bekannt, die über 39 Patienten mit zirkumskripter Sklerodermie und 28 Patienten mit systemischer Sklerodermie berichten konnten. Die Ergebnisse der Behandlungen wurden sowohl subjektiv von den Patienten, sowie auch mit der Beobachtung des Behandlers in Absprache mit dem Patienten, als auch objektiv, das heißt mit Ultraschallaufnahmen (B-scan) bei zirkumskripter Sklerodermie und Magnet-Resonanz-Tomographie bei systemischer Sklerodermie, beurteilt und verglichen. In der vorliegenden Arbeit soll herausgefunden werden, welche Therapieform am Effizientesten und am wenigsten schädlich für den Patienten mit zirkumskripter beziehungsweise systemischer Sklerodermie ist.

Die Ergebnisse der Untersuchungen bei Patienten mit zirkumskripter Sklerodermie und low-dose UVA-1-Phototherapie werden verglichen mit anderen Untersuchungen aus der Literatur von zum Beispiel *Kerscher et al. 1998* und *Gruss et al. 2001*. Die Erfolgsquoten der Behandlungen lagen bei allen Patienten annähernd bei 90%. In der eigenen Studie wurden die Patienten im Durchschnitt knapp 4,5 Monate mit ca. 52 Einzelbehandlungen therapiert. Die hierbei verabreichte kumulative Dosis lag durchschnittlich bei knapp 1300 [J/cm²]. Verglichen werden die eigenen Untersuchungen von Patienten mit zirkumskripter Sklerodermie und low-dose UVA-1-Phototherapie mit anderen, publizierten Untersuchungen, in denen medium- oder high-dose UVA-1-Phototherapien angewendet wurden.

Die guten Erfolgsaussichten der UVA-1-Phototherapie in der Literatur konnten durch die eigenen Studien belegt werden.

Die Ergebnisse der Untersuchungen bei Patienten mit zirkumskripter Sklerodermie und Bade-PUVA-Photochemotherapie werden ebenfalls verglichen mit anderen Untersuchungen aus der Literatur, wie zum Beispiel *Kerscher et al. 1996* und *Grundmann-Kollmann et al. 2000*. Die Erfolgswahrscheinlichkeiten schwankten zwischen 66%-100%. In der eigenen Studie wurden die Patienten im Durchschnitt knapp 7 Monate behandelt mit ca. 57 Einzelbehandlungen. Die hierbei verabreichte kumulative Dosis lag durchschnittlich bei knapp 115 [J/cm²].

Auch die Ergebnisse der Untersuchungen bei Patienten mit systemischer Sklerodermie und low-dose UVA-1-Phototherapie werden verglichen mit anderen Untersuchungen von zum Beispiel von *Kobyletzki et al. 2000*. Die subjektiven Erfolgsquoten in der eigenen Studie lagen bei über 85%. Die Patienten wurden im Durchschnitt knapp 4,7 Monate behandelt mit ca. 56 Einzelbehandlungen. Die hierbei verabreichte kumulative Dosis lag durchschnittlich leicht über 1500 [J/cm²].

Verglichen werden die Ergebnisse der eigenen Untersuchungen von Patienten mit systemischer Sklerodermie und low-dose UVA-1-Phototherapie mit Untersuchungen, in denen medium-dose UVA-1-Phototherapie angewendet wurde. Die high-dose UVA-1-Phototherapie wurde bisher bei systemischer Sklerodermie in der Literatur noch nicht beschrieben.

Die Ergebnisse der Untersuchungen bei Patienten mit systemischer Sklerodermie und Bade-PUVA-Photochemotherapie werden ebenfalls verglichen mit anderen Untersuchungen aus der Literatur, wie zum Beispiel *Kanekura et al. 1997* und *Lüftl et al. 1997*. Die angegebenen Erfolgswahrscheinlichkeiten schwankten zwischen 83%-100%. In der eigenen Studie wurden

die Patienten im Durchschnitt über 7 Monate behandelt mit ca. 80 Einzelbehandlungen. Die hierbei verabreichte kumulative Dosis lag durchschnittlich bei über 206 [J/cm²].

2 METHODIK

2.1 Klinische Diagnostik und Einteilungskriterien

Man kann heute davon ausgehen, dass zirkumskripte Sklerodermie und systemische Sklerodermie zwei von einander unabhängige, deutlich zu unterscheidende Erkrankungen sind und aus unterschiedlichen Ursachen zur Bindegewebsvermehrung führen. Dabei ist die zirkumskripte Sklerodermie eine Erkrankung, die lokal die Haut und die benachbarten Gewebe befällt. Im Gegensatz dazu kann die systemische Sklerodermie generalisiert die Gefäße und das Bindegewebe des gesamten Organismus befallen, wobei dies in unterschiedlicher Stärke, Zeit und Ausprägung erfolgen kann.

Die Einteilung der zirkumskripten Sklerodermie erfolgt in drei verschiedene Gruppen. Dabei ist die Einteilung in der Literatur oft unterschiedlich dargestellt (*Scharffetter-Kochanek et al. 1990, Fritsch und Grassegger 1998, Krieg in Braun-Falco et al. 2005*). Eine endgültige Klassifikation ist jedoch erst nach einer genauen ätiologischen und/oder pathogenetischen Abklärung der Krankheit zukünftig möglich.

- Typ I: Plaqueförmige zirkumskripte Sklerodermie (Morphäa)
- 1a) umschrieben lokalisiert <5 Plaques
 - 1b) disseminiert ≥5 Plaques
 - 2) kleinfleckig
 - 3) erythematös
 - 4) nodulär
- Typ II : Lineare zirkumskripte Sklerodermie
- 1) entzündlich linearer Typ
 - 1a) umschrieben lokalisiert
 - 1b) disseminiert (pansclerotic disabling morphaea)
 - 2) nicht entzündlich – naeviform
 - Sklerodermie en coup de sabre
 - Systematisierte zirkumskripte Sklerodermie
- Typ III : Profunde zirkumskripte Sklerodermie

Die systemischen Formen der Sklerodermie werden international folgendermaßen eingeteilt:

- Typ I: Lokalisierte systemische Sklerodermie (**ISSc**)
 Typ II: Diffuse systemische Sklerodermie (**dSSc**)
 Typ III: Überlappungssyndrome
 Kombination von ≥ 2 entzündlichen Bindegewebskrankheiten mit Autoimmunpathogenese, wobei Symptome der SSc vorhanden sein müssen
 Typ IV: Pseudosklerodermie

Unter dem Bilde der ISSc

- z.B.: Porphyria cutanea tarda,
 Phenylketonurie,
 Graft *versus* Host (GvH)-Reaktion

Unter dem Bilde der dSSc

- z.B.: Pseudosklerodermie bei monoklonaler Gammopathie, bei multiplem Myelom
 Toxic Oil Syndrome

Eine Sonderform der systemischen Sklerodermie ist durch den typischen Symptomenkomplex, welcher mit dem Akronym CREST-Syndrom bezeichnet wird, gekennzeichnet. Bei diesem finden sich eine subkutane Kalzinose (**Calcinosis**), **Raynaud**-Syndrom, Ösophagusbeteiligung (**Esophagus**), **Sklerodaktylie** und **Teleangiektasien**.

Die Einteilung der systemischen Sklerodermie wird ebenfalls in der Literatur nicht immer einheitlich dargestellt, da eine Einteilung durch die Heterogenität des klinischen Erscheinungsbildes die diagnostische Einordnung oft schwierig ist. Eine Einteilung, die alle Sklerodermieformen einschließt, wurde von der „Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Forschung“ (ADF) (*Arbeitsgruppe Sklerodermie 1986*) entwickelt. Die Patienten mit systemischer Sklerodermie wurden wie folgt in drei Gruppen aufgeteilt:

- Typ I: Entspricht der Akrosklerodermie, also einem Befall der Haut der Finger bis einschließlich der Handgelenke und des Gesichtes.
- Typ II: Auch als proximal-aszendierende Sklerodermie bezeichnet, beginnt ebenfalls akral, überschreitet jedoch das Handgelenk und breitet sich nach proximal über Unterarme bis etwa zu den Ellenbeugen und von den Füßen über die Unterschenkel bis oberhalb der Kniehöhle aus. Zusätzlich ist die hintere Schweißrinne befallen.
- Typ III: Die Stammsklerodermie ist dadurch gekennzeichnet, dass die Krankheit anfangs mit einer diffusen Sklerose der Haut am Rumpf beginnt und sich im Gegensatz zu Typ I und II zentrifugal ausbreitet.
Das Raynaud-Phänomen tritt im Gegensatz zu Typ I und II meist später auf.

In dieser Arbeit erfolgte die Typisierung nach der vorabbesprochenem internationalen Nomenklatur.

2.1.1 Charakterisierung der Patienten

In dieser retrospektiven Studie wurden die Daten von 39 Patienten mit zirkumskripter Sklerodermie (Abb. 4) und 28 Patienten mit systemischer Sklerodermie (Abb. 5), die an der Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie der Ludwig-Maximilians-Universität in Behandlung mit UV-Bestrahlung waren, gesammelt und ausgewertet.

Dabei lag das Alter der Patienten (n=39) mit zirkumskripter Sklerodermie bei Therapiebeginn zwischen 4-75 Jahren. Im Durchschnitt ergibt dies ein Alter von 39,3 Jahren. Die Verteilung der männlichen und weiblichen Patienten ergab 31 Patientinnen beziehungsweise 8 Patienten, dies entspricht einer Verteilung von 3,9:1 für das weibliche Geschlecht. Die Hautveränderungen bestanden bei den Patienten vor Therapiebeginn zwischen 2 Monaten und 256 Monaten, mit einem Mittelwert von 45,9 Monaten. Dabei lag in 36 Fällen eine plaqueförmige zirkumskripte Sklerodermie (Typ I) vor. In drei Fällen lag eine lineare zirkumskripte Sklerodermie vor (Typ II), dies entspricht einer Verteilung von 13:1 für Typ I. Die Patienten mit einer profunden zirkumskripten Sklerodermie (Typ III) wurden wegen einer bereits bekannten hohen Therapieresistenz gegenüber UV-Bestrahlungen in dieser Studie nicht mit eingeschlossen.

In Abbildung 4 sind verschiedene Krankheitsbilder von Patienten mit zirkumskripter Sklerodermie aufgezeigt, welche anschließend mit UVA-1-Phototherapie oder Bade-PUVA-Photochemotherapie behandelt wurden.

Abb. 4: Verschiedene Patienten mit zirkumskripter Sklerodermie




	<p>Abb. A zeigt eine Patientin mit linearer zirkumskripter Sklerodermie en coup de sabre.</p>
	<p>Abb. B zeigt eine Patientin mit zirkumskripter Sklerodermie der lateralen Thoraxseite mit lilac ring.</p>
	<p>Abb. C zeigt eine Patientin mit disseminierter zirkumskripter Sklerodermie während der Lichttherapie. Vorab entzündliche Areale zeigen eine stärkere Pigmentierung.</p>

Abb. 4: Patienten mit zirkumskripter Skleroderie

Das Alter der Patienten mit systemischer Sklerodermie (n=28) lag bei Therapiebeginn zwischen 18-76 Jahren, mit einem Durchschnittsalter von 53,2 Jahren. Dabei wurden 24

weibliche und 4 männliche Patienten behandelt. Dies ergibt eine Verteilung von 6:1 für das weibliche Geschlecht. Die Hautveränderungen bestanden vor Therapiebeginn zwischen 1 und 510 Monaten, mit einem Mittelwert von 99,8 Monaten.

In Abb. 5 werden die Hände verschiedener Patienten mit systemischer Sklerodermie gezeigt. Es ist erkennbar, dass je nach Krankheitsverlauf die Hände und Finger verschieden in Mitleidenschaft genommen werden. Die verschiedenen Stadien werden in den Bildern A-D aufgezeigt. Eine Therapie mit UVA-1 oder Bade-PUVA führte subjektiv in allen Fällen zur Verbesserung der Symptomatik.

Abb. 5: Verschiedene Stadien der Hände von Patienten mit systemischer Sklerodermie bevor sie mit UVA-1-Phototherapie oder Bade-PUVA-Photochemotherapie behandelt wurden

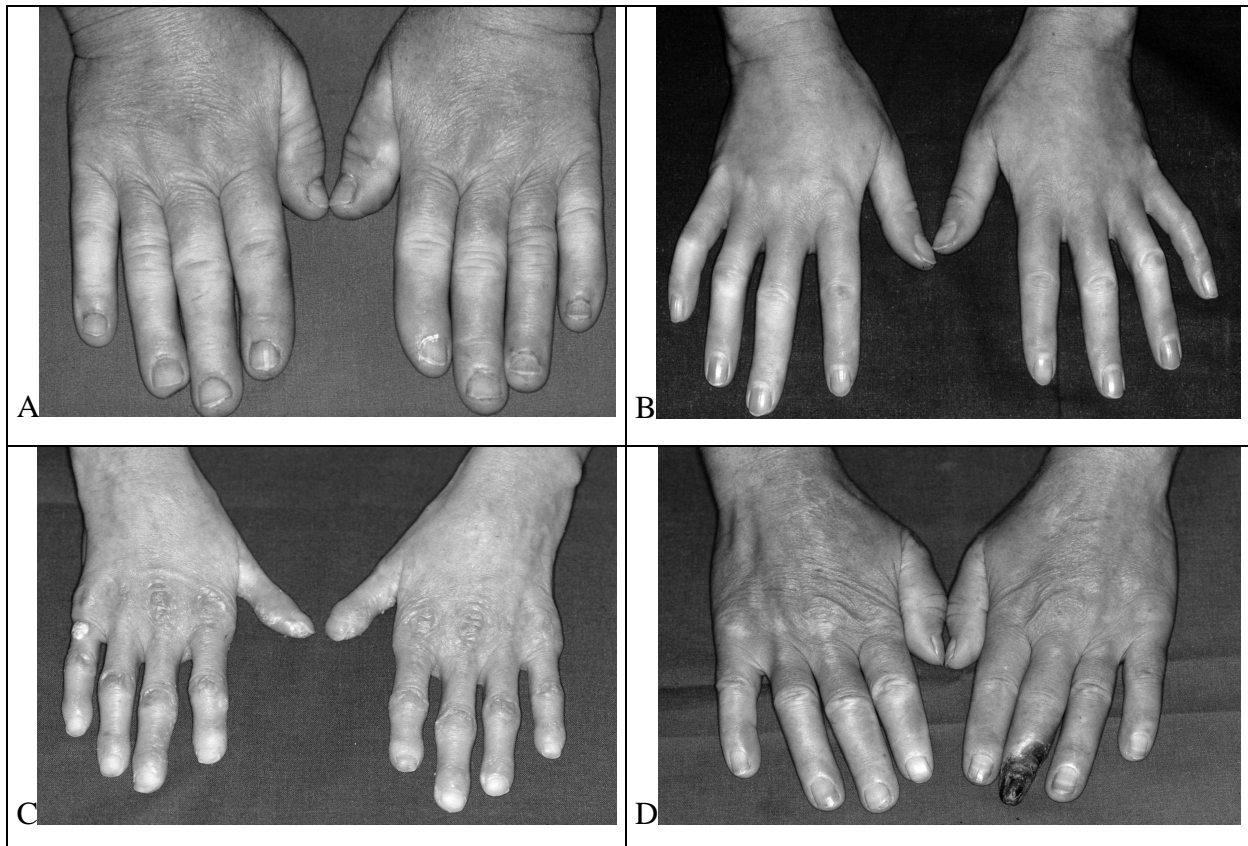


Abb. 5: Klinische Bilder von Patienten mit systemischer Sklerodermie:

Abb. **A** zeigt Finger im ödematösen Stadium,

Abb. **B** zeigt Madonnenfinger,

Abb. **C** zeigt eine ausgeprägte Kalzinosis der Finger,

Abb. **D** zeigt ödematöse Finger mit einer trockenen Gangrän an D III links.

Unter den 28 Patienten mit systemischer Sklerodermie gab es 26 mit ausgeprägter Raynaud-Symptomatik. 17 Patienten wiesen eine Akrosklerodermie auf. Sieben Patienten zeigten eine diffuse systemische Sklerodermie und 4 Patienten eine lokalisierte systemische Sklerodermie. Bei 4 Patienten mit Akrosklerodermie bestand ein CREST-Syndrom.

Abb. 6: Prozentuale Geschlechtsverteilung bei zirkumskripter (A) und systemischer Sklerodermie (B)

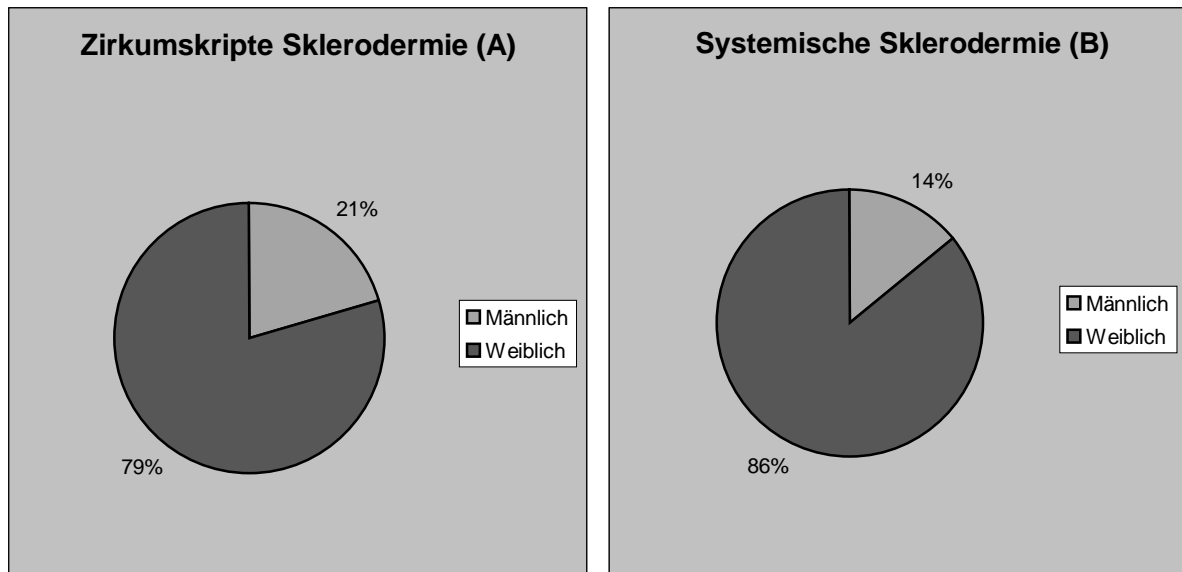


Abb. 6: Es wird gezeigt, dass das weibliche Geschlecht auch in dem hier untersuchten Kollektiv an Patienten zu einem weitaus größeren Teil von der zirkumskripten und insbesondere der systemischen Sklerodermie betroffen ist.

Abb. 7: Aufteilung der Patienten mit systemischen Sklerodermie nach ihrer Diagnose

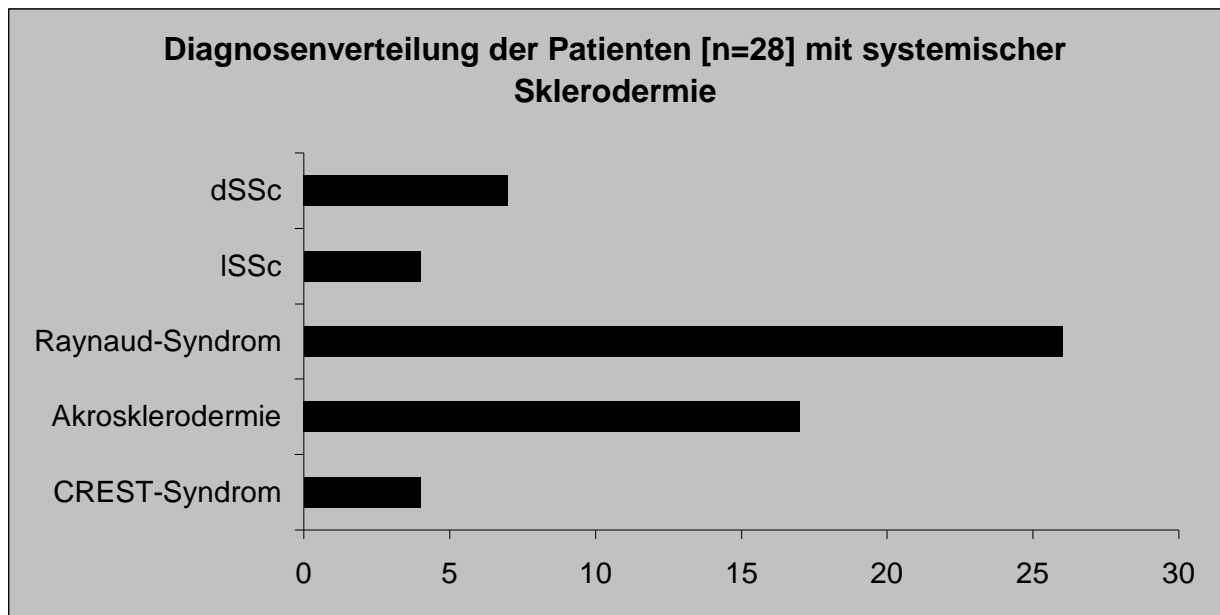


Abb. 7: Diagnosen der 28 Patienten mit systemischer Sklerodermie. Bei 92,9% der Patienten mit systemischer Sklerodermie konnte ein Raynaud-Syndrom diagnostiziert werden. 60,7% der Patienten zeigten eine Akrosklerodermie. Die diffuse systemische Sklerodermie trat bei 25% der Patienten auf. Bei 14,3% stellte man die lokalisierte systemische Sklerodermie fest und ebenfalls mit 14,3% war der Symptomenkomplex CREST-Syndrom vertreten.

2.1.2 Verteilungsmuster der betroffenen Hautareale

Die zirkumskripte und systemische Sklerodermie können alle Stellen des Körpers betreffen. Eine Einteilung der befallenen Areale an Kopf, Extremitäten, Stamm und Kombination von mehreren Arealen ergibt bei zirkumskripter Sklerodermie folgendes Verteilungsmuster: Ein Kopfbefall kam lediglich bei 10,2% der Patienten vor. 23,1% hatten Plaques ausschließlich an den Extremitäten und etwa gleich viele Patienten ausschließlich Plaques am Stamm, nämlich 25,6%. Die mit Abstand größte Gruppe (41%) hatte eine Kombination aus Stamm-, Extremitäten- und Kopfbefall.

Bei der systemischen Sklerodermie sieht das Befallsmuster wie folgt aus: Ein reiner Kopfbefall kam nur bei einem Patienten (3,6%) vor, ein reiner Stammbefall gar nicht. Die Extremitäten sind am häufigsten allein betroffen und machen 50% aus (Abb. 3B). Eine Kombination mit Befall der Hände oder Füße mit beschriebener Mikrostomie kam zu 46,4% vor.

Abb. 8: Prozentuale Verteilung der betroffenen Hautareale bei zirkumskripter (A) und systemischer Sklerodermie (B)

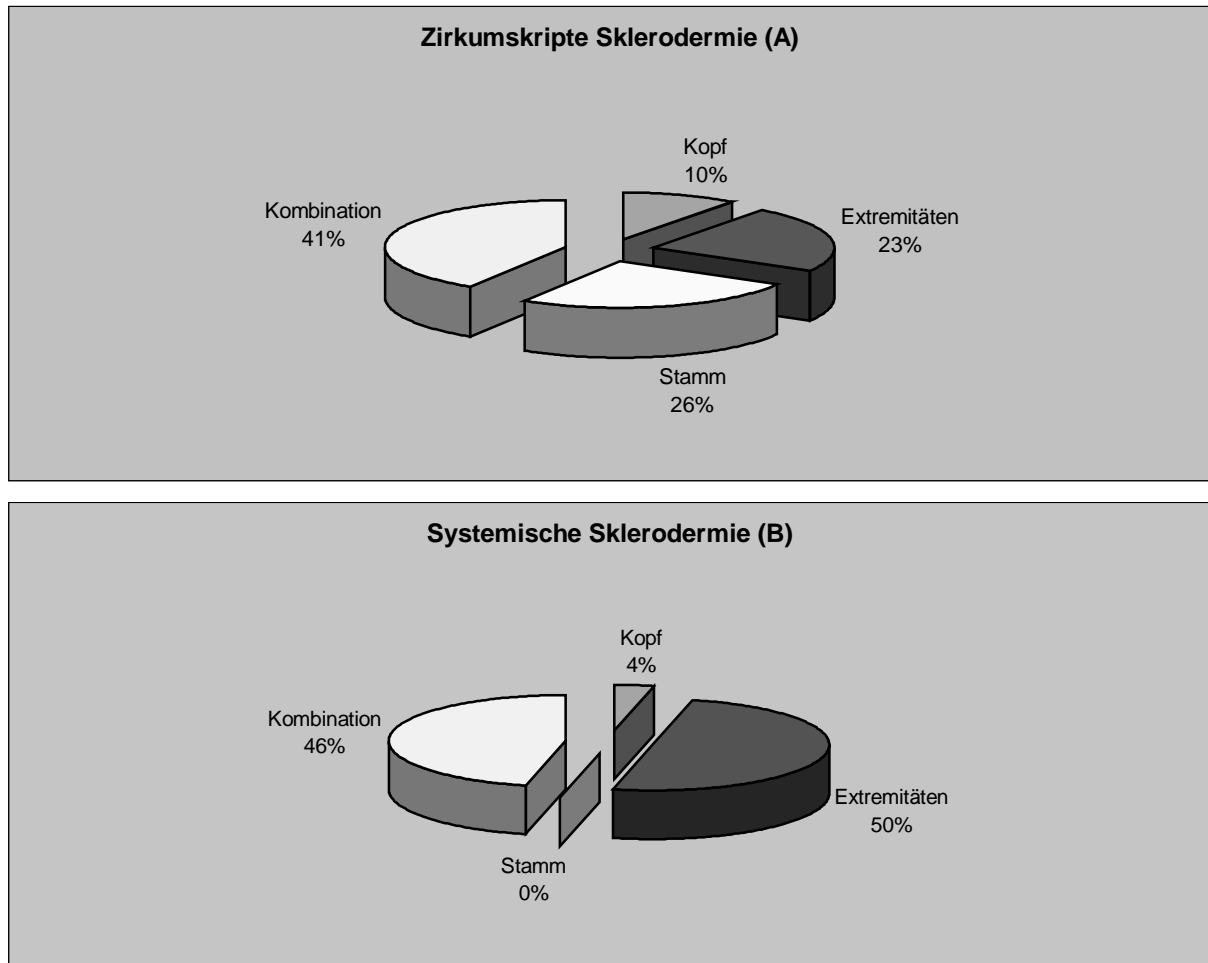


Abb. 8: Es wird gezeigt, dass bei dem untersuchten Patientenkollektiv die zirkumskripte Sklerodermie an allen Körperteilen auftreten kann oder häufiger an mehreren Körperteilen gleichzeitig. Die systemische Sklerodermie hingegen tritt meistens an den Extremitäten auf oder kommt an mehreren Körperteilen gleichzeitig vor. Ein Einzelfall nur eines Körperteils kommt äußerst selten vor. Es wurde nur einmal beobachtet und ist dabei wohl vom Beobachtungszeitraum abhängig.

2.1.3 Organbeteiligung bei systemischer Sklerodermie

Bei systemischer Sklerodermie werden häufig auch innere Organe von einer systemischen Vaskulitis befallen. Dabei ist am häufigsten eine Beteiligung von Ösophagus und Lunge oder deren Kombination festgestellt worden. Bei der vorgestellten Studie hatten 53,6% der Patienten eine Beteiligung von mindestens einem Organ. Weitere 21,4% hatten zum Untersuchungszeitpunkt gar keine innere Organbeteiligung. Die restlichen 25% verteilten sich auf eine Beteiligung von Lungen, Herz, Niere, Darm und Magen oder deren Kombination mit anderen Organen. Wenn eine Organbeteiligung nachgewiesen werden konnte, war zu 60,9% auch der Ösophagus beteiligt.

Abb. 9: Prozentuale Verteilung der betroffenen Organe bei systemischer Sklerodermie

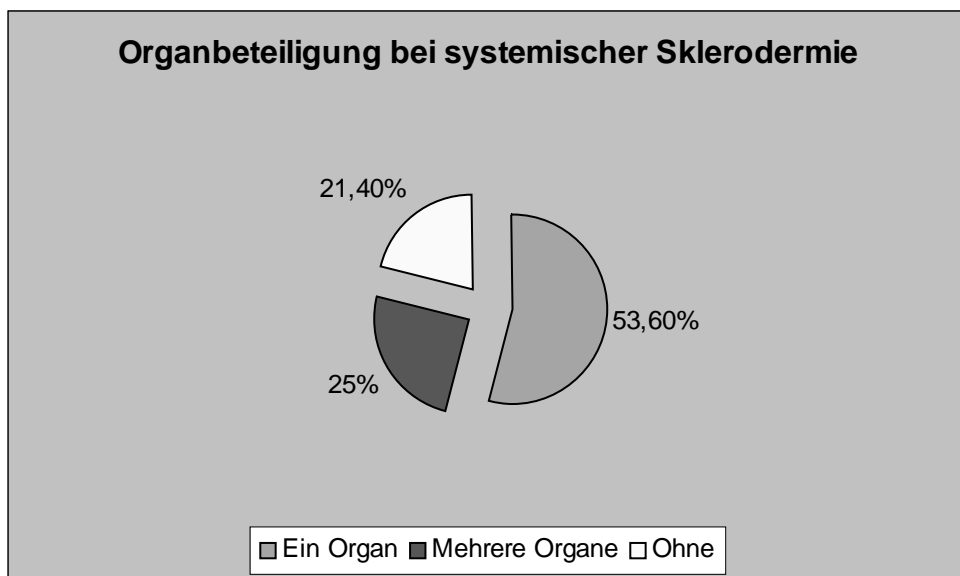


Abb. 9: Die Organbeteiligung bei der systemischen Sklerodermie beschränkt sich in der Studie zu mehr als die Hälfte auf ein Organ. Dabei war zumeist die Lunge betroffen. Dieses führte zu restriktiven Ventilationsstörungen oder Lungenfibrose. Bei einem Viertel der Patienten wurden mehrere Organe gleichzeitig betroffen. Am häufigsten lagen Kombinationen aus Lungen, Magen und Herzbeteiligung vor. Weniger als ein Viertel der untersuchten Patienten waren zum Zeitpunkt der UV-Therapieeinleitung ohne innere Organbeteiligung.

2.1.4 Pharmakologische Vorbehandlungen vor Therapiebeginn

Eine der geläufigsten Vorbehandlungen der zirkumskripten Sklerodermie war die hochdosierte intravenöse Penicillintherapie, die auch bei dieser Patientengruppe 15 mal (38,5%) durchgeführt wurde. Man vermutete früher, dass zumindest in einigen Fällen, in denen *Borrelia burgdorferi* als ätiologisches Agens in Betracht kam, ein günstiger Einfluss auf den Krankheitsverlauf ausgeübt werden könnte. Schon lange bevor man überhaupt *Borrelia burgdorferi* als Erreger von sklerodermiformen Hautveränderungen erkannt hatte, war das Ansprechen der hochdosierten Antibiotikatherapie in einigen Morphäafällen bekannt. Heute geht man davon aus, dass Penicillamin als Abbauprodukt im Körper nach Einnahme von Penicillin angehäuft wird, welches immunsuppressiv wirkt. Wobei Patienten, die nicht mit Penicillin vorbehandelt wurden, keinen Unterschied im Ansprechen der Therapie in dieser Studie zeigten.

Eine vergleichbar einheitliche Vorbehandlung wie bei der zirkumskripten Sklerodermie gibt es bei der systemischen Sklerodermie nicht. Es steht eher eine gleichzeitig durchgeführte Pharmakotherapie im Vordergrund: Hier werden am häufigsten durchblutungsfördernde Therapien mit Mitteln, wie zum Beispiel: Acetylsalicylsäure (100 mg/die), Nifedipin oder Pentoxifyllin verabreicht. Ansonsten kommen noch, je nach Organbeteiligung, Calciumantagonisten (Herzbeteiligung), Magen-Darm-Therapeutika (Magen-Darm-Trakt zum Beispiel: Sostril[®], Antra[®]), Kortikoide (zum Beispiel: Decortin H[®], Urbason[®]) zum Einsatz.

2.1.5 Antinukleäre Antikörper und Anti-Scl-70-Antikörper

Während antinukleäre Antikörper (ANA) für die zirkumskripte Sklerodermie eine nur sehr geringe Rolle spielen und zumeist nur in niedrigen Titern oder nicht nachgewiesen werden, spielen sie bei der systemischen Sklerodermie eine weitaus größere diagnostische und pathophysiologische Rolle (*Messer 1999*).

Die ANA sind an Hep-2-Zellen, einer Epithelzelllinie, im Immunfluoreszenztest nachweisbar. Der Scl-70-Antikörper-Nachweis ist als spezifisch für die systemische Sklerodermie anzusehen und richtet sich gegen Topoisomerase I, ein Kernenzym, das durch Spaltung eines DNS-Stranges die Superhelix „entknäuelte“ und dadurch wahrscheinlich die Replikation und die Transkription der DNS ermöglicht (*Shero et al. 1986, Epstein 1988*).

Bei Anti-Scl-70-Antikörper-positiven Patienten finden sich gleichermaßen, je nach Beobachtungszeitpunkt, in über 90% ein Raynaud-Syndrom und häufig auch Teleangiektasien an Gesicht und Rumpf. Bei Patienten mit Scl-70-Antikörpern besteht oft eine stärker entzündliche Form mit schnellerem Verlauf, sehr ausgeprägtem ödematösen Stadium der Akrosklerodermie und deren Konsequenzen mit arterieller Medianekrose an Hand- und Fingergefäßen, akralen Nekrosen und einer ausgeprägteren Dermatosklerose.

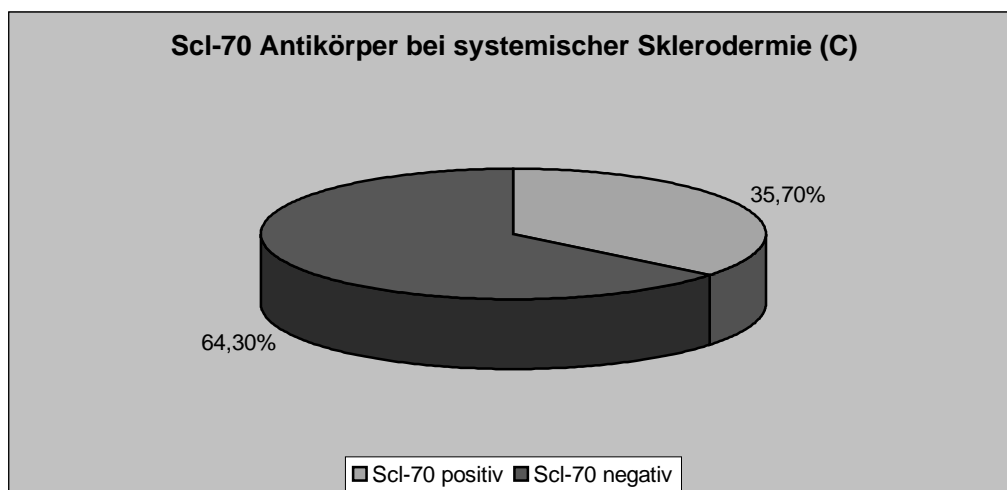
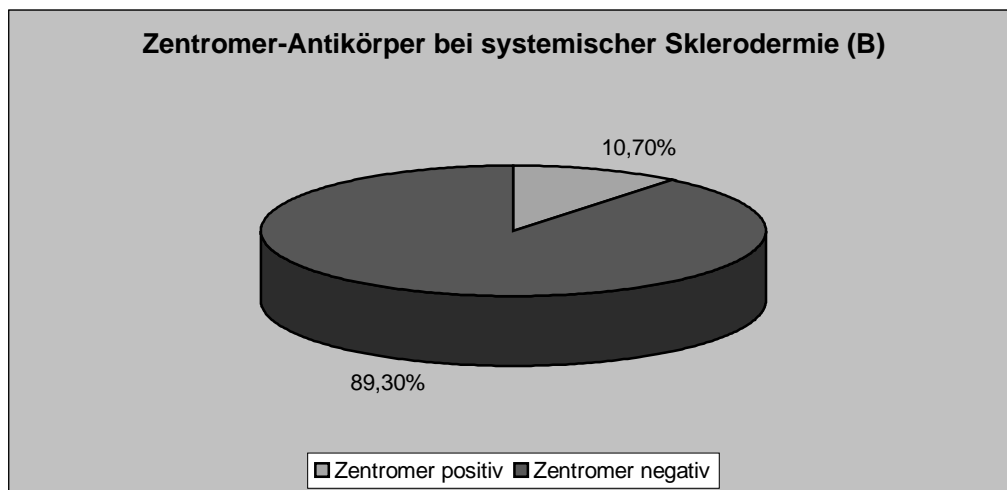
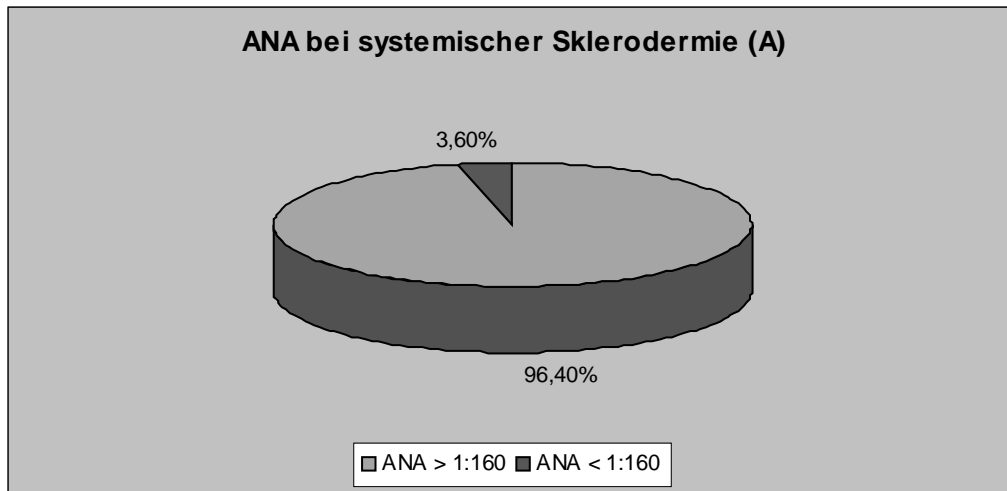
Bei diagnostizierter systemischer Sklerodermie können in dieser Therapiestudie bei 96,4% der Patienten erhöhte pathologische ANA nachgewiesen werden. Zusätzlich weisen 35,7% der Patienten Scl-70-Antikörper als Spezifität im Serum auf.

Tab. 8: Diagnostizierte pathologische ($\geq 1:160$) antinukleäre Antikörper, Zentromer-Antikörper und Scl-70-Antikörper bei zirkumskripter und systemischer Sklerodermie

	ANA	Zentromer-Antikörper	Scl-70-Antikörper
Zirkumskripte Sklerodermie	0%	0%	0%
Systemische Sklerodermie	96,4%	10,7%	35,7%

Tab. 8: Es wird gezeigt, dass pathologische antinukleäre-, Zentromer- und Scl-70-Antikörper bei Patienten mit zirkumskripter Sklerodermie praktisch nicht vorkommen. Antinukleäre Antikörper können jedoch bei fast allen Patienten mit systemischer Sklerodermie nachgewiesen werden. Zentromer-Antikörper kommen nur bei jedem zehnten Patienten in dem untersuchten Kollektiv vor. Bei über $\frac{1}{3}$ aller Patienten dieser Untersuchung mit systemischer Sklerodermie konnte der Scl-70-Antikörper nachgewiesen werden.

Abb. 10: Prozentuelle Verteilung der diagnostizierten ANA (A), Zentromer-Antikörper (B) und Scl-70-Antikörper (C) bei systemischer Sklerodermie



3 ERGEBNISSE

3.1 Behandlungsablauf

Die Dauer der UVA-1-Behandlung der Patienten mit zirkumskripter Sklerodermie erstreckte sich zwischen 1½ Monaten und 14 Monaten und lag im Durchschnitt bei 4,375 Monaten. Die Bade-PUVA-Behandlung wurde dagegen zwischen 1½ und 24 Monaten mit einem Durchschnitt von 6,81 Monaten durchgeführt. Dabei wurden 26 Patienten ausschließlich mit UVA-1 bestrahlt, 10 Patienten bekamen sowohl UVA-1-Bestrahlungen als auch Bade-PUVA und 3 Patienten erhielten ausschließlich Bade-PUVA-Photochemotherapie. Die Anzahl der Einzelbehandlungen bei der UVA-1-Behandlung schwankte zwischen 20 und 175 und lag im Durchschnitt bei 52,2 Einzelbehandlungen, mit 3-5 Einzelbehandlungen pro Woche. Dagegen lagen die Einzelbehandlungen der Bade-PUVA-Patienten zwischen 28 und 151, mit einem Durchschnitt von 57,1 Einzelbehandlungen. Die Behandlung wurde 3-4 mal wöchentlich durchgeführt. Die durchschnittliche kumulative Dosis von 1287,6 [J/cm²] für UVA-1 und 112,3 [J/cm²] für UVA bei Bade-PUVA-Behandlungen wurde eingesetzt.

Die Dauer der Therapie bei Patienten mit systemischer Sklerodermie und UVA-1 lag, ähnlich wie die bei der zirkumskripten Sklerodermie, zwischen 1 und 15,5 Monaten und im Durchschnitt bei 4,69 Monaten. Die Bade-PUVA-Behandlung dauerte dagegen zwischen 2,5 und 18 Monaten mit einem Mittel von 7,36 Monaten. Hier wurden 21 Patienten ausschließlich mit UVA-1 bestrahlt, 5 Patienten bekamen sowohl UVA-1 als auch Bade-PUVA-Therapie und 2 Patienten erhielten ausschließlich Bade-PUVA-Therapie. Die Anzahl der Einzelbehandlungen bei UVA-1-Behandlungen lag zwischen 9 und 160 mit einem Mittel von 64,9 Einzelbehandlungen. Dem gegenüber lagen die Anzahl der Einzelbehandlungen der Bade-PUVA-Patienten zwischen 30 und 172, mit durchschnittlich 81,3 Einzelbehandlungen. Hieraus ergibt sich eine mittlere kumulative Dosis von 1748,7 [J/cm²] für UVA-1 und 206,2 [J/cm²] für UVA bei Bade-PUVA-Behandlungen. Die Behandlungen wurden 2-4 mal wöchentlich durchgeführt.

3.2 Ergebnisse der UVA-1-Phototherapie und Bade-PUVA-Photochemotherapie bei Patienten mit zirkumskripter Sklerodermie

3.2.1 Subjektive Beurteilung der Ergebnisse der Behandlungen

Für die Auswertung des subjektiven Therapieerfolgs wurde die Beurteilung von Patient und Behandler aufgezeichnet.

Bei den 26 Patienten, die mit low-dose UVA-1-Phototherapie behandelt wurden, ergab sich folgende Aufteilung. 21 Patienten mit zirkumskripter Sklerodermie gaben eine Verbesserung der Symptomatik an. Bei einem Patienten kam es erst zur Verbesserung und anschließend wieder zur Verschlechterung. Bei diesem Patienten lag bei Therapiebeginn eine zirkumskripte Sklerodermie im entzündlichen Stadium vor. Nach der eingeleiteten UVA-1-Phototherapie kam es anfangs zur Verbesserung der Symptomatik, jedoch nach drei Monaten trat erneut eine Verhärtung der befallenen Areale auf. Eine weitere Behandlung wurde nicht unternommen. Bei 3 Patienten blieb der Ausgangsbefund subjektiv unverändert. Zu einem Patienten wurden keine Angaben über Verbesserung oder Verschlechterung der Symptomatik aufgezeichnet.

Bei der subjektiven Beurteilung der Patienten, die ausschließlich mit Bade-PUVA-Photochemotherapie behandelt wurden, konnte festgestellt werden, dass alle drei Patienten mit zirkumskripter Sklerodermie eine Besserung der Symptomatik angaben.

Die subjektive Beurteilung der zehn Patienten, die sowohl mit low-dose UVA-1-Phototherapie als auch mit Bade-PUVA-Photochemotherapie behandelt wurden, ergab, dass sieben Patienten eine Besserung der behandelten Areale angaben. Diese sieben Patienten wurden zuerst mit Bade-PUVA-Photochemotherapie und anschließend, meist nach mehreren Jahren Abstand mit UVA-1-Phototherapie nachbehandelt.

Auch die Patientin, bei der es erst zur Verbesserung und dann wieder zur Verschlechterung kam, wurde zuerst mit Bade-PUVA-Photochemotherapie und anschließend mit UVA-1-Phototherapie behandelt. Obwohl diese Patientin zweimal mit Bade-PUVA-Photochemotherapie und anschließend fünfmal mit UVA-1-Phototherapie behandelt wurde und dazwischen zwei Jahre ohne Behandlung lagen, kam es nicht zur endgültigen Verbesserung der Symptomatik. Anfängliche Therapieerfolge wandelten sich nach einigen Monaten wieder ins Gegenteil um. Es handelte sich hier um eine sehr therapieresistente Form der zirkumskripten Sklerodermie.

Bei zwei Patienten blieben die Hautveränderungen unverändert. Bei diesen Patienten wurde anfänglich eine UVA-1-Phototherapie durchgeführt, welche zu keiner Verbesserung der Symptomatik führte. Die sklerosierten Herde blieben unverändert. Die darauffolgende Bade-PUVA-Photochemotherapie, welche drei beziehungsweise 4 Monate nach Abschluss der UVA-1-Phototherapie durchgeführt wurde, zeigte dann eine Verbesserung, so dass keine weitere Behandlung nötig war.

Tab. 9: Subjektive Beurteilung des Therapieerfolges nach UVA-1- und Bade-PUVA-Therapie bei zirkumskripten Sklerodermie

	UVA-1	Bade-PUVA	UVA-1 + Bade-PUVA
Besserung	21	3	7
Erst Besserung, dann Verschlechterung	1		1
Gleichbleibend	3		2
Keine Angabe	1		

Tab. 9: Es zeigt sich, dass nach subjektiver Bewertung bei den allermeisten Behandlungen eine Verbesserung der Symptomatik festzustellen ist. Es gaben 31 der 39 Patienten eine subjektive Verbesserung ihrer Symptomatik an. Lediglich zwei Patienten gaben eine subjektive Verschlechterung an. Fünf Patienten konnten subjektiv weder eine Verbesserung noch eine Verschlechterung ihrer Symptomatik feststellen.

3.2.2 Objektivierete Beurteilung der Ergebnisse der Behandlungen

Der Therapieerfolg bei der zirkumskripten Sklerodermie kann wie schon in Kapitel 1.3.1 beschrieben, mittels 20 MHz-Sonographie objektiv gemessen werden. Dabei wurde die Hautdicke bei 39 Patienten mit zirkumskripten Sklerodermie, an Läsionen und gesunder Haut zum Vergleich, vor und nach der UV-Therapie gemessen.

Bei Patienten mit zirkumskripten Sklerodermie und low-dose UVA-1-Phototherapie zeigten 15 der 24 Patienten eine Verbesserung und somit Reduktion der Hautdicke. Bei zwei Patienten lagen keine vergleichbaren Daten vor. Neun Patienten zeigten nach Therapieabschluss eine weitere Verdickung der sklerosierten Hautareale.

Bei der objektiven Beurteilung sieht die Verteilung wie folgt aus: Zwei der drei Patienten mit zirkumskripten Sklerodermie, die ausschließlich mit Bade-PUVA-Photochemotherapie behandelt wurden, zeigten subjektiv und auch objektiv einen Rückgang der Hautdicke bei der 20 MHz-Hautdickenmessung. Bei einem Patienten war eine Verdickung der Haut nach Therapie feststellbar.

Die objektive Beurteilung der Patienten, die sowohl mit low-dose UVA-1-Phototherapie als auch mit Bade-PUVA-Photochemotherapie behandelt wurden, wiesen folgende Verteilung auf. Sieben Patienten zeigten eine Abnahme und drei Patienten eine Zunahme der Hautdicke.

Daraus ergibt sich, dass eine UVA-1-Phototherapie mit einer Wahrscheinlichkeit von 62,5% zu einer Verdünnung der Haut führt. Die Bade-PUVA-Photochemotherapie erhöht die Wahrscheinlichkeit der Hautverdünnung auf 66,6%. Die höchsten Erfolgsaussichten bestehen in der Kombination aus UVA-1-Phototherapie und anschließender Bade-PUVA-Photochemotherapie. Hier liegen die Erfolgsaussichten bei 70%.

Tab. 10: Objektive Beurteilung des Therapieerfolges nach UVA-1- und Bade-PUVA-Therapie bei zirkumskripter Sklerodermie

	UVA-1	Bade-PUVA	UVA-1 + Bade-PUVA
Besserung	15	2	7
Verdickung der Haut	9	1	3
Keine Messung	2		

Tab. 10: Objektiv gesehen kommt es nach den meisten Behandlungen zu einer Verminderung der Hautdicke und damit zu einer Verbesserung der Sklerose. Bei 24 der 39 Patienten konnte nach Therapieende objektiv eine Abnahme der Hautdicke gemessen werden. 13 Patienten zeigten jedoch eine Hautverdickung nach Therapieende. Bei zwei Patienten wurden keine Messungen mittels 20 MHz-Sonographie durchgeführt.

Abb. 11: Veränderung der Hautdicke in Millimeter nach UVA-1-Phototherapie, Bade-PUVA-Photochemotherapie oder deren Kombination

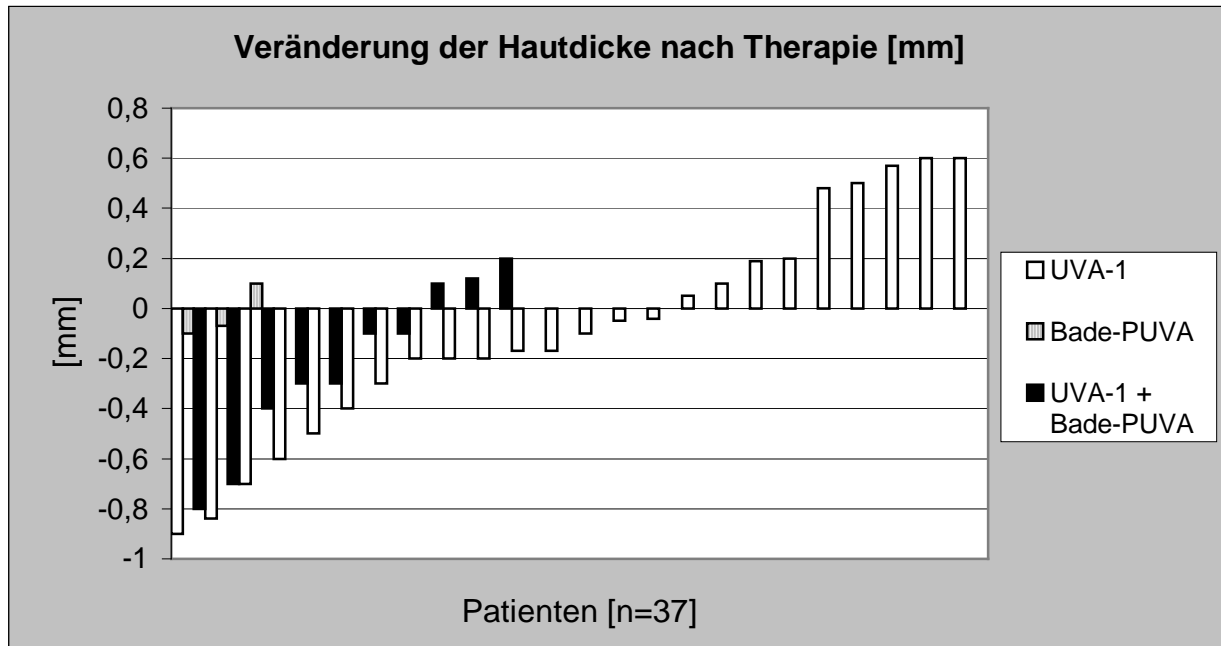


Abb. 11: Zusammenfassung der Hautdickenveränderung bei Patienten mit zirkumskripter Sklerodermie. Die negativen Millimeterangaben auf der linken Seite geben die Verminderung der Hautdicke der sklerosierten Areale entweder nach UVA-1-Phototherapie, Bade-PUVA-Photochemotherapie oder der gemischten Therapie (UVA-1-Phototherapie und Bade-PUVA-Photochemotherapie) wieder. Aufsteigend nach rechts sind die Hautverdickungen der sklerosierten Areale dargestellt, bei Patienten, welche nach alleiniger UVA-1-Bestrahlung keine Verbesserung im Messareal zeigten (rechte Seite). In diesem Diagramm wird durch Schraffierung dargestellt, ob eine UVA-1-Phototherapie, Bade-PUVA-Photochemotherapie oder deren Kombination, zur Behandlung der zirkumskripten Sklerodermie vorgenommen wurde (siehe Legende rechts).

In Abbildung 11 wird im Diagramm gezeigt, inwiefern sich die läsionalen Hautdicken bei den 37 mit 20 MHz-Sonographie untersuchten Patienten nach Therapie verändern. Dabei wird angegeben, um wie viele Millimeter die Hautdicke vor und nach Therapie differiert. Von links nach rechts sind die Patienten nach absteigendem Therapieerfolg geordnet. 13 Patienten zeigten unter der Therapie eine objektive Hautverdickung (Abb. 11 rechte Seite). Die maximale Hautverdickung nach UVA-1-Phototherapie betrug 0,6 mm. Bei 24 Patienten kam es nach der Therapie zu einer Abnahme der Hautdicke (Abb. 10, linke Seite). Die Abbildung zeigt die stärksten Reduktionen der Hautdicke, das heißt den höchsten Hautdickenrückgang, auf der linken Seite um 0,9 mm Rückgang der Hautdicke nach UVA-1-Phototherapie, beziehungsweise 0,1 mm Rückgang nach Bade-PUVA-Photochemotherapie und 0,8 mm

Hautdickenrückgang bei der Kombination von UVA-1-Phototherapie und Bade-PUVA-Photochemotherapie.

3.3 Ergebnisse der UVA-1-Phototherapie und Bade-PUVA-Photochemotherapie bei Patienten mit systemischer Sklerodermie

3.3.1 Subjektive Beurteilung der Ergebnisse der Behandlungen

In dieser Studie wurden 28 Patienten mit systemischer Sklerodermie behandelt. Die Behandlungsmethoden entsprachen denen, die auch schon bei der zirkumskripten Sklerodermie besprochen wurden. Entweder wurde eine low-dose UVA-1-Phototherapie oder eine Bade-PUVA-Photochemotherapie oder eine Kombination aus beiden durchgeführt.

Wie schon unter 1.3.2 beschrieben kann der Therapieerfolg bei Patienten mit systemischer Sklerodermie mittels Magnet-Resonanz-Tomographie gemessen werden. Aufgrund des hohen Aufwandes und der hohen Kosten wurde dies nur bei 10 Patienten mit systemischer Sklerodermie als Pilotstudie durchgeführt. Auch hierbei diente zunächst eine subjektive Beurteilung des Therapieverlaufs durch Patient und Behandler als Orientierung.

Der größte Teil der Patienten wurde ausschließlich mit low-dose UVA-1-Phototherapie behandelt, nämlich 21. Dabei kam es bei 18 Patienten zur Verbesserung der Symptomatik, bei drei Patienten blieb das Erscheinungsbild unverändert. Zwei Patienten wurden ausschließlich mit Bade-PUVA-Photochemotherapie behandelt und dies führte bei beiden Patienten zu einer Verbesserung der Symptomatik. Bei fünf Patienten wurde sowohl eine low-dose UVA-1-Phototherapie als auch eine Bade-PUVA-Photochemotherapie durchgeführt. Dabei kam es bei vier Patienten zu einer Verbesserung der Symptomatik und bei einem Patienten mit anfänglicher Verbesserung später zu einer Verschlechterung.

Tab. 11: Subjektive Beurteilung des Therapieerfolges nach UVA-1-, Bade-PUVA-Therapie oder Kombination aus Beiden

	UVA-1	Bade-PUVA	UVA-1 + Bade-PUVA
Besserung	18	2	4
Erst Besserung, dann Verschlechterung	0	0	1
Gleichbleibend	3	0	0

Tab. 11: Es zeigt sich, dass subjektiv bei 85,7% der Patienten mit systemischer Sklerodermie eine Verbesserung der Symptomatik angegeben wird. Es gaben 24 der 28 Patienten eine subjektive Verbesserung ihrer Symptomatik an. Lediglich ein Patient gab nach anfänglicher Verbesserung eine subjektive Verschlechterung an. Drei Patienten konnten subjektiv weder eine Verbesserung noch eine Verschlechterung ihrer Symptomatik feststellen.

3.3.2 Objektiviert Beurteilung der Ergebnisse der Behandlungen

Die in Abbildung 12 aufgeführten Werte der Magnet-Resonanz-Tomographie wurden mit Kontrastmittel vor und nach Therapie gemessen. Sie zeigen zumeist eine Abnahme der absoluten Anreicherung der Haut. Die absolute Anreicherung der Haut wurde über die Finger II bis IV gemittelt. Die angegebenen Werte geben die relativen Anreicherungen wieder, das heißt den Quotienten aus dem Signal-zu-Rausch-Verhältnisses nach und vor intravenöser Kontrastmittelinjektion (*Bonél et al. 2002*).

Es lässt sich erkennen, dass es bei 8 der 10 mit MRT untersuchten Patienten zu einer objektiven Verbesserung der Durchblutungssituation kam. Lediglich bei zwei Patienten (Patient 5 und 8) blieben die Werte vor und nach Therapie weitgehend unverändert. Bei der subjektiven Bewertung gaben diese zwei Patienten allerdings eine Verbesserung ihrer Symptomatik an.

Patient 1 wurde über acht Jahre mit neun Zyklen von Bade-PUVA-Photochemotherapie und zusätzlich einem Zyklus von UVA-1-Phototherapie behandelt. Dabei wurden 172 Bade-PUVA- und 19 UVA-1-Einzelbehandlungen durchgeführt. Es wurde subjektiv eine Verbesserung der Raynaud-Symptomatik nach der Therapie angegeben. Die erste MRT-Messung wurde nach dem 5. Bade-PUVA-Zyklus durchgeführt. 18 Monate später, also sieben Monate nach dem 6. Bade-PUVA-Zyklus wurde dann die zweite Messung aufgezeichnet.

Patient 2 wurde zuerst neun mal mit UVA-1-Phototherapie und anschließend 40 mal mit Bade-PUVA-Photochemotherapie behandelt. Auch hier wurde eine subjektive Besserung vom Patienten und eine klinische Besserung vom Behandler festgestellt. Der erste MRT-Wert wurde nach den ersten vier UVA-1-Behandlungen gemessen. Der zweite Messwert wurde 2½ Monate später aufgezeichnet, wobei die Bade-PUVA-Photochemotherapie noch zwei Monate darüber hinaus fortgeführt wurde.

Patient 3 wurde ausschließlich an den Händen und Füßen mit UVA-1-Phototherapie behandelt. Dieses erfolgte mit zwei Therapiezyklen an den Händen und mit einem Therapiezyklus an den Füßen. Dabei wurden in 125 Einzelbehandlungen die Hände und in 50 Einzelbehandlungen die Füße behandelt. Die Therapie führte subjektiv zu einer Verbesserung der Raynaud-Symptomatik. Der erste MRT-Wert wurde bis zu zwei Wochen vor Therapiebeginn gewonnen. Der nächste Untersuchungstermin folgte drei Monate später, mitten im ersten Therapiezyklus. Der dritte aufsteigende MRT-Wert wurde ein Monat nach Beendigung des ersten Therapiezyklus aufgezeichnet. Dieser gibt eine Verschlechterung der Symptomatik an. Der vierte MRT-Wert wurde kurz vor dem Beginn des zweiten Therapiezyklus gemessen und der fünfte dann zwei Wochen nach Therapieende. Dieser letzte MRT-Wert nach Therapieende zeigte Werte, ähnlich wie bei der Ausgangssituation. Eine weitere Therapie wurde trotzdem nicht angedacht, da die UVA-1-Phototherapie insgesamt zu einer subjektiven Verbesserung führte.

Patient 4 bekam ausschließlich eine Bade-PUVA-Photochemotherapie. Dazu wurden 99 Einzelbehandlungen durchgeführt, die sich in vier Therapiezyklen aufteilten. Subjektiv konnte eine Verbesserung der Symptomatik an den Händen festgestellt werden. Der erste MRT-Wert wurde im zweiten Therapiezyklus zwei Wochen nach Therapiebeginn gemessen. Die Aufzeichnung des zweiten MRT-Wertes erfolgte zwei Monate nach Therapieende.

Patient 5 bekam eine UVA-1-Phototherapie mit 89 Einzelbehandlungen. Bei diesem Patienten konnte ebenfalls eine subjektive Besserung festgestellt werden. Der erste MRT-Wert wurde vor Therapie und der zweite MRT-Wert direkt nach Therapieende gemessen. Hier konnte objektiv anhand der MRT-Werte noch keine Verbesserung festgestellt werden. Der dritte MRT-Wert folgte drei Monate nach Therapieende. Erst hier zeigte sich eine deutliche Verbesserung gegenüber dem Ausgangswert.

Patient 6 wurde 43 mal mit UVA-1-Phototherapie behandelt. Eine subjektive Besserung wurde angegeben. Der erste MRT-Wert wurde zwei Monate nach Therapiebeginn aufgezeichnet, wobei die ganze Therapiedauer etwas über drei Monate dauerte. Der verbesserte zweite MRT-Wert wurde dann nach Therapieende gemessen.

Patient 7 bekam die UVA-1-Phototherapie in vier Therapiezyklen. Dabei wurden die Hände 160 mal, die Füße 114 mal und der ganze Körper 18 mal mit UVA-1-Strahlentherapie behandelt. Die MRT-Messungen erfolgten zwei Monate vor dem ersten Therapiezyklus und eine Woche nach Beendigung des zweiten Therapiezyklus. Dabei wurde sowohl subjektiv wie auch objektiv eine Verbesserung der Symptomatik festgestellt.

Patient 8 zeigte nach 81 UVA-1-Behandlungen eine subjektive Verbesserung. Bei der objektiven MRT-Messung konnte jedoch keine Veränderung festgestellt werden. Die MRT-Werte wurden vor und nach Therapie gemessen.

Patient 9 bekam 31 Einzelbehandlungen mit UVA-1-Phototherapie. Es stellten weder der Behandler noch der Patient eine subjektive Verbesserung der Symptomatik fest. Die MRT-Werte vor und nach Therapie deuteten jedoch darauf hin, dass es objektiv zu einer Verbesserung gekommen war.

Patient 10 wurde 40 mal mit UVA-1-Phototherapie behandelt. Danach war eine subjektive Verbesserung feststellbar. Der erste MRT-Wert wurde 6 Tage nach Therapiebeginn gemessen. Der zweite erfolgte zwei Monate nach Therapieende und wies auf eine deutliche objektive Verbesserung hin. Eine Kontrolluntersuchung weitere 3¹/₂ Monate später zeigte dann eine Verschlechterung des MRT-Wertes.

Bei den Patienten 3 und 5 war noch nach dem Therapieende eine weitere Verbesserung zu verzeichnen. Dies zeigt, dass oftmals noch eine Verbesserung der Symptomatik nach Therapieende feststellbar war. Nur bei Patient 10 stieg der MRT-Wert nach Therapieende.

Dies zeigt, dass eine einmalige Therapie in einigen Fällen die Symptomatik nicht auf Dauer verbessern kann. Es muss dort, je nach Einzelfall, von Zeit zu Zeit nachbehandelt werden.

Tab. 12: Objektive Beurteilung des Therapieerfolges nach UVA-1-, Bade-PUVA-Therapie oder der Kombination aus beiden Therapieformen

	UVA-1	Bade-PUVA	UVA-1 + Bade-PUVA
Besserung	5	1	2
Erst Besserung, dann Verschlechterung	0	0	0
Gleichbleibend	2	0	0

Tab. 12: Es zeigt sich nach zwei Messungen, dass objektiv bei 80% der Patienten mit systemischer Sklerodermie eine Verbesserung der MRT-Werte festzustellen ist. Es kommt bei 8 der 10 Patienten zu einer deutlichen Verbesserung des Leakage-Phänomens. Zwei Patienten haben objektiv vor und nach Therapie ähnliche MRT-Werte.

Abb. 12: Gemessene MRT-Werte bei zehn Patienten mit systemischer Sklerodermie vor und nach UVA-1, Bade-PUVA-Therapie oder der Kombination aus beiden Therapieformen

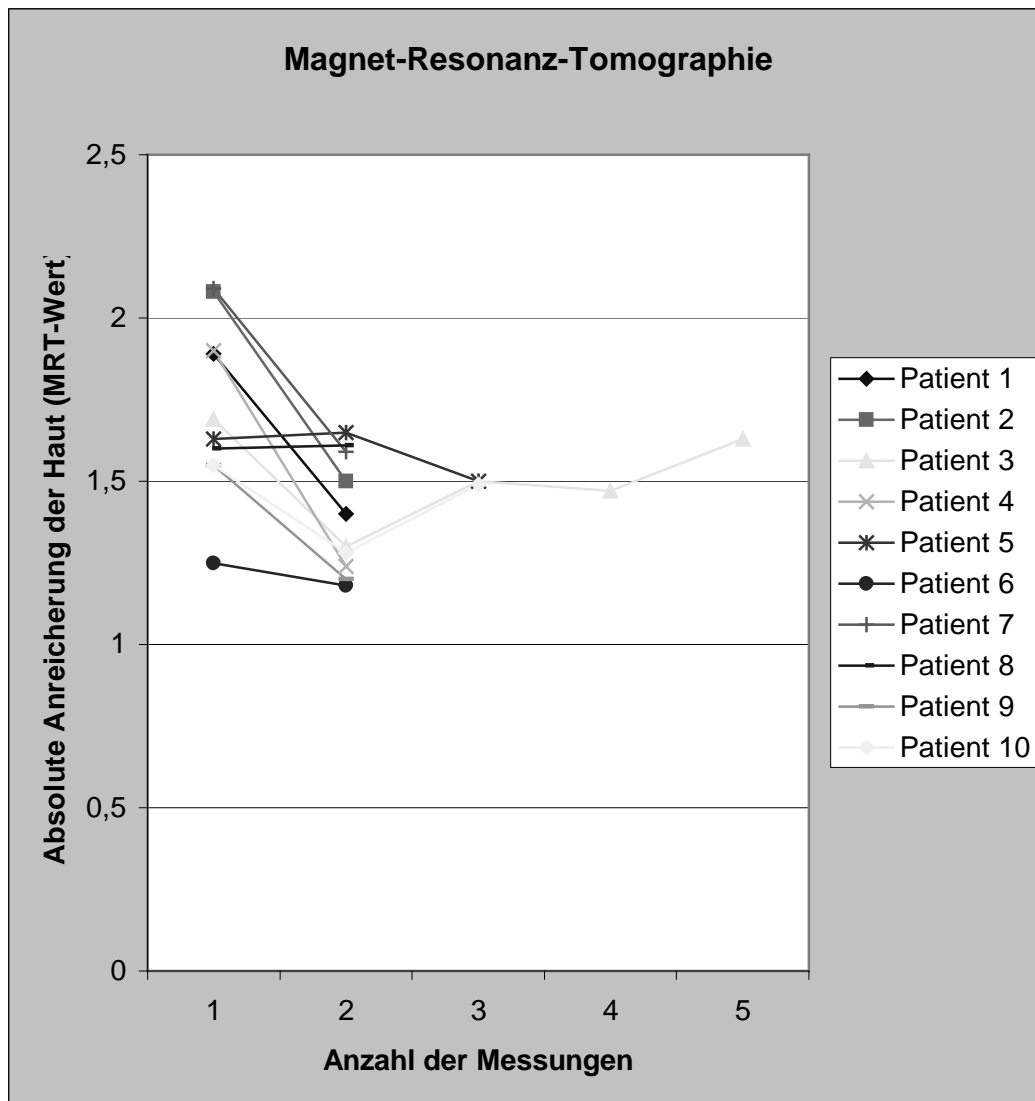


Abb. 12: Es zeigt sich eine Abnahme der MRT-Werte bei den meisten Patienten. Lediglich Patient 5 und 8 zeigen bei der zweiten Messung keine Abnahme des MRT-Wertes. Eine weitere Messung bei Patient 5 zeigt auch hier eine deutliche Abnahme des MRT-Wertes. Darin ist eine Verbesserung der Symptomatik des Patienten zu sehen. Weitere Messungen bei Patient 3 und 10 zeigen auch, dass es nach Therapieende wieder zu Verschlechterung der Symptomatik kommen kann, wobei die MRT-Werte jedoch unter dem Ausgangswert vor Behandlungsbeginn liegen und somit insgesamt auch eine Verbesserung des Leakage-Phänomens zu sehen ist. Die Patienten 3, 5, 6, 7, 8, 9 und 10 wurden ausschließlich mit UVA-1-Phototherapie behandelt. Patient 4 wurde ausschließlich mit Bade-PUVA-Photochemotherapie therapiert und die Patienten 1 und 2 bekamen eine Kombination aus beiden Therapieformen.

4 DISKUSSION

4.1 Therapie mit UVA-1-Phototherapie und Bade-PUVA-Photochemotherapie bei Patienten mit zirkumskripter Sklerodermie

4.1.1 Low-dose UVA-1-Phototherapie

Die Behandlungen der zirkumskripten Sklerodermie mit UVA-1-Phototherapie werden in der Literatur seit 1995 (*Kerscher et al. 1995*) beschrieben. Bei *Kerscher et al. 1998* wurde bei 18 von 20 Patienten mit zirkumskripter Sklerodermie nach UVA-1-Bestrahlungen eine klinische Verbesserung angegeben. Bei 80% der behandelten Läsionen kam es zur Ausheilung. Die low-dose UVA-1-Phototherapie wurde, ganz ähnlich wie in dieser Arbeit durchgeführt und mit einer kumulativen Dosis von 600 [J/cm²] und einer Behandlungsdauer von 12 Wochen mit jeweils 30 Einzelbehandlungen angegeben (*Kerscher et al. 1998*). Die ersten sechs Wochen wurden vier Behandlungen pro Woche durchgeführt. In den anderen sechs Wochen wurde noch einmal pro Woche bestrahlt. Das subjektive Ergebnis wurde objektiv durch Hautdickemessungen mittels 20 MHz-Sonographie unterstützt. Daraus lässt sich bei *Kerscher et al.* eine 90%ige Erfolgsprognose der low-dose UVA-1-Phototherapie bei Patienten mit zirkumskripter Sklerodermie für Besserung oder Abheilung der Läsionen ableiten.

In einer weiteren Studie von *Gruss et al. 2001* wurden 3 Patienten über 6 Wochen mit einer Dosis von 20 [J/cm²] vier mal pro Woche und anschließend über weitere 6 Wochen einmal pro Woche behandelt. Dies entspricht 30 Einzelbehandlungen mit einer kumulativen Dosis von 600 [J/cm²]. Alle drei Patienten befanden sich in unterschiedlichen Erkrankungsphasen der zirkumskripten Sklerodermie, mit entzündlich, beziehungsweise nicht entzündlich, veränderten Plaques. Als subjektives Ergebnis wurde ein gutes Ansprechen der sklerotischen Plaques, welche eine als gebräunte Haut mit normaler Oberflächenstruktur, Konsistenz und Fähigkeit, die Haut in Falten zu legen, nach der Therapie beschrieben. Es wurden keine unerwünschten Nebenwirkungen beobachtet. Objektiv wurden die Ergebnisse durch histopathologische Auswertung von Hautbiopsien vor und nach low-dose UVA-1-Phototherapie bestätigt (*Gruss et al. 2001*).

Die derzeit größte Studie über die Behandlung von Patienten mit zirkumskripter Sklerodermie mit low-dose UVA-1-Phototherapie wurde von *El-Mofty et al. 2004* veröffentlicht. Dabei

wurden 63 Patienten mit zirkumskripter Sklerodermie in drei Gruppen aufgeteilt, wobei die Aufteilung zufällig verlief. Die randomisierten Gruppen wurden in 20 Einzelbehandlungen mit 5, 10 bzw. 20 [J/cm²] bestrahlt, welches eine kumulative Dosis von 100, 200 und 400 [J/cm²] ergab. Das subjektive Ergebnis der Therapie wurde klinisch durch laufende Beobachtung und Palpation der betroffenen Areale überprüft. Objektiv wurden bei einigen Patienten histopathologische Untersuchungen mittels Morphometrie durchgeführt. Es sollte herausgefunden werden, welche UVA-1 Strahlendosis die wirkungsvollste darstellte. Dabei wurde festgestellt, dass nach 20 Einzelbehandlungen die niedrigen UVA-1 Dosen (5 und 10 [J/cm²]) genauso wirkungsvoll waren wie die höhere UVA-1 Dosis (20 [J/cm²]) bei der Behandlung von Patienten mit zirkumskripter Sklerodermie. In Gruppe I (n=16), welche mit 5 [J/cm²] behandelt wurde, kam es bei drei Patienten (18,8%) zu einem sehr guten Ansprechen der Therapie. Bei weiteren drei Patienten (18,8%) wurde ein gutes Ansprechen der Therapie festgestellt. Acht Patienten (50%) zeigten ein befriedigendes Ergebnis und zwei Patienten (12,5%) sprachen nur wenig auf die Therapie an. In Gruppe II (n=21), die mit 10 [J/cm²] behandelt wurde verhielt es sich wie folgt: Vier Patienten (19%) zeigten ein sehr gutes, sechs Patienten (28,6%) gutes, acht Patienten (38,1%) ein befriedigendes und drei Patienten (14,3%) ein nur geringes Ansprechen der Therapie. In Gruppe III (n=26) wurden die Patienten mit 20 [J/cm²] bestrahlt. Es ließ sich bei acht Patienten (30,8%) ein sehr gutes Ergebnis feststellen. Sieben Patienten (26,9%) reagierten gut auf die Therapie. Bei neun Patienten (34,6%) wurden die Ergebnisse als befriedigend eingeschätzt und bei zwei Patienten (7,7%) wurde nur ein geringes Ansprechen nachgewiesen (*El-Mofty et al. 2004*).

Die neueste Studie wurde von *Kreuter et al. 2006* veröffentlicht. Hier wurden 27 Patienten mit zirkumskripter Sklerodermie mit low-dose UVA-1-Phototherapie behandelt. Es wurden fünf männliche und 22 weibliche Patienten mit einem Durchschnittsalter von 36,2 Jahren fünf mal wöchentlich über acht Wochen behandelt. Die UVA-1-Dosis einer jeden Einzelbehandlung betrug 20 [J/cm²]. Dies ergab eine kumulative Dosis von 800 [J/cm²]. Die Ergebnisse wurden sowohl subjektiv als auch objektiv bei 20 Patienten mittels 20 MHz-Sonographie und bei zwölf Patienten histologisch überprüft. Die subjektiven Ergebnisse zeigten bei allen Patienten eine Verbesserung ihres Hautstatus. Auch objektiv konnte gezeigt werden, dass die Hautdicke nach low-dose UVA-1-Phototherapie signifikant abgenommen hat. Das histologische Bild bestätigte schließlich die Abnahme der Dicke der Kollagenbündel nach low-dose UVA-1-Phototherapie bei Patienten mit zirkumskripter Sklerodermie (*Kreuter et al. 2006*).

Vergleicht man nun die Ergebnisse dieser oben genannten Studien mit den Ergebnissen aus der eigenen Untersuchung, so stellt man fest, dass die low-dose UVA-1-Phototherapie in allen Studien einen deutlichen positiven Behandlungserfolg verzeichnet. In der eigenen Studie, in der 26 Patienten mit zirkumskripter Sklerodermie untersucht und ausschließlich mit low-dose UVA-1-Phototherapie behandelt wurden, ließ sich ein objektiver Therapieerfolg bei 62,5% der Patienten feststellen. Den objektiven Therapieerfolg stützen die durchgeführten Ultraschalluntersuchungen (Abb. 11). Der Rückgang der Hautdicke nach low-dose UVA-1-Phototherapie ist deutlich. Des weiteren erfragt werden konnte auch subjektiv eine Verbesserung mit einer Erfolgswahrscheinlichkeit von 84%. Dieses Ergebnis lässt sich in etwa mit den Erfolgswahrscheinlichkeiten aus den oben genannten Studien vergleichen.

Dabei wurden die Patienten im Durchschnitt 4,375 Monate behandelt. Die Anzahl der Einzelbehandlungen lag im Durchschnitt bei 52,2 Einzelbehandlungen, mit 3-5 Einzelbehandlungen pro Woche. Die durchschnittliche kumulative Dosis betrug 1287,6 [J/cm²].

Die um 1,375 Monate erhöhte durchschnittliche Behandlungsdauer der eigenen Studie gegenüber *Kerscher et al. 1998* und *Gruss et al. 2001* kommt dadurch zustande, dass die Patienten aus der eigenen Studie teilweise mehrere Behandlungszyklen durchlaufen haben und somit auch die Einzelbehandlungen um 22,2 Behandlungen höher liegen. Hieraus resultiert auch die höhere kumulative Dosis in der eigenen Studie. Die Ursache liegt darin, dass es sich um eine retrospektive Studie handelt und dadurch nicht alle Patienten einheitlich behandelt wurden. Dennoch sind die Ergebnisse mit den Studien von *Kerscher et al. 1998* und *Gruss et al. 2001* vergleichbar und zeigen die guten Erfolgsaussichten bei der Behandlung von zirkumskripter Sklerodermie mit low-dose UVA-1-Phototherapie. *El-Mofty et al. 2004* konnte weiterhin nachweisen, dass auch UVA-1-Dosen unter 20 [J/cm²] schon zu guten Ergebnissen bei der Behandlung von Patienten mit zirkumskripter Sklerodermie führten. Es zeigte sich, dass die Patienten, die mit 5 [J/cm²] behandelt wurden zu 37,2% ein gutes bis sehr gutes Ansprechen auf die Behandlung zeigten. Bei der Gruppe, die mit 10 [J/cm²] behandelt wurde, konnte bei 47,6% ein gutes sehr gutes Ergebnis erzielt werden. Steigert man die Dosis auf 20 [J/cm²] so sind es sogar 56,9%, die ein gutes bis sehr gutes Resultat der Behandlung erzielten. Dieses bestätigte wiederum, dass zwar auch kleine UVA-1-Dosen zum Erfolg bei der Behandlung von Patienten mit zirkumskripter Sklerodermie führen. Es zeigt jedoch auch, dass der Behandlungserfolg dosisabhängig war. Somit ist eine Dosis von 20-30 [J/cm²], so wie sie in der eigenen Studie angewendet wurde, ein guter Kompromiss zwischen Strahlendosis, Fraktionierung und Behandlungsdauer sowie Behandlungserfolg. Die

Nebenwirkungen können dabei so gering wie möglich gehalten werden und der Behandlungserfolg ist nach kürzest möglicher Behandlungsdauer erreicht.

4.1.2 Medium-dose UVA-1-Phototherapie

Bei *Camacho et al. 2001* wurden sieben Patienten mit zirkumskripter Sklerodermie in 30 Einzelbehandlungen drei mal wöchentlich mit jeweils 30 [J/cm²] bestrahlt. Dies ergab eine kumulative Dosis von 900 [J/cm²] pro Patient. Es wurden dabei zusätzlich die dermalen CD34⁺-positiven Zellen vor und nach Therapie quantifiziert. Nach Therapie kam es bei allen Probanden zu einer klinischen Verbesserung der Symptomatik. Die dermalen CD34⁺-Zellen nahmen signifikant zu. Die durchschnittliche Anzahl an CD34⁺-Zellen lag vor Therapiebeginn noch bei 1,2 Zellen. Nach der medium-dose UVA-1-Phototherapie betrug die durchschnittliche Zellzahl 3,6 Zellen (*Camacho et al. 2001*). *Aiba et al. 1994* hatten bereits an 16 Patienten mit systemischer Sklerodermie und 11 Patienten mit zirkumskripter Sklerodermie herausgefunden, dass die CD34⁺-Zellen selektiv aus den Hautläsionen bei zirkumskripter und systemischer Sklerodermie verschwinden und nach Therapie mit UVA-1-Bestrahlung wieder wie bei gesunder Haut vermehrt nachweisbar sind und dies mit dem Therapieerfolg korreliert. *Skobieranda und Helm 1995* konnten dies ein Jahr später an 26 Patienten mit zirkumskripter Sklerodermie und *Breuckmann et al. 2004* an vier Patienten mit systemischer Sklerodermie bestätigen. Noch entscheidender war die Feststellung, dass bei *Gruss et al. 1997* gezeigt werden konnte, dass die Kollagenase-1-Aktivität in den Fibroblasten in Läsionen von zirkumskripter Sklerodermie nach UVA-1-Phototherapie signifikant zunimmt. Bis heute ist der genaue Einfluss der CD34⁺-Zellen nicht bekannt. Es wird jedoch angenommen, dass diese Zellen für die multifunktionelle Regulation der Fibroblastenaktivität und die Kollagenproduktion mitverantwortlich sind.

In der Studie von *De Rie et al. 2003* wurden acht Patienten mit zirkumskripter Sklerodermie in 20 Einzelbehandlungen viermal wöchentlich mit jeweils 48 [J/cm²] bestrahlt. Dies ergab nach fünf Wochen eine kumulative Dosis von 960 [J/cm²]. Die Ergebnisse wurden sowohl subjektiv von unabhängigen Beobachtern als auch objektiv mittels eines Hautmessgerätes (Cutometer) und durch Biopsien vor und nach Therapie ermittelt. Bei allen Patienten kam es zur Verbesserung der Symptomatik mit signifikanter Abnahme der Verhärtung der sklerosierten Areale. Dieses wurde objektiv durch den Cutometer bestätigt. Die Biopsien vor und sieben Wochen nach medium-dose UVA-1-Phototherapie ergaben keinen signifikanten

Unterschied bei den Kollagenbündeln. Dies lässt darauf schließen, dass der Umbau im erkrankten Gewebe längere Zeit braucht, obwohl schon subjektiv eine Verbesserung bemerkbar ist.

Auch *Kreuter et al. 2006* bestätigen die guten Therapieerfolge mit medium-dose UVA-1-Phototherapie bei Patienten mit zirkumskripter Sklerodermie. Hier wurden 18 Patienten mit einem Durchschnittsalter von 43,7 Jahren fünf mal wöchentlich über acht Wochen mit UVA-1-Dosen von 50 [J/cm²] behandelt. Die kumulative UVA-1-Dosis betrug 2000 [J/cm²]. Die subjektiven Ergebnisse zeigten bei allen Patienten eine Verbesserung ihrer Symptomatik. Objektiv konnte bei 16 Patienten mittels 20 MHz-Sonographie eine Abnahme der Hautdicke nachgewiesen werden. Bei zwölf Patienten wurde durch Biopsie eine Abnahme der Dicke der Kollagenbündel festgestellt.

In der vorliegenden Studie wurde nicht mit medium-dose UVA-1-Phototherapie behandelt und ein Vergleich der Erfolgswahrscheinlichkeit mit den zitierten Arbeiten ist daher nicht möglich. Es ist jedoch davon auszugehen, dass die genannten molekularen und immunologischen Mechanismen ebenso auf die low-dose UVA-1-Phototherapie übertragbar sind.

4.1.3 High-dose UVA-1-Phototherapie

In einer Untersuchung von *Stege et al. 1997* mit high-dose UVA-1-Phototherapie bei zirkumskripter Sklerodermie kam es ebenfalls zu einer subjektiven Verbesserung der Hautveränderungen bei allen 10 untersuchten Patienten mit einer deutlichen Erweichung der Läsionen; bei vier Patienten kam es sogar zu einer kompletten Ausheilung. Hierbei wurde die Therapie mit einer kumulativen Dosis von 3900 [J/cm²] pro Patient bei jeweils 30 Einzelbehandlungen durchgeführt. Die Patienten wurden insgesamt 10 Wochen behandelt. In den ersten fünf Wochen viermal pro Woche und in den zweiten fünf Wochen zweimal pro Woche. Objektiv wurden die Ergebnisse mittels 20 MHz-Sonographie bestätigt.

Ein weiterer Bericht von *Johnson et al. 1999* beschreibt ebenfalls die Verbesserung der Symptomatik bei einem Patienten, welcher über 6 Wochen (4 mal wöchentlich) mit hoch dosierter UVA-1-Bestrahlung behandelt wurde. Es wurden hier 22 Einzelbestrahlungen (130 [J/cm²]) durchgeführt. Dies entspricht einer kumulativen Dosis von 2860 [J/cm²].

Die Patienten der eigenen Studie wurden nicht mit high-dose UVA-1-Phototherapie behandelt. Daher ist eine Bestätigung der Behandlungserfolge der beiden vorher beschriebenen Studien nicht möglich.

Vergleicht man die low-dose mit der high-dose UVA-1-Phototherapie, so stellt man fest, dass die Therapiedauer der high-dose UVA-1-Phototherapie nur circa halb so lang ist wie die der low-dose UVA-1-Phototherapie und somit auch nur die Hälfte der Einzelbehandlungen benötigt werden, jedoch die benötigte kumulative Dosis um über das dreifache höher liegt. Die Erfolgsaussichten sind bezüglich der Therapie der Sklerose annähernd gleich. Mindestens zwei Drittel der Patienten, die mit low-dose UVA-1-Phototherapie behandelt wurden zeigen eine objektive Reduzierung der Hautdicke. Dem nicht ansprechenden Drittel der Patienten kann durch einen erneuten low-dose UVA-1-Phototherapiezyklus meistens geholfen werden.

Der Vorteil einer low-dose UVA-1-Phototherapie im Gegensatz zur medium- und high-dose UVA-1-Phototherapie besteht darin, dass eine geringere Strahlendosis zu meist vergleichbar guten Therapieergebnissen führt (*Kerscher et al. 1998, Gruss et al. 2001, El-Mofty et al. 2004*). Die low-dose UVA-1-Phototherapie könnte somit auch noch geringere Nebenwirkungen haben und birgt zudem eine geringere Gefahr hinsichtlich einer malignen Transformation von Körperzellen durch die geringere Einzeldosis, Fraktionierung und geringere Gesamtstrahlendosis. Daher ist vor Therapiebeginn gut abzuwägen, ob eine high-dose UVA-1-Phototherapie (*Stege et al. 1997 und Johnson et al. 1999*) der low- (*Kerscher et al. 1998 und Gruss et al. 2001*) oder medium-dose UVA-1-Phototherapie (*Camacho et al. 2001*) vorzuziehen ist.

4.1.4 Bade-PUVA-Photochemotherapie

Eine weitere Möglichkeit der Behandlung der zirkumskripten Sklerodermie stellt die Bade-PUVA-Photochemotherapie dar. Auch hier wurde ein Erfolg dieser Therapie bei zirkumskripten Sklerodermie in der Literatur vorab beschrieben. Wie unter 3.2. dargestellt, führte auch in dieser Studie die Bade-PUVA-Photochemotherapie zu deutlichem Therapieerfolg bei Patienten mit zirkumskripten Sklerodermie.

In der Arbeit von *Kerscher et al. 1996* wurden 17 Patienten mit Bade-PUVA-Photochemotherapie behandelt; zwischen 25 und 35 Einzelbehandlungen wurden durchgeführt und mit einer durchschnittlichen kumulativen UVA-Dosis von 41,5 [J/cm²] bestrahlt. Dabei wurde bei 13 der 17 Patienten eine deutliche Erweichung der Sklerose

festgestellt, so dass sich die Hautdicken der Patienten nach Therapie nicht von gesunder Haut unterscheiden ließen. Die weiteren 4 Patienten zeigten nur ein geringes Ansprechen auf die Behandlung. Ein besonders schlechtes Ansprechen der Bade-PUVA-Photochemotherapie in der Studie von *Kerscher et al.* wurde bei zwei Patienten mit Graft versus Host Erkrankung beschrieben. Daraus lässt sich eine Erfolgswahrscheinlichkeit der Bade-PUVA-Photochemotherapie bei Patienten mit zirkumskripter Sklerodermie von 76,5% ableiten.

Bei *Grundmann-Kollmann et al. 2000* wurde ebenfalls anhand von vier Patienten mit zirkumskripter Sklerodermie die Wirkung der Bade-PUVA-Photochemotherapie dargestellt. Es wurden 30 Behandlungen mit einer kumulativen Dosis von durchschnittlich 89,5 [J/cm²] (67,5-121 [J/cm²]) viermal pro Woche durchgeführt. Es zeigte sich bei allen Patienten eine deutliche klinische Verbesserung. Der Therapieerfolg wurde hier mittels 20 MHz-Sonographie begleitet. Eine Verdünnung der Haut ließ sich bei allen Patienten feststellen. Dieses bedeutet eine abgeleitete 100%ige Therapieerfolgswahrscheinlichkeit.

In der eigenen Studie wurden nur 3 Patienten mit zirkumskripter Sklerodermie ausschließlich mit Bade-PUVA-Photochemotherapie behandelt. Die Wahrscheinlichkeit des objektiven Therapieerfolges nach 20 MHz-Sonographie der eigenen Studie lag bei 66,6%. Der subjektive Therapieerfolg lag allerdings bei 100%. Die Bade-PUVA-Photochemotherapie dauerte im Durchschnitt 6,81 Monate. Es wurden durchschnittlich 57,1 Einzelbehandlungen durchgeführt. Diese fanden 3-4 mal wöchentlich statt. Die durchschnittliche kumulative Dosis betrug 112,3 [J/cm²]. Diese geringe Anzahl an Patienten, die ausschließlich mit Bade-PUVA-Photochemotherapie behandelt wurden, ist zu erklären, weil in den meisten Fällen zuerst die low-dose UVA-1-Behandlung gewählt wurde, welche die geringsten Nebenwirkungen mit sich bringt, und meistens bei guter Praktikabilität zu Therapieerfolg führte. Der Patient, welcher objektiv keine Reduzierung der Hautdicke zeigte hatte lineare Plaques an Ober- und Unterschenkeln, welche sich als sehr therapieresistent herausstellten. Der subjektive Behandlungserfolg reichte jedoch aus, so dass bis heute keine weitere Therapie erfolgen musste. Die anderen beiden Patienten waren ebenfalls besonders ausgeprägte Fälle. Aus diesem Grund wurde hier die Bade-PUVA-Photochemotherapie als Therapie der Wahl angesehen.

Bei weiteren acht Patienten wurde zuerst eine Bade-PUVA-Photochemotherapie durchgeführt und Jahre später noch einmal mit low-dose UVA-1-Phototherapie bestrahlt. Auch hier handelte es sich um besonders ausgedehnte Befunde bei therapieresistenter zirkumskripter Sklerodermie, bei denen das erste Mittel der Wahl die Bade-PUVA-Photochemotherapie war. Anschließend low-dose UVA-1-Phototherapien wurden nötig, um neue Herde der

zirkumskripten Sklerodermie am Körper zu behandeln oder um den Therapieerfolg aufrecht zu erhalten.

Bei zwei Patienten wurde zuerst eine low-dose UVA-1-Phototherapie und anschließend eine Bade-PUVA-Photochemotherapie durchgeführt. Dieses wurde notwendig, da die anfängliche low-dose UVA-1-Phototherapie nicht zum gewünschten Erfolg führte. Die anschließende Bade-PUVA-Photochemotherapie brachte dann den subjektiven und objektiven Therapieerfolg.

Der kombinierte Therapieablauf wurde somit bei 10 Patienten aus der eigenen Studie durchgeführt und mit einer Erfolgswahrscheinlichkeit von 70% subjektiv und objektiv abgeschlossen.

Bei den drei Patienten, welche eine objektive Verschlechterung nach Bade-PUVA-Photochemotherapie und low-dose UVA-1-Phototherapie zeigten, stellte sich im histologischen Bild ein fortgeschrittenes Stadium der Sklerodermie dar, welches sich als besonders therapieresistent herausstellte.

Gegenüber der Bade-PUVA-Photochemotherapie besitzt die low-dose UVA-1-Phototherapie den entscheidenden Vorteil, dass die Therapiedauer mit etwa 2-3 Monaten kürzer ist und eine Lichtempfindlichkeit auch noch nach Therapie, wie bei der Bade-PUVA-Photochemotherapie, praktisch nicht vorkommt. Dies ist vor allem auch im Hinblick auf die Therapie von Jugendlichen und Kindern wichtig, da eine Reduktion der UV-Strahlendosis hier von erheblicher Bedeutung ist. Auch *De Rie und Bos 2000* verlangten Studien, um herauszufinden, welche Einzelstrahlendosis für zirkumskripte und systemische Sklerodermie therapeutisch ausreichend und wirksam ist, und welche Therapie die geringste kumulative UVA-Dosis beinhaltet.

Es stellt sich nun die Frage, ob bei den positiven Therapieergebnissen mit low-dose UVA-1-Phototherapie eine Bade-PUVA-Photochemotherapie, medium-dose oder high-dose UVA-1-Phototherapie zur Behandlung von zirkumskripten Sklerodermie überhaupt noch anschließend zur Anwendung kommen sollte. Ein weiterer Vorteil der low-dose UVA-1-Phototherapie liegt in vielen Fällen in der guten Steuerbarkeit, Durchführung ohne Photosensibilisator und den minimalen Nebenwirkungen, außer vorübergehender Hyperpigmentierung. Außerdem ist bei low-dose UVA-1-Phototherapie im Vergleich zur einer Bade-PUVA-Photochemotherapie schon nach 1,5-2 Monaten (20-30 Behandlungen) ein gutes Behandlungsergebnis möglich, während eine klinische Verbesserung bei einer Bade-PUVA-Photochemotherapie erst nach 4-5 Monaten deutlich wird. Sollte jedoch die zirkumskripte Sklerodermie auf eine low-dose UVA-1-Phototherapie nicht Ansprechen, so ist die Bade-PUVA-Photochemotherapie das

nächste Mittel der Wahl. Dies muss sicherlich von Patient zu Patient vom behandelnden Arzt entschieden werden.

4.2 Therapie mit UVA-1-Bestrahlungen und Bade-PUVA-Photochemotherapie bei Patienten mit systemischer Sklerodermie

4.2.1 Low-dose UVA-1-Phototherapie

Die Arbeit von *von Kobyletzki et al. 2000* beschreibt die low-dose UVA-1-Behandlung von 8 Patienten mit systemischer Sklerodermie. Dabei wurden 50 Behandlungen durchgeführt. 8 Wochen lang 4 mal wöchentlich und anschließend 6 Wochen lang 3 mal wöchentlich im Ablauf erhielten die Patienten eine jeweilige tägliche UVA-1-Behandlungsdosis von 30 [J/cm²] und insgesamt eine kumulative Dosis von 1500 [J/cm²]. Das subjektive Ergebnis entsprach einer klaren Verbesserung der Symptomatik bei 7 der 8 Patienten. Bei einem Patienten wurde subjektiv nur eine leichte Verbesserung der Sklerose festgestellt. Dieses bedeutete, dass die Erfolgswahrscheinlichkeit der Therapie bei 87,5% lag. Bei einem Patienten kam es sogar zu einer kompletten Ausheilung. Objektiv wurde die Härte der Haut vor und nach low-dose UVA-1-Phototherapie gemessen und in allen Fällen eine Reduzierung der Härte der Haut festgestellt.

In einer weiteren Studie von *El-Mofty et al. 2004* wurden 15 Patienten mit systemischer Sklerodermie mit low-dose UVA-1-Phototherapie behandelt. Es handelte sich dabei um 12 weibliche und drei männliche Patienten im Alter zwischen 18 und 63 Jahren. Diese Patienten wurden per Zufallsprinzip in drei Gruppen aufgeteilt. Gruppe I (n=2) bekamen 20 Einzelbehandlungen mit einer jeweiligen Behandlungsdosis von 5 [J/cm²]. Gruppe II (n=8) wurde 20 mal mit einer Dosis von 10 [J/cm²] bestrahlt und Gruppe III (n=5) erhielt 20 [J/cm²] in 20 Einzelbehandlungen. Dabei zeigten die beiden Patienten (100%) der ersten Gruppe ein befriedigendes Ergebnis nach der Behandlung. In der zweiten Gruppe gab es folgende Aufteilung: ein Patient (12,5%) wies ein gutes Ansprechen, vier Patienten (50%) ein befriedigendes und drei Patienten (37,5%) wiesen ein geringes Ansprechen auf die UVA-1-Phototherapie. Die Gruppe III sprach bei drei Patienten (60%) gut an und bei zwei Patienten (40%) zeigte sich ein befriedigendes Ergebnis. Objektiv wurden Routine

Laboruntersuchungen wie Blutbild, Nieren- und Leberfunktionstests und ophthalmologische Untersuchungen durchgeführt (*El-Mofty et al. 2004*).

Bei *Kreuter et al. 2004* bekamen 18 Patienten mit systemischer Sklerodermie low-dose UVA-1-Phototherapie. In dieser Studie sind allerdings noch mal die acht Patienten von *von Kobyletzki et al. 2000* enthalten. Von den 18 Patienten waren einer männlich, die übrigen 17 weiblich. Ihr Durchschnittsalter betrug 58,5 Jahre. Die Patienten wurden vier mal wöchentlich über acht Wochen behandelt und anschließend für weitere sechs Wochen dreimal pro Woche. Es wurden insgesamt 50 Einzelbehandlungen durchgeführt mit einer kumulativen Dosis von 1500 [J/cm²]. Alle 18 Patienten mit systemischer Sklerodermie beendeten die low-dose UVA-1-Phototherapie ohne Nebenwirkungen. Bei 16 Patienten wurde subjektiv eine deutliche Verbesserung ihrer Symptomatik festgestellt. Nur bei zwei Patienten konnte keine oder nur eine geringe Verbesserung erkannt werden. Dies zeigte, dass die subjektive Erfolgswahrscheinlichkeit bei 89% lag. Objektiv konnte mittels 20 MHz-Sonographie bei 14 Patienten ein Rückgang der Hautdicke nachgewiesen werden. Bei vier Patienten wurde eine Zunahme der Hautdicke festgestellt. Dies lies auf eine objektive Erfolgswahrscheinlichkeit von 77,8% schließen (*Kreuter et al. 2004*).

Schaut man sich nun die Ergebnisse der Patienten mit systemischer Sklerodermie in der eigenen Studie an, so kann man ebenso deutlich feststellen, dass diese Therapieform erfolgreich war. Hier kam es bei 18 der 21 untersuchten Patienten mit systemischer Sklerodermie, die mit low-dose UVA-1-Phototherapie behandelt wurden, zu einer subjektiven Verbesserung der Symptomatik. Dies entsprach einer Erfolgswahrscheinlichkeit von über 85,7%. Die low-dose UVA-1-Phototherapie dauerte im Durchschnitt 4,69 Monate; es wurden durchschnittlich 56,1 Einzelbehandlungen (3-4 mal wöchentlich) durchgeführt. Die durchschnittliche kumulative Dosis betrug 1506,2 [J/cm²]. Objektiv gesehen kommt man zu vergleichbaren Ergebnissen. Auch hier zeigen 71,4% der Patienten (N=7) mit systemischer Sklerodermie deutlich verbesserte MRT-Werte nach low-dose UVA-1-Phototherapie. Der MRT-Wert gibt die absolute Anreicherung der Haut mit einer venösen Kontrastmittelgabe an. Bei allen Patienten mit klinischer Besserung der Erkrankung zeigt sich eine Abnahme der absoluten Anreicherung eines radiologischen Kontrastmittels in der Haut. Die absolute Anreicherung der Haut wurde über die Finger II bis IV quantitativ bestimmt und gemittelt (*Bonél et al. 2002*).

Die guten Ergebnisse in der eigenen Studie und bei *von Kobyletzki et al. 2000* zeigten deutlich, dass durch höhere Bestrahlungsdosen ein besseres Behandlungsergebnis zu erzielen ist. Erst ab einer Behandlungsdosis von mindestens 20 [J/cm²] steigerte sich der subjektive

Behandlungserfolg auf über 50% (*El-Mofty et al. 2004*). Dadurch wurde diskutiert, dass eine gewisse Bestrahlungsdosis notwendig ist, um gute Behandlungsergebnisse zu erzielen. Dennoch können die UVA-1-Behandlungsdosen nicht beliebig gesteigert werden, da sonst die Nebenwirkungen wie Sonnenbrandreaktionen oder erhöhtes Risiko für maligne Melanome rapide zunehmen würden. Sehr gute Ergebnisse wurden aber erst ab einer Behandlungsdosis von mindestens 20 [J/cm²] pro Einzelbehandlung erzielt. Es ist heute deutlich, dass die Behandlungsmethode der eigenen Studie mit einer durchschnittlichen UVA-1-Bestrahlungsdosis von 26,8 [J/cm²] pro Einzelbehandlung eine sehr wirkungsvolle und gleichzeitig die schonenste ist.

4.2.2 Medium-dose UVA-1-Phototherapie

Bei *Morita et al. 2000* wurden 4 Patienten mit medium-dose UVA1-Phototherapie behandelt. Dabei betrug die tägliche Behandlungsdosis 60 [J/cm²]. Die Patienten wurden zwischen 9 und 29 mal behandelt. Bei allen wurde eine subjektive Verbesserung der Symptomatik festgestellt. Objektiv wurden die Ergebnisse durch Messung der Hauttemperatur der Hand, der Beweglichkeit der Finger und der Hautelastizität untersucht. Es wurde bei allen Patienten ein Ansteigen der Hauttemperatur, eine höhere Beweglichkeit der Finger und eine höhere Hautelastizität nach medium-dose UVA-1-Phototherapie festgestellt.

Ähnliche Behandlungen wurden in der eigenen Studie nicht durchgeführt und können somit nicht zum Vergleich herangezogen werden. Es ist jedoch davon auszugehen, dass die genannten positiven Ergebnisse ebenso auf die low-dose UVA-1-Phototherapie übertragbar sind.

4.2.3 High-dose UVA-1-Phototherapie

Die gleichen Behandlungsmethoden wie bei der zirkumskripten Sklerodermie stehen auch zur Behandlung der systemischen Sklerodermie mit UVA-1-Phototherapie (low-, medium-, high-dose) und Bade-PUVA-Therapie zur Verfügung. Welche Therapie die bestmögliche darstellt, ist in der Literatur derzeit kontrovers diskutiert. Die high-dose UVA-1-Phototherapie wurde bisher bei systemischer Sklerodermie in der Literatur noch nicht beschrieben. Die anderen UVA-1-Therapieformen (low- und medium-dose) zeigten allerdings beachtliche Erfolge nach

Therapieende. Die bestverträgliche Therapieform stellt die low-dose UVA-1-Phototherapie dar. Hier ist mit den geringsten Nebenwirkungen und der geringsten kumulativen Strahlendosis zu rechnen. Danach folgt die medium-dose- und high-dose UVA-1-Phototherapie mit ebenfalls nur geringen Nebenwirkungen, jedoch einer viel höheren kumulativen UV-Strahlendosis. Sollte die Behandlung mit einer dieser Behandlungen nicht zu einer objektivierbaren Verbesserung führen, so kann im Anschluss die Bade-PUVA-Photochemotherapie zum Einsatz kommen.

4.2.4 Bade-PUVA-Photochemotherapie

Auch bei *Kanekura et al. 1996* wurden vier Patienten, davon drei mit manifestierter systemischer Sklerodermie und einer mit generalisierter zirkumskripter Sklerodermie, mit Bade-PUVA-Photochemotherapie behandelt. Die Patienten wurden über 3-8 Wochen mit einer täglichen UVA-1-Dosis von 0,25 [J/cm²] oder 0,4 [J/cm²] und einer Enddosis zwischen 3,5 [J/cm²] und 9,6 [J/cm²] bestrahlt. Alle vier Patienten haben die Behandlung gut vertragen und es kam zu einer subjektiven Verbesserung der Symptomatik. Objektiv wurde gemessen, wie weit die Patienten ihre Hände schließen konnten.

Bei *Lüftl et al. 1997* wurden 12 Patienten mit systemischer Sklerodermie beschrieben, die mit Hilfe der Bade-PUVA-Photochemotherapie behandelt wurden. Dabei kam es bei neun Patienten zur deutlichen Reduktion der Sklerose an der betroffenen Haut und somit auch zu einer deutlichen Verbesserung der Beweglichkeit der Finger. Bei einem Patienten kam es sogar zur völligen Ausheilung der Sklerose innerhalb von 6 Monaten nach Bade-PUVA-Photochemotherapie. Bei zwei Patienten konnte keine signifikante Veränderung festgestellt werden.

Vergleicht man die Ergebnisse dieser beiden Studien mit der eigenen Studie, so erkennt man, dass diese zu ähnlichen Erfolgswahrscheinlichkeiten der Bade-PUVA-Photochemotherapie bei Patienten mit systemischer Sklerodermie kommen. Bei *Lüftl et al.* liegt die Erfolgswahrscheinlichkeit bei 83,3%. Diese wird bei *Kanekura et al.* sogar auf 100% gesteigert. Die eigene Studie zeigt ebenfalls eine 100%ige Erfolgswahrscheinlichkeit, wobei beide Patienten, die mit Bade-PUVA-Photochemotherapie behandelt wurden, eine subjektive Verbesserung ihrer Symptomatik angaben. Objektiv gesehen, wurde nur bei einem Patient die absolute Anreicherung der Haut gemessen, wo sich die subjektive Verbesserung bestätigte. Dabei wurden die Patienten im Durchschnitt 7,36 Monate mit Bade-PUVA-

Photochemotherapie behandelt. In diesem Zeitraum wurden durchschnittlich 81,3 Einzelbehandlungen mit einer kumulativen UVA-1-Dosis von 206,2 [J/cm²] durchgeführt. Die Behandlung fand 2-4 mal wöchentlich statt.

Die geringe Fallzahl weist darauf hin, dass die Bade-PUVA-Photochemotherapie bei Patienten mit systemischer Sklerodermie nur in den seltensten Fällen zum Einsatz kommen muss. Dies liegt sicherlich daran, dass durch eine alleinige UVA-1-Phototherapie in den allermeisten Fällen eine Verbesserung der Symptomatik auch bei systemischer Sklerodermie zu erreichen ist. Nur ungefähr jeder sechste Patient benötigte zusätzlich die Bade-PUVA-Photochemotherapie und nur jeder vierzehnte bekam ausschließlich Bade-PUVA-Photochemotherapie.

Bis heute bestehen bei der UV-Therapie der zirkumskripten und systemischen Sklerodermie noch keine Untersuchungen zu Langzeitergebnissen von behandelten Patienten mit low-dose UVA-1-Phototherapie beziehungsweise Bade-PUVA-Photochemotherapie. Hierzu liegen nach bestem Wissen bis heute keine Studien vor. Dazu kommt noch ein Mangel an Information über Langzeitnebenwirkungen, wie zum Beispiel erhöhte Malignom- oder Melanomrate bei UVA-1 bestrahlten Patienten. Des Weiteren liegen auch wenig Studien über die Behandlung von Patienten mit Hauttyp V und VI vor, inwiefern dort mit einer Dosiserhöhung die gleichen guten Ergebnisse wie bei nicht farbigen Patienten erreicht werden können.

Die Ergebnisse von *Aragane et al. 2001* zeigen bei einer 64-jährigen japanischen Frau mit disseminierter zirkumskripten Sklerodermie, dass die Behandlung mit Bade-PUVA-Photochemotherapie erfolgreich war, allerdings mit weitaus höheren Bestrahlungsdosen.

5 ZUSAMMENFASSUNG

Zirkumskripte und systemische Sklerodermie sind immunologisch mediierte, chronisch entzündliche Erkrankungen. Bei beiden können derzeit keine ursächlichen Therapien eingesetzt werden. Es besteht allerdings eine neue Möglichkeit, die Sklerose der Haut durch low-dose UVA-1-Phototherapie und Bade-PUVA-Photochemotherapie doch zu einem großen Teil bei bis zu 85,5% der Patienten erfolgreich zu behandeln.

An der Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie der Ludwig-Maximilians-Universität München wurden in dieser Arbeit 39 Patienten mit zirkumskripter Sklerodermie und 28 Patienten mit systemischer Sklerodermie behandelt und ausgewertet. Diese wurden entweder mit der low-dose UVA-1-Phototherapie oder der Bade-PUVA-Photochemotherapie bis zu vier mal wöchentlich behandelt. Das Durchschnittsalter der Patienten lag bei 39,3 Jahren für zirkumskripte Sklerodermie mit einem Verhältnis Mann:Frau von 1:3,875 und bei 53,2 Jahren bei systemischer Sklerodermie mit einem Verhältnis Mann:Frau von 1:6. Die betroffenen Hautareale erstreckten sich über den ganzen Körper, wobei zumeist die Extremitäten in Verbindung mit dem Stamm oder Kopf von der Sklerose betroffen waren.

Bei der Organbeteiligung der Patienten mit systemischer Sklerodermie lag die Ösophagusbeteiligung mit 60,9% an vorderster Stelle, und bei 96,4% konnten erhöhte ANA-Titer nachgewiesen werden. Bei 92,9% der Patienten mit systemischer Sklerodermie konnte ein Raynaud-Syndrom nachgewiesen werden, 60,7% wiesen eine Akrosklerodermie auf. Die diffuse systemische Sklerodermie trat bei 25% der Patienten auf, bei 14,3% lag eine lokalisierte systemische Sklerodermie vor und ebenfalls mit 14,3% war der Symptomenkomplex CREST-Syndrom vertreten.

Eine low-dose UVA-1-Phototherapie erstreckte sich bei zirkumskripter Sklerodermie im Durchschnitt über 4,375 Monate. Im Vergleich dazu dauerte eine Bade-PUVA-Photochemotherapie 6,81 Monate. Bei systemischer Sklerodermie dauerte eine low-dose UVA-1-Phototherapie in etwa die gleiche Zeit, nämlich 4,69 Monate. Die Bade-PUVA-Photochemotherapie dauerte hier dagegen 7,36 Monate im Durchschnitt.

Wenn man die subjektiven Beurteilungen der low-dose UVA-1-Phototherapie und Bade-PUVA-Photochemotherapie und deren Kombination durch die Patienten bewertet, so werden beide Therapieformen mit über 80% positiv bewertet und es kann kein signifikanter Unterschied in der Beurteilung der beiden Behandlungen festgestellt werden.

Objektiv zeigten über 60% der Patienten mit zirkumskripter Sklerodermie einen Rückgang der Hautdicke, gemessen mittels 20 MHz-Sonographie. Bei 80 % der Patienten mit

systemischer Sklerodermie konnte sogar eine Abnahme der absoluten Anreicherung der Haut mit einem Kontrastmittel nach MRT-Messung nachgewiesen werden.

Auch andere Arbeitsgruppen konnten die positive Wirkung der low-dose UVA-1-Phototherapie bei der Behandlung von Patienten mit zirkumskripter Sklerodermie mit ähnlich guten Ergebnissen bestätigen. Die Bade-PUVA-Photochemotherapie zeigte bei *Kerscher et al. 1996* und *Grundmann-Kollmann et al. 2000* ebenfalls vergleichbar gute Therapieergebnisse bei der Behandlung von Patienten mit zirkumskripter Sklerodermie.

Die ebenfalls guten Behandlungsergebnisse mit low-dose UVA-1-Phototherapie bei Patienten mit systemischer Sklerodermie konnten durch *Kobyletzki et al. 2000*, *Al-Mofty et al. 2004* und *Kreuter et al. 2004* bestätigt werden. Die Bade-PUVA-Photochemotherapie zur Behandlung von Patienten mit systemischer Sklerodermie wurde auch von *Kanekura et al. 1996* und von *Lüftl et al. 1997* erfolgreich angewendet.

Am Ende ist somit die low-dose UVA-1-Phototherapie der Bade-PUVA-Photochemotherapie vorzuziehen, da die Behandlungsdauer um 2-3 Monate geringer ist. Die Nebenwirkungen durch die Einnahme von Psoralen können ausgeschlossen werden, und eine verlängerte Lichtüberempfindlichkeit tritt bei der low-dose UVA-1-Phototherapie nicht auf bei gleichen Erfolgsaussichten.

Abschließend kann gesagt werden, dass sowohl die low-dose UVA-1-Phototherapie als auch die Bade-PUVA-Photochemotherapie hervorragend zur Behandlung von zirkumskripter und systemischer Sklerodermie geeignet sind.

6 LITERATUR

1. „Arbeitsgruppe Sklerodermie“ der Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Forschung (ADF). Klinik der Progressiv Systemischen Sklerodermien (PSS). Multizentrische Untersuchung an 194 Patienten. *Hautarzt* 1986;37:320-324
2. Aiba S, Tabata N, Ohtani H, Tagami H. CD34+ spindle-shaped cells selectively disappear from the skin lesions of scleroderma. *Arch Dermatol* 1994;130:593-597
3. Aragane Y, Kawada A, Maeda A, Isogai R, Isogai N, Tezuka T. Disseminated scleroderma of a Japanese patient successfully treated with bath PUVA photochemotherapy. *J Cutan Med Surg* 2001;5:135-139
4. Beese MS, Winkler G, Maas R, Bucheler E. MRI of musculature in myalgia- indications and image findings. *Aktuelle Radiol* 1996;6:119-129
5. Ben-Chetrit E, Levy M. Colchicine: 1998 update. *Semin Arthritis Rheum* 1998;28:48-59
6. Bonél H, Messer G, Bonél KF, Vock P, Plewig G, Reiser M. Muskuloskelettale Magnetresonanztomographie bei Kollagenosen 2002; 1-20
7. Bonél H, Messer G, Seeman M, Walchner M, Röcken M, Reiser M. MRI of fingers in systemic scleroderma. Initial results with contrast-enhanced studies using a dedicated MRI system. *Radiologe* 1997;37:794-801
8. Brenner M, Herzinger T, Berking C, Plewig G, Degitz K. Phototherapy and photochemotherapy of sclerosing skin diseases. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2005;21:157-165
9. Breuckmann F, Gambichler T, Altmeyer P, Kreuter A. UVA/UVA1 phototherapy and PUVA photochemotherapy in connective tissue diseases and related disorders: a research based review. *BMC Dermatol* 2004;4:11
10. Breuckmann F, Stuecker M, Altmeyer P, Kreuter A. Modulation of endothelial dysfunction and apoptosis: UVA1-mediated skin improvement in systemic sclerosis. *Arch Dermatol Res* 2004;296:235-239
11. Brinckmann J, Neess CM, Gaber Y, Sobhi H, Notbohm H, Hunzelmann N, Fietzek PP, Muller PK, Risteli J, Gebker R, Scharffetter-Kochanek K. Different pattern of collagen cross-links in two sclerotic skin diseases: lipodermatosclerosis and circumscribed scleroderma. *J Invest Dermatol* 2001;117:269-273

12. Bruls WAG, Slaper H, Leun JC, Berrens L. Transmission of human epidermis and stratum corneum as a function of thickness in the ultraviolet and visible wavelengths. *Photochem Photobiol* 1984;40:485-494
13. Camacho NR, Sanchez JE, Martin RF, Gonzalez JR, Sanchez JL. Medium-dose UVA1 phototherapy in localized scleroderma and its effect in CD34-positive dendritic cells. *J Am Acad Dermatol* 2001;45:697-699
14. Clements PJ. Systemic sclerosis (scleroderma) and related disorders: clinical aspects. *Baillieres Best Pract Res Clin Rheumatol* 2000;14:1-16
15. Cribier B, Faradji T, Le Coz C, Oberling F, Grosshans E. Extracorporeal photochemotherapy in systemic sclerosis and severe morphea. *Dermatology* 1995;191:25-31
16. De Rie M, Bos JD. Photochemotherapy for systemic and localized scleroderma. *J Am Acad Dermatol* 2000;43:725-6
17. De Rie MA, Enomoto DN, de Vries HJ, Bos JD. Evaluation of medium-dose UVA1 phototherapy in localized scleroderma with the cutometer and fast Fourier transform method. *Dermatology* 2003;207:298-301
18. Degitz K, Plewig G, Röcken M. Rapid decline in photosensitivity after 8-methoxypsoralen bathwater delivery. *Arch Dermatol* 1996;132:1394-1395
19. El-Mofty M, Mostafa W, El-Darouty M, Bosseila M, Nada H, Yousef R, Esmat S, El-Lawindy M, Assaf M, El-Enani G. Different low doses of broad-band UVA in the treatment of morphea and systemic sclerosis A clinico-pathologic study. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2004;20:148-156
20. 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* 2000;16:43-49
21. Elst EF, Van Suijlekom-Smit LW, Oranje AP. Treatment of linear scleroderma with oral 1,25-dihydroxyvitamin D3 (calcitriol) in seven children. *Pediatr Dermatol* 1999;16:53-58
22. Epstein RJ. Topoisomerase in human disease. *Lancet* I 1988: 521-523
23. Fischer GJ, Kang S. Phototherapy for scleroderma: biologic rationale, results and promise. *Curr Opin Rheumatol* 2002;14:723-726
24. Fleischmajer R. The pathophysiology of scleroderma. *Int J Dermatol* 1979;16:310-318
25. Fritsch P, Grassegger A in *Dermatologie und Venerologie: Lehrbuch und Atlas* / Peter Fritsch. Springer-Verlag 1998, Berlin-Heidelberg-New-York-Barcelona-Hongkong-London-Mailand-Paris-Singapur-Tokio: 466-476

26. Godar DE, Lucas AD. Spectral dependence of UV-induced immediate and delayed apoptosis: the role of membrane and DNA damage. *Photochem Photobiol* 1995;62:108-113
27. Godar DE. UVA1 radiation triggers two different final apoptic pathways. *J Invest Dermatol* 1999;112:3-12
28. Grundmann-Kollmann M, Ochsendorf F, Zollner TM, Spieth K, Sachsenberg-Studer E, Kaufmann R, Podda M. PUVA-cream photochemotherapy for the treatment of localized scleroderma. *J Am Acad Dermatol* 2000;43:675-678
29. Gruss C, Reed JA, Altmeyer P, McNutt NS, Kerscher M. Induction of interstitial collagenase (MMP-1) by UVA-1 phototherapy in morphea fibroblasts. *Lancet* 1997;350:1295-1296
30. Gruss CL, von Kobyletzki G, Behrens-Williams SC, Lininger J, Reuther T, Kerscher M, Altmeyer P. Effects of low dose ultraviolet A-1 phototherapy on morphea. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2001;17:149-155
31. Hawk A, English JC. Localized and Systemic Scleroderma. *Semin Cutan Med Surg* 2001;20:27-37
32. Hulshof MM, Pavel S, Breedveld FC, Dijkmans AC, Vermeer BJ. Oral calcitriol as a new therapeutic modality for generalized morphea. *Arch Dermatol* 1994;130:1290-1293
33. Hunzelmann N, Scharffetter-Kochanek K, Hager C et al. Management of localized scleroderma. *Semin Cutan Med Surg* 1998;17:34-41
34. Jemec G B E., Gniadecka M, Ulrich J. Ultrasound in Dermatology. *European Journal of Dermatology* Vol.10, Issue 6, Sept. 2000: 492-497
35. Johnson SM, Kincannon JM, Horn TD. UV-A1 for keloid. *Arch Dermatol* 1999;135:348-349
36. Kanekura T, Fukumaru S, Matsushita S, Terasaki K, Mizoguchi S, Kanzaki T. Successful treatment of scleroderma with PUVA therapy. *J Dermatol* 1996;23:455-459
37. Kerr JFR, Wyllie AH, Currie AR, Apoptosis: A basic biological phenomenon with wide-ranging implications in tissue kinetics. *Br J Cancer* 1972;26:239-257
38. Kerscher M, Dirschka T, Volkenandt M. Treatment of localised skleroderma by UVA-1 phototherapie. *Lancet* 1995;346:1166
39. Kerscher M, Meurer M, Sander C, Volkenandt M, Lehmann P, Plewig G, Röcken M. PUVA bath photochemotherapy for localized scleroderma. *Arch Dermatol* 1996;132:1280-1282

40. Kerscher M, Volkenandt M, Gruss C, Reuther T, von Kobyletzki G, Freitag M, Dirschka T, Altmeyer P. Low-dose UVA-1 phototherapy for treatment of localized scleroderma. *J Am Acad Dermatol* 1998;38:21-26
41. Krieg T, Meurer M. Systemic scleroderma. Clinical and pathophysiologic aspects. *J Am Acad Dermatol* 1988; 457-481
42. Krieg T. Sklerodermie. In: Braun-Falco O, Plewig G, Wolff HH, Burgdorf WHC, Landthaler M. *Dermatologie* 4rd ed. Berlin, Germany: Springer-Verlag 2005; 676-689
43. Kreuter A, Breuckmann F, Uhle A, Brockmeyer N, Von Kobyletzki G, Freitag M, Stuecker M, Hoffmann K, Gambichler T, Altmeyer P. Low-dose UVA1 phototherapy in systemic sclerosis: effects on acrosclerosis. *J Am Acad Dermatol* 2004;50:740-747
44. Kreuter A, Hyun J, Stuecker 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 Acad Dermatol* 2006;54:440-447
45. Krutmann J, Morita A. Mechanisms of ultraviolet (UV) B and UVA phototherapy. *J Investig Dermatol Symp Proc* 1999;4:70-72
46. Leroy EC, Krieg T, Black L. Scleroderma (systemic sclerosis): classification, subsets and pathogenesis. *J Rheumatol* 1988;15:202-205
47. Leroy EC. Systemic sclerosis: a vascular perspective. *Rheum Dis Clin North Am* 1996;22:675-694
48. Lüftl M, Degitz K, Plewig G, Röcken M. Psoralen bath plus UV-A therapy. *Arch Dermatol* 1997;133:1597-1602
49. Marks DI, Fox RM. Mechanism of photochemotherapy-induced apoptotic cell death in lymphoid cells. *Cell Biol* 1991;69:754-760
50. Mayes MD. Epidemiology of systemic sclerosis and related diseases. *Curr Opin Rheumatol* 1997;6:557-561
51. Messer G. Diagnostik bei Autoimmunerkrankungen. In: Plewig G, Degitz K (Hrsg). *Fortschritte der praktischen Dermatologie und Venerologie* 2000. Springer, Berlin, Heidelberg, New York 2001; 94-109
52. 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* 2000;43:670-674
53. Morita A, Sakakibara S, Sakakibara N, Yamauchi R, Tsuji T. Successful treatment of systemic sclerosis with topical PUVA. *J Rheumatol* 1995;22:2361-2365

54. Petersen LS, Nelson AM, Su WPD, et al. The epidemiology of morphea (localized scleroderma) in Olmstead Country, 1960-1993. *J Rheumatol* 1997;24:73-80
55. Sapadin AN, Fleischmajer R. Treatment of scleroderma. *Arch Dermatol* 2002;138:99-105
56. Scharffetter-Kochanek K, Kind P, Wollny-Protzel D, Schuppe HC, Lakomek HJ, Goerz G. Die Sklerodermien. *Z Hautkr.* 1990;65:237-246
57. Schmidt-Wendtner MH in Korting HC, Sterry W. Diagnostische Verfahren in der Dermatologie 1997; 27-35
58. Seidenari S, Belletti B, Conti A. A quantitative description of echographic images of sclerotic skin in patients with systemic sclerosis, as assessed by computerized image analysis on 20 MHz B-scan recordings 1996;76:361-364
59. Shero JH, Bordwell B, Rothfield NF, Earnshaw WS. High titers of autantibodies to topoisomerase I (Scl-70) in sera from scleroderma patients. *Science* 1986;231:737-739
60. Silman AJ. Epidemiology of scleroderma. *Ann Rheum Dis* 1991;50:846-853
61. Skobieranda K, Helm KF. Decreased expression of the human progenitor cell antigen (CD34) in morphea. *Am J Dermatopathol* 1995;17:471-475
62. Steen VD, Medsger TA Jr, Rodnan GP. D-penicillamine therapy in progressive systemic sclerosis (scleroderma): a retrospective analysis. *Ann Intern Med* 1982;97:652-659
63. Stege H, Berneburg M, Humke S, Klammer M, Grewe M, Grether-Beck S, Boedecker R, Diepgen T, Dierks K, Goerz G, Ruzicka T, Kutmann J. High-dose UVA-1 radiation therapy for lokalized scleroderma. *J Am Acad Dermatol* 1997;36:938-944
64. Trentham DE. Photochemotherapy in systemic sclerosis. *Arch Dermatol.* 1992;128:389-390
65. Uziel Y, Feldmann BM, Krafchik BR, Yeung RS, Laxer RM. Methotrexate and corticosteroid therapy for pediatric localized scleroderma. *J Pediatr* 2000;136:91-95
66. 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* 2000;136:275-276
67. Wallace CA. The use of methotrexate in childhood rheumatic diseases. *Arthritis Rheum* 1998;41:381-391

7 DANKSAGUNG

Die vorliegende Arbeit wurde an der Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie der Ludwig-Maximilians-Universität München (Direktor: Prof. Dr. med. Dr. h.c. T. Ruzicka) unter Betreuung durch Herrn Privatdozent Dr. med. G. Messer durchgeführt. Herrn Prof. Dr. Röcken, jetzt ärztlicher Direktor der Universitätshautklinik in Tübingen und Herrn Prof. Dr. med. Dr. h.c. mult. G. Plewig danke ich für die Überlassung des Themas und für die Arbeitsmöglichkeiten an der Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie der Ludwig-Maximilians-Universität München. Frau Dr. A. Unholzer danke ich für die starke Unterstützung.

Sehr herzlich danke ich auch meiner Schwester Dr. med. Eva Hannig, meinem Bruder Guido Hannig und Frau Dr. med. Almuth Mainka für die freundliche Unterstützung während der Arbeit.

8 LEBENSLAUF

Persönliche Daten

Geburtsdatum: 13. April 1975
 Geburtsort: Bonn – Bad Godesberg
 Familienstand: ledig

Schulischer Werdegang

09/81-07/85 Matthias-Claudius-Schule, Bonn
 09/85-05/94 Ernst-Moritz-Arndt Gymnasium, Bonn

Universitäre Ausbildung

10/95 Beginn des Studiums der Zahnheilkunde an der
 RHEINISCHEN FRIEDRICH-WILHELMS-UNIVERSITÄT BONN
 09/96 Naturwissenschaftliche Vorprüfung
 03/98 Zahnärztliche Vorprüfung
 12/00 Ablegung des Examens
 12/00 Erteilung der Approbation als Zahnarzt

Berufliche Tätigkeit

05/01 Assistenz Zahnarzt in der Praxis Dr. A. Mainka & M. Staudacher
 05/03-12/04 Angestellter Zahnarzt
 05/05 Niedergelassener Zahnarzt in München
 seit 07/05 Gemeinschaftspraxis Dr. A. Mainka & U. Hannig