AUS DEM LEHRSTUHL FÜR DERMATOLOGIE UND VENEROLOGIE PROF. DR. MARK BERNEBURG DER FAKULTÄT FÜR MEDIZIN DER UNIVERSITÄT REGENSBURG

Prospektive randomisierte, placebokontrollierte, monozentrische, zweiarmige, doppelblinde Studie zur photodynamischen Therapie mit der Blitzlampe bei aktinischen Keratosen und lichtgeschädigter Haut an den Handrücken

> Inaugural-Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades der Zahnmedizin

der Fakultät für Medizin der Universität Regensburg

> vorgelegt von Christiane Popp

AUS DEM LEHRSTUHL FÜR DERMATOLOGIE UND VENEROLOGIE PROF. DR. MARK BERNEBURG DER FAKULTÄT FÜR MEDIZIN DER UNIVERSITÄT REGENSBURG

Prospektive randomisierte, placebokontrollierte, monozentrische, zweiarmige, doppelblinde Studie zur photodynamischen Therapie mit der Blitzlampe bei aktinischen Keratosen und lichtgeschädigter Haut an den Handrücken

> Inaugural-Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades der Zahnmedizin

der Fakultät für Medizin der Universität Regensburg

> vorgelegt von Christiane Popp

Dekan:	Prof. Dr. Dirk Hellwig
1.Berichterstatterin:	Prof. Dr. Sigrid Karrer
2. Berichterstatter:	PD Dr. Fabian Cieplik
Tag der mündlichen Prüfung:	09.05.2022

Meiner Familie gewidmet

Inhaltsverzeichnis

1	EINLEITUNG			. 6
	1.1	Geschi	chte der photodynamischen Therapie	. 6
	1.2	Kennze	eichen lichtgealterter Haut	. 9
	1	.2.1 Akt	inische Keratosen	. 9
		1.2.1.1	Definition und klinisches Bild	. 9
		1.2.1.2	Histopathologie	14
		1.2.1.3	Epidemiologie und Risikofaktoren	15
		1.2.1.4	Therapie	16
		1.2.1.4	.1 Physikalische Verfahren	16
		1.2.1.4	.2 Chemische Verfahren	18
		1.2.1.4	.3 Immunologische Verfahren	19
		1.2.1.4	.4 Kombinierte Verfahren	21
	1	.2.2 We	itere Merkmale chronisch lichtgeschädigter Haut und ihre	
		Ent	stehungsmechanismen	21
		1.2.2.1	Klinisches und histologisches Erscheinungsbild	21
		1.2.2.2	Molekulare Mechanismen der Hautalterung	25
		1.2.2.3	Behandlungsansätze	28
	1.3	Photod	ynamische Therapie	28
	1	.3.1 Pho	otosensibilisator	28
	1	.3.2 Lic	ntquellen	31
		1.3.2.1	Physikalische Grundlagen	31
		1.3.2.2	Inkohärente Lichtquellen unter besonderer Berücksichtigung von Intense pulsed light	34
		1.3.2.3	Laser	37
	1	.3.3 Wir	kmechanismus der PDT	38

	1.4	Zie	elsetzung der Studie	42
2		MAT	ERIAL UND METHODEN	43
	2.1	St	udiendesign	43
	2.2	Et	hische und regulatorische Aspekte	43
	2.3	b Do	okumentation und Qualitätssicherung	44
	2.4	St	atistische Auswertung und Fallzahlplanung	45
	2.5	i Ei	n- und Ausschlußkriterien	46
	2.6	6 Me	edikation	47
		2.6.1	Metvix®	47
		2.6.2	Cetaphil® Feuchtigkeitscreme	48
	2.7	' Lie	chtquelle	49
	2.8	s Ka	mera- und Softwaresysteme	49
		2.8.1	Miravex Antera 3D [™]	49
		2.8.2	Foto Finder [®]	51
	2.9) Ab	blauf der Visiten	51
	2.1	0 Er	fassen der Ergebnisse	56
		2.10.	1 Klinische Beurteilung	56
		2.10.	2 In vivo Messungen der Haut	57
		2.10.	3 Histologische und immunhistochemische Analysen	60
3		ERG	EBNISSE	61
	3.1	Sc	ziodemographische Daten	61
	3.2	Pr	imäre Endpunkte	61
	3.3	S Se	kundäre Endpunkte	63
		3.3.1	Abheilung der aktinischen Keratosen	63
		3.3.2	Kosmetische Effekte	67
		3.3.3	Profilometrische Ergebnisse	69

3.3.4		3.3.4	Veränderungen der histologischen und immunhistochemisch	
			untersuchten Parameter	79
		3.3.5	Patientenzufriedenheit	84
		3.3.6	Nebenwirkungen und Schmerzen	85
4	I	DISKU	JSSION	88
	4.1	Abł	neilung der aktinischen Keratosen	88
	4.2	Kos	smetische Ergebnisse	89
	4.3	Ver	änderungen der histologischen und immunhistochemisch	
		erfa	assten Parameter	97
	4.4	Neb	penwirkungen und Schmerzen 1	01
5	2	ZUSA	MMENFASSUNG1	03
6	LITERATURVERZEICHNIS			
7	ABBILDUNGSVERZEICHNIS 125			
8	-	TABELLENVERZEICHNIS 128		
9	I	DANKSAGUNG130		
10)	ERKLÄRUNG		

Abkürzungsverzeichnis

AK	Aktinische Keratose
AKs	Aktinische Keratosen
ALA	5-Aminolävulinsäure
AP-1	Aktivatorprotein 1
CCC	Complete Clinical Clearence
c-PDT	Konventionelle Photodynamische Therapie
CRF	Case Report Form
CRFs	Case Report Forms
DL-PDT	Tageslicht-PDT
EGF	Epidermaler Wachstumsfaktor
HBL	Hochenergetische Blitzlampe
Нр	Hämatoporphyrin
НрD	Hämatoporphyrinderivat
HPV	Humane Papillomviren
IFNγ	Interferon Gamma
IL-1	Interleukin 1
IL-4	Interleukin 4
IPL	Intense pulsed light
IR-Strahlung	Infrarote Strahlung
LPDL	Long-pulsed dye laser
MAL	Methylaminolävulinat
MAP-Kinasen	Mitogen-activated-Protein-Kinasen
MMP	Matrixmetalloproteinase
MMPs	Matrixmetalloproteinasen
MMP1-MMP9	Matrixmetalloproteinase 1-9
NFC%	Newly formed collagen in percent

NF-ĸB	Nukleärer Faktor Kappa B
PDT	Photodynamische Therapie
PEKs	Plattenepithelkarzinome
PPIX	Protoporphyrin IX
ROS	Reaktive Sauerstoffspezies
TGF-β	Transforming growth factor β
TLR7	Toll-like-Rezeptor 7
TLR8	Toll-like-Rezeptor 8
TNC	Tenascin C
TNF-α	Tumornekrosefaktor α
TSP1	Thrombospondin 1
VAS	Visuelle Analogskala
V1	Visite 1
V2	Visite 2
V3	Visite 3
V4	Visite 4
VEGF	Vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor
5-FU	5-Fluorouracil
ZKS	Zentrum für klinische Studien

1 EINLEITUNG

1.1 Geschichte der photodynamischen Therapie

Die photodynamische Therapie (PDT) ist heutzutage wichtiger Bestandteil der modernen Medizin und kommt in vielen Fachbereichen zur Anwendung. Neben der Dermatologie wird die PDT auch in der Onkologie, der Zahnmedizin, der Hals-Nasen-Ohrenheilkunde, der Veterinärmedizin und der Augenheilkunde zur Therapie von Tumoren, Gefäßneubildungen oder mit antibakterieller Ausrichtung eingesetzt (1–4).

Die Geschichte der PDT beginnt bereits im 19. Jahrhundert, als Oscar Raab, unter der Leitung von Hermann von Tappeiner, an der Universität München, im Zuge seiner Promotionsarbeit 1897/1898, mit Akridin und dessen Derivaten bezüglich ihrer Wirkung auf den Einzeller Paramecium caudatum, experimentierte. Das eigentliche Ziel von Hermann von Tappeiners Forschung war ein neues Mittel gegen Malaria zu finden (5,6). In seinem Versuchsaufbau untersuchte Oscar Raab die Dauer bis zum Absterben der Einzeller beim Zufügen von unterschiedlichen Konzentrationen der Akridinlösung. Die Versuchsergebnisse waren allerdings uneinheitlich und nicht reproduzierbar. Raab erkannte jedoch einen Zusammenhang der Ergebnisse mit den zu den unterschiedlichen Tageszeiten verschiedenen Lichtverhältnissen. Er wies in weiteren Versuchen nach, dass bei starker Lichteinstrahlung ein schnelles Abtöten der Pantoffeltierchen innerhalb von wenigen Minuten bewirkt wurde, während bei gleichem Versuchsaufbau im Dunkeln die Einzeller noch nach 100 Stunden am Leben waren. In weiteren Versuchen mit Phenylakridin, Eosin und Chinin kam er zu ähnlichen Ergebnissen. Seiner Ansicht nach lag der Grund für dieses Phänomen in der Fluoreszenz der untersuchten Stoffe, wodurch die Energie der absorbierten Lichtstrahlen in chemische Energie umgesetzt werden konnte. Daraufhin führte er zusätzliche Experimente durch, die ergaben, dass diejenigen Anteile des Lichtspektrums am wirkungsvollsten waren, "welche die Fluorescenz am stärksten erregen" (6). 1904 wurde für diese Vorgänge durch Hermann von Tappeiner der Begriff "photodynamische Reaktion" eingeführt (7).

Aus den gewonnenen Erkenntnissen wollten von Tappeiner und sein Kollege Albert Jesionek, Dermatologe an der Universität München, Nutzen für die Humanmedizin ziehen. Aufgrund der guten Zugänglichkeit und einfachen Exponierbarkeit für Licht, führten sie erste therapeutische Versuche auf der Haut durch. Die Wissenschaftler untersuchten Fälle von Hautkarzinomen und syphilitischen sowie tuberkulösen Hautläsionen. Behandelt wurden die erkrankten Hautbereiche, indem sie dem Sonnenlicht ausgesetzt und kontinuierlich Eosinlösung aufgetragen wurde. Von Tappeiner berichtete 1903 von Erfolgen dieser Behandlung, mit teilweiser Abheilung der betroffenen Läsionen (8). Bezüglich des Langzeiterfolgs seiner Therapie bekannte er 1909 allerdings selbst, dass es aufgrund mangelnder Wirkstärke immer wieder zu Rezidiven gekommen war (9).

Zu dieser Zeit beschäftigten sich auch diverse andere Wissenschaftler mit diesen Vorgängen. Es kam zu unterschiedlichen Erklärungsversuchen des Wirkmechanismus. So vertraten Albert Neisser aus Breslau und Georges Dreyer am Finsen Institut in Kopenhagen die Ansicht, dass die Reaktion aufgrund einer Sensibilisierung, vergleichbar mit der optischen Photosensibilisierung bei photographischen Platten ablaufe (10). Es kam zu Streitigkeiten mit von Tappeiner und Jesionek bezüglich dieser unterschiedlichen Ansichten, die schließlich in der Deutschen Medizinischen Wochenschrift auch öffentlich ausgetragen wurden (11). Auch Dreyer führte Experimente am Menschen durch. Er injizierte Probanden, die an Lupus vulgaris erkrankt waren, hierfür Erythrosinlösung und beleuchtete dann die betroffenen Hautbereiche. Er stellte die Versuche aber letztendlich wegen starker Schmerzen der Versuchspersonen während der Bestrahlung ein (12).

Zu der wichtigen Erkenntnis, dass Sauerstoff für die ablaufenden Reaktionen essenziell ist, kam zwischenzeitlich Ledoux-Lebards im Jahr 1902, als er entdeckte, dass das Abtöten der Paramecien durch die Versuchslösungen in offenen Gefäßen effektiver geschah als in geschlossenen Flaschen (13).

In den folgenden Jahren wurde mit vielen anderen Substanzen experimentiert, als Walter Hausmann 1908 die Wirkung von Chlorophyllextrakten auf Erythrozyten untersuchte und hierbei auch das Hämderivat Hämatoporphyrin (Hp) verwendete. Dabei entdeckte er, dass mit dieser Substanz behandelte Mäuse eine ausgeprägte entzündliche Reaktion bei Sonnenbestrahlung entwickelten (14,15). 1912 injizierte sich Friedrich Meyer-Betz, Assistenzarzt an der Universität München, selbst 200 mg Hp und bestrahlte einen Bereich seines Unterarmes mit einer Finsen-Lampe. Im Bestrahlungsareal kam es daraufhin zu Ulzerationen, und auch Tage später traten noch Schwellungen und Schmerzen im Zuge der Photosensibilisierung auf (16). 1931 erlangte Hp als "Photodyn" die Zulassung zur Behandlung von psychiatrischen Erkrankungen wie beispielsweise Depressionen (17). Als Nebenwirkung kam es bei Patienten, die dem Sonnenlicht ausgesetzt waren, oder zu hohe Dosen anwendeten, zu phototoxischen Reaktionen. Henry Silver, ein Dermatologe aus Chicago, behandelte Psoriasis vulgaris mit Hp-Injektionen und bestrahlte die Läsionen mit UV-Licht. Er erzielte hierbei die Abheilung von vielen psoriatischen Plaques (18). Zudem wurde die Eigenschaft des Hp, sich in tumorösem Gewebe und Metastasen anzureichern, erkannt (19,20), was einen wichtigen Schritt hin zu modernen Fluoreszenzdiagnostikverfahren darstellte. Allerdings ging auch Silvers Behandlung teilweise mit schweren phototoxischen Nebenwirkungen einher (21).

Auf der Suche nach verbesserten Photosensibilatoren entwickelte Samuel Schwartz 1955 durch Acetylierung und Reduktion von Hp Hämatoporphyrinderivat (HpD). Dieses weist einen höheren Anteil hydrophober, oligomerer Porphyrine auf, welche die eigentliche photodynamische Wirkung hervorrufen (22). HpD zeigte eine verbesserte und kalkulierbarere Wirkung und eine gesteigerte Akkumulation im Gewebe (23–25). 1966 wurde erstmals eine Patientin mit einem Mammakarzinom mit HpD behandelt. Die Behandlung wirkte zwar tumortoxisch, aber das Karzinom trat einige Wochen später wieder auf (26).

1978 erzielte Thomas Dougherty große Erfolge bei der Therapie von verschiedenen kutanen und subkutanen Tumoren mittels Verwendung von HpD. Er verabreichte den Patienten HpD in Konzentrationen von 2,5 oder 5,0 mg/kg KG intravenös und bestrahlte sie mit rotem Licht von mehr als 600 nm Wellenlänge aus einer Xenon-Bogenlampe. Von 113 behandelten Tumoren erreichte er bei 98 eine vollständige, bei 13 eine teilweise und bei zwei keine Nekrose des tumorösen Gewebes. Als Nebenwirkung trat allerdings bei sechs von 25 Patienten eine bis zu 30 Tage andauernde, mäßige bis schwere Lichtempfindlichkeit auf, die zu Verbrennungen zweiten Grades bei Sonnenexposition führte (27).

HpD welches unter dem Handelsnamen Photofrin® bekannt ist, wurde 1993 in Kanada zur Behandlung oberflächlicher Blasenkarzinome zugelassen. Es folgten Zulassungen für verschiedene andere onkologische Indikationen (28). Nachteile dieser

Substanz, wie die langanhaltende Photosensibilisierung der Haut von bis zu 2 Monaten, führten schließlich zur Entwicklung neuerer Photosensibilisatoren wie zum Beispiel von 5-Aminolävulinsäure (ALA) (29).

1990 führte Kennedy klinische Untersuchungen mit ALA, welches ein Vorläufer von Protoporphyrin IX (PpIX) im Biosyntheseweg des Blutfarbstoffes Häm ist, durch. Hierbei dient PpIX als eigentlicher Photosensibilisator. Er erzielte Erfolge bei der Behandlung von Basalzellkarzinomen, aktinischen Keratosen (AKs) und Plattenepithelkarzinomen (PEKs) (30).

Verschiedene ALA-Zubereitungen waren in den folgenden Jahren Gegenstand einer großen Anzahl von Forschungsarbeiten, wodurch es letztlich in den USA zur Zulassung von ALA in Form eines Applikatorstifts (Levulan® Kerastick®, DUSA Pharmaceuticals Inc., USA) in Kombination mit einer blauen Lichtquelle (BLU-U®) zur Behandlung aktinischer Keratosen im Gesicht und auf der Kopfhaut kam. In Europa kommt ALA unter dem Handelsnamen Ameluz® in Kombination mit Rotlichtlampen oder Tageslicht zum Einsatz. In Norwegen wurde der Methylester der 5-Aminolävulinsäure, Methylaminolävulinat (MAL) entwickelt, welcher mittlerweile zur photodynamischen Therapie von AKs, Basalzellkarzinomen und Morbus Bowen in Europa, Australien, Brasilien und Neuseeland zugelassen ist. Die Präparate Metvix® oder Luxerm® können sowohl mit Tageslicht als auch mit Rotlichtlampen aktiviert werden (31).

1.2 Kennzeichen lichtgealterter Haut

1.2.1 Aktinische Keratosen

1.2.1.1 Definition und klinisches Bild

Als aktinische Keratose (AK), auch keratosis actinica oder solare Keratose genannt, bezeichnet man die Proliferation atypischer Keratinozyten in der epidermodermalen Übergangszone in chronisch lichtgeschädigter Haut (32). AKs sind Präkanzerosen und werden als Vorstufen des Plattenepithelkarzinoms gesehen. Die Läsionen werden als invasive Plattenepithelkarzinome (PEKs) eingestuft, sobald in nicht traumatisierter Haut eine Proliferation der atypischen Keratinozyten über die Basalmembran hinweg festgestellt werden kann (33).

AKs sind einzeln oder multipel auftretende, meist scharf begrenzte runde, ovale oder unregelmäßig geformte Veränderungen mit rauer Oberfläche in chronisch lichtexponierten Hautarealen, wie zum Beispiel der Stirn, Glatze, Ohren, Wangen, Nasenrücken, Handrücken, Unterlippe und Unterarme. Es existiert ein breites Spektrum an klinischen Ausprägungsformen der AK. Man unterscheidet hierbei zwischen dem erythematösen, keratotischen, pigmentierten und dem Lichen-planus-artigen Typ (32,34).

Die initiale Läsion bezeichnet man als erythematösen oder atrophischen Typ. Sie hat einen Durchmesser von wenigen Millimetern bis zu zwei Zentimetern und weist eine rötliche oder livide Färbung auf. Sie ist häufig durchzogen mit Teleangiektasien (34).

Der keratotische Typ ist die häufigste Form der AK. Die Farbe der Läsion kann zwischen rötlich, bräunlich, oder gelblich wechseln. Hierbei findet zunehmend keine normale Verhornung mehr statt und es kommt zur Bildung von fest haftenden Hyperkeratosen. Entfernt man diese mechanisch, liegt darunter eine rötliche, irreguläre Basis mit kleinen blutenden Punkten und einem entzündlichem Randsaum. Als Extremvariante kann ein sogenanntes Hauthorn entstehen (34).

Des Weiteren wird die pigmentierte AK unterschieden, die eine bräunliche Färbung durch vermehrtes Vorliegen von Melanin aufweist und hauptsächlich an den Schläfen und Wangen vorkommt (siehe Abbildung 1) (34).



Abbildung 1: Dermatoskopische Aufnahme einer bräunlich pigmentierten aktinischen Keratose mit weißlichen Krusten (Foto: Clarissa Prieto Herman Reinehr, Renato Marchiori Bakos,© 2019 Sociedade Brasileira de Dermatologia. Published by Elsevier España, S.L.U.; doi: 10.1016/j.abd.2019.10.004; CC BY 4.0; Creative Commons — Attribution 4.0 International — CC BY 4.0) (35)

Teilweise kann in der Literatur noch eine weitere Form gefunden werden, die sogenannte Lichen-planus-artige AK. Sie weist eine purpurne Färbung auf und ähnelt dem Erscheinungsbild des Lichen planus. Sie kommt häufig an den Streckseiten der Unterarme und auf der Brust vor. Bei dieser Form findet sich histologisch oft ein lichenoides Infiltrat (34).

AKs der Lippe, meist der Unterlippe, bezeichnet man als aktinische Cheilitis. Diese Lokalisation birgt ein höheres Risiko der malignen Entartung als AKs der übrigen freien Haut (34).

Die Haut der von AKs betroffenen Patienten weist häufig weitere Zeichen chronischer Lichtschädigung, wie zum Beispiel eine aktinische Elastose, Teleangiektasien und Hyper- und Depigmentierungen auf. Dieses typische Erscheinungsbild ist in Abbildung 2 (S.12) dargestellt. Einige Patienten berichten über Juckreiz, Brennen oder ein Spannungsgefühl der Haut, der Großteil ist aber beschwerdefrei (32).

Es existiert eine Vielzahl von Einteilungsschemata zur Klassifizierung von AKs. In der vorliegenden Studie wurde die Olsen Klassifikation verwendet, die AKs klinisch nach ihrer Dicke in drei Grade einteilt. Grad 1 umfasst milde AKs welche besser fühl- als sichtbar sind, Grad 2 bezeichnet moderate AKs, welche aufgrund der moderaten Dicke einfach zu sehen und zu tasten sind und zu Grad 3 werden AKs gezählt, die stark ausgeprägt und sehr dick und/oder deutlich sichtbar sind (36).



Abbildung 2: Handrücken mit aktinischen Keratosen und Lichtschäden

AKs werden hauptsächlich durch langjährige Einwirkung von ultravioletter Strahlung, insbesondere durch UVB-Strahlung mit einem Wellenlängenbereich von 280-320 nm, verursacht. Die Strahlung bewirkt eine Veränderung des Genoms der Keratinozyten (34). UVA-Strahlung wird im Gegensatz zu UVB-Strahlung nicht von der DNA absorbiert und führt somit auch nicht zu den nachfolgend beschriebenen Schädigungen. UVC-Strahlung führt ebenso zu Mutationen im Erbgut wie UVB-Strahlung, wird allerdings durch die Ozonschicht der Erdatmosphäre abgehalten. Die UVB-Strahlung kann Mutationen an verschiedensten Stellen im Genom der Keratinozyten (oder anderer Zellen) verursachen. Für die Tumorentstehung sind aber besonders die Veränderungen im Tumorsuppressorgen p53 entscheidend (37). Ein Großteil der AKs enthält durch UV-Licht verursachte Mutationen des p53-Gens (38). Dieses kodiert für ein Protein, das als Wächter oder Korrekturleser bezeichnet wird. Es kann zum einen den Zellzyklus anhalten, um Zeit für Reparaturen an beschädigter DNA zu gewinnen, und zum anderen beschädigte Zellen dem programmierten Zelltod durch Apoptose zuführen (38,39). Wenn die normale Keratinozyten-DNA UVB-Licht absorbiert, kann die 5-6-Doppelbindung von Pyrimidinen der DNA geöffnet werden. Dadurch können aus zwei im DNA-Strang benachbarten Pyrimidinen, Cyclobutandimere, oder Pyrimidin-Pyrimidon-6-4-Photoprodukte entstehen (siehe Abbildung 3) (37). Laut Goodsell kommt es jede Sekunde, die die Haut dem Sonnenlicht ausgesetzt ist, zu 50-100 dieser Reaktionen in jeder Hautzelle. Ein Großteil dieser Schäden wird durch Nukleotidexzisionsreparatur behoben, bleibt die Mutation allerdings bestehen, kann es bei der Replikation der veränderten DNA dazu kommen, dass falsche Nukleotide in den neu synthetisierten DNA-Strang eingebaut werden und die für UV-Licht typischen CC zu TT-Mutationen entstehen (40).



Abbildung 3: Bildung von Cyclobutandimeren (hier: Thymindimer) und Pyrimidin-pyrimidon-6-4-Photoprodukten durch Absorption von UVB Strahlung durch die DNA (modifiziert nach Ichihashi, Ueda et al. (41) und Rassow (42))

Keratinozyten die diese Mutation im für p53 kodierenden Gen auf einem Allel tragen, können nun mit einer Wahrscheinlichkeit von 50% trotz UV-Schädigung überleben und sich weiter teilen, anstatt durch die Induktion des p53-Proteins, wie es bei nicht mutiertem p53-Gen der Fall wäre, der Apoptose zugeführt zu werden. So entsteht ein wachsender Zellklon von Keratinozyten mit mutiertem p53-Gen – die aktinische Keratose. Mutiert auch das zweite p53-Allel durch erneute UV-Bestrahlung, kommt es letztlich zur Entstehung eines Plattenepithelkarzinoms. Dafür verantwortlich gemacht werden Ereignisse wie Aneuploidie und Genamplifikationen, die in Zellkulturen beim Ausschalten des zweiten p-53-Allels nachgewiesen wurden (37).

Desweiteren wurden Mutationen im Ras-Onkogen H-Ras identifiziert, welche durch eine Aktivierung des sogenannten Erk1/Erk 2 Signalwegs zu einer gesteigerten Zellproliferation führen (43,44). Eine weitere Mutation die in Zusammenhang mit UV-Strahlung gebracht wird, ist eine Mutation im Onkogen KNSTRN. Diese führt zu Aneuploidie und Atypien (45).

Eine weitere Veränderung, die in vielen AKs gefunden werden kann, ist die Aktivierung der Telomerase. Telomere sind sich wiederholende TTAGGG-Sequenzen an den Enden von Chromosomen, die in normalen Körperzellen durch jede Zellteilung kürzer werden, bis die Zellen schließlich nicht mehr lebensfähig sind. In Keim- und Stammzellen und vielen menschlichen Tumoren existieren Telomerasen, Enzyme, die TTAGGG-Sequenzen an die Telomerenden synthetisieren und somit die DNA stabilisieren und zu verlängerten Lebensspannen oder komplettem Ausfall der Apoptose führen (46–48). 42% der in einer Studie untersuchten AKs und Proben von Patienten mit Morbus Bowen wiesen diese Telomeraseaktivierung auf (47). Der genaue Mechanismus, der dazu führt, ist noch nicht verstanden, jedoch scheint auch hier ein Zusammenhang zu verstärkter Bestrahlung durch UV-Licht zu bestehen.

Weiterhin wird ein Zusammenhang von humanen Papillomviren (HPV) und Hautkrebs diskutiert. In einer Studie von Meyer et al. wurde HPV-DNS in 41% der untersuchten AKs nachgewiesen. Allerdings wurde diese auch in 16% der normalen Haut und in 47% der untersuchten Haarfollikel gefunden (49).

1.2.1.2 Histopathologie

Histomorphologisch werden pigmentierte, akantholytische, bowenoide, atrophe, hypertrophe, lichenoide und proliferative AKs unterschieden. Die verschiedenen Erscheinungsformen können im Gewebe einer AK in unmittelbarer Nähe nebeneinander vorliegen (33). Die AK ist charakterisiert durch Ansammlungen von atypischen Keratinozyten im Stratum basale der Epidermis, von wo aus sie im Laufe der Zeit bis ins Stratum granulosum und die Hornschicht vordringen können (32,50). Die veränderten Keratinozyten der AK weisen vergrößerte, pleomorphe, hyperchrome Zellkerne und eine hohe Kern-Zytoplasmarelation auf (33). Die Basalzellschicht imponiert aufgrund der in Nestern liegenden, zahlreichen atypischen Keratinozyten basophil (51). Es kommt zu einer Störung der Architektur der Epidermis in Form einer akanthotischen Verbreiterung oder atrophischen Ausdünnung. Die Breite der Epidermis der AK kann verglichen mit der Umgebung aber auch normal sein. Es können Hyperkeratosen vorhanden sein, die beim typischen Erscheinungsbild ein wechselndes Muster aus Ortho-und Parakeratosen zeigen. In den oberen Dermisschichten ist fast immer eine aktinische Elastose festzustellen. Häufig findet man auch ein schwaches entzündliches Infiltrat in der papillären Dermis. Reteleisten können verkleinert, ganz fehlend oder hypertroph ausgebildet sein (33).

1.2.1.3 Epidemiologie und Risikofaktoren

Menschen mit hellem Hauttyp (Typ I und II nach Fitzpatrick) und starker chronischer Sonnenexposition, sind am häufigsten von AKs betroffen. Männer waren aufgrund häufigerer berufsbedingter Sonnenexposition in der Vergangenheit stärker von AKs betroffen als Frauen. Mittlerweile sind Frauen wegen der zunehmenden freizeitbedingten UV-Exposition jedoch genauso häufig betroffen (34).

Die Prävalenz der AKs in Deutschland wurde 2014 bei 90800 gesetzlich versicherten Arbeitnehmern auf der Grundlage von Daten einer Krankenkasse evaluiert. Die Prävalenz lag bei 11,5% in der Gruppe der 60 bis 70-Jährigen. Insgesamt geht man von 1,7 Millionen Menschen aus, die in Deutschland aufgrund von AKs behandelt werden. Die Anzahl an insgesamt erkrankten Personen dürfte aber wesentlich höher liegen (52). Eine Studie, durchgeführt in der Merseyside-Region im Nordwesten Englands, ergab ein Vorliegen aktinischer Keratosen bei 15% der Männer und 6% der Frauen über 40 Jahre (53). In Australien liegt die Prävalenz laut einer Studie bei Männern über 70 Jahre bei 52% (54).

Personen mit genetischen Erkrankungen wie Albinismus, Xeroderma pigmentosum, Rothmund-Thomson-Syndrom, Cockayne-Syndrom oder Bloom-Syndrom haben ein vielfach höheres Risiko AKs zu entwickeln (32). Eine Studie mit 1000 an Albinismus leidenden Nigerianern zeigte beispielsweise, dass keiner der über 20-Jährigen frei von malignen oder prämalignen Hautläsionen war und 50% an AKs litten (55). Auch Immunsuppression (z. B. im Rahmen von Organtransplantationen) ist ein Risikofaktor, was die Entwicklung von AKs betrifft. So steigt die Inzidenz von invasivem nichtmelanozytärem Hautkrebs bei Immunsuppression über einen Zeitraum von 20 Jahren bis auf einen Wert von 40-60% (56).

1.2.1.4 Therapie

1.2.1.4.1 Physikalische Verfahren

Zu den physikalischen Behandlungsmethoden zählen die chirurgischen Verfahren Kürettage und Exzision. Sie werden wie die anderen physikalischen Therapieverfahren hauptsächlich zur Behandlung von Einzelherden genutzt. Der Vorteil dieser Methoden besteht in der Möglichkeit der histologischen Untersuchung des entfernten Gewebes, um die Diagnose zu sichern und vor allem um das Vorliegen eines invasiven PEK auszuschließen. Bei Kürettagen oder flacher Shave-Exzision ist eine abschließende Beurteilung der Invasivität der Läsion allerdings häufig nicht möglich. Die aktuelle Leitlinie aktinische Keratose und Plattenepithelkarzinom der Haut empfiehlt diese Therapieform auf der Grundlage eines Expertenkonsens bei einzelnen AKs der Grade I-III nach Olsen anzubieten (33).

Ein weiteres physikalisches Verfahren ist die Kryotherapie. Ziel ist es hierbei atypische Zellen in der Epidermis durch Kälteeinwirkung zu zerstören (57). Im Gewebe werden dabei Temperaturen unter -25 Grad erreicht. Hierfür wird hauptsächlich flüssiger Stickstoff im Kontakt- oder im Sprayverfahren verwendet. Die Behandlung besteht meist aus ein bis zwei Gefrier-Tau-Zyklen, wobei die AKs der Kältequelle zwischen 15 und 60 Sekunden lang ausgesetzt sind (33). In einer Metaanalyse von 2014 betrug die durchschnittliche Abheilungsrate 49,1% (58). Zouboulis kam bei einer Analyse von 26 Studien, die die Kryotherapie untersuchten, zu sehr stark variierenden Abheilungsraten von 15,2%-87% nach 6 Monaten. Er führt dies auf sehr variable Behandlungsprotokolle und Erfahrungsschätze der Behandler zurück (59). Bei dieser Therapie sind der geringe Zeit- und Kostenaufwand und die gute Toleranz durch die Patienten auch ohne vorherige Betäubung als Vorteile zu nennen. Die häufigsten Nebenwirkungen sind das Auftreten von Narben oder Hypopigmentierungen, Blasen, Schmerzen und Hämorrhagie. Die Kryochirurgie sollte laut der aktuellen S3 Leitlinie mit Empfehlungsgrad B von drei möglichen Empfehlungsgraden (A=starke Empfehlung, B=Empfehlung, 0=Empfehlung offen) für einzelne oder multiple AKs der Grade I-III nach Olsen für immunkompetente Personen angeboten werden (33).

Des Weiteren stehen ablative Laserverfahren wie die Behandlung mit dem CO₂-Laser oder dem Erbium:YAG-Laser zur Verfügung. Es existieren allerdings nur weni-

ge randomisierte, kontrollierte Studien hierzu. Ostertag et al. untersuchten in einer randomisierten, doppelblinden Studie die Effektivität einer ablativen Laserbehandlung im Erbium: YAG Modus in Kombination mit CO2, verglichen mit einer 5-FU-5%-Behandlung. Sie erzielten 12 Monate nach Behandlung eine mittlere prozentuale Reduktion der AKs pro Person um 91,1% durch die Lasertherapie und um 76,6% durch die 5-FU-Behandlung. Dieser Unterschied zwischen beiden Behandlungsvarianten war signifikant. Die Reduktion der absoluten Anzahl an Läsionen pro Patient war allerdings nicht signifikant. Eine deutlichere Verbesserung von UV-Lichtschäden und ein geringeres Auftreten von Rezidiven erwiesen sich zudem als Vorteil der Laserbehandlung. Als Nebenwirkungen der Laserbehandlung wurden Erytheme, Ödeme, Infektionen, Krustenbildung, Schmerzen, Haurirritationen und Juckreiz beobachtet. Bei der längerfristigen Nachbeobachtung traten vor allem Erytheme und Hypopigmentierungen auf. Insgesamt waren vorübergehende sowie länger-anhaltende Nebenwirkungen bei der Laserbehandlung häufiger (60). Zane et al. untersuchten eine ablative Behandlung mittels CO₂-Laser im Vergleich mit einer kryochirurgischen Behandlung. Hierbei ergab sich 3 Monate nach der Behandlung kein statistisch signifikanter Unterschied bezüglich der läsionsbezogenen kompletten Abheilungsrate zwischen den beiden Therapievarianten (78,2% komplette Abheilung bei Kryochirurgie, 72,4% bei CO₂-Laserbehandlung). Allerdings war die ablative Laserbehandlung der Kryochirurgie bezüglich der Langzeitwirkung nach 12 Monaten in dieser Studie signifikant unterlegen (61). Die mangelnde Evidenz aus randomisierten, kontrollierten Studien führte in der S3 Leitlinie zu einer Empfehlung mit dem schwächsten Empfehlungsgrad 0. Die ablative Lasertherapie "kann" somit zur Behandlung einzelner oder multipler AKs eingesetzt werden. Nicht-ablative Laserverfahren wie die Behandlung mittels Nd:YAG-Laser wurden bislang nicht in randomisierten, kontrollierten Studien untersucht und werden in der Leitlinie daher auf der Grundlage eines Expertenkonsens ebenfalls als Therapievariante, die angeboten werden "kann", aufgeführt (33).

Andere ablative Verfahren wie chemische Peelings oder Dermabrasio werden von der Leitlinie aufgrund mangelhafter Datenlage und dem, im Vergleich mit anderen Behandlungsalternativen, ungünstigeren Nutzen-Schaden-Verhältnis nicht empfohlen (33).

1.2.1.4.2 Chemische Verfahren

Eine chemische Behandlungsmöglichkeit ist die Therapie mit dem Zytostatikum 5-Fluorouracil (5-FU). 5-FU hemmt die DNS-Synthese und die RNA-Transkription. 5-FU (Efudix®-Salbe 5 %) wird zweimal täglich auf die AKs aufgetragen. Die ersten Effekte in Form von Rötungen und Erosionen zeigen sich in der Regel nach ein bis zwei Wochen (33). Zwei systematische Reviews ergaben eine komplette Abheilung aller AKs bei durchschnittlich 49% beziehungsweise 56% der Patienten (62,63). Während der Behandlung treten Erytheme, Entzündungen und Erosionen auf, welche notwendig für den Therapieerfolg sind. Diese Erscheinungen können einhergehen mit Juckreiz, Schmerzen sowie Brennen und sorgen dafür, dass die Therapieadhärenz der Patienten oft eingeschränkt ist (32,64). Bei Patienten mit einem Mangel des Enzyms Dihydropyrimidindehydrogenase, welches zum Abbau von 5-FU nötig ist, kann es auch zu starken lokalen, oder sogar systemischen Nebenwirkungen kommen (33). Die Anwendung einer 0,5% igen 5-FU-Formulierung (Carac®) einmal täglich war in einer vergleichenden Studie genauso effektiv wie die Behandlung zweimal täglich mit der 5% igen 5-FU-Formulierung. Dabei bevorzugten die Patienten die niedrigere Dosierung, da hierbei geringere Hautirritationen auftraten (65). Die Metaanalyse von Vegter et al. gibt für die 0,5% ige Formulierung eine komplette Abheilungsrate von 54,6% an (58). In Deutschland ist diese Formulierung allerdings nicht zugelassen. Seit Februar 2020 ist in Deutschland aber zusätzlich eine 4%ige 5-FU-Creme zugelassen (Tolak® Creme), die im Vergleich mit der 5%igen Formulierung eine bessere lokale Verträglichkeit bei ähnlicher Wirksamkeit und nur einmal täglicher Anwendung aufweist. Nach vierwöchiger Therapie zeigten 80,5% der mit der 4% igen Creme behandelten Patienten und 80,2% derer, die mit der 5% igen Formulierung behandelt wurden, eine Reduktion der Anzahl an Läsionen um 75% (66).Die Behandlung mit 5-Fluorouracil-5% sollte laut der S3 Leitlinie für einzelne sowie multiple AKs der Grade I-II nach Olsen und auch bei Feldkanzerisierung angeboten werden. Als Empfehlungsstärke wird Empfehlungssgrad B angegeben (33). Eine weitere Behandlungsoption sind topische Retinoide. Diese verlieren aber zunehmend an Bedeutung, da andere Therapien deutlich effektiver sind. Bollag et al. berichteten, dass es bei 55% der Patienten, die mit 0,3% iger Tretinoincreme behandelt wurden, zu einer kompletten Abheilung der AKs kam (67). Demgegenüber stehen andere Studien, die nur geringe Effekte bei der Reduktion oder Prophylaxe von AKs berichten (6871). Die Leitlinie gibt aufgrund der mangelhaften Datenlage keine Empfehlungen zur Behandlung von AKs mit topischen oder systemischen Retinoiden (33).

1.2.1.4.3 Immunologische Verfahren

Ein Behandlungsverfahren, das auf immunologischer Ebene wirkt, ist die Therapie mit Imiquimod. Imiquimod ist ein Immunmodulator und aktiviert die Toll-like-Rezeptoren 7 (TLR7) und 8 (TLR8) und in der Folge den Transkriptionsfaktor nukleärer Faktor Kappa B (NF-kB) wodurch unter anderem proinflammatorische Zytokine und Chemokine zu einer Aktivierung des angeborenen Immunsystems und einer durch T-Helferzellen vermittelten antitumoralen, zellulären Wirkung führen. Außerdem führt eine Reduktion der Wirkung der Adenylatzyklase zu einer Verstärkung der proinflammatorischen Wirkung (72). Zudem hat Imiquimod auch antiangiogenetische Effekte (73) und induziert bei höheren Dosen auch die Apoptose von Tumorzellen (72). Imiquimod steht als 5% ige Creme (Aldara®) und als 3,75% ige Creme (Zyclara®) zur Verfügung. Die 5% ige Creme ist zugelassen für die Behandlung typischer, nicht-hyperkeratotischer, nicht-hypertropher AKs der Grade I und II nach Olsen auf der Kopfhaut oder im Gesicht immunkompetenter Erwachsener. Das Behandlungsareal soll 25 cm² nicht übersteigen. Die Behandlungsdauer beträgt vier Wochen. Während dieser Zeit wird die Creme dreimal pro Woche aufgetragen, und ungefähr acht Stunden auf der Haut belassen. Wenn keine vollständige Abheilung nach einem behandlungsfreien Intervall von vier Wochen erfolgt ist, soll sich eine weitere vierwöchige Behandlung anschließen (33). Die Effektivität von Imiquimod zur Behandlung aktinischer Keratosen nach einer Behandlungsdauer von vier Wochen wurde beispielsweise von Vegter et al. aus drei Studien mit 278 Patienten errechnet. Dies ergab eine komplette Abheilung von 56,3% aller untersuchten Läsionen (58). Ein systematisches Review von acht Studien von Askew et al. ergab läsionsbezogen eine komplette Abheilung von 65,9% und patientenbezogen von 54,5% (63). Imiquimod 5% erhält in der S3-Leitlinie für die feld- und die läsionsgerichtete Therapie eine Empfehlung der Stärke B (33).

Seit 2012 steht zudem Imiquimod 3,75% zur Verfügung. Diese Formulierung kann anders als Imiquimod 5% auch für Behandlungsareale bis zu 200 cm² Größe eingesetzt werden. Es wird zwei mal zwei Wochen lang mit einer dazwischengeschalteten zweiwöchigen Therapiepause eingesetzt. Vegter et al. errechneten für diese Behand-

lungsvariante in ihrer Metaanalyse eine komplette Abheilungsrate von 39,9% (58). Die S3-Leitlinie empfiehlt Imiquimod 3,75% für die Behandlung des Gesichtes und des unbehaarten Kapillitiums, bei multiplen AKs der Grade I-II nach Olsen und bei Feldkanzerisierung mit Empfehlungsgrad B (33).

Als lokale Nebenwirkungen der Behandlung treten Schmerzen, Juckreiz, Brennen Erytheme, Schuppung, Erosion und Hautirritationen auf. Auch systemische Nebenwirkungen können mit der Behandlung einhergehen, insbesondere bei großflächiger Anwendung. Es wurden beispielsweise grippeähnliche Symptome, Müdigkeit, Kopfschmerzen oder Übelkeit berichtet (74).

Eine andere immunologische Behandlungsvariante besteht mittels Diclofenac-Gel, das z.B. unter dem Namen Solaraze®-Gel in Deutschland zugelassen ist. Diclofenac-Gel wird über einen Zeitraum von maximal drei Monaten zweimal täglich auf die Haut aufgetragen (33). Diclofenac ist ein nichtsteroidales Antiphlogistikum und bewirkt eine Hemmung der Cyclooxygenase 1 und 2. Dadurch wird unter anderem eine Induktion der Apoptose (75,76), sowie eine Hemmung der Proliferation von Tumorzellen (77) und eine Hemmung der Angiogenese im Tumorgewebe (78) bewirkt. Neuere Forschungsergebnisse zeigen, dass in AKs ähnlich wie in malignen Läsionen veränderte Stoffwechselaktivitäten herrschen. Es liegen erhöhte Laktatlevel und erniedrigte Glukosespiegel vor, was für eine verstärkte Glykolyse spricht. Intermediate des Krebs-Zyklus liegen ebenfalls in erhöhten Konzentrationen vor. Zudem ist die Anzahl an CD8+ T-Zellen, die die Dermis infiltrieren gesteigert und die der CD1a+ Zellen erniedrigt. Durch eine lokale Behandlung mit Diclofenac normalisierte sich der Stoffwechsel in den AKs und es kam zum Absinken der Konzentrationen von Laktat und fast allen Aminosäuren und einer zunehmenden dermalen Infiltration durch CD8+ T-Zellen mit gesteigerter Funktion (79). Laut der Metaanalyse von Vegter et al. kam es zur kompletten Abheilung der Läsionen bei 24,7% der mit Diclofenac behandelten Patienten (58). Askew et al. berichteten eine komplette läsionsbezogene Abheilungsrate von 89% (63). Im Allgemeinen wird die Therapie gut vertragen. Als Nebenwirkungen können Pruritus, trockene Haut, Ausschlag, Schuppung und Kontaktdermatitis auftreten (80). Diese Behandlungsmethode soll laut der aktuellen S3 Leitlinie mit Empfehlungsgrad B für einzelne oder multiple AKs der Grade I-II nach Olsen sowie bei Feldkanzerisierung für immunkompetente Personen angeboten werden (33).

1.2.1.4.4 Kombinierte Verfahren

Eine weitere Behandlungsoption ist die systemische Anwendung von Retinoiden. Retinoide wirken hauptsächlich über die Aktivierung von nukleären Retinoidrezeptoren (81). Bei der Behandlung mit Retinoiden kommt es unter anderem zu antiproliferativen, differenzierungsfördernden und immunmodulierenden Effekten (82). Der Einsatz systemisch angewendeter Retinoide zur Prophylaxe von epithelialen Tumoren wurde in verschiedenen Arbeiten beschrieben (83,84). Dieser Effekt scheint aber nur während des Behandlungszeitraums gegeben zu sein (84,85). Die alleinige topische Behandlung mit Retinoiden zeigte sich im Einsatz gegen AKs weniger geeignet (33). Allerdings ergaben sich gute Ergebnisse bei einer kombinierten Therapie von niedrig dosiertem, systemisch verabreichtem Isotretinoin und lokal angewendetem 5-FU. In einer Studie wurden 27 Probanden im Mittel über einen Zeitraum von 21 Tagen mit einer Kombination aus 20 mg Isotretinoin p.o. und zweimal täglicher Anwendung von 5% iger 5-FU-Salbe behandelt. Bei 22 der 27 Probanden kam es zur vollständigen Abheilung der AKs und bei den übrigen fünf zur fast vollständigen Abheilung. Schwere Nebenwirkungen blieben aus. Allerdings kam es zur Bildung schmerzhafter, teils exsudativer, verkrustender Läsionen die erst zwei bis drei Wochen nach Absetzen der Medikation verschwanden (86).

Obwohl für die verschiedenen Kombinationstherapien in der S3 Leitlinie keine systematische Auswertung durchgeführt wurde, wird eine kombinierte Durchführung von feldgerichteten und ablativen Verfahren aufgrund der sich sinnvoll ergänzenden Therapieeffekte anhand einer konsensbasierten Empfehlung befürwortet (33).

Auf die Kombination aus einer Beleuchtung der Haut mit verschiedenen Lichtquellen und dem Einsatz eines Photosensibilisators im Rahmen der photodynamischen Therapie wird in Kapitel 1.3 gesondert eingegangen.

1.2.2 Weitere Merkmale chronisch lichtgeschädigter Haut und ihre Entstehungsmechanismen

1.2.2.1 Klinisches und histologisches Erscheinungsbild

Die Alterung der Haut durch Umwelteinflüsse wie UV-Exposition, Tabakrauchen, oder infrarote (IR) Strahlung bezeichnet man als extrinsische Hautalterung, der ge-

genüber die sogenannte intrinsische Hautalterung steht, die auch als chronologische oder genetische Hautalterung bezeichnet wird.

Auf klinischer und histologischer Ebene betrachtet weist exogen durch Lichtexposition gealterte Haut verschiedene typische Merkmale auf. Die Ausprägung der Schädigung hängt hauptsächlich vom Hauttyp ab. So sind die hellen Hauttypen I und II nach Fitzpatrick deutlich anfälliger für die extrinsische Hautalterung als die dunkleren Hauttypen. Zudem kommt bei hellen Hauttypen häufiger die sogenannte atrophische Variante der extrinsischen Hautalterung vor, die gekennzeichnet ist durch die Ausbildung ausgedehnter Teleangiektasien, herdförmiger Depigmentierungen, Epheliden, Pseudonarben und nichtmelanozytärem und melanozytärem Hautkrebs. Die hauptsächlich bei den Hauttypen III und IV vorkommende Form der Lichtalterung ist geprägt von grober Faltenbildung, reduzierter Elastizität und einem gelblichen Aussehen der Haut (siehe Abbildung 4, S.23). Die Zahl der Haarfollikel und von Schweiß- und Talgdrüsen ist in lichtgealterter Haut vermindert, sie erscheint trocken und weist eine unregelmäßige, fleckige Pigmentierung auf, die vor allem auch an den Unterarmen und Handrücken auffällig ist. Nävuszellnävi, Lentigines, benigne, prämaligne und maligne Neoplasien treten gehäuft auf. Auch Teleangiektasien und Ekchymosen sind oft zu finden. Typische klinische Erscheinungsbilder lichtgealterter Haut sind beispielsweise die Erythrosis interfollicularis colli und der Morbus Favre-Racouchot (87,88). Die Klassifikation nach Glogau ermöglicht eine Einteilung lichtgeschädigter Haut in die vier Schweregrade I-IV (siehe Tabelle 1, S.24).



Abbildung 4: Atrophische Lichtalterung (oben) im Vergleich mit hypertrophischer Lichtalterung (unten) der Gesichtshaut (Foto: A.K. Langton, J. Ayer, T.W. Griffiths, et al; © 2020 The Authors. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology published by John Wiley & Sons Ltd on behalf of European Academy of Dermatology and Venereology, <u>10.1111/jdv.17063</u>; CC BY-NC 4.0; <u>Creative Commons — Attribution-NonCommercial 4.0 International — CC</u> <u>BY-NC 4.0</u>) (89)

Grad	Definition	Beschreibung
l (mild)	Keine/minimale Falten	Frühe Lichtalterung Keine aktinischen Hautschäden/Pigmentveränderungen Alter:20-30 Jahre Wenig/kein Make-up nötig
ll (moderat)	Falten bei Bewe- gung (Mimik)	Frühe bis moderate Lichtalterung Beginnende aktinische Keratosen Fahle Hautfarbe Beginnende Lachfalten Alter:Ende 30-40 Jahre Wenig Make-up nötig
III (fortgeschrit- ten)	Falten in Ruhe (oh- ne Mimik)	Fortgeschrittene Lichtalterung Dyschromie Teleangiektasien Aktinische Keratosen Persistierende Falten Alter:≥ 50 Jahre Immer Make-up nötig
IV (stark)	Nur Falten	Erhebliche Lichtalterung Gelb-graue Hautfarbe Durchgängig ausgeprägte Falten Aktinische Keratosen und/oder maligne Hautverände- rungen Keine normale Haut Alter: ≥ 60Jahre Nur Make-up mit schwacher Deckkraft möglich, da an- sonsten krustiges- bzw.rissiges Aussehen

 Tabelle 1:
 Glogau-Klassifikation (nach Glogau (90))

Auch auf histologischer Ebene sind zahlreiche Veränderungen gegenüber jugendlicher Haut erkennbar. Die Epidermis ist verdickt, in fortgeschrittenen Stadien der Lichtschädigung kann sie auch atrophieren. Die epidermodermale Junktionszone ist abgeflacht, die Basalmembran dagegen ist auf das Doppelte verdickt. Die Melanozyten entlang der Basalmembran differieren in ihrer Größe und Pigmentierung, was zu oben genanntem klinischen Erscheinungsbild der fleckigen Pigmentierung führt. Die Anzahl der Melanozyten ist verdoppelt und ihre Melaninproduktion verstärkt (88). Die daraus resultierende dauerhaft dunklere Hautfärbung bezeichnet man als Bronzing (87). Die Anzahl von Langerhans Zellen ist reduziert (91). In der mittleren und tiefen Dermis lagert sich degradiertes elastisches Material, bestehend aus fragmentierten elastischen Fasern, Proteinen der extrazellulären Matrix wie Elastin, Glykosaminoglykanen und interstitiellem Kollagen ab, was als solare Elastose bezeichnet wird (92). Wahrscheinlich sind diese Komponenten der solaren Elastose nicht nur Abbauprodukte von Elastin und Kollagen, sondern auch neu synthetisierte Materialien (93). Oberhalb der Zone der Elastose befindet sich eine schmale, normale Schicht Kollagen, die man Grenzzone nennt (94). Die Menge an Glykosaminoglykanen und Proteoglykanen in lichtgealterter Haut ist erhöht, der Gehalt an Hyaluronsäure verringert. Die Dermis weist zudem ein entzündliches Infiltrat auf, die Zahl der Blutgefäße ist vermindert und es finden sich Ektasien mit atrophen Gefäßwänden (87). Ein weiteres Merkmal lichtgealterter Haut ist die basophile Degeneration. Hierbei werden reife Kollagenfasern durch degenerierte Kollagenfasern ersetzt, die sich in der Hämatoxylin-Eosin-Färbung basophil darstellen (92).

1.2.2.2 Molekulare Mechanismen der Hautalterung

Die Vorgänge bei UV-bedingter Karzinogenese wurden schon im Abschnitt zur Pathogenese der AK erörtert. Hierbei ist UVB-Strahlung der auslösende Faktor. Jedoch scheint die durch UVB-Strahlung induzierte Bildung von DNS-Photoprodukten zudem auch für Mechanismen der Lichtalterung verantwortlich zu sein (92). Die UVA-Strahlung dagegen ist hauptsächlich für den durch oxidative Belastung ausgelösten Teil der Hautalterung verantwortlich. Dabei geht es vor allem um die Entstehung reaktiver Sauerstoffspezies (ROS), die gebildet werden, wenn körpereigene Chromophore UVA-Licht absorbieren und die in der Folge Schäden an DNS, Membranlipiden und Proteinen verursachen (87).

Der Ort innerhalb menschlicher Zellen, an dem die meisten ROS gebildet werden, liegt innerhalb der Mitochondrien. Diese Zellorganellen sind für die Energieversorgung mittels Bildung von Adenosintriphosphat durch den Vorgang der sogenannten oxidativen Phosphorylierung zuständig. Da dieser Vorgang nicht immer fehlerfrei abläuft, entstehen laufend ROS, die vor allem Schäden an der direkt benachbart liegenden, mitochondrialen DNS verursachen. Diese ringförmige DNS kodiert für Proteine der Atmungskette. Mutationen der mitochondrialen DNS, verursacht durch ROS, führen somit zur Synthese fehlerhafter Atmungskettenproteine und infolgedessen zu Fehlern in der oxidativen Phosphorylierung, mit wiederum vermehrter Entstehung von ROS. Infolge der vermehrten Entstehung von ROS kommt es dann wieder zur verstärkten Ausbildung von Mutationen der mitochondrialen DNS (87,92). In einer Studie wurde nachgewiesen, dass die häufigste mitochondriale Mutation, die sogenannte "Common deletion" im Zusammenhang mit chronischer UVA-Exposition steht. Das Vorkommen der "Common deletion" stieg nach 14-tägiger wiederholter Bestrahlung von zuvor nicht lichtexponierter Haut mit physiologischen UVA-Lichtdosen um 40% an (95). Zudem sind in lichtexponierter Haut, verglichen mit intrinsisch gealterter Haut, signifikant höhere Mengen der "Common deletion" vorhanden (96). Des Weiteren gibt es einen Zusammenhang zwischen Mutationen der mitochondrialen DNS, dadurch gesteigerten oxidativen Stress, und einer dadurch verstärkten Expression der Matrixmetalloproteinase-1 (MMP1) (97). Matrixmetalloproteinasen (MMPs) sind Zink-abhängige Endopeptidasen, die Proteine der extrazellulären Matrix wie Kollagen, Elastin, Fibronektin oder Proteoglykane abbauen (98).

Die unter 1.2.2.1 beschriebenen histologischen Veränderungen der Dermis sind zurückzuführen auf eine durch UV-Licht bewirkte Reduktion der Neokollagenese und einen verstärkten Abbau von Kollagenfasern durch MMPs. Dazu kommt es, wenn wie beschrieben, durch Einwirkung von UVA- oder UVB-Strahlung oxidativer Stress entsteht, der dann zur Aktivierung von verschiedenen Zelloberflächenrezeptoren wie epidermalem Wachstumsfaktor (EGF), Tumornekrosefaktor α (TNF- α), Insulin und Interleukin-1 (IL-1), führt. Die aktivierten Rezeptoren führen wiederum zur Aktivierung der sogenannten Mitogen-Activated-Protein-Kinasen (MAP-Kinasen), wodurch in der Folge der Transkriptionsfaktor Aktivator-Protein-1 (AP-1) exprimiert wird. Dieser sorgt für die Induktion von MMP-1, MMP-3 und MMP-9, welche Kollagen I, III, und IV und extrazelluläre Matrix abbauen (99,100). Zudem hemmt der Transkriptionsfaktor AP-1 die Synthese von Kollagen I und III und die Wirkung des Zytokins Transforming Growth Factor- β (TGF- β), welches die Produktion und Sekretion von Kollagen in Fibroblasten fördert (101,102). Durch UV-Licht wird zudem der nukleäre Faktor kappa B (NF-KB) induziert, der zur Expression von MMPs und Zytokinen führt, welche wiederum Oberflächenrezeptoren aktivieren und somit die UV-Antwort verstärken (103). MMP-1, MMP-3 und MMP-9 werden sowohl in Keratinozyten als auch in Fibroblasten, verursacht durch die UV-Strahlung, vermehrt exprimiert (98).

Die Beteiligung von UV-Strahlung an Prozessen der Hautalterung ist seit langem bekannt und gut erforscht. In verschiedenen Studien wurde aber mittlerweile auch der Einfluss des infraroten Anteils der Sonnenstrahlung mit einer Wellenlänge von 760-3000 nm und verschiedener künstlicher Quellen infraroten Lichts untersucht. Hierbei zeigte sich, dass IR-Strahlung zu einer verstärkten Bildung von ROS in den Mitochondrien von Fibroblasten führt (104), wodurch über eine Signalkaskade eine ver-

mehrte Expression von MMP-1 resultiert und es ebenfalls zum verstärkten Abbau von Kollagenfasern kommt (105).

Da fragmentiertes Kollagen eine lange Halbwertszeit hat und ausgeprägte Quervernetzungen zwischen den Kollagenfasern bestehen, kommt es in Folge der Einwirkung von UV- oder IR-Strahlung nicht zu einem raschen Abbau, sondern zur Akkumulation der Kollagenfragmente. Physiologischerweise sind die Verbindungen zwischen den Fibroblasten und der extrazellulären Matrix der Dermis dafür verantwortlich, dass die Fibroblasten in einer gestreckten Form vorliegen (87). Wenn nun durch die Ansammlung fragmentierten Kollagens, die Kontakte zwischen Kollagen und Fibroblasten verloren gehen, kollabieren die Fibroblasten, was zu einem Anstieg der MMPs, des intrazellulären oxidativen Levels, des Transkriptionsfaktors AP1, der Proteinoxidation, und auch zu einer reduzierten Kollagenproduktion führt (106,107). Des Weiteren verursacht wiederholte UVB-Bestrahlung eine Verstärkung der Sekretion von Zytokinen durch die Keratinozyten der Epidermis, was wiederum über einen parakrinen Mechanismus zu einer erhöhten Freisetzung von Elastase aus dermalen Fibroblasten führt, welche die dreidimensionale Konfiguration der elastischen Fasern zerstört. Somit geht die Elastizität der Haut verloren und es bilden sich Falten (108).

Auch die Gefäßdichte wird durch chronische UV-Exposition verändert. Dazu führt ein Ungleichgewicht des Angiogeneseinhibitors Thrombospondin 1 (TSP1) und dem vaskulären endothelialen Wachstumsfaktor (VEGF). Dabei werden die Gefäße in der Dermis reduziert, wohingegen eine akute UVB-Bestrahlung zur Bildung unreifer Blutgefäße und höherer Gefäßdichte führt. Die Gründe für diese unterschiedlichen Effekte sind nicht bekannt. Möglicherweise besteht ein Zusammenhang zur geschädigten extrazellulären Matrix lichtgealterter Haut (109,110).

Ein weiteres Merkmal lichtgealterter Haut ist die Anreicherung von oxidierten Proteinen in der oberen Dermis (111). Die Oxidation der Proteine erfolgt durch ROS. Die antioxidativen Enzymsysteme der Haut erschöpfen durch chronische UV-Belastung, was anhand erniedrigter Aktivitäten der Enzyme Kupfer-Zink-Superoxiddismutase, Mangan-Superoxiddismutase und Katalase in der Epidermis von chronisch UVexponierter Haut im Vergleich zu intrinsisch gealterter Haut belegt wurde (111). Da die Dermis allgemein eine schlechtere Ausstattung mit antioxidativen Enzymen aufweist als die Epidermis, erklärt sich auch die dort stärkere Akkumulation oxidierter

Proteine (111,112). Diese Akkumulation führt zur Bildung von Proteinaggregaten und Lipofuszin, die die Aktivität der Proteasomen, welche als multikatalytische Proteasen oxidierte Proteine abbauen, vermindern (113,114).

1.2.2.3 Behandlungsansätze

Die Möglichkeiten zur Behandlung der Hautalterung sind heutzutage sehr vielfältig. Es existieren konservative Methoden wie chemische Peelings mit verschiedenen Alpha-Hydroxysäuren, die über eine Exfoliation Fältchen, Rauigkeit und Hyperpigmentierungen reduzieren (115,116). Auch die Wirkung von Retinoiden zur Behandlung von Lichtschäden wurde in Studien belegt. Diese bewirken unter anderem eine gesteigerte Kollagensynthese und Angiogenese, eine Zunahme elastischer Fasern und eine Abnahme des elastotischen Materials und des Melaningehalts der Epidermis (87,117). Vitamine wie Vitamin E und C, Niacinamid, Coenzym Q10 und Karotenoide wirken antioxidativ und erzielen teils auch eine Reduktion vorhandener Fältchen bei topischer Anwendung (118–122). Daneben existieren invasivere Methoden wie das Auffüllen von Falten mit Füllmaterialien wie zum Beispiel Hyaluronsäure oder Eigenfett (123). Aktinisch bedingte Zeichen der Hautalterung werden außerdem erfolgreich mit ablativen und nichtablativen Laser- und Lampensystemen behandelt (124,125). Das in der vorliegenden Studie verwendete Blitzlampensystem wird in Kapitel 1.3.2.2 näher behandelt. Die wohl wichtigste und einfachste Maßnahme gegen Zeichen der Lichtalterung bleibt aber die Prävention gegenüber UVA-, UVB- und IR-Strahlung durch anorganische und organische Lichtschutzpräparate, gegebenenfalls in Kombination mit der Einnahme von Mikronährstoffen wie Karotenoiden oder Polyphenolen (87) und limitierte, verantwortungsbewusste Aufenthalte in der Sonne.

1.3 Photodynamische Therapie

1.3.1 Photosensibilisator

Die Wirksamkeit der PDT beruht auf den drei zusammenwirkenden Komponenten Photosensibilisator, Licht und Sauerstoff. Der Photosensibilisator kann topisch oder systemisch angewendet werden und eine direkt durch Licht sensibilisierbare Substanz oder ein Prodrug darstellen. Durch die Bestrahlung des Photosensibilisators mit Licht passender Wellenlängen entstehen ROS, die im Zielgewebe zur Immunmodulation, wie es bei entzündlichen Erkrankungen erwünscht ist, oder zur Nekrose und Apoptose von Zellen bei Tumorerkrankungen führen (126,127).

Viele Substanzklassen von Photosensibilisatoren weisen ein ausgedehntes, konjugiertes π-Elektronensystem auf, welches für die Absorption von Licht im roten Wellenlängenbereich nötig ist. Verglichen mit HpD wurden an die Photosensibilisatoren der zweiten Generation die folgenden Anforderungen gestellt: Sie sollten chemisch stabile Reinsubstanzen sein, höhere Absorptionskoeffizienten und längerwellige Absorptionsmaxima besitzen, eine höhere Ausbeute an Singulettsauerstoff pro Lichtquant, beziehungsweise eine höhere Fluoreszenzquantenausbeute bei der Fluoreszenzdiagnostik ergeben. Zudem sollten sie eine höhere Tumorselektivität aufweisen und schneller aus dem Organismus ausgeschieden werden können (126).

Photophysikalisch betrachtet, werden bei der Absorption von Licht die Photosensibilisatormoleküle aus ihrem energetischen Grundzustand der als S₀-Zustand bezeichnet wird, je nach Wellenlänge des anregenden Lichtes, in einen elektronisch angeregten "Singulett-Zustand" S₁ oder S₂ angehoben. Der S₁-Schwingungsgrundzustand ist mit einer Lebensdauer von einigen Nanosekunden relativ kurzlebig. Ausgehend vom S₁-Zustand ist eine Rückkehr zum energetischen Grundzustand S₀ durch Fluoreszenz, das heißt durch Emission eines Photons oder durch einen strahlungslosen Übergang möglich (126).

Des Weiteren kann ein Photosensibilisatormolekül vom Singulettzustand S₁ wiederum strahlungslos in den sogenannten Triplettzustand T₁ übergehen. Dies wird als Intersystem crossing bezeichnet. Ausgehend vom T₁-Zustand ist ein Übergang in den S₀-Grundzustand strahlungslos oder durch Phosphoreszenz, das heißt durch Emission eines Photons, möglich. Dieser Übergang ist nach den Gesetzmäßigkeiten der Quantenmechanik "verboten", wodurch der T₁-Zustand eine relativ lange Lebensdauer von einigen Mikrosekunden besitzt (126).

Ausgehend von den Photosensibilisatormolekülen im T₁-Zustand können nun entweder Elektronen im Zuge des sogenannten Typ-I-Mechanismus oder Energie im Zuge des Typ-II-Mechanismus auf geeignete Reaktionspartner in der Umgebung übertragen werden. In der Folge entstehen dann als Reaktionsprodukte hochreaktive Sauerstoffspezies (126).

Bei Reaktionen vom Typ-I nehmen die Photosensibilisatormoleküle im T₁-Zustand Elektronen von Substraten aus der Umgebung auf, wodurch Radikale des Photosensibilisators entstehen, die weitere Reaktionen eingehen. In Folge dessen entstehen zum Beispiel bei der weiteren Reaktion mit molekularem Sauerstoff Superoxidradikale. Reagieren die entsprechenden Radikale der Substrate mit molekularem Sauerstoff, entstehen Peroxide, die im weiteren Verlauf radikalische Kettenreaktionen auslösen. Wird Wasserstoffperoxid gebildet, so kann daraus durch Oxidation von Metallionen anschließend zudem das hochreaktive Hydroxylradikal entstehen (126).

Bei der Typ-II-Reaktion wird Energie direkt vom angeregten Photosensibilisator auf molekularen Sauerstoff übertragen, wodurch dieser zum hochreaktiven Singulettsauerstoff (¹O₂) wird. Der Photosensibilisator kehrt dabei wieder in den S₀-Zustand zurück und kann daraufhin wieder Licht absorbieren. Prinzipiell können sowohl Typ-I-wie auch Typ-II-Reaktionen nach der Anregung eines Photo-sensibilisators parallel ablaufen. Der jeweilige Anteil der beiden Reaktions-mechanismen an der Generierung reaktiver Reaktionsprodukte hängt von den Umgebungsparametern und von den Eigenschaften des Photosensibilisators und dessen Lokalisation in der Zelle ab (29,126).

Bedingt durch die Reaktionsfreude der durch die Anregung des Photosensibilisators entstandenen Sauerstoffmoleküle kommt es in der Folge zur Oxidation verschiedener Biomoleküle und somit zu einer Zellschädigung im Zielgewebe (126). Auf die durch ROS verursachten Effekte wird in Kapitel 1.3.3 näher eingegangen.

Aktuell werden in der Dermatologie hauptsächlich 5-Aminolävulinsäure (5-ALA) und Methylaminolävulinat (MAL), der Methylester von 5-ALA als Photosensibilisatoren eingesetzt. Bei dem in der vorliegenden Arbeit verwendeten Photosensibilisator handelt es sich um MAL. Dabei ist aber nicht MAL, sondern PPIX die eigentliche photosensibilisierende Substanz, welche in folgendem Biosynthesepfad entsteht (126):

5-ALA kommt physiologisch als Vorstufe von Häm in der Porphyrinbiosynthese im Körper vor. Hierbei wird 5-ALA in den Mitochondrien mittels des Enzyms 5-ALA-Synthase aus Glycin und Succinyl-CoA gebildet. Daraus entsteht im Zytoplasma Porphobilinogen und im weiteren Verlauf über die Zwischenstufe Uroporphyrinogen III Coproporphyrinogen III. Dieses wird durch das Enzym Coproporphyrinogen-Oxidase, welches im Membranzwischenraum der Mitochondrien sitzt zu Proto-

phorphyrinogen IX umgesetzt, sodass die weiteren Schritte wieder im Mitochondrium stattfinden. Es entsteht im nächsten Schritt PpIX, aus dem anschließend durch das Enzym Ferrochelatase das Häm gebildet wird (126). Durch die Menge des vorhandenen Endprodukts Häm wird die Synthese von 5-ALA reguliert (128). Wird nun therapeutisch MAL oder 5-ALA exogen zugeführt, greift dieser Regelmechanismus nicht mehr und es wird weiter Protoporphyrin IX gebildet. Dadurch und durch die begrenzte Kapazität des Enzyms Ferrochelatase kommt es zu einer Akkumulation von PpIX (128). Die Akkumulation von PpIX findet bevorzugt in tumorösen Geweben statt, was wahrscheinlich unter anderem im Zusammenhang mit veränderten Enzymaktivitäten in Tumoren steht. So ist beispielsweise die Aktivität der Porphobilinogendeaminase (welche die Reaktion von Porphobilinogen zu Uroporphyrinogen III katalysiert) in Tumoren erhöht (129), während die Aktivität der Ferrochelatase verringert ist (130,131). Andere Mechanismen, die in der Diskussion stehen für die gesteigerte Anreicherung von PpIX in Tumoren verantwortlich zu sein, sind zum einen eine Beeinträchtigung der physiologischen Barriere, wodurch eine gesteigerte Penetration in die Läsion ermöglicht wird. Zum anderen kommt es durch veränderte Eigenschaften transmembranärer Transportproteine zu einer vermehrten Aufnahme in die Zelle. Zudem herrscht in Tumoren eine eingeschränkte Eisenverfügbarkeit (126).

1.3.2 Lichtquellen

1.3.2.1 Physikalische Grundlagen

Neben dem Photosensibilisator ist eine passende Lichtquelle Voraussetzung zur Durchführung der PDT. Physikalisch gesehen ist Licht elektromagnetische Strahlung des Wellenlängenbereichs, der für das menschliche Auge sichtbar ist. Im weiteren Sinn zählen dazu auch die angrenzenden Bereiche des Spektrums. Es wird Strahlung mit nur einer definierten Wellenlänge, die man als monochromatisch bezeichnet, von Strahlung mit einem Spektrum an Wellenlängen, der sogenannten polychromatischen Strahlung unterschieden. Die Wellen der monochromatischen Strahlung sind genau korreliert, was als Kohärenz bezeichnet wird, wohingegen die polychromatische Strahlung diese Eigenschaft nicht aufweist und deswegen inkohärent genannt wird (132).
Mathematisch lässt sich Licht durch die elektrische Feldstärke \vec{E} beschreiben.

$$\vec{E} = \vec{E}_{0} \cdot \sin(2\pi \cdot \mathbf{v} \cdot \mathbf{t}) = \vec{E}_{0} \cdot \sin\left(\frac{2\pi \cdot \mathbf{c} \cdot \mathbf{t}}{\lambda}\right)$$

hierbei ist v die Frequenz (s⁻¹), λ die Wellenlänge (m) und c die Lichtgeschwindigkeit (ms⁻¹).

Die Lichtintensität I₀ (W/cm²) ist definiert als:

$$I_0 = \varepsilon \cdot c \cdot \vec{E}^2$$

Die Lichtintensität ist also eine Leistung (Watt=W) pro Fläche (cm²). ε ist die elektrische Konstante. Um unerwünschte Gewebeschäden durch zu hohe Temperaturen zu vermeiden, sollte die Lichtintensität bei der PDT nicht über 200 mW/cm² liegen (133,134).

Die Lichtenergie E (Joule) ist umgekehrt proportional zur Wellenlänge:

$$E = \frac{h \cdot c}{\lambda}$$

h ist hierbei die Planck-Konstante (6,63·10⁻³⁴Js)

Die Energie ΔE , die bei der Lichtabsorption für den Übergang des Photosensibilisatormoleküls aus seinem energetischen Grundzustand S₀ in den ersten angeregten Zustand S_n nötig ist, beträgt:

$$\Delta E = E(S_1^i) - E(S_0^i) = \frac{h \cdot c}{\lambda i}$$

 λ_i ist hier die Wellenlänge des jeweiligen Überganges.

Der Absorptionswirkungsquerschnitt $\sigma(\lambda)$, ist wie folgt definiert:

$$\sigma(\lambda) = \frac{\ln T}{N \cdot c \cdot d}$$

Der Absorptionswirkungsquerschnitt gibt die spektrale Lage und die Stärke der Absorption eines Photosensibilisators an. N ist die Avogadro-Konstante (6,022·10²³ mol⁻¹) und c die Konzentration. Das Absorptionsspektrum hängt nicht nur vom Photosensibilisator, sondern auch von seiner Umgebung, das heißt dem Lösungsmittel, in dem er sich befindet, ab. Um eine möglichst starke Lichtabsorption durch den Photosensibilisator zu erzielen, müssen das Absorptionsspektrum des Photosensibilisators und die von der Lichtquelle emittierten Wellenlängen möglichst gut übereinstimmen (134,135).

Die Gesamtdosis an Energie E_f (engl.: fluence), die auf ein bestrahltes Areal wirkt, ergibt sich aus der Multiplikation der Lichtintensität I_L mit der Zeitdauer t (134):

$$\mathsf{E}_{\mathsf{F}} = \mathsf{I}_{\mathsf{L}} \cdot \mathsf{t} \left[\frac{\mathsf{W} \cdot \mathsf{s}}{\mathsf{cm}^2} = \frac{\mathsf{J}}{\mathsf{cm}^2} \right]$$

Die Eindringtiefe des Lichtes in Gewebe wird durch Streuung und Absorption minimiert. Vor allem Proteine, Hämoglobin und Melanin wirken als körpereigene Chromophore, das heißt sie absorbieren Licht verschiedener Wellenlängen. Zudem wird das Licht an Gewebebestandteilen wie Zellen, Zellorganellen oder Kollagen gestreut und damit am Vordringen in tiefere Gewebeschichten gehindert. Durch mehrfaches Ablenken vom ursprünglichen Weg steigt die Wahrscheinlichkeit, dass das Licht schon in oberen Gewebeschichten durch die oben genannten Chromophore oder dort lokalisierte Photosensibilisatormoleküle absorbiert wird (136). Das Ausmaß der Streuung hängt vom Streukoeffizienten, welcher spezifisch für das jeweilige Gewebe ist (137), und von der Wellenlänge des einfallenden Lichts ab. Je größer die Wellenlänge ist, desto kleiner ist die Streuung und umso weniger Absorption durch körpereigene Chromophore, die die Eindringtiefe des Lichts reduzieren, findet statt (138). Zudem nimmt die Absorption durch körpereigene Chromophore in Richtung zum nahen infraroten Spektralbereich ab, wodurch sich die Eindringtiefe des Lichtes bis zu einer Wellenlänge von etwa 1000 nm erhöht. Bei noch größeren Wellenlängen wird das Licht durch Wasser im Gewebe absorbiert und die Eindringtiefe nimmt wieder ab. Im Wellenlängenbereich zwischen 600 und 1000 nm besteht die geringste Absorption durch körpereigene Chromophore, sodass die Eindringtiefe und somit die Wirkstärke der PDT in diesem sogenannten "optischen Fenster" am optimalsten ist. Ein geeigneter Photosensibilisator sollte also Licht in diesem Wellenlängenbereich gut absorbieren. Porphyrine haben ihr Absorptionsmaximum jedoch bei 400 nm. Da in diesem Wellenlängenbereich die Eindringtiefe ins Gewebe nicht optimal ist und zudem die körpereigenen Chromophore das Licht hier stark absorbieren, werden die ebenfalls vorhandenen Absorptionsbanden im roten Spektralbereich (580-640 nm) zur Anregung genutzt (134).

1.3.2.2 Inkohärente Lichtquellen unter besonderer Berücksichtigung von Intense pulsed light

Inkohärente Lichtquellen bestehen aus einem Reflektor, in dem sich ein Leuchtmittel befindet, einem optischen Filter und einem sogenannten Bandpassfilter. Das Leuchtmittel kann ein Festkörper (Halogen- oder Glühlampe) oder eine Entladungslampe (Metalldampf, Xenon) sein, welches durch spontane Emission normalerweise weißes Licht erzeugt. Der optische Filter entfernt ultraviolette und infrarote Lichtanteile, die zu unerwünschter Wärmeentwicklung führen würden, anschließend gelangt das Licht durch den Bandpassfilter, der die Emission je nach Ausführung, auf unterschiedliche kurzwellige Spektralbereiche begrenzt, die vom Photosensibilisator absorbiert werden können. Um eine große Eindringtiefe und zusätzlich eine geringe Absorption des Lichts in körpereigenen Chromophoren zu erreichen, wird in der Regel rotes Licht mit einer Wellenlänge von 600 bis 700 nm verwendet (134,139).

In der Dermatologie kommen diverse Lampensysteme zur Anwendung, da sie für große, oberflächliche Behandlungsareale gut geeignet sind, eine verglichen mit Lasern einfache Anwendung ermöglichen, und handlicher und in der Regel günstiger sind. Lampensysteme haben ein breiteres Emissionsspektrum als Laser und können daher mit verschiedenen Photosensibilisatoren, deren Absorptionsmaxima innerhalb des Lampenspektrums liegen, genutzt werden. Da in der Dermatologie in der Regel keine hohen Lichtintensitäten genutzt werden, um thermische Schäden der Haut zu vermeiden, stellen die im Vergleich mit Lasern geringeren Lichtintensitäten der Lampen hier keinen Nachteil dar (140).

Die sogenannten Intense pulsed light-Geräte (IPL) sind ebenfalls inkohärente Lichtquellen. In diesen, zu deutsch, hochenergetischen Blitzlampen (HBL), wird hochintensives, polychromatisches, gepulstes Licht generiert, indem elektrische Energie aus einer Kondensatorbatterie durch das Gas (meist Xenongas) einer Gasentladungslampe geleitet wird. Das Emissionsspektrum liegt zwischen 500 und 1300 nm, wobei das emittierte Spektrum, wie bereits erwähnt, durch Verwendung verschiedener Filter nochmals eingeengt werden kann. IPL wirkt durch die thermische Zerstö-

rung der verschiedenen Zielstrukturen, welche das Licht absorbieren. Da hierbei Energie übertragen wird, kommt es zur Entstehung von Wärme. Die verschiedenen Zielchromophore Wasser, Melanin und Hämoglobin weisen mehrere Absorptionsmaxima beziehungsweise Absorptionskurven auf, was bedeutet, dass kein monochromatisches Licht zur Schädigung dieser Chromophore nötig ist. Zudem kann IPL aufgrund des emittierten Wellenlängenspektrums auch mehrere Chromophore gleichzeitig anregen. An den Geräten können neben den Wellenlängen die Pulsdauer, das Pulsintervall und die Energiedichte eingestellt werden, sodass sich eine Vielzahl von Einsatzmöglichkeiten ergeben, was einerseits ein Vorteil ist, andererseits aber auch das Risiko für Fehler erhöht. Mittels IPL können pigmentierte Läsionen, vaskuläre Läsionen, unerwünschtes Haarwachstum, und lichtgeschädigte Haut behandelt werden. Zudem wird die Blitzlampe als Lichtquelle bei der PDT eingesetzt. Als Nebenwirkungen der Behandlung können kurzzeitig Schmerzen, Rötungen, Schwellungen und Krusten- und Blasenbildung festgestellt werden. Meist treten sie als Zeichen einer zu hohen Lichtdosis auf. Hypo- oder Hyperpigmentierungen und Pigmentverschiebungen können als länger anhaltende Nebenwirkungen erscheinen, treten aber meist nur auf, wenn Wellenlänge und Intensität nicht auf den Hauttyp und das jeweils behandelte Körperareal abgestimmt sind. Narben treten nur sehr selten nach der Behandlung mit IPL auf (132,141).

Die mit der PDT einhergehenden Schmerzen wurden 2007 in einer Studie zur Behandlung aktinischer Keratosen abhängig von der verwendeten Lichtquelle untersucht. Dabei stellte sich heraus, dass die PDT bei Verwendung von IPL signifikant weniger schmerzhaft war als bei Verwendung einer LED-Lichtquelle. Sowohl der therapeutische als auch der kosmetische Effekt der IPL-Behandlung war vergleichbar mit der LED-Lichtquelle (142). Problematisch ist die Tatsache, dass keine generelle Beurteilung von IPL möglich ist, da sich die auf dem Markt befindlichen Geräte hinsichtlich ihrer Emissionsspektren unterscheiden. Zudem variiert eine Vielzahl an Parametern, wie die verwendete Pulsdauer oder Energiedichte zwischen verschiedenen vorliegenden Studien. Daher ist es wichtig im Rahmen weiterer Studien die Wirksamkeit einzelner Geräte und Einstellungsparameter zu vergleichen (132,139).

Auch LED-Lichtquellen können im Rahmen der PDT eingesetzt werden. Sie erzeugen inkohärentes Licht im Wellenlängenbereich zwischen 240 und 1300 nm. LED-Systeme erreichen Leistungen bis zu 150 mW/cm² und können Flächen bis ca 20 cm² beleuchten. Die einzelnen Dioden können zur Beleuchtung großer Flächen aneinandergereiht und zu unterschiedlichen Formen angeordnet werden. Hierdurch wird zum Beispiel eine Anpassung an stark gekrümmte Behandlungsareale wie das Gesicht möglich. LEDs sind außerdem nicht teuer und können auch durch Batterien betrieben werden. Dadurch können die Systeme tragbar gestaltet werden (132,134,140). Auch für die Weiterentwicklung der sogenannten Tageslicht-PDT (DL-PDT), der DL-PDT mit künstlichen Lichtquellen, worauf im nächsten Abschnitt näher eingegangen werden soll, wurde LED-Licht untersucht (143,144).

Eine Lichtquelle, die in den letzten Jahren vermehrt untersucht wurde und alternativ zu den weit verbreiteten Rotlichtsystemen verstärkt eingesetzt wird, ist natürliches Tageslicht, oder darauf aufbauend, Tageslichtlampen. Die sogenannte Tageslicht-PDT wird mit MAL oder der ALA-Nanoemulsion Ameluz® als Photosensibilisator durchgeführt (145). Mit beiden Photosensibilisatoren konnten ähnlich gute Behandlungserfolge verzeichnet werden. Im Vergleich mit der konventionellen PDT (cPDT), die normalerweise im Gesicht Heilungsraten von 81-92% erzielt (146,147), schnitt die DL-PDT ähnlich gut ab (148–150). Allerdings zeigten sich niedrigere Remissionsraten bei dickeren AKs (151). Die mit der Behandlung assoziierten Schmerzen lagen bei DL-PDT deutlich unter dem Schmerzniveau bei cPDT (149,150). Bei der DL-PDT werden die betroffenen Hautbereiche mit einer dünnen Schicht ALA oder MAL behandelt und anschließend erfolgt innerhalb von 30 Minuten nach Applikation die Belichtung mit Tageslicht für zwei Stunden. DL-PDT kann aufgrund der Lichtverhältnisse in Deutschland, Österreich und der Schweiz von März bis November durchgeführt werden (152). Bei Regen oder Temperaturen unter 10 Grad Celsius wird die Durchführung nicht empfohlen (153). Aufgrund der wetterbedingten Einschränkungen wurden verschiedene künstliche Lichtquellen zur Simulation von Tageslicht in geschlossenen Räumen untersucht. Ein vielversprechendes Ergebnis lieferte beispielsweise eine Studie, die einen Rückgang der AKs nach einer einzelnen Behandlung mit künstlichem weißen Licht einer LED-Lampe um 68% im Vergleich mit einem Rückgang um 62% bei DL-PDT zeigte (143). Aufgrund der guten Wirksamkeit bei geringerer Schmerzhaftigkeit des Verfahrens hat sich die DL-PDT mittlerweile etabliert.

1.3.2.3 Laser

Laserlicht wird nicht durch spontane Emission von Photonen wie bei den inkohärenten Lichtquellen, sondern, wie der Name Laser (="Light amplification by stimulated emission of radiation") besagt, durch stimulierte Emission erzeugt. Zu dieser Emission kommt es in den sogenannten aktiven Medien, wie Festkörpern, Gasen, Halbleitern oder Farbstoffen innerhalb des Lasers, die sich zwischen zwei Spiegeln befinden. Die Atome der aktiven Medien müssen sich schon in einem angeregten Zustand befinden, um dann, wenn sie durch ein vorhandenes Photon getroffen werden, ein weiteres Photon gleicher Wellenlänge und Richtung emittieren zu können. Dabei kehrt das betroffene Atom vom angeregten in den Ausgangszustand zurück. Um eine sprunghafte Vermehrung der emittierten Photonen zu erreichen, müssen möglichst alle Atome des aktiven Mediums gleichzeitig im angeregten Zustand vorliegen. Dies bezeichnet man als Inversion. Nun kann eine wesentliche Lichtverstärkung eintreten, das bedeutet, dass die schon erzeugten Photonen im Sinne einer Kettenreaktion weitere Atome zur Emission anregen und eine große Anzahl gleichartiger Photonen entsteht. Die benötigte Energie wird durch Gasentladungen, Blitzlampen oder Strom erzeugt. Durch die zwei Spiegel wird das Licht immer wieder reflektiert und somit zum mehrfachen Durchlaufen des aktiven Mediums gebracht, wodurch ein lawinenartiger Zuwachs an Photonen entsteht. (134,154). Das im Laserresonator entstehende Lichtbündel ist sehr parallel und kann daher, anders als normales Licht, extrem stark fokussiert werden, wobei außerordentlich hohe Lichtintensitäten von bis zu 10²⁰ W/cm² möglich sind. Zudem ist Laserlicht monochromatisch. Die Wellenlänge ist abhängig vom verwendeten aktiven Medium (154). Je nachdem ob es kontinuierlich (z. B. mittels elektrischem Strom) oder gepulst (z. B. mit einer Blitzlampe) angeregt wird, ist auch das emittierte Licht des Lasers kontinuierlich oder gepulst (134).

Lasersysteme, die für die PDT verwendet werden können, sind beispielsweise Argonlaser, gepulste Farbstofflaser, Nd:YAG-Laser oder Diodenlaser (155). Vorteile der Lasersysteme sind die hohe erzeugte Lichtintensität, die zur Reduktion der benötigten Behandlungszeit führt. Allerdings ist die Bedienung der Laser schwieriger und die Instandhaltung umfangreicher und teurer. Zudem ist eine Nutzung mit mehreren verschiedenen Photosensibilatoren nicht möglich (140). Für die PDT in der Dermatologie hat die Bedeutung der Lasersysteme mittlerweile stark abgenommen.

1.3.3 Wirkmechanismus der PDT

Wie in Kapitel 1.3.1 beschrieben dient der Photosensibilisator zur Bildung von ROS, nachdem er mit Licht der passenden Wellenlänge aktiviert wurde. Die ROS wiederum sind für die Wirkungen, welche durch die PDT erzielt werden sollen, verantwortlich. Sie führen zur Immunmodulation im Zuge der Behandlung von entzündlichen Erkrankungen oder zur Nekrose oder Apoptose von Zellen bei Tumorerkrankungen. Der Wirkort der PDT ist eng begrenzt, denn Singulettsauerstoff hat nur eine kurze Überlebensdauer von ungefähr 1 µs. Somit ist nur eine geringfügige Diffusion desselben über kurze Strecken innerhalb des Gewebes möglich. Es ist also für die gewünschte Wirkung von großer Bedeutung, wo der Photosensibilisator lokalisiert wird (127).

Prinzipiell kann der Photosensibilisator topisch oder systemisch angewendet werden. Bei einer topischen Anwendung ist die Verteilung des Photosensibilisators zunächst abhängig von der Art des vorliegenden Epithels, durch welches dann die Ausbreitung ins Interstitium erfolgt. Daraufhin werden dann abhängig von der Konzentration des Photosensibilisators, die Zellen des Epithels sensibilisiert. Die Basalmembran beschränkt oder verhindert die weitere Ausbreitung des Photosensibilisators in Richtung des restlichen Organismus (127). Allerdings verteilt sich der Photosensibilisator in Tumoren nicht so gleichmäßig wie in gesundem Gewebe (156). Zudem besteht innerhalb von tumorösen Geweben nur eine geringe Kompartimentierung, sodass der Photosensibilisator auch in angrenzende benigne Gewebe austreten kann (127).

Da eine völlig homogene Verteilung des Wirkstoffes im behandelten Gewebe nicht möglich ist, zudem der Sauerstoffgehalt stark variiert und auch die Lichtintensität zu tieferen Gewebeschichten hin abnimmt, ist es folglich auch nicht möglich, eine exakte Licht-und Photosensibilisatordosis zu berechnen. Beides muss überdosiert werden, um den gewünschten Effekt zu erreichen (127).

Hohe Licht- und Photosensibilisatordosen werden zur Behandlung von onkologischen Erkrankungen (worunter hier auch AKs eingeordnet werden) eingesetzt und verfolgen das Ziel erkranktes Gewebe durch Induktion von Apoptose und Zellnekrose zu zerstören (157). Durch die Behandlung entsteht eine große Menge ROS, die im

Gewebe primäre, zelluläre Effekte und sekundäre, vaskuläre Effekte auslösen können (127).

Unter primären, zellulären Effekten versteht man die Oxidation von Lipiden und Proteinen, sodass es zu Membranschäden mit Inaktivierung von membranständigen Enzymen kommt (158,159). Es kommt zur Schädigung von Zellorganellen wie Lysosomen (160), endoplasmatischem Reticulum (161) oder Mitochondrien (162,163), die ihre Funktion verlieren. Die Art des verwendeten Photosensibilisators und dessen Lokalisation zum Zeitpunkt der Bestrahlung entscheiden dabei darüber, welche Strukturen in welchem Ausmaß geschädigt werden (29). Die Membranschäden von Zelle und Organellen führen schließlich zur Nekrose der Zelle durch Freisetzung von lysosomalen Enzymen, Hemmung der Atmungskette und Störung der Membranintegrität (127,164). Schäden des Erbguts tragen dabei nicht wesentlich zum Zelltod bei (163,164).

Unter sekundären, vaskulären Effekten versteht man die Schädigung von Blutgefäßen, die je nach verwendetem Photosensibilisator und dessen bevorzugter Lokalisation, durch unterschiedliche Mechanismen wie dem Auslösen von Gefäßkonstriktion und –undichtigkeiten, Leukozytenadhäsion, Thrombusbildung und nachfolgender Stase des Blutflusses zustande kommen (165–169). Es wurde gezeigt, dass sowohl bei systemischer Verabreichung der Photosensibilisatoren als auch bei topischer Anwendung Effekte auf die Mikrozirkulation von neoplastischen Geweben resultieren (170).

Durch die Störung vaskulärer Funktionen kommt es in der Folge auch zur Aktivierung von Proteinasen, Peroxidasen, Komplementfaktoren, Zytokinen und akute Phase Proteinen (171). Zudem sorgt der Abbau von Membranphospholipiden, der nach Zerstörung zellulärer Strukturen durch ROS einsetzt, zur Ausschüttung von Entzündungsmediatoren (172). Im weiteren Verlauf kommt es zur Einwanderung von Immunzellen wie Makrophagen oder neutrophilen Granulozyten, die durch lysosomale Enzyme oder Erzeugung von Sauerstoffradikalen neoplastische Gewebe zerstören können (159).

Bei niedrig dosierter PDT kann aber auch eine immunmodulierende Wirkung zur Therapie von chronisch entzündlichen Erkrankungen wie Psoriasis (173), rheumatoi-

der Arthritis (174) oder zirkumskripter Sklerodermie (175) erzielt werden. So gibt es Untersuchungen, die die immunsupprimierende Wirkung der PDT beispielsweise anhand von besseren Überlebensraten von Hauttransplantaten (176), Besserung von experimentell verursachten Autoimmunerkrankungen (177) und Milderung von Kontaktallergien (178) belegen. Hierbei werden durch die Oxidation von Proteinen und Lipiden durch die ROS Entzündungszellen zur Apoptose angeregt, es werden pround antiinflammatorische Zytokine freigesetzt, Signalkaskaden inhibiert, die Expression von Rezeptoren verändert, und Gene induziert (127). Des Weiteren werden Redox- regulierte Signalkaskaden, wie die der Transkriptionsfaktoren NF-κB und AP-1 aktiviert (179), Stress-und Heat-shock Proteine freigesetzt (180) und ein Anhalten des Zellzyklus in der G0/ G1-Phase verursacht (127). Zudem wirkt die PDT auch direkt auf Entzündungszellen wie dendritische Zellen, T-Helfer-Lymphozyten oder neutrophile Granulozyten. Bei HIV-positiven Patienten wurde beispielsweise nachgewiesen, dass durch PDT die Vitalität von CD4+-T-Lymphozyten abnahm und eine Reduktion der CD25-positiven mononukleären Zellen stattfand (173,181).

Die Wirksamkeit in Bezug auf eine Verbesserung lichtgealterter Haut hinsichtlich feiner Fältchen, fleckiger Pigmentierung, Hauttextur und Teleangiektasien mittels photodynamischer Therapie wurde in Studien, die sich der Behandlung aktinischer Keratosen widmeten, als Nebeneffekt berichtet (182,183). Dieser Effekt wurde in weiteren Studien bestätigt, wobei sowohl ALA als auch MAL als Photosensibilisatoren in Kombination mit verschiedenen Lichtquellen (IPL, rotes Licht, gepulster Farbstofflaser, blaues Licht) effektiv waren (183-188). Die hierbei verwendeten Studienprotokolle sind leider sehr unterschiedlich, sodass kein exakter Vergleich möglich ist. Die genauen Mechanismen für die sogenannte Photorejuvenation sind noch nicht abschließend geklärt, aber sowohl im Tierversuch als auch bei Studien am Menschen konnten in erster Linie der Abbau von elastotischem Material und kollagenaufbauende Mechanismen gezeigt werden (189,190). So fanden Park et. al. in Hautbiopsien, die einen Monat nach ALA-PDT durchgeführt worden waren, eine verminderte Dicke der Epidermis und eine Verminderung des dermalen entzündlichen Infiltrats. Das Kollagenvolumen in der Dermis stieg an und es wurde eine Zunahme von Prokollagen I und III gefunden. TGF-β, ein Faktor, der die Proliferation von Fibroblasten anregt und somit die Kollagensynthese steigert, und der TGF-β-Rezeptor stiegen nach PDT ebenfalls an. Die Konzentration der Matrixmetalloproteinasen 1, 3 und 12 war zu diesem Zeitpunkt ebenso wie der Gehalt an elastotischem Material gesunken (191). Eine andere Studie an der Maus zeigte, dass zunächst nach der Behandlung mittels MAL-PDT, MMPs und proinflammatorische Zytokine anstiegen, dieses hohe Level jedoch nicht beibehalten wurde, sondern es im weiteren Verlauf zu einem Anstieg der Marker für Kollagenproduktion und einer Verdickung von Kollagenfasern kam (192). Orringer et al. kamen in ihrer Studie mit menschlichen Probanden zu sehr ähnlichen Ergebnissen. Dabei zeigten sie einen Anstieg von MMP 1 am ersten Tag nach ALA-PDT um das 20-fache, wobei dieser Wert nach 24 Stunden wieder auf das ursprüngliche Niveau zurückging. Prolyl-4-Hydroxylase, ein Enzym, das von kollagen-synthetisierenden Zellen exprimiert wird, war einen Monat nach PDT signifikant erhöht, die Prokollagen I und III m-RNA Konzentration war einen Monat nach PDT um das 2,65-fache gegenüber dem Ausgangswert erhöht. Außerdem wurde ein signifikanter Anstieg von Ki67, einem Marker für Keratinozytenproliferation, und eine Verdickung der Epidermis festgestellt. Cytokeratin 16, ein Marker für Verletzung und Irritation der Epidermis, wurde ebenfalls untersucht, wobei am zweiten Tag nach Behandlung eine Erhöhung um das 70-fache auftrat (193). Auch in früheren Arbeiten war die Induktion von MMPs durch ALA-PDT schon beschrieben worden, hierbei war aber die Behandlung von Sklerodermie mittels PDT untersucht worden (194,195). Die zirkumskripte Sklerodermie ist eine Autoimmunerkrankung, bei der es zu einer starken Sklerosierung der Haut, oder bei der systemischen Form, der systemischen Sklerose, auch der inneren Organe kommt. Vermutlich synthetisieren die Fibroblasten der Dermis hierbei abnormal große Mengen an Kollagen I und III und die Menge von kollagenabbauenden Enzymen ist zugleich reduziert (196,197).

Dass bei so unterschiedlichen Fragestellungen wie der Photorejuvenation, bei der ein Kollagenaufbau gewünscht ist, und der Behandlung von Sklerodermie, wo ein kollagenabbauender Effekt angestrebt wird, mittels PDT in beiden Fällen Behandlungserfolge erzielt werden, scheint widersprüchlich und bedarf noch weitergehender Forschung. Da auch die für die PDT eingesetzten IPL-, LED-, oder blauen Leuchtstofflampen sowie Farbstofflaser selbst hautverjüngende Wirkungen haben, wie es verschiedene Studien bezüglich der Beeinflussung von Hauttextur, Teleangiektasien und Lentigines belegen, ist anzunehmen, dass diese Effekte gegenüber den kollagendegradierenden Effekten in lichtgeschädigter Haut überwiegen (190,198–201). Werden die Lampen im Rahmen der PDT zur Photorejuvenation in Kombination mit einem Photosensibilisator eingesetzt, sind die Behandlungserfolge aufgrund synergistischer Effekte größer als bei deren alleiniger Verwendung (184,186,202).

1.4 Zielsetzung der Studie

Bislang gibt es zwar Untersuchungen zur MAL-PDT mittels IPL im Gesicht, jedoch nicht zur Behandlung von AKs und lichtgealterter Haut an den Handrücken.

In der vorliegenden Arbeit sollte daher die Wirksamkeit der PDT mit MAL und nachfolgender Beleuchtung mit IPL bei der Behandlung von AKs an den Handrücken im Vergleich mit einer Behandlung mit Placebo und IPL untersucht werden. Als erster primärer Studienendpunkt wurde die komplette klinische Abheilung aller AKs pro Hand nach drei Behandlungen festgelegt. Zweiter primärer Endpunkt war der Zuwachs von neu gebildetem subepidermalem Kollagen nach drei Behandlungen, welcher anhand histographischer Dickenmessungen in Schnitten aus Hautbiopsien analysiert wurde.

Als sekundäre Endpunkte wurden die komplette Remission der AKs auf Läsionsbasis nach zwei und drei Behandlungen und die vollständige Abheilung aller AKs pro Hand nach zwei Behandlungen klinisch untersucht. Zudem wurden als sekundäre Endpunkte klinische Verbesserungen von Falten, fleckiger Pigmentierung, Hautrauigkeit und des globalen Lichtalterungsscores durch einen verblindeten Dermatologen anhand von Übersichtsaufnahmen und klinischen Untersuchungen zu den unterschiedlichen Visiten beurteilt. Des Weiteren wurde die Verbesserung der Hautmikrostruktur, das heißt Gesamtgröße, Breite und Tiefe von Falten, Hautrauigkeit, und Gehalt und Verteilung von Melanin mithilfe des bildgebenden Hautanalysesystems Antera 3D[™] als sekundärer Endpunkt evaluiert. Weitere sekundäre Endpunkte waren die Veränderungen der Dicken von Dermis, Epidermis und Stratum corneum, die ebenfalls durch Vermessen von Schnitten der Hautbiopsien unter dem Mikroskop untersucht wurden. Zudem wurden die Zunahme von Procollagen und die Abnahme von Tenascin, p53 und MMP-1 immunhistochemisch untersucht und als weitere sekundäre Endpunkte die Patientenzufriedenheit, die Schmerzhaftigkeit und die Nebenwirkungen der Behandlung ermittelt.

2 MATERIAL UND METHODEN

2.1 Studiendesign

Die Studie wurde als prospektive, randomisierte, placebokontrollierte, monozentrische, zweiarmige, intraindividuelle, Observer-verblindete Untersuchung durchgeführt. Hierbei dienten die Patienten sich jeweils selbst (intraindividuell) mit einem Handrücken als Kontrollgruppe.

Jedem Patienten wurde bei der Screening-Visite eine Patientennummer von 001 bis 037 aufsteigend zugeteilt. Die Zuordnung der Handrücken zur Behandlung mit Placebo und IPL oder MAL und IPL erfolgte über eine Randomisierungsliste, welche mit der Software PASS 2008 (NCSS) durch das Zentrum für klinische Studien (ZKS) des Universitätsklinikums Regensburg erstellt wurde. Diese Liste gibt für jeden Patienten an, ob der rechte oder linke Handrücken mit MAL und IPL behandelt werden soll. Diese Zuordnung wurde in verschlossenen, von 1 bis 37 fortlaufend nummerierten, Briefumschlägen hinterlegt und für jeden Patienten wurde beim Screening der Umschlag mit der jeweils niedrigsten verfügbaren Nummer geöffnet. Vertauschen, Auslassen, oder die Wiedervergabe einmal verwendeter Nummern war nicht erlaubt.

Die Konzipierung als Observer-verblindete Studie bedeutet, dass ein Treating Investigator und ein Observing Investigator in Form von zwei verschiedenen Personen vorhanden sein mussten. Eine Ärztin führte als Treating Investigator die Behandlungen durch und nahm die Bewertungen aufgetretener Lokalreaktionen nach der Behandlung vor. Ein weiterer Arzt kannte hingegen die Behandlungsmodalitäten der Patienten nicht und war als Observing Investigator für die Auswahl der Studienläsionen und die Bewertung ihrer Abheilung, sowie für die Beurteilung der Lichtschädigungsparameter verantwortlich. Die histologischen und immunhistochemischen Analysen wurden durch einen ebenfalls verblindeten Dermatopathologen durchgeführt.

2.2 Ethische und regulatorische Aspekte

Das Studienprotokoll wurde gemäß dem deutschen Arzneimittelgesetz und der GCP-Verordnung durch das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte genehmigt. Zudem wurde die Studie vor Beginn der Bundesoberbehörde und der zuständigen Landesbehörde angezeigt. Desweiteren wurde die Studie durch die Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Universität Regensburg genehmigt (Genehmigungsnummer: 10-111-0014). Die Studie wurde im europäischen Register für klinische Studien EudraCT unter der Nummer 2009-016748-38 registriert. Die Durchführung erfolgte gemäß der Deklaration von Helsinki. Alle Patienten wurden umfassend über die Ziele und angewandten Verfahren der Studie, sowie über Risiken und Nutzen und die Möglichkeit ihr Einverständnis zur Teilnahme an der Studie jederzeit widerrufen zu können, aufgeklärt. Eine Aufnahme in die Studie war nur bei freiwilliger Einwilligung nach der mündlichen und schriftlichen Aufklärung möglich. Für alle Patienten, die ihre schriftliche Zustimmung zur Teilnahme an der Studie gegeben hatten, wurde eine Versicherung bei der HDI Gerling Industrie Versicherung AG abgeschlossen.

2.3 Dokumentation und Qualitätssicherung

Für jeden Patienten wurde die Dokumentation der Studiendaten pseudonymisiert in zwei für Treating und Observing Investigator separaten Case Report Forms (CRFs) in Papierform vorgenommen. Die gewonnenen Daten wurden anschließend in eine Studiendatenbank übertragen und nach deren Schluss in ein Statistikprogramm zur Analyse durch einen Biostatistiker des ZKS des Universitätsklinikums Regensburg importiert. Bei aufgetretenen Ungereimtheiten, Unvollständigkeiten oder notwendigen Korrekturen, wurden Queries an den Prüfarzt oder Studienleiter erstellt. Nach ihrer Beantwortung wurden die Datenbankeinträge korrigiert. Die Einträge in die Datenbank wurden zudem durch Audit Trails erfasst. Die korrekte Durchführung der Studie gemäß dem Studienprotokoll und die Richtigkeit und Vollständigkeit der Dokumentation in den CRFs in Monitorvisiten abgeglichen. Alle wichtigen Studienunterlagen wurden im Trial Master File abgelegt und im Archiv des ZKS für mindestens 15 Jahre archiviert.

2.4 Statistische Auswertung und Fallzahlplanung

Die Ziele der Studie lauten statistisch ausgedrückt als Tests der Nullhypothesen H₀: $p_1=p_0$ beziehungsweise H₀: $\mu_0=\mu_1$ gegenüber den Alternativhypothesen H₁: $p_1\neq p_0$ beziehungsweise H₁: $\mu_0\neq \mu_1$:

- 1. H₀:CCC_{Mal} = CCC_{Placebo} vs. H₁:CCC_{Mal} ≠ CCC_{Placebo}
- 2. H₀:NFC%_{Mal} = NFC%_{Placebo} vs. H₁:NFC%_{Mal} ≠ NFC%_{Placebo}

 P_0 und p_1 sind hierbei die prozentualen Anteile der klinisch komplett von AKs befreiten Handrücken an der Gesamtzahl behandelter Handrücken (=CCC=complete clinical clearance) bei Behandlung mittels Metvix® Creme oder Placebo Creme. M₀ und μ_1 sind die durchschnittlichen prozentualen Zunahmen neu gebildeten Kollagens (=NFC%=newly formed collagen in percent) zwischen dem Zeitpunkt des Studienstarts und bis zu 4 Wochen nach der letzten Behandlung.

Die Hypothesen wurden strikt der Reihe nach getestet, wofür eine statistische Testprozedur mit a priori geordneten Hypothesen nach Wiens verwendet wurde (203). Hierbei hat jede der beiden Hypothesen ein eigenes Signifikanzniveau, wobei die Summe der einzelnen α_i insgesamt das globale α =0,05 ergeben muss.

Der erste primäre Endpunkt ist der Vergleich von zwei abhängigen binären Ergebnissen, wofür ein zweiseitiger Mc Nemar Test mit einem Zielsignifikanzniveau α_1 = 0,04 benutzt wurde. Die Nullhypothese (Behandlung mit Placebo und Verum haben den gleichen Effekt) wird somit widerlegt, wenn der zugehörige p-Wert kleiner oder gleich 0,04 ist.

Für den zweiten primären Endpunkt, der einen Vergleich von zwei gepaarten Mittelwerten darstellt, wurde ein zweiseitiger Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test zur Analyse verwendet. Sofern die Nullhypothese des ersten primären Endpunktes zurückgewiesen werden kann, liegt das Zielsignifikanzniveau bei α_2 =0,05. Wird die Nullhypothese nicht widerlegt, liegt das Zielsignifikanzniveau bei α_2 =0,01.

Die Nullhypothese des zweiten primären Endpunkts wird abgelehnt, wenn der zugehörige p-Wert kleiner oder gleich dem vorab festgelegten α_2 ist. Da die Nullhypothese des ersten primären Endpunktes abgelehnt werden konnte, wurde das Zielsignifikanzniveau auf α =0,05 gesetzt.

Die sekundären Endpunkte waren die komplette Abheilung auf Läsionsbasis, die kosmetischen Effekte, profilometrische Ergebnisse, histologische und immunhistochemische Veränderungen und Schmerzen und Nebenwirkungen. Diese wurden in einer rein explorativen Art analysiert. Für gepaarte dichotome Daten wurde der Mc Nemar Test, für gepaarte ordinale Daten ein rangbasierter T-Test, für gepaarte Stichproben und für gepaarte kontinuierliche Daten der gepaarte T-Test verwendet. Ein p-Wert kleiner als 0,05 wurde als signifikant betrachtet. Die statistischen Analysen wurden mittels SAS 9.3 (SAS, Institute, Cary NC, USA) durchgeführt.

Die Fallzahlplanung wurde anhand des ersten primären Endpunktes mit NCSS Pass 2000 (NCSS LLC, Kaysville, Utah, USA) durchgeführt. Es wurde für p_1 70% angenommen, da die CCC an den Handrücken etwas niedriger liegt als bei AKs im Gesicht. So wird von Babilas et al. eine CCC der AKs im Gesicht von 80% bei Behandlung mit MAL und IPL angegeben (204). Für die Kontrollgruppe wurde eine CCC von 25% gemäß den Vergleichswerten aus der Literatur angenommen (205). Um den Unterschied zwischen 25% und 70% mit einem zweiseitigen Mc Nemar Test mit einem Zielsignifikanzniveau von α =0,04 und einer Teststärke 1- β =0,90 zu erkennen, mussten mindestens 31 Patienten in die Studie eingeschlossen werden. Die Teststärke für den zweiten primären Endpunkt beträgt, abhängig davon ob die Nullhypothese des ersten primären Endpunkts abgelehnt werden kann, mindestens 89%.

Die statistischen Analysen sowie die Fallzahlplanung wurden durch das ZKS des Universitätsklinikums Regensburg durchgeführt.

2.5 Ein- und Ausschlußkriterien

Voraussetzung zum Einschluss in die Studie war ein Mindestalter von 18 Jahren, bei Frauen im gebärfähigen Alter das Vorliegen eines negativen Schwangerschaftstests, Hauttyp I-IV nach Fitzpatrick und ein Hautalterungsgrad III oder IV nach der Glogau-Klassifikation. Die Glogauklassifikation teilt Lichtschäden in die vier Schweregrade I bis IV ein (siehe Tabelle 1, 24). Eingeschlossen wurden zudem nur kaukasische Männer und Frauen, die mindestens eine und maximal vier scharf begrenzte AKs von milder bis mittelschwerer Ausprägung jeweils auf dem rechten und linken Handrücken aufwiesen. Alle Patienten mussten vor Aufnahme in die Studie eine schriftliche Einwilligungserklärung unterschreiben. Ausschlusskriterien waren die Diagnosen

Porphyrie, andere Hauterkrankungen der Handrücken, das Vorliegen von dicken, hyperkeratotischen AKs, mehr als vier AKs pro Handrücken, Hautkrankheiten, die Wechselwirkungen mit der Studienbehandlung hervorrufen könnten, sowie eine Supprimierung des Immunsystems. Des Weiteren stellten die topische Behandlung mit 5-ALA-PDT, Metvix®-PDT, Diclofenac Gel, Imiquimod, 5-FU, Polyphenon E oder Vitamin A-Derivaten in den letzten vier Wochen vor Studienbeginn Ausschlusskriterien dar. Gleiches galt für die systemische Behandlung mit Hypericin, lichtsensibilisierenden Medikamenten, Retinoiden und gleichzeitiger UV-Phototherapie. Auch eine Behandlung mit Zytostatika oder eine Bestrahlung der Handrücken innerhalb der letzten drei Monate vor Studienbeginn führte zum Ausschluss. Des Weiteren durften Hände und Unterarme an den zwei auf die Behandlung folgenden Tagen nicht dem Sonnenlicht ausgesetzt werden. Zudem durften die Patienten innerhalb der letzten 30 Tage vor Studienbeginn nicht an einer anderen klinischen Studie teilgenommen haben, es durfte keine Unverträglichkeit von Inhaltsstoffen von Metvix® oder Cetaphil® vorliegen und kein Hauttyp V oder VI nach Fitzpatrick. Frauen im gebärfähigen Alter, die keine Verhütungsmethode mit weniger als 1% Versagensrate nutzten, schwanger waren oder stillten, wurden ebenfalls ausgeschlossen. Des Weiteren durften keine Gegebenheiten vorliegen, die das Verstehen der Studie und die Einverständniserklärung hierzu beeinträchtigen konnten. Patienten, bei denen eine mangelhafte Kooperationsbereitschaft zu erwarten war, wurden ebenfalls nicht in die Studie aufgenommen.

2.6 Medikation

2.6.1 Metvix®

Metvix® Creme (Galderma, Düsseldorf) ist eine Öl-in-Wasser-Emulsion, die 160 mg/g Methyl-5-amino-4-oxopentanoat, auch Methylaminolävulinat genannt, in Form seines Hydrochlorids enthält. Methyl-5-Aminolävulinathydrochlorid ist ein weißes bis zart gelbliches Pulver das in Wasser und Methanol löslich ist, sich aber in den meisten organischen Substanzen nicht löst. Die Summenformel von MAL ist C₆H₁₁NO₃. Abbildung 5 (S. 48) zeigt die Strukturformel.



Abbildung 5: Strukturformel von Methylaminolävulinat (MAL) modifiziert nach (206)

Metvix® ist eine Creme zur lokalen Anwendung und enthält als sonstige Bestandteile Emulgatoren, Pflegestoffe, sowie Konservierungsmittel, Komplexbildner und gereinigtes Wasser (207,208).

Metvix® ist für die Behandlung von nicht pigmentierten, dünnen oder nicht hyperkeratotischen AKs der Gesichts- und Kopfhaut zugelassen. Zudem ist es für die Behandlung des Morbus Bowen bei nicht geeignet scheinender chirurgischer Behandlung zugelassen. Für die Behandlung nodulärer und/oder oberflächlicher Basalzellkarzinome ist Metvix® ebenfalls zugelassen, wenn andere Therapieoptionen nicht geeignet sind. Bei einer bestehenden Überempfindlichkeit gegenüber Porphyrinen, oder gegenüber einem der anderen Bestandteile von Metvix®, Porphyrie oder dem Vorliegen eines sklerodermiformen Basalzellkarzinoms ist eine Behandlung mit Metvix® kontraindiziert (208). Für die Behandlung von AKs an den Handrücken ist Metvix® nicht zugelassen.

2.6.2 Cetaphil® Feuchtigkeitscreme

Eine Feuchtigkeitscreme (Cetaphil®, Galderma, Düsseldorf) diente im Rahmen der Studie als Placebo zur Behandlung von jeweils einem der beiden Handrücken. Sie ist laut Angaben des Herstellers für die tägliche Anwendung im Gesicht und auf dem Körper geeignet. Cetaphil ist auf der Basis von gereinigtem Wasser, Glycerol und Vaselin hergestellt und enthält keine photoaktiven Wirkstoffe (209).

Sowohl Metvix als auch Cetaphil wurden vorab durch die Apotheke so in Tuben verpackt und mit der jeweiligen Patientennummer beschriftet, dass für die Patienten eine Unterscheidung von Verum und Placebo nicht möglich war und somit eine verblindete Anwendung erfolgen konnte.

2.7 Lichtquelle

Die Belichtung wurde mit der Ellipse Flex PPT (Ellipse A/S, Hørsholm, Dänemark) durchgeführt. Die Ellipse Flex PPT ist ein Intense-Pulsed-Light Gerät, welches über einen integrierten Computer gesteuert wird. Die vom Hersteller angegebenen Anwendungsbereiche umfassen Haarentfernung, Behandlung vaskulärer und epidermaler pigmentierter Läsionen, Therapie von Teleangiektasien, Rötungen und Pigmentstörungen und die Behandlung von leichter bis mäßiger entzündlicher Akne. Die Behandlung kann sowohl mittels voreingestellter, für die verschiedenen Einsatzbereiche wissenschaftlich validierter Parameter oder mittels selbst erstellter Einstellungen durchgeführt werden. Das Gerät arbeitet mit Lichtpulsen mit einer Dauer zwischen 1,5 und 100 ms. Die einzelnen Pulse können mit einer zeitlichen Verzögerung von 1,5 bis 100 ms aufeinander folgen. Die Anzahl der abgegebenen Pulse kann zwischen einem und vier variiert werden. Insgesamt kann abhängig von der Einstellung der Pulsdauer und der Pulsanzahl pro Schuss, in einem Gesamtenergiebereich von vier bis 26 J/cm² gearbeitet werden. Der Bereich emittierbarer Wellenlängen liegt zwischen 400 und 950 nm. Mithilfe unterschiedlicher Handstücke können die abgegebenen Wellenlängenbereiche verändert und so an die unterschiedlichen Einsatzbereiche angepasst werden. Das in dieser Arbeit verwendete Handstück HR emittiert in einem Wellenlängenbereich von 600 bis 950 nm und weist ein Belichtungsfeld von 10x48 mm Größe auf. (210). Das emittierte Spektrum deckt somit einen Absorptionsgipfel von PPIX, die Q-Bande bei 635 nm ab.

2.8 Kamera- und Softwaresysteme

2.8.1 Miravex Antera 3D[™]

Das Antera 3D[™] Kamerasystem (Miravex Limited, Dublin, Irland) wurde für die Aufnahme und Analyse von digitalen Bildern der Haut entwickelt und in dieser Studie für die in vivo Messungen der Hautparameter verwendet. Es besteht aus einem Aufnahmegerät innerhalb eines Handstücks (siehe Abbildung 6, S.50), welches per Kabel mit einem PC verbunden ist. Zudem wird eine spezielle Software benötigt, die mit Windows basierten Laptops oder Desktop PCs arbeitet (211).



Abbildung 6: Aufnahmegerät des Antera 3D[™] Kamerasystems

Das Handstück ist mit mehreren LEDs ausgestattet, welche die Haut mit Licht sieben verschiedener Wellenlängen aus unterschiedlichen Beleuchtungsrichtungen bestrahlen. Dieses Licht wird von der Haut zum Teil reflektiert, gestreut und absorbiert, wobei das reflektierte Licht von einem Chip innerhalb der Kamera gesammelt und die Daten auf den angeschlossenen PC übertragen werden. Die Daten werden mithilfe spezieller Algorithmen zur Rekonstruktion der dreidimensionalen Struktur der Hautoberfläche und zur Erstellung einer Multi-Spektralanalyse der Dermis und Epidermis verwendet (210,211). Die Technik, die eine Rekonstruktion der Hauttextur ermöglicht, basiert auf dem sogenannten "shape from shading" (212). Die so rekonstruierte Hautstruktur kann dann zur Analyse quantitativer Parameter wie Breite und Tiefe von Falten, Hautläsionen oder der Hautrauigkeit genutzt werden. Die spektralen Daten, die durch die Messung und Kartierung der Reflexion von sieben verschiedenen Wellenlängen und somit des gesamten sichtbaren Wellenlängenspektrums erfasst werden, werden genutzt, um Hautabsorptionskoeffizienten zu berechnen. Darüber werden die Konzentration und Verteilung der beiden Hauptchromophore der Haut, Melanin und Hämoglobin, berechnet. Die erzeugten Bilder können in sieben verschiedenen Modi betrachtet werden, je nachdem welche Fragestellung im Vordergrund steht. So gibt es einen Modus für Standardhautfarbe, einen für das Erstellen einer Ansicht von Hauttextur und -erhebungen und sowohl eine 2D als auch eine 3D Ansicht der Hämoglobin- und Melaninkonzentration (211). Die verschiedenen Modi in der 2D Ansicht werden in Abbildung 9 auf Seite 59 gezeigt.

Mithilfe der erstellten Bilder können dann Messungen der gewünschten Parameter jeweils vor und nach einer durchgeführten Behandlung getätigt werden. Die Software verfügt außerdem über die sogenannte Spot-On-Technik, die es ermöglicht zwei oder mehr Follow-up-Bilder einem Ausgangsbild zuzuordnen und Verschiebungen oder Rotationen, die durch nicht komplett identische Aufnahmepositionen entstanden sind, auszugleichen. Die gemessenen Werte können zusammen mit den dazugehörigen Bildern und Vergleichstabellen zur Veranschaulichung in einem Bericht dargestellt werden. Die Daten, die aus den Bildern generiert werden, stellen keine absoluten Zahlen dar und dürfen somit nur als Vergleichswerte zwischen verschiedenen Aufnahmen betrachtet werden (211).

2.8.2 Foto Finder®

Für die Beurteilung des Behandlungsergebnisses durch einen verblindeten Dermatologen wurden Übersichtsaufnahmen der Handrücken mithilfe des Fotodokumentationssystems FotoFinder[®] Mediscope (FotoFinder Systems GmbH, Bad Birnbach, Deutschland) erstellt. Dieses System ermöglicht es, standardisierte Verlaufsaufnahmen zu erstellen. Hierfür wurde eine Digitalkamera verwendet (Canon Power Shot, Canon Inc., Tokio, Japan), welche in ständiger Verbindung mit dem Computer stand, auf dem sich die FotoFinder[®] Software befand. Die Kamera war an einem Abstandshalter in einem definierten Abstand zu einem Podest befestigt, auf dem die zu fotografierenden Hände aufgelegt wurden. Um standardisierte Follow-Up Aufnahmen zu erstellen, verfügt die FotoFinder[®] Software über die sogenannte Ghost-Funktion, die das Ausgangsbild bei der Aufnahme transparent im Hintergrund des Live-Bildes einblendet, um eine exakt gleiche Positionierung des Patienten in allen weiteren Aufnahmen zu gewährleisten.

2.9 Ablauf der Visiten

Die Patienten nahmen im Lauf der Studie an vier Visiten teil, teilweise wurde zusätzlich bei einigen Patienten vorab ein Screening durchgeführt, beim anderen Teil der Patienten wurde dieses in die erste Behandlungssitzung integriert. Das Screening wurde bis zu vier Wochen vor dem ersten Behandlungstermin durchgeführt, die Visiten 1,2, und 3 (V1, V2, V3) jeweils im Abstand von 6 +/- 4 Wochen und die vierte Visite (V4) fand 10 +/- 4 Wochen nach V3 statt.

Im Rahmen der Screening-Visite wurden Formalitäten wie die Aufklärung und die schriftliche Einverständniserklärung des Patienten, die Zuteilung der Patientennummer, die Erfassung demografischer Daten und medizinischer Vorgeschichte und die Überprüfung des Zutreffens von Ein- und Ausschlusskriterien einschließlich eines Schwangerschafstests bei Frauen im gebärfähigen Alter durchgeführt. Nach lokaler Anästhesie mittels Mepivacain (Mecain® 1%, Actavis, München, Deutschland) wurde zudem eine Hautbiopsie mithilfe einer 4 mm Stanze am linken Handrücken für die Analyse der verschiedenen histologisch und immunhistochemisch untersuchten Parameter entnommen. Die Biopsie wurde hierbei aus einem repräsentativen lichtgeschädigten Bereich, allerdings nicht direkt aus AKs entnommen. Die Stelle sollte zudem möglichst wenig zentral, sondern seitlich im Behandlungsareal liegen, um keine ästhetischen Beeinträchtigungen zu verursachen.

Bei der ersten Visite wurden zunächst, falls das Screening zu einem früheren Zeitpunkt stattgefunden hatte, die Ein- und Ausschlusskriterien und die Begleitmedikation des Patienten überprüft. Anschließend fand die zufällige Zuordnung der beiden Handrücken entweder zur Behandlung mit IPL-PDT mit MAL oder zur IPL-PDT mit Placebo statt. Jeder Patient erhielt jeweils an einem Handrücken IPL-PDT mit MAL und am anderen Handrücken IPL-PDT mit Placebo, wobei diese Zuordnung für alle folgenden Studienbehandlungen beibehalten wurde. Im Anschluss wurde eine klinische Untersuchung durch einen verblindeten Dermatologen (Observing Investigator) durchgeführt, um die Diagnose AKs zu bestätigen und diejenigen Läsionen auszuwählen, die im Rahmen der Studie betrachtet werden sollten. Die Lokalisation und Größe der AKs wurde im CRF notiert. Des Weiteren wurden die Parameter, die Aufschluss über den Grad der Lichtschädigung der Haut geben sollten, erhoben. Hierzu wurden die Ausprägung von feinen Fältchen, fleckiger Pigmentierung und die Rauigkeit der Handrücken, sowie der globale Lichtalterungsscore mithilfe einer fünfstufigen Skala (0-4) dokumentiert (siehe Tabelle 2, S.53). Zudem wurden standardisierte Fotografien der Handrücken erstellt. Hierbei wurden sowohl Übersichtsaufnahmen, als auch Aufnahmen der Mikrostruktur der Haut der Handrücken erstellt. Vor den Aufnahmen wuschen die Patienten aus Vergleichbarkeitsgründen ihre Hände mit Menalind® Waschlotion (Paul Hartmann AG, Heidenheim, Deutschland).

	Grad 0	Grad 1	Grad 2	Grad 3	Grad 4
Feine Falten	Glatte Haut	Wenige feine Linien in weitem Abstand	Mehrere diskrete feine Falten	Mäßig viele feine Falten nah nebenei- nander lokalisiert	Viele feine Falten dicht nebeneinan- der
Fleckige Pig- mentierung	Homogen pigmen- tierte Haut	Leichte Hypo- pigmentierung oder Hyperpigmentierung in kleinen Arealen	Mäßige Hypo- pigmentierung oder Hyperpigmentierung in kleinen Arealen, oder leichte Hypo- pigmentierung oder Hyperpigmentierung in mäßig großen Arealen	Mäßige Hypo- pigmentierung oder Hyperpigmentierung in mäßig großen Arealen, oder leichte Hypopigmentierung oder Hyperpigmen- tierung in großen Arealen, oder starke Hypopigmentierung oder Hyperpigmen- tierung in kleinen Arealen	Hyperpigmentierung oder Hypo- pigmentierung stärker als Grad 3
Taktile Rauig- keit	Weiche Haut	Weich, mit wenigen rauen Stellen	Diskrete Rauigkeit	Mäßige Rauigkeit	Starke Rauigkeit
Globaler Licht- alterungsscore	Weiche Haut ohne signifikante Falten oder Pigmen- tierungsunregel- mäßigkeiten	Handrücken weist an mindestens einer Stelle signifikante Rauigkeit, Dyspig- mentierung (Hyper- /Hypo- pigmentierung), oder feine Falten auf	Handrücken zeigt zwei Stellen mit signifikanter Rauig- keit, Dyspigmentie- rung oder feinen Falten, oder weist eine Stelle mit signifikanter Rauig- keit, Dyspigmentie- rung und feinen Falten auf	Handrücken zeigt drei Areale mit signifikanter Rauig- keit, Dyspigmentie- rung oder feinen Falten, oder weist zwei Stellen mit signifikanter Rauig- keit, Dyspigmentie- rung und feinen Falten auf	Jede stärker licht- geschädigte Haut am Handrücken als Grad 3

Tabelle 2: Schweregrade verschiedener Parameter der Lichtschädigung

Anschließend erfolgte die Therapie durch die unverblindete Behandlerin. Hierzu wurden beide Handrücken zuerst von eventuell vorhandenen Krusten und Schuppen mithilfe einer dermatologischen Kürette befreit und die Hautoberfläche aufgeraut, um ein besseres Eindringen des Lichtes und des Photosensibilisators, beziehungsweise des Placebos, in die Haut zu erreichen. Daraufhin wurden jeweils 2 g Metvix® beziehungsweise 2 g Cetaphil® auf den jeweiligen, vorher mittels Randomisierung festgelegten, Handrücken in einer dünnen Schicht gleichmäßig vom Handgelenk bis zu den Fingergrundgelenken (Articulatio metacarpophalangea pollicis und Articulationes metacarpophalangeae II-V) aufgetragen. Die eingecremten Bereiche wurden hierauf mit einem nicht saugfähigen Verband (Tegaderm[™] Film, 3M, Neuss, Deutschland) für drei Stunden abgedeckt. Zusätzlich wurden die so vorbehandelten Bereiche mit Aluminiumfolie umwickelt, um eine Lichtexposition während der folgenden Inkubationszeit von drei Stunden zu vermeiden. Darüber bekamen die Patienten Baumwollhandschuhe gezogen, um ein Verrutschen zu verhindern.

Nach Ablauf der Inkubationszeit wurden Handschuhe, Verband und Aluminiumfolie entfernt und die Hände mit Kochsalzlösung und Gaze gereinigt, um Rückstände von Metvix® beziehungsweise Placebo von den Handrücken zu entfernen. Eine zeitliche Abweichung von der vorgegebenen dreistündigen Inkubationszeit um +/- 30 Minuten war möglich. Nach dem Auftragen eines kühlenden Kontaktgels erfolgte die Bestrahlung beider Hände mit der Ellipse Flex PPT in Kombination mit dem HR Handstück bei einer Wellenlänge von 600-950 nm und einer Größe des Belichtungsfeldes von 10x48 mm. Es wurde eine Impulsdauer von 20 ms und eine Lichtdosis von 16,2 J/cm² jeweils als doppelte Lichtimpulse mit einem Abstand von 40 ms angewendet. Um insgesamt eine Lichtdosis von 48,6 J/cm² zu erreichen, wurden drei Durchgänge durchgeführt. Auf eine Überlappung der belichteten Bereiche von 20% wurde geachtet.

Die Schmerzhaftigkeit der Behandlung wurde mittels einer elfstufigen visuellen Analogskala (VAS) (0=keine Schmerzen, 10=unerträgliche Schmerzen) erfasst. Zudem wurden die Intensität von nach der Behandlung auftretenden Schwellungen und Erythemen mithilfe einer fünfstufigen Skala von 0 bis 4 im CRF festgehalten. Sofern unerwünschte Ereignisse oder ernste Zwischenfälle auftraten, wurden diese ebenfalls im CRF vermerkt.

Bei den sich anschließenden Visiten V2, 3 und 4 wurden jeweils unerwünschte Ereignisse, Begleitmedikation und lokale Hautreaktionen dokumentiert. Zudem wurde mittels klinischer Untersuchung durch den Observing Investigator der Behandlungserfolg und die kosmetischen Ergebnisse überprüft. Bei den Visiten 2 und 3 wurde dann wiederum die Behandlung der Handrücken nach oben genanntem Protokoll durchgeführt. Bei der vierten Visite wurden zusätzlich Biopsien, wiederum nicht direkt aus AKs, sondern aus repräsentativen lichtgeschädigten Bereichen seitlich in den Behandlungsarealen, allerdings von beiden Handrücken, entnommen und die Patienten nach ihrer Zufriedenheit mit dem kosmetischen Ergebnis befragt. Sie konnten angeben, ob sie sehr zufrieden, mäßig zufrieden, ein bisschen zufrieden oder überhaupt nicht zufrieden waren. Abbildung 7 (S.55) zeigt die Abfolge und den Inhalt der einzelnen Visiten.



Abbildung 7: Studienablauf und Inhalt der einzelnen Visiten

2.10 Erfassen der Ergebnisse

2.10.1 Klinische Beurteilung

Der erste primäre Endpunkt dieser Studie war die komplette Abheilung der AKs auf Hand-Basis nach der dritten Behandlung, das heißt das vollständige Abheilen aller Studienläsionen einer Hand. Als sekundäre Endpunkte in Bezug auf das klinische Erscheinungsbild der Handrücken wurden die komplette Abheilung der AKs auf Läsionsbasis, das heißt die vollständige Abheilung der einzelnen Läsionen nach der zweiten beziehungsweise dritten Behandlung und die Verbesserung der Lichtschädigung der Haut untersucht. Um den Erfolg hinsichtlich dieser Punkte beurteilen zu können, wurden die betrachteten AKs der beiden Handrücken in Grafiken eingezeichnet, um ein Wiederauffinden zu ermöglichen. Als komplett abgeheilt wurden AKs bezeichnet, die nicht mehr sichtbar und fühlbar waren und keine sich ablösenden Plaques aufwiesen.

Die Parameter, die bezüglich der Lichtschädigung beurteilt wurden, umfassten den globalen Lichtalterungsscore der Handrücken, feine Fältchen, die Gleichmäßigkeit der Pigmentierung und die taktile Rauigkeit der Haut. Die Bewertung wurde anhand einer fünfstufigen Skala vorgenommen, wobei die Kategorie 0 für keine Verbesserung, 1 für geringfügige, leichte Verbesserungen von 1 bis 25 Prozent, 2 für moderate Verbesserungen von 26 bis 50 Prozent, 3 für deutliche Verbesserungen von 51 bis 75 Prozent und 4 für sehr deutliche Verbesserungen von 76 bis 100 Prozent, stand. Die Beurteilung wurde von einem verblindeten, erfahrenen Dermatologen, der ansonsten nicht in die Studie involviert war, unter Zuhilfenahme der Übersichtsaufnahmen, die vor der Behandlung, zu Visite 2 und 3, und drei Monate nach der dritten Behandlung aufgenommen worden waren, vorgenommen.

Weitere sekundäre Parameter, die klinisch beurteilt wurden, waren lokale Hautreaktionen in Folge der Therapie wie das Auftreten von Schwellungen, Rötungen und Krusten- und Erosionsbildung, die jeweils bei der nächsten Visite erfasst wurden. Die Beurteilung erfolgte hier durch den Patienten selbst anhand einer fünfstufigen Skala, wobei 0 für keine, 1 für leichte, 2 für mäßige, 3 für schwere und 4 für sehr schwere lokale Reaktionen stand. Direkt nach der Behandlung wurden zudem währenddessen aufgetretene Schwellungen und Erytheme ebenfalls anhand der fünfstufigen Skala (0-4) durch den Behandler erfasst.

Des Weiteren wurde direkt im Anschluss an die Behandlung deren Schmerzhaftigkeit mittels einer visuellen elfstufigen Skala erfasst (0-10), wobei 0 für keine und 10 für unerträgliche Schmerzen stand.

2.10.2 In vivo Messungen der Haut

Die Reduktion der Hautrauigkeit, der Gesamtgröße, Breite und Tiefe von Falten, sowie eine Verbesserung von Pigmentierungsunregelmäßigkeiten an den Handrücken, waren zusätzliche sekundäre Ziele dieser Studie. Zur Erfassung dieser Parameter wurden Messungen der Hautmikrostruktur mithilfe des oben bereits genannten Kamerasystems Antera 3D[™] verwendet. Um eine Auswertung der Bilder zu ermöglichen, war es nötig, stets möglichst gleiche und reproduzierbare Areale der Handrücken auf den Fotos abzubilden. Um dies zu erreichen, musste zum einen die Handhaltung der Patienten und zum anderen die Position der aufnehmenden Kamera bei allen vier Visiten möglichst identisch sein.

Um die Kamera stets auf die gleiche Stelle des Handrückens im gleichen Winkel aufsetzen zu können, wurde ein eigens angefertigtes Stativ verwendet. An diesem wurde die Kamera an einem höhenverstellbaren Schieber befestigt, welcher an einer Bodenplatte verankert war. Auf dieser wurde ein Rahmen angebracht, in den stabile Papierbögen zur Aufzeichnung der Umrisse der darauf aufgelegten Hände eingelegt werden konnten. Die Bodenplatte mit der darauf liegenden Umrisszeichnung der Hand konnte in ihrer Neigung verstellt werden, um ein vollflächiges Aufliegen des Kameratubus auf dem Handrücken zu ermöglichen und scharfe Aufnahmen zu erzielen. Die Neigung der Bodenplatte konnte aufgrund einer angebrachten Millimeterskala zu den verschiedenen Visiten immer identisch und für jeden Patienten individuell eingestellt werden.

Die gewünschte Haltung der Hand wurde jedem Patienten eingangs erläutert. Sie bestand darin, die Hand und den Unterarm flach auf den Papierbogen auf der Bodenplatte des Kamerastativs aufzulegen, den Daumen leicht abzuspreizen und die übrigen Finger eng aneinander zu legen. Die Patienten befanden sich dabei in sit-

zender Position. Diese Haltung wurde von allen Patienten zu jedem Fototermin eingenommen (siehe Abbildung 8).



Abbildung 8: Erstellung standardisierter Aufnahmen der Hautmikrostruktur mithilfe eines Stativs

Als weitere Hilfe bei der genauen Positionierung der Hände konnten die unterschiedlichen Bildanzeigemodi der Antera Software genutzt werden. So können prägnante Merkmale wie zum Beispiel Falten, Pigmentflecken oder Äderchen besonders gut sichtbar gemacht werden und die Ausrichtung der Hand auf dem Bildschirm mit dem Ausgangsbild abgeglichen werden. Somit ist es möglich Feinjustierungen vorzunehmen, bevor das Bild aufgenommen wird.

Um die so erstellten Fotos zu analysieren, wurden die Bilder mittels der zugehörigen Software ausgewertet. Dabei können in den verschiedenen Modi Falten, Melanin, Rauigkeit oder Hämoglobin beurteilt werden (siehe Abbildung 9, S.59).





Realbildmodus



Profilmodus







Abbildung 9: Verschiedene Darstellungsmodi der ANTERA 3D[™] Software, gezeigt anhand der Aufnahme eines linken Handrückens

Um den Melanin- und Hämoglobingehalt, deren Verteilung und die Rauigkeit der Haut zu vergleichen, wurden im Ausgangsbild (vor Behandlung) kreisförmige Flächen mit einem Durchmesser von jeweils 45,7 mm eingezeichnet, die dann von der Software in den Follow-Up Bildern automatisch an den korrespondierenden Stellen eingefügt wurden. Somit erhält man identische Hautareale, deren Hämoglobin- beziehungsweise Melaningehalt und Rauigkeit dann von der Software ermittelt wurde. Um Faltentiefen zu messen, wurden im Ausgangsbild die tiefsten Falten markiert, welche in den Follow-Up-Fotografien wiederauffindbar waren. Das Aufsuchen und Markieren der betreffenden Falten in den Follow-Up-Bildern wurde hierbei wieder von der Software automatisch durchgeführt. Die Faltengröße wird von der Software berechnet als durchschnittliche Fläche der Faltenquerschnitte, multipliziert mit einer Konstante. Die mittlere Faltentiefe wird berechnet als Durchschnitt der maximalen Tiefe der Querschnitte entlang der Falte und die durchschnittliche Melaninkonzentration als Summe der Melaninwerte an jedem Punkt der ausgewählten Fläche geteilt durch die Anzahl der Punkte. Die absolute Melaninvariation ist definiert als die mittlere Abweichung aller Melaninwerte von der durchschnittlichen Melaninkonzentration.

2.10.3 Histologische und immunhistochemische Analysen

Die Hautbiopsien, die vor der ersten und nach der letzten Behandlung aus der lichtgeschädigten Haut der Handrücken entnommen worden waren, wurden, nachdem sie mithilfe von 10% Formalin fixiert, in Paraffin eingebettet und in 3 µm dicke Schnitte geschnitten worden waren, mit Hämatoxylin und Eosin gefärbt. Die Dicken des subepidermalen Kollagenbandes, der Dermis, der Epidermis und des Stratum corneum vor und nach der Behandlung wurden an diesen Schnitten unter dem Mikroskop von einem verblindeten Dermatopathologen histographisch gemessen und beide Handrücken miteinander verglichen.

Zusätzlich wurden in Paraffin eingebettete Schnitte mit folgenden Antikörpern immunhistochemisch gefärbt:

- Anti-MMP 1 (Verdünnung 1:25; Imgenex, San Diego, CA, USA)
- Anti-TP53 (Verdünnung 1:100; Dako, Glostrup, Dänemark)
- Anti-Tenascin-C (Verdünnung 1:400; Tn-C; Biohit, Helsinki, Finnland)
- Anti-Procollagen-I (Verdünnung 1:100; Abcam, Cambridge,UK)

Die Beurteilung vor der Behandlung und nach MAL- bzw. Placebo-IPL wurde mittels digitaler Morphometrie durchgeführt. Hierfür wurde die Software Image-Pro Plus Version 5.1. (Media Cybernetics, Bethesda, MD, USA.) verwendet. Die Pixel, die auf den untersuchten Bildern ausgewählt wurden, wurden als Prozentsatz der gesamten Fläche ausgedrückt.

3 ERGEBNISSE

3.1 Soziodemographische Daten

Die Patientenauswahl erfolgte zwischen September 2010 und Februar 2012. Von den gescreenten 95 Patienten erfüllten 37 alle Einschluss- und keines der Ausschlusskriterien und wurden somit in die Studie aufgenommen. Während der Studie widerriefen zwei Patienten nach der ersten Behandlung ihre Einverständniserklärung und ein Patient konnte aufgrund von gesundheitlichen Problemen, die nicht im Zusammenhang mit der Studie standen, nach der zweiten Behandlung nicht an weiteren Terminen teilnehmen. Ein weiterer Proband konnte bei der letzten Untersuchung aufgrund eines Krankenhausaufenthalts, welcher ebenfalls nicht in Beziehung zur vorliegenden Studie stand, nicht anwesend sein. Vier Patienten lehnten die Hautbiopsie bei der Verlaufskontrolle ab. Die Daten, die für den ersten primären Studienendpunkt ausgewertet wurden, basieren somit auf einer Patientenzahl von n=33. Bezüglich des zweiten primären Studienendpunkts stützen sich die Analysen auf eine Patientenzahl von n=29.

40,5% der Patienten waren männlich und 59,5% weiblich. Das Durchschnittsalter lag bei 68,8 +/- 9,3 Jahren. Der älteste Teilnehmer war 88, der jüngste 48 Jahre alt. Jeweils 17 Patienten hatten Hauttyp I und II nach Fitzpatrick (46,0%) und drei Patienten hatten Hauttyp III (8,0%). Insgesamt wurden 83 AKs Grad I und 98 AKs Grad II nach der Olsen Klassifikation behandelt. 43,5% der mit MAL-IPL behandelten Läsionen waren Grad I und 55,4% waren Grad II nach der Olsen Klassifikation. Von den mit Placebo-IPL behandelten AKs waren 47,3% Grad I und 51,7% Grad II nach der Olsen Klassifikation.

3.2 Primäre Endpunkte

Die komplette klinische Abheilung aller betrachteten AKs einer Hand nach drei Behandlungen war als primärer Endpunkt festgesetzt worden. Dieses Ziel wurde an 54,6% der mit Metvix und IPL behandelten Hände erreicht. Das heißt von insgesamt 33 Händen heilten die AKs nach drei Behandlungen an 18 Händen komplett ab. Die komplette Abheilung der Läsionen einer Hand bei der Behandlung mit Placebo und IPL zu Visite 4 lag bei 3,0% der behandelten Hände, das heißt an einer von 33 Händen heilten die AKs auch bei Placebo-IPL ab (siehe Abbildung 10, Tabelle 3, S. 67). Der Unterschied zwischen beiden Behandlungsvarianten war statistisch signifikant (p<0,001).



Abbildung 10: Komplette Abheilung aller aktinischen Keratosen einer Hand nach drei (Visite 4) Behandlungen mit MAL-IPL oder Placebo-IPL

Als zweiter primärer Studienendpunkt wurde die Veränderung des subepidermalen Kollagenbandes untersucht. Die Dicke des subepidermalen Kollagenbandes, welches die aktinische Elastose nach unten verdrängt und welche als Maß für die Neokollagenese gewertet wurde, wurde an HE-Schnitten der Hautbiopsien unter dem Mikroskop von einem verblindeten Dermatohistopathologen histographisch ausgemessen. Sie stieg von $0,01 \pm 0,01$ mm vor der Behandlung auf $0,03 \pm 0,01$ mm zehn Wochen nach der letzten Behandlung mit MAL-IPL und auf $0,02 \pm 0,01$ mm nach den Behandlungen mit Placebo-IPL (siehe Abbildung 11, S.63). Das entspricht einem Zuwachs von 290,6% ± 327,4% in der MAL-IPL-Gruppe und von 215,5% ± 235,3% in der Placebo-IPL-Gruppe. Der Unterschied zwischen der Behandlung mit Placebo-IPL und der Behandlung mit MAL-IPL hinsichtlich der prozentualen Zunahme der Dicke des subepidermalen Kollagenbandes war nicht signifikant (p=0,31). Der Unterschied der Kollagendicken in Millimeter zum Ausgangswert war in beiden Gruppen statistisch signifikant (p<0,001). Der Unterschied der Kollagendicken in Millimeter zwi-

schen der MAL- und der Placebo-IPL-Gruppe bei V4 (p=0,11) war wie der Unterschied der prozentualen Veränderungen nicht signifikant.



Abbildung 11: Veränderungen der Dicke des subepidermalen Kollagenbandes zwischen den Zeitpunkten vor Behandlung und 10 Wochen nach der dritten Behandlung mit MAL- oder Placebo-IPL. Angegeben sind jeweils Mittelwerte mit Standardabweichungen.

3.3 Sekundäre Endpunkte

3.3.1 Abheilung der aktinischen Keratosen

Die Abheilung aller AKs pro Hand nach zwei Behandlungen war als sekundärer Endpunkt festgelegt worden. Nach MAL-IPL war dies bei 50%, das heißt an 17 von 34 Händen der Fall. Nach zwei Sitzungen Placebo-IPL dagegen war an keiner Hand eine vollständige Abheilung eingetreten (siehe Abbildung 12, S.64). Der Unterschied zwischen MAL- und Placebobehandlung war somit signifikant (p<0,001).



Abbildung 12: Komplette Abheilung aller aktinischen Keratosen einer Hand nach zwei (Visite 3) Behandlungen mit MAL-IPL oder Placebo-IPL

Eine komplette Heilung der einzelnen Läsionen auf Läsionsbasis, das heißt beim Vergleich der Anzahl abgeheilter AKs mit der Gesamtanzahl untersuchter AKs, war nach zwei Behandlungen mit MAL-IPL bei 45 von 82 Läsionen, was 54,9% der ursprünglich vorhandenen AKs entspricht, festzustellen. Bei den mit Placebo-IPL behandelten Läsionen waren es 7,6% (6 von 79 Läsionen). Bei Visite 4 und somit nach drei Behandlungen waren 69,2% der mit MAL-IPL behandelten AKs (54 von 78 Läsionen) und 14,7% der mit Placebo-IPL behandelten AKs (11 von 75 Läsionen) abgeheilt (siehe Abbildung 13, S.65; Tabelle 3, S.67). Der Unterschied zwischen beiden Behandlungsgruppen war bei beiden Visiten statistisch signifikant (p<0,001).



Abbildung 13: Komplette Abheilung der einzelnen Läsionen nach zwei (Visite 3) bzw. 3 (Visite 4) Behandlungen mit MAL-IPL oder Placebo-IPL

Betrachtet man die Abheilung der AKs im Zusammenhang mit dem Schweregrad der Läsionen, zeigte sich bei den leicht ausgeprägten AKs (Olsen Grad I) eine bessere Abheilungstendenz als bei den stärker ausgeprägten (Olsen Grad II). So waren von den AKs mit Olsen Grad I nach zwei Behandlungen mit MAL-IPL 59,5% (22 von 37) und nach drei Behandlungen 72,2% (26 von 36) der Läsionen abgeheilt. In der Gruppe der mit Placebo-IPL behandelten, leicht ausgeprägten AKs lag die komplette Abheilung nach der zweiten Behandlung bei 5% (2 von 40) und nach der dritten Behandlung bei 10% (4 von 40) (siehe Abbildung 14, S. 66; Tabelle 3, S. 67).

Von den AKs mit Olsen Grad II waren nach der zweiten MAL-IPL-Behandlung 50% (22 von 44) und nach drei Behandlungen 65,9% (27 von 41) abgeheilt. Die Heilung der moderat ausgeprägten AKs bei Behandlung mit Placebo-IPL lag bei Visite 3 bei 10,5% (4 von 38) und bei Visite 4 bei 17,7% (6 von 34) (siehe Abbildung 15, S. 66, Tabelle 3, S. 67).

Die Abheilung sowohl der leicht, als auch der moderat ausgeprägten Läsionen war bei Visite 3 sowie bei Visite 4 signifikant besser bei Behandlung mit MAL-IPL als mit Placebo-IPL (p<0,001).



Abbildung 14: Komplette Abheilung der einzelnen mild ausgeprägten Läsionen (Olsen Grad I) nach zwei (Visite 3) bzw. 3 (Visite 4) Behandlungen mit MAL-IPL oder Placebo-IPL



Abbildung 15: Komplette Abheilung der einzelnen moderat ausgeprägten Läsionen nach zwei (Visite 3) bzw. 3 (Visite 4) Behandlungen mit MAL-IPL oder Placebo-IPL

	6 Wochen nach Behandlung 2 (Visite 3)			6 Wochen nach Behandlung 3 (Visite 4)		
	MAL-IPL	Placebo- IPL	p-Wert	MAL-IPL	Placebo- IPL	p-Wert
Komplette Abheilung der AKs einer Hand	50% (17/34)	0% (0/34)	<0,001	54,6% (18/33)	3,0% (1/33)	<0,001
Komplette Abheilung auf Läsions- basis	54,9% (45/82)	7,6% (6/79)	<0,001	69,2% (54/78)	14,7% (11/75)	<0,001
Olsen Grad I: komplette Abheilung auf Läsions- basis	59,5% (22/37)	5% (2/40)	<0,001	72,2% (26/36)	10% (4/40)	<0,001
Olsen Grad II: komplette Abheilung auf Läsions- basis	50% (22/44)	10,5% (4/38)	<0,001	65,9% (27/41)	17,7% (6/34)	<0,001

Tabelle 3:Anteile der Handrücken mit kompletter Abheilung aller AKs an der Gesamtzahl behandelter Handrücken, Anteile komplett abgeheilter einzelner Läsionen an der Gesamtzahl an Läsionen und Anteile komplett abgeheilter einzelner Läsionen an der Gesamtzahl an Läsionen aufgeschlüsselt nach Schweregrad der AKs, jeweils 6 Wochen nach Behandlung 2 (Visite 3) und 10 Wochen nach Behandlung 3 (Visite 4); grau hinterlegt =signifikant

3.3.2 Kosmetische Effekte

Die kosmetischen Effekte der Behandlung wurden anhand einer Skala von 0 bis 4 durch einen verblindeten Arzt bewertet, wobei 0 für keine Verbesserung, 1 für geringfügige Verbesserungen um 1 bis 25%, 2 für moderate Verbesserungen um 26 bis 50%, 3 für deutliche Verbesserungen um 51-75% und 4 für sehr deutliche Verbesserungen um 76 bis 100% stehen. Es wurden der globale Lichtalterungsscore, feine Fältchen, die Gleichmäßigkeit der Pigmentierung und die taktile Rauigkeit der Handrücken anhand klinischer Untersuchungen und Übersichtsaufnahmen bewertet. Die Ergebnisse dieser Einschätzungen sind in Tabelle 4 (S. 69) dargestellt.

Die Bewertung des globalen Lichtalterungsscores ergab nach der ersten Behandlung für beide Gruppen eine leichte Verbesserung, wobei die MAL-IPL-Gruppe etwas positiver $(1,6 \pm 2,1)$ bewertet wurde als die Placebo-IPL-Gruppe $(1,3 \pm 1,7)$. Der Unterschied zwischen beiden Gruppen war jedoch nicht statistisch signifikant (p=0,413).
Nach der zweiten Behandlung lag die Bewertung der MAL-IPL-Gruppe bei 2,3 \pm 2,5 und die der Placebo-IPL-Gruppe bei 2 \pm 2,1. Der Unterschied war wiederum nicht statistisch signifikant (p=0,440). Nach der dritten Behandlung ergab sich eine signifikant stärkere Verbesserung des globalen Lichtalterungsscores (p=0,042) der mit MAL-IPL behandelten Hände (2,2 \pm 1,7) gegenüber der Placebo-IPL-Gruppe (1,8 \pm 1,7).

Bezüglich der Gleichmäßigkeit der Pigmentierung kam es in beiden Gruppen zu Verbesserungen. Hierbei lag die Bewertung bei V2 für die mit MAL-IPL behandelten Hände bei 1,9 ± 2,5 und für die Placebo-IPL-Gruppe bei 1,5 ± 2,1. Es lag zu diesem Zeitpunkt keine statistische Signifikanz bezüglich des Unterschiedes vor (p=0,361). Auch bei V3 waren die Effekte auf die fleckige Pigmentierung in der MAL-Gruppe (2,7 ± 2,6) besser als in der Placebo-Gruppe (2,2 ± 2,4), jedoch war auch hier der Unterschied nicht signifikant (p=0,160). Nach der dritten Behandlung lag die Bewertung der Verbesserung bei MAL-IPL bei 2,4 ± 2,0 und bei Placebo-IPL bei 2,1 ± 2,1. Der Unterschied war nun mit p=0,032 statistisch signifikant.

Die Betrachtung der feinen Fältchen ergab nach der ersten Behandlung eine leichte Verbesserung, bei einer durchschnittlichen Bewertung von $1,3 \pm 2,2$ in der MAL-IPL-Gruppe und $1,0 \pm 1,7$ für die Placebo-IPL-Gruppe. Der Unterschied war nicht signifikant (p=0,532). Auch nach der zweiten und dritten Behandlung konnten jeweils in beiden Gruppen leichte Verbesserungen festgestellt werden, allerdings weiterhin ohne statistisch signifikanten Unterschied (MAL-IPL V3: $1,8 \pm 2,5$; Placebo-IPL V3: $1,4 \pm 2,2$; p=0,175; MAL-IPL V4: $1,5 \pm 1,7$; Placebo-IPL V4: $1,3 \pm 1,7$; p=0,088).

Zu ähnlichen Ergebnissen kam es bei der Bewertung der taktilen Rauigkeit. Zu jeder Visite konnten leichte Verbesserungen sowohl der mit MAL- als auch der mit Placebo-IPL behandelten Hände konstatiert werden, allerdings waren auch hier die Unterschiede zwischen beiden Gruppen nicht statistisch signifikant. Bei V2 lag die Einschätzung der Verbesserung der mit MAL-IPL behandelten Gruppe bei 1,2 ± 2,2, bei der Placebo-IPL-Gruppe lag sie bei 0,8 ± 1,6 (p=0,554). Bei V3 wurde die MAL-IPL-Gruppe mit durchschnittlich 1,9 ± 2,9, die Placebo-IPL-Gruppe mit durchschnittlich 1,4 ± 2,2 bewertet (p=0,387) und zu V4 wurde die MAL-IPL-Gruppe mit 1,6 ± 2,2 und die Placebo-IPL-Gruppe mit 1,2 ± 1,7 bewertet (p=0,179).

	MAL-IPL	Placebo-IPL	Р
Visite 2			
Globaler Lichtalterungs- score	1,6 ± 2,1	1,3 ± 1,7	0,413
Fleckige Pigmentierung	1,9 ± 2,5	1,5 ± 2,1	0,361
Feine Falten	1,3 ± 2,2	1,0 ± 1,7	0,532
Taktile Rauigkeit	1,2 ± 2,2	0,8 ± 1,6	0,554
Visite 3			
Globaler Lichtalterungs- score	2,3 ± 2,5	2,0 ± 2,1	0,440
Fleckige Pigmentierung	2,7 ± 2,6	$2,2 \pm 2,4$	0,160
Feine Falten	1,8 ± 2,5	1,4 ± 2,2	0,175
Taktile Rauigkeit	1,9 ± 2,9	1,4 ± 2,2	0,387
Visite 4			
Globaler Lichtalterungs- score	2,2 ± 1,7	1,8 ± 1,7	0,042
Fleckige Pigmentierung	2,4 ± 2,0	2,1 ± 2,1	0,032
Feine Falten	1,5 ± 1,7	1,3 ± 1,7	0,088
Taktile Rauigkeit	1,6 ± 2,2	1,2 ± 1,7	0,179

Tabelle 4:Bewertung der kosmetischen Effekte mittels klinischer Untersuchung und Übersichtsaufnahmen durch
einen verblindeten Arzt anhand einer fünfstufigen Skala (0=keine Verbesserung, 1=geringfügige Verbesserung um 1-25%,
2=moderate Verbesserung um 26-50%, 3=deutliche Verbesserung um 51-75%, 4=sehr ausgeprägte Verbesserung um 76-
100%); grau hinterlegt=signifikant

3.3.3 Profilometrische Ergebnisse

Zusätzlich zu den vorher genannten Bewertungen durch den verblindeten Arzt, wurden verschiedene Parameter der Hautmikrostruktur anhand profilometrischer Messungen mit dem Miravex-Kamerasystem untersucht. Die Auswertungen brachten folgende Ergebnisse (siehe Tabelle 5, S.78):

Die Gesamtgröße der Falten (siehe Abbildung 16, S.70) betrug vor der ersten Behandlung für die MAL-IPL-Gruppe $12,44 \pm 3,59$ und für die Placebo-IPL-Gruppe $13,36 \pm 5,14$. Zehn Wochen nach der dritten Behandlung lag die Gesamtgröße der Falten der MAL-IPL-Gruppe bei $9,41 \pm 5,31$ und in der Placebo-IPL-Gruppe bei $10,27 \pm 4,15$. Es kam also in beiden Gruppen zu Verbesserungen, wobei die durchschnittliche Abnahme der Faltengröße zwischen V1 und V4 $23,5 \pm 38,2\%$ in der

MAL-IPL-Gruppe und 17,7 \pm 21,6% in der Placebo-IPL-Gruppe betrug. In beiden Gruppen waren die Differenzen zwischen V1 und V4 statistisch signifikant. In der MAL-IPL-Gruppe betrug die Differenz V1-V4 3,03, und war mit p=0,006 genauso wie die Differenz V1-V4 von 3,09 (p=0,010) in der Placebo-IPL-Gruppe signifikant. Der Unterschied zwischen den Veränderungen im Lauf der Behandlung in der Verum-Gruppe und denen in der Placebo-Gruppe war nicht signifikant (Differenz -0,06; p=0,972).



Abbildung 16: Veränderungen der Faltengesamtgröße zwischen Visite 1 (vor Behandlung) und Visite 4 (nach 3 Behandlungen mit MAL- oder Placebo-IPL). Angegeben sind jeweils Mittelwerte mit Standardabweichungen.

Die Faltentiefe (siehe Abbildung 17, S.71) betrug vor der ersten Behandlung in der MAL-IPL-Gruppe durchschnittlich $0,07 \pm 0,08$ mm und in der Placebo-IPL-Gruppe $0,12 \pm 0,19$ mm. Zehn Wochen nach der dritten Behandlung betrug sie $0,04 \pm 0,02$ mm in der MAL-IPL- und $0,04 \pm 0,02$ mm in der Placebo-IPL-Gruppe. In Prozent ausgedrückt erfolgte durch MAL-IPL eine Reduktion um 24,1 ± 35,8% (Differenz V1-V4: 0,03 mm; p=0,077) und durch Placebo-IPL um 24,2 ± 42,5% (Differenz V1-V4: 0,08 mm; p=0,049). Der Unterschied zwischen V1 und V4 bei Behandlung mit Placebo war somit signifikant. Der Unterschied zwischen den Veränderungen in der Placebo- und denen in der MAL-IPL-Gruppe war nicht signifikant (Differenz: - 0,05 mm; p=0,0107).



Abbildung 17: Veränderungen der Faltentiefe (mm) zwischen Visite 1 (vor Behandlung) und Visite 4 (nach 3 Behandlungen mit MAL-oder Placebo-IPL). Angegeben sind jeweils Mittelwerte mit Standardabweichungen.

Die Faltenbreite (siehe Abbildung 18, S.72) lag in der mit MAL behandelten Gruppe zu Visite 1 bei 1,06 \pm 0,10 mm und zu Visite 4 bei 1,04 \pm 0,15 mm. In der mit Placebo behandelten Gruppe betrug sie 1,08 \pm 0,15 mm zu Visite 1 und 1,05 \pm 0,14 mm zu Visite 4. Die prozentuale Verminderung der Faltenbreite betrug 1,8 \pm 8,6% in der MAL-Gruppe und 2,4 \pm 8,3% in der Placebo-Gruppe. Die Differenz zwischen V1 und V4 von 0,02 mm in der MAL-IPL-Gruppe war, wie die Differenz der Werte vor und nach Placebo-IPL-Behandlung von 0,03 mm, nicht statistisch signifikant (MAL-IPL: p=0,357; Placebo-IPL: p=0,173). Der Unterschied der Veränderungen im Lauf der Behandlung zwischen der MAL-IPL-Gruppe und der Placebo-IPL-Gruppe war ebenfalls nicht signifikant (Differenz:-0,01 mm; p=0,601).



Abbildung 18: Veränderungen der Faltenbreite zwischen Visite 1 (vor Behandlung) und Visite 4 (nach 3 Behandlungen mit MAL- oder Placebo-IPL). Angegeben sind jeweils Mittelwerte mit Standardabweichungen.

Die mittlere Rauigkeit (siehe Abbildung 19, S.73) betrug zu Visite 1 in der MAL-IPL-Gruppe 18,36 \pm 3,86 und in der Placebo-IPL-Gruppe 18,28 \pm 5,15. Zu Visite 4 konnte eine statistisch signifikante Reduktion in beiden Gruppen festgestellt werden, sodass der Durchschnittswert in der MAL-IPL-Gruppe bei 14,75 \pm 3,94 und in der Placebo-IPL-Gruppe bei 15,34 \pm 3,86 lag. Das entspricht einer Reduktion der Rauigkeit um 18,3 \pm 20,1% bei einer statistisch signifikanten Differenz der Mittelwerte V1-V4 von 3,61 (p<0,001) nach MAL-IPL und um 12,4 \pm 25,7% bei einer signifikanten Differenz der Mittelwerte von 2,94 (p=0,009) nach Placebo-IPL. Der Unterschied zwischen den Veränderungen in der MAL-IPL-Gruppe und den Veränderungen in der Placebo-IPL-Gruppe war hier wiederum nicht signifikant (Differenz: 0,67; p=0,532).

Abbildung 20 (S.73) und Abbildung 21 (S.74) zeigen mit der Miravex Antera 3D[™] erstellte Aufnahmen der Handrücken im Profilmodus, anhand derer die Parameter Faltengesamtgröße, Faltentiefe, Faltenbreite und Hautrauigkeit ausgewertet wurden.



Abbildung 19: Veränderungen der Hautrauigkeit zwischen Visite 1 (vor Behandlung) und Visite 4 (nach 3 Behandlungen mit MAL-oder Placebo-IPL). Angegeben sind jeweils Mittelwerte mit Standardabweichungen.



Abbildung 20: Mit MAL-IPL behandelter rechter Handrücken dargestellt im Profilmodus der ANTERA 3D[™] Software vor der Behandlung (Visite 1) und 10 Wochen nach der 3.Behandlung (Visite 4). Die Hautrauigkeit nahm um 33,4% gegenüber dem Ausgangswert ab. Die Tiefe der Falten sank um 44%, die Gesamtgröße der Falten sank um 46,1%.



Abbildung 21: Mit Placebo-IPL behandelter linker Handrücken derselben Patientin (s.Abbildung 20) dargestellt im Profilmodus der ANTERA 3D[™] Software vor der Behandlung (Visite 1) und 10 Wochen nach der 3.Behandlung (Visite 4). Die Hautrauigkeit nahm um 24,8% gegenüber dem Ausgangswert ab. Die Tiefe der Falten sank um 29,3%, die Gesamtgröße der Falten sank um 22,8%.

Die Auswertung der Melaninverteilung (Variation) (siehe Abbildung 22, S.75) ergab eine etwas gleichmäßigere Verteilung zehn Wochen nach der dritten Behandlung in der MAL-IPL-Gruppe. Es erfolgte eine Reduktion der Melaninvariation um $6,7 \pm 30,6\%$ verglichen mit der Placebo-IPL-Gruppe, wo die Reduktion $4,4 \pm 17,8\%$ betrug. Der Unterschied zwischen den Veränderungen in beiden Gruppen im Lauf der Behandlung war aber nicht signifikant (Differenz V1-V4: 0,02; p=0,305). Die Werte vor und nach Behandlung unterschieden sich weder in der MAL- (V1 vs. V4 Differenz: 0,03; p=0,226) noch in der Placebo-Gruppe (Differenz V1-V4: 0,01; p=0,134) signifikant. Die Ausgangswerte lagen hierbei bei 0,11 \pm 0,12 in der MAL-IPL-Gruppe und bei 0,09 \pm 0,02 in der Placebo-IPL-Gruppe und reduzierten sich in der MAL- und der Placebo-IPL-Gruppe auf 0,08 \pm 0,02.



Abbildung 22: Veränderungen der Melaninvariation (=Pigmentunregelmäßigkeiten) zwischen Visite 1 (vor Behandlung) und Visite 4 (nach 3 Behandlungen mit MAL- oder Placebo-IPL). Angegeben sind jeweils Mittelwerte mit Standardabweichungen.

Der durchschnittliche Gesamtmelaningehalt (siehe Abbildung 23, S.76) der Haut reduzierte sich in beiden Behandlungsgruppen fast gleichermaßen um 13,1 \pm 20,3% (Placebo-IPL) beziehungsweise 13,7 \pm 22,6% (MAL-IPL). Hieraus ergibt sich beim Vergleich von V1 mit V4 für die MAL-IPL-Gruppe eine Differenz von 0,10 (p=0,002) und für die Placebo-IPL-Gruppe von 0,09 (p=0,001). Das heißt es liegt eine signifikante Verminderung des Melaningehalts in beiden Gruppen vor. Die Ausgangswerte lagen in der MAL-IPL-Gruppe bei 0,66 \pm 0,14 und in der Placebo-IPL-Gruppe bei 0,65 \pm 0,15. Durch die Behandlung reduzierten sie sich in der MAL- und in der Placebo-Gruppe auf 0,56 \pm 0,15. Der Unterschied zwischen den Verbesserungen durch die Behandlung ist im Vergleich zwischen Placebo- und Verum-Gruppe nicht signifikant (Differenz 0,01; p=0,353).

Abbildung 24 (S.76) und Abbildung 25 (S.77) zeigen mit der Miravex Antera 3D[™] erstellte Aufnahmen der Handrücken im Melaninmodus, anhand derer die Parameter Melaninvariation und Gesamtmelaningehalt ausgewertet wurden.



Abbildung 23: Veränderungen des durchschnittlichen Melaningehalts zwischen Visite 1 (vor Behandlung) und Visite 4 (nach 3 Behandlungen mit MAL-oder Placebo-IPL). Angegeben sind jeweils Mittelwerte mit Standardabweichungen.



Visite 1

Visite 4

Abbildung 24: Mit MAL-IPL behandelter rechter Handrücken der Patientin aus Abbildung 20 und Abbildung 21 dargestellt im Melaninmodus der ANTERA 3D[™] Software vor der Behandlung (Visite 1) und 10 Wochen nach der 3. Behandlung (Visite 4). Der durchschnittliche Melaningehalt sank um 29,3% gegenüber dem Ausgangswert, die Melaninvariation sank um 13,1% gegenüber dem Ausgangswert.



Visite 1

Visite 4

Abbildung 25: Mit Placebo-IPL behandelter linker Handrücken der Patientin aus Abbildung 20, Abbildung 21 und Abbildung 24, dargestellt im Melaninmodus der ANTERA 3D™ Software vor der Behandlung (Visite 1) und 10 Wochen nach der 3. Behandlung (Visite 4). Der durchschnittliche Melaningehalt sank um 27,7% gegenüber dem Ausgangswert, die Melaninvariation sank um 17,7% gegenüber dem Ausgangswert.

		MAL-IPL			Placebo-IP	-	MAL-IPL ggü. Placebo-IPL
	Visite 1	Visite 4	Differenz (95%Cl), P-Wert, relative Veränderung	Visite 1	Visite 4	Differenz (95%Cl), P-Wert, relative Veränderug	Differenz (95%Cl), P-Wert
Faltengröße n=25	12,44 ± 3,59	9,41 ± 5,31	3,03 (0,97, 5,09), p=0,006 23,5 ± 38,2%	13,36 ± 5,14	10,27 ± 4,15	3,09 (0,80, 5,37), p=0,010 17,7 ± 21,6%	-0,06 (-3,50, 3,38), p=0,972
Faltentiefe (mm) n=25	0,07 ± 0,08	0,04 ± 0,02	0,03 (-0,01, 0,06), p=0,077 24,1 ± 35,8%	0,12 ± 0,19	0,04 ± 0,02	0,08 (0,00, 0,15), p=0,049 24,2 ± 42,5%	-0,05 (-0,11, 0,01), p=0,107
Faltenbreite(mm) n=25	1,06 ± 0,10	1,04 ± 0,15	0,02 (-0,02, 0,07), p=0,357 1,8 ± 8,6%	1,08 ± 0,15	1,05 ± 0,14	0,03 (-0,01, 0,07), p=0,173 2,4 ± 8,3%	-0,01 (-0,06, 0,04), p=0,601
Rauigkeit n=27	18,36 ± 3,86	14,75 ± 3,94	3,61 (2,01, 5,21), p-0,001 18,3 ± 20,1%	18,28 ± 5,15	15,34 ± 3,86	2,94 (0,81, 5,08), p=0,009 12,4 ± 25,7%	0,67 (-1,50, 2,83), p=0,532
Melanin- variation n=29	0,11 ± 0,12	0,08 ± 0,02	0,03(-0,02, 0,07), p=0,226 6,7 ± 30,6%	0,09 ± 0,02	0,08 ± 0,02	0,01(-0,00, 0,01), p=0,134 4,4 ± 17,8%	0,02 (-0,02, 0,07), p=0,305
Melanin- durchschnitt n=29	0,66 ± 0,14	0,56 ± 0,15	0,10 (0,04, 0,16), <mark>p=0,002</mark> 13,7 ± 22,6%	0,65 ± 0,15	0,56 ± 0,15	0,09 (0,04, 0,15), p=0,001 13,1 ± 20,3%	0,01 (-0,01, 0,02), p=0,353

Tabelle 5:Entwicklung der Hautmikrostruktur (Faltenparameter, Rauigkeit) und des Melaningehalts (Melanin-
durchschnitt), sowie der Gleichmäßigkeit der Pigmentierung (Melaninvariation). Dargestellt sind für beide Behandlungs-
gruppen jeweils vergleichend die Mittelwerte mit Standardabweichungen vor Behandlung (Visite 1) und 10 Wochen nach
der dritten Behandlung (Visite 4), die zugehörigen Differenzen (95% Konfidenzintervall CI), relativen Veränderungen (%)
und p-Werte. Zudem der Unterschied zwischen den Veränderungen in den beiden Behandlungsgruppen im Lauf der
Behandlung (MAL-IPL ggü. Placebo-IPL) mit zugehörigen p-Werten; grau hinterlegt=signifikant. Unterschiedliche Fallzah-
len aufgrund von Dropouts (n=4), fehlenden Messungen wegen technischer Probleme (n=6) und fehlender identischer
Falten in den Vorher-/Nachher Bildern (n=2).

3.3.4 Veränderungen der histologischen und immunhistochemisch untersuchten Parameter

Die Dicken von Dermis, Epidermis und Stratum corneum und der Gehalt an MMP1, p53, Procollagen und Tenascin-C (TNC) wurden als sekundäre Studienendpunkte ausgewertet. Tabelle 6 (S.84) zeigt die Ergebnisse als Übersicht.

Die Dicke der Dermis in den Hautbiopsien, die ebenfalls am HE-Schnitt unter dem Mikroskop ausgemessen wurde, betrug vor der Behandlung $0,70 \pm 0,30$ mm und stieg nach der Behandlung mit MAL-IPL auf $0,81 \pm 0,30$ mm beziehungsweise nach der Behandlung mit Placebo-IPL auf $0,77 \pm 0,38$ mm (siehe Abbildung 26). Der Anstieg war für beide Gruppen nicht signifikant (Placebo-IPL V1 vs. V4 p=0,572; MAL-IPL V1 vs. V4 p=0,201). Der Unterschied zwischen Placebo- und MAL-IPL-Gruppe hinsichtlich der Zunahme der Dermisdicke war ebenfalls nicht signifikant (p=0,52).



Abbildung 26: Veränderungen der Dermisdicke zwischen den Zeitpunkten vor Behandlung und 10 Wochen nach der dritten Behandlung mit MAL- oder Placebo-IPL. Angegeben sind jeweils Mittelwerte mit Standardabweichungen.

Die Dicke der Epidermis wurde ebenfalls am HE-Schnitt unter dem Mikroskop gemessen und lag vor der Behandlung bei $0,09 \pm 0,03$ mm und veränderte sich nach Behandlung mit Placebo-IPL ($0,09 \pm 0,02$ mm), ähnlich wie nach MAL-IPL ($0,08 \pm 0,03$ mm) kaum (siehe Abbildung 27, S.80). Die Veränderungen waren weder nach MAL-IPL (p=0,37) noch nach Placebo-IPL signifikant (p=0,85). Die beiden Therapien unterschieden sich in diesem Punkt auch nicht signifikant voneinander (p=0,34).



Abbildung 27: Veränderungen der Dicke der Epidermis zwischen den Zeitpunkten vor Behandlung und 10 Wochen nach der dritten Behandlung mit MAL- oder Placebo-IPL. Angegeben sind jeweils Mittelwerte mit Standardabweichungen.

Die Dicke des Stratum corneum, gemessen am HE-Schnitt unter dem Mikroskop, betrug vor der Behandlung $0,07 \pm 0,03$ mm. Sie veränderte sich sowohl nach MAL-IPL ($0,07 \pm 0,02$ mm) als auch nach Placebo-IPL ($0,07 \pm 0,03$ mm) nicht (siehe Abbildung 28). Somit bewirkte weder die Therapie mit MAL-IPL (p=0,19) noch die Therapie mit Placebo-IPL (p=0,51) signifikante Veränderungen der Dicke des Stratum corneum. Es ergab sich auch kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Therapien (p=0,98).



Abbildung 28: Veränderungen der Dicke des Stratum corneum zwischen den Zeitpunkten vor Behandlung und 10 Wochen nach der dritten Behandlung mit MAL- oder Placebo-IPL. Angegeben sind jeweils Mittelwerte mit Standardabweichungen.

Zusätzlich wurde an immunhistochemisch gefärbten Schnitten der Hautbiopsien der Gehalt an p53 als wichtiger Marker für Lichtschädigung, Prokollagen-I als Marker für verstärkte dermale Kollagenproduktion (193), MMP-1 und Tenascin-C untersucht. Tenascin-C, ein extrazelluläres Matrixprotein kommt verstärkt in verschiedenen Tumoren vor. Beim Erwachsenen kann es zudem bei Wundheilung, Nervregeneration und Geweberückbildung vermehrt gefunden werden (213). Es liegt ausserdem gehäuft in der papillären und retikulären Dermis und Epidermis von SCC, aber auch in der papillären Dermis und Epidermis von AKs vor. In anderen Geweben kommt es nur wenig vor (214). MMP-1 kommt eine wichtige Rolle bei der Remodellierung der extrazellulären Matrix zu (215).

Der MMP-I-Gehalt stieg in beiden Gruppen leicht von 1,77 \pm 1,72 vor der ersten Behandlung auf 2,07 \pm 2,02 nach abgeschlossener MAL-IPL-Behandlung und auf 2,18 \pm 2,42 nach abgeschlossener Placebo-IPL-Behandlung (siehe Abbildung 29). Der Unterschied gegenüber dem Ausgangswert war aber weder nach abgeschlossener Placebo-IPL-Therapie (p=0,477), noch nach abgeschlossener MAL-IPL-Therapie (p=0,254) signifikant. Der Vergleich des MMP-1-Gehalts zwischen MAL- und Placebo-IPL-Gruppe nach der Behandlung ergab ebenfalls keinen signifikanten Unterschied (p=0.985).



Abbildung 29: Veränderungen des MMP-I-Gehalts in Hautbiopsien, die mit einem Antikörper gegen MMP-I gefärbt wurden, zwischen den Zeitpunkten vor Behandlung und 10 Wochen nach der dritten Behandlung mit MAL- oder Placebo-IPL. Angegeben sind jeweils Mittelwerte mit Standardabweichungen.

Auch der Gehalt an p53 zeigte weder nach MAL-IPL $(0,30 \pm 0,58; p=0,400)$ noch nach Placebo-IPL $(0,21 \pm 0,32; p=0,866)$ signifikante Unterschiede zum Ausgangswert $(0,21 \pm 0,31)$ (siehe Abbildung 30). Der Unterschied des p53-Gehalts zwischen MAL- und Placebo-IPL-Gruppe war nach der Behandlung ebenfalls nicht signifikant (p=0,360).



Abbildung 30: Veränderungen des p53-Gehalts in Hautbiopsien, die mit einem Antikörper gegen p53 gefärbt wurden, zwischen den Zeitpunkten vor Behandlung und 10 Wochen nach der dritten Behandlung mit MAL- oder Placebo-IPL. Angegeben sind jeweils Mittelwerte mit Standardabweichungen.

Der TNC-Gehalt veränderte sich nach Behandlung in der MAL-IPL- $(0,28 \pm 0,52;$ p=0,159) und Placebo-IPL-Gruppe $(0,18 \pm 0,26;$ p=0,159), verglichen mit dem Ausgangswert $(0,26 \pm 0,32)$ ebenfalls nicht signifikant (siehe Abbildung 31, S.83). Der Vergleich des Gehalts beider Gruppen nach der Behandlung ergab ebenso keinen signifikanten Unterschied (p=0,614).



Abbildung 31: Veränderungen des Tenascin-C-Gehalts in Hautbiopsien, die mit einem Antikörper gegen Tenascin-C gefärbt wurden, zwischen den Zeitpunkten vor Behandlung und 10 Wochen nach der dritten Behandlung mit MAL- oder Placebo-IPL. Angegeben sind jeweils Mittelwerte mit Standardabweichungen.

Der Gehalt an Procollagen ging im Verhältnis zum Ausgangswert (0,87 \pm 0,58) in beiden Gruppen nach der Behandlung tendenziell etwas zurück, sodass in der Placebo-IPL-Gruppe ein durchschnittlicher Gehalt von 0,63 \pm 0,58 und in der MAL-IPL-Gruppe von 0,66 \pm 0,56 resultierte (siehe Abbildung 32). Auch in diesem Punkt waren die Veränderungen nicht signifikant (Placebo-IPL vs. Baseline: p=0,055; MAL-IPL vs. Baseline: p=0,073). Es gab auch hier keinen signifikanten Unterschied zwischen beiden Therapien (p=0,614).



Abbildung 32: Veränderungen des Procollagengehalts in Hautbiopsien, die mit einem Antikörper gegen Procollagen gefärbt wurden, zwischen den Zeitpunkten vor Behandlung und 10 Wochen nach der dritten Behandlung mit MAL- oder Placebo-IPL. Angegeben sind jeweils Mittelwerte mit Standardabweichungen.

		10 Wochen nach Behandlung 3				
	Ausgangswerte	MAL-IPL	p-Wert	Placebo- IPL	p-Wert	p (MAL ggü. Place- bo - IPL)
Subepidermales Kollagenband (mm) n=29	0,01 ± 0,01	0,03 ± 0,01	<0,001	0,02 ± 0,01	<0,001	0,11
Dermis (mm) n=29	0,70 ± 0,30	0,81 ± 0,30	0,201	0,77 ± 0,38	0,572	0,52
Epidermis (mm) n=29	$0,09 \pm 0,03$	0,08 ± 0,03	0,37	0,09 ± 0,02	0,85	0,34
Stratum corne- um (mm) n=29	$0,07 \pm 0,03$	0,07 ± 0,02	0,19	0,07 ± 0,03	0,5	0,98
MMP-1 n=32	1,77 ± 1,72	2,07 ± 2,02	0,254	2,18 ± 2,42	0,477	0,985
p53 n=32	0,21 ± 0,31	0,30 ± 0,58	0,400	0,21 ± 0,32	0,866	0,360
Tenascin-C n=31	0,26 ± 0,32	0,28 ± 0,52	0,159	0,18 ± 0,26	0,159	0,614
Procollagen n=32	0,87 ± 0,58	0,66 ± 0,56	0,073	0,63 ± 0,58	0,055	0,614

 Tabelle 6:
 Histologisch und immunhistochemisch untersuchte Parameter (Mittelwert ± Standardabweichung)

 vor und nach der Behandlung mit MAL- und Placebo-IPL; grau hinterlegt=signifikant

3.3.5 Patientenzufriedenheit

Bei jeder Visite wurden die Patienten separat für rechten und linken Handrücken zu ihrer Zufriedenheit mit deren äußerem Erscheinungsbild befragt. Vor der Behandlung gaben alle Patienten an, mit der ästhetischen Erscheinung ihrer Handrücken unzufrieden zu sein. Nach der zweiten MAL-IPL-Behandlung waren 44,1%, das heißt 15 von 34 Patienten, bereits sehr zufrieden mit dem kosmetischen Ergebnis der Behandlung. Mit der mittels Placebo-IPL behandelten Seite waren nach der zweiten Behandlung hingegen nur 8,8% der Patienten, das heißt 3 von 34 Personen, sehr zufrieden. Nach der dritten Behandlung waren 63,6% mit der mit MAL-IPL behandelten Hand sehr zufrieden (≙21 von 33 Personen) aber nur 21,2% (≙7 von 33 Patienten) mit der mittels Placebo-IPL behandelten Hand. Die Unterschiede zwischen den beiden Gruppen waren zu beiden Zeitpunkten statistisch signifikant (p<0,001) (siehe Tabelle 7, S.85).

	MAL-IPL	Placebo-IPL	p-Wert
Visite 3	44,1% (15/34)	8,8% (3/34)	<0,001
Visite 4	63,6% (21/33)	21,2% (7/33)	<0,001

Tabelle 7:Anteil der mit dem kosmetischen Behandlungsergebnis sehr zufriedenen Patienten nach zwei (Visite3) oder 3 (Visite 4) Behandlungen mit MAL-oder Placebo-IPL; grau hinterlegt=signifikant

3.3.6 Nebenwirkungen und Schmerzen

Die Schmerzhaftigkeit der Behandlungen wurde von den Patienten anhand einer visuellen Analogskala von 0 bis 10 erfasst, wobei 0 für keine Schmerzen und 10 für größtmögliche Schmerzen stand. Bei der ersten Behandlung gaben die Patienten im Durchschnitt einen Wert von $3,8 \pm 2,0$ für die mit MAL-IPL behandelte Hand und von $3,2 \pm 1,8$ für die mit Placebo-IPL behandelte Seite an. Werte in dieser Größenordnung kann man als leichte bis mittelstarke Schmerzen bezeichnen. Ähnliche Werte wurden für die zweite Behandlung angegeben (MAL-IPL: $4 \pm 2,1$; Placebo-IPL: $3,3 \pm 2,2$). Zu beiden Terminen waren die Unterschiede zwischen Verum- und Placebo-Gruppe statistisch signifikant (Visite 1: p=0,002; Visite 2: p=0,001). Die letzte Behandlung wurde sowohl bei Anwendung von Placebo-IPL ($4,3 \pm 2,1$) als auch bei Anwendung von MAL-IPL ($4,9 \pm 2,1$) als schmerzhafter eingestuft. Der Unterschied zwischen den beiden Handrücken bezüglich der Schmerzhaftigkeit war hier ebenfalls signifikant (p<0,001) (siehe Tabelle 8).

	MAL-IPL	Placebo-IPL	Mittlere Differenz (95% Cl)	p-Wert
Behandlung 1 N=36	3,8 ± 2,0	3,2 ± 1,8	0,61 (0,23-0,98)	0,002
Behandlung 2 N=35	3,9 ± 2,1	3,3 ± 2,2	0,63 (0,28-0,99)	0,001
Behandlung 3 N=34	4,9 ± 2,1	4,3 ± 2,1	0,57 (0,31-0,83)	<0,001

 Tabelle 8:
 Schmerzhaftigkeit der Behandlung (Mittelwert ± Standardabweichung) bewertet anhand einer visuellen Analogskala von 0=keine Schmerzen bis 10=unerträgliche Schmerzen; grau hinterlegt=signifikant
 Das Auftreten von Nebenwirkungen der Behandlung, wie Bildung von Krusten und Schälen der Haut und das Auftreten von Erythemen in der Zeit nach den Behandlungen, wurde von den Patienten selbst anhand einer fünfstufigen Skala (0=keine, 1=leichte, 2=mäßige, 3=schwere, 4=sehr schwere Nebenwirkungen) bewertet. Das Erscheinen von Erythemen direkt während oder kurz nach der Behandlung wurde anhand dieser fünfstufigen Skala durch die behandelnde Ärztin bewertet.

Bei der ersten Behandlung lag die durchschnittliche Bewertung des hierbei aufgetretenen Erythems bei 1,19 ± 0,52 bei Behandlung mit MAL-, und bei 0,32 ± 0,47 bei der Behandlung mit Placebo-IPL. Der Unterschied zwischen beiden Gruppen war signifikant (p<0,001). Nach der zweiten Behandlung wurde das auftretende Erythem sowohl an der mit Placebo (0,37 ± 0,49), als auch an der mit MAL-IPL therapierten Hand (1,43 ± 0,5), etwas schwerer eingestuft, wobei auch hier der Unterschied zwischen den beiden Gruppen signifikant war (p<0,001). Auch nach der dritten Behandlung blieb ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen bezüglich der Ausprägung des Erythems bestehen (MAL-IPL: 1,5 ± 0,51; Placebo-IPL: 0,38 ± 0,49, p<0,001).

Die retrospektive Beurteilung von Rötungen durch die Patienten selbst ergab nach der ersten Behandlung im Mittel einen Wert von $1,31 \pm 0,99$ für die mit MAL-IPL behandelte Hand und von $0,47 \pm 0,56$ für die mit Placebo-IPL behandelte Hand (p<0,001). Nach der zweiten Behandlung lag die retrospektive Bewertung für die MAL-IPL-Seite bei $1,03 \pm 0,72$ und für die Placebo-IPL-Seite bei $0,41 \pm 0,56$ (p<0,001). Wie bei den ersten beiden Behandlungen ergab auch die Beurteilung des Erythems nach der dritten Behandlung einen signifikant höheren Wert in der MAL-IPL-Gruppe (MAL-IPL: $1,12 \pm 0,78$, Placebo-IPL: $0,52 \pm 0,62$; p<0,001).

Nach der Behandlung kam es in der MAL-IPL-Gruppe ebenfalls signifikant häufiger zur Bildung von Krusten und dem Schälen der Haut als in der Placebo-IPL-Gruppe, wobei insgesamt nur eine leichte Krustenbildung beobachtet wurde und an den mit Placebo behandelten Handrücken meist gar keine Verkrustung stattfand. Nach der ersten Sitzung lag der durchschnittliche Bewertungsscore in der Verum-Gruppe bei $0,74 \pm 0,89$ und in der Placebo-Gruppe bei $0,14 \pm 0,43$ (p<0,001). Nach der zweiten Sitzung lag er nach MAL-IPL bei $0,38 \pm 0,6$ und nach Placebo-IPL bei $0,06 \pm 0,24$ (p<0,002) und nach der dritten Behandlung mit MAL-IPL bei $0,47 \pm 0,67$ und mit Placebo-IPL bei $0,25 \pm 0,57$ (p=0,039).

Auch das Auftreten von Schwellungen wurde von den Patienten retrospektiv beurteilt. Nach der ersten Behandlung betrug die durchschnittliche Bewertung der mit Placebo-IPL behandelten Handrücken $0,09 \pm 0,37$ und der mit MAL-IPL behandelten Handrücken $0,4 \pm 0,81$ (p=0,011). Nach der zweiten Behandlung lag die durchschnittliche Bewertung der mit Placebo-IPL behandelten Seite bei 0 ± 0 und der mit MAL-IPL behandelten Seite bei $0,09 \pm 0,29$ (p=0,0831). Nach der dritten Behandlung betrug der durchschnittliche Score für die mit Placebo-IPL therapierten Hände $0,06 \pm 0,24$ und für die mit MAL-IPL therapierten Hände $0,24 \pm 0,56$ (p=0,09). Somit waren nur nach der ersten Behandlung die auftretenden Schwellungen im Nachgang der MAL-IPL-Behandlung signifikant stärker als nach der Placebo-IPL-Behandlung. Tabelle 9 zeigt die Bewertungen der Nebenwirkungen in der Übersicht.

	Schweregrad de	er Nebenwirkungen		
Art der Nebenwirkung	MAL-IPL	Placebo-IPL	n	Р
Visite 1				
Erythem	1,19 ± 0,52	$0,32 \pm 0,47$	37	<0,001
Visite 2				
Erythem retrospektiv	1,31 ± 0,99	$0,47 \pm 0,56$	34	<0,001
Krusten retrospektiv	$0,74 \pm 0,89$	$0,14 \pm 0,43$	35	<0,001
Schwellung retrospek- tiv	0,40 ± 0,81	$0,09 \pm 0,37$	35	0,011
Erythem	1,43 ± 0,50	$0,37 \pm 0,49$	34	0,001
Visite 3				
Erythem retrospektiv	1,03 ± 0,72	$0,41 \pm 0,56$	34	<0,001
Krusten retrospektiv	$0,38 \pm 0,60$	$0,06 \pm 0,24$	34	<0,002
Schwellung retrospek- tiv	$0,09 \pm 0,29$	$0,00 \pm 0,00$	34	0,0831
Erythem	1,50 ± 0,51	$0,38 \pm 0,49$	34	<0,001
Visite 4				
Erythem retrospektiv	1,12 ± 0,78	$0,52 \pm 0,62$	33	<0,001
Krusten retrospektiv	$0,47 \pm 0,67$	$0,25 \pm 0,57$	32	0,039
Schwellung retrospek- tiv	$0,24 \pm 0,56$	$0,06 \pm 0,24$	33	0,09

Tabelle 9:Nebenwirkungen der Behandlung (Mittelwert ± Standardabweichung) bewertet durch die Stu-
dienteilnehmer retrospektiv (Erythem/Krusten/Schwellung retrospektiv) oder den behandelnden Arzt nach jeder Be-
handlung (Erythem) anhand einer fünfstufigen Skala von 0=keine bis 4=schwer; grau hinterlegt=signifikant

4 DISKUSSION

4.1 Abheilung der aktinischen Keratosen

Es existiert eine Vielzahl von Studien, die sich mit der PDT aktinischer Keratosen im Gesicht und auf der Kopfhaut beschäftigen. Untersuchungen zur PDT von AKs auf den Handrücken sind dagegen nur wenige vorhanden. Eine größere Studie, die sich zum Großteil mit der MAL-PDT aktinischer Keratosen der Extremitäten befasst, stammt von Kaufmann et. al. aus dem Jahr 2008. 86% der hier untersuchten 1343 AKs befanden sich an den oberen Extremitäten, 12% an den unteren Extremitäten und 2% am Rumpf oder Hals (216). In unserer Studie waren nach der zweiten Behandlung mit MAL-PDT 54,9% der AKs abgeheilt und nach der dritten Behandlung 69,2%. Kaufmann et al. berichteten über die Heilung von insgesamt 76% der behandelten Läsionen nach zwei Behandlungen, wobei hier 72% der abgeheilten AKs schon nach der ersten Therapiesitzung abgeheilt waren. Insgesamt wurden in deren Studie maximal zwei Behandlungen durchgeführt, die zweite Sitzung nur im Falle einer inkompletten Abheilung. Das Behandlungsprotokoll war aber nicht nur bezüglich der Anzahl der maximalen Therapiesitzungen, sondern auch bezüglich der Belichtungsparameter in beiden Studien unterschiedlich, was einen direkten Vergleich der Ergebnisse beider Studien nicht erlaubt. So war die Lichtquelle in unserer Studie eine Blitzlampe, mit der drei Doppelimpulse mit einer Dauer von 20 ms, einem zeitlichen Abstand von 40 ms und einer gesamten Lichtdosis von 48,6 J/cm² durchgeführt wurden. Kaufmann et.al. verwendeten als Lichtquelle eine LED-Lampe mit rotem Licht mit einer gesamten Lichtdosis von 37 J/cm². Zudem umfasste das Behandlungsareal wie oben beschrieben zwar hauptsächlich die oberen Extremitäten, aber zu einem geringen Anteil auch die unteren Extremitäten, Rumpf und Hals (216).

Weitere Ergebnisse bei der Behandlung von AKs an den Extremitäten liefert eine prospektive randomisierte Studie aus dem Jahr 2002. Hierbei wurde nach zwei Behandlungen mit MAL-PDT und rotem Licht eine komplette Abheilung von 76% der an den Extremitäten lokalisierten AKs erreicht (217). In einer weiteren Studie aus dem Jahr 2009 wurde die Effektivität einer zweimaligen Rotlicht-PDT mit dem Photosensibilisator 5-ALA an den Unterarmen und Handrücken untersucht. Hierbei ergab sich eine komplette Remission von 70,2% der AKs einen Monat nach der letzten Behand-

88

lung. Sechs Monate nach den Behandlungen lag die Abheilungsrate noch bei 65,3% (218). Auch hier waren die Parameter nicht exakt mit denen in der vorliegenden Studie vergleichbar. Die Lichtdosis lag in beiden oben genannten Studien mit 75 J/cm² höher als in der vorliegenden Arbeit, zudem waren die Lichtquellen in beiden Studien andere (217,218). In der Arbeit von Sotiriou et. al. wurde außerdem anstatt MAL der Photosensibilisator 5-ALA verwendet (218). Gemäß Ergebnissen von Schulten et. al. wird ALA besser zu PPIX umgesetzt als MAL (219).

Verglichen mit AKs im Gesicht ergaben einige Studien im direkten Vergleich deutlich niedrigere Erfolgsraten bei der Therapie von AKs an den Handrücken. So berichteten Szeimies et. al. sogar von einer Abheilungsrate von 0% der AKs an den Armen und Händen drei Monate nach einer einzelnen ALA-PDT bei Verwendung einer Rotlicht-Breitband-Lichtquelle. Im Vergleich dazu lag die komplette Abheilung der ebenfalls untersuchten AKs im Gesicht und Nacken bei 71% (220). Jeffes et. al. zeigten komplette Remissionsraten von 45% der AKs an den Extremitäten zwei Monate nach einer einzelnen ALA-PDT-Behandlung mit 30% ALA und einem Argon-gepumpten Farbstofflaser als Lichtquelle. Auch hier lag die Abheilungsrate der AKs mit 91% im Gesicht deutlich höher als an den Extremitäten (221). Als Erklärung für das schlechtere Ansprechen der AKs an den Extremitäten wird der Mangel an Haarfollikel-Talgdrüseneinheiten im Vergleich zu anderen Hautarealen diskutiert. Diese Einheiten führen möglicherweise zu einer besseren Penetration des Photosensibilisators. Außerdem wird eine schlechtere Anreicherung von PPIX aufgrund der niedrigeren Körpertemperatur der Extremitäten vermutet (216,222). Zudem wird die größere Dicke des akralen Stratum corneum mit den schlechteren Heilungsraten in Verbindung gebracht, da dadurch ebenfalls eine schlechtere Penetration des Photosensibilisators in die Tiefe erfolgt (222). Dieser Zusammenhang wurde hergestellt, da anhand einer fluoreszenzdiagnostischen Untersuchung mit ALA bei zunehmender Dicke des Stratum corneum eine abnehmende Intensität der Fluoreszenz gezeigt wurde (223).

4.2 Kosmetische Ergebnisse

Auf die kosmetischen Ergebnisse gehen die oben genannten Studien leider nicht, oder nur sehr allgemein gehalten ein. Kaufmann et al. beziehen sich auf störende kosmetische Nebeneffekte der Behandlung wie zum Beispiel Pigmentverschiebungen, Vernarbungen, Bildung atrophischer Bereiche und Rötungen. Eine Erhebung der Verbesserung von Zeichen der Lichtalterung wie Faltenreduktion, Verbesserung der Pigmentierung oder der Hautrauigkeit fand nicht statt. Gemäß Kaufmann et al. wurde in 79% der Fälle ein exzellentes kosmetisches Ergebnis erreicht (216). Auch Jeffes et al. berichteten von ausgezeichneten kosmetischen Ergebnissen ohne Details anzugeben (221).

Unsere Ergebnisse zeigen ebenfalls kosmetische Verbesserungen der untersuchten Lichtalterungsparameter. Anhand des profilometrischen Messverfahrens konnten statistisch signifikante Verbesserungen der Gesamtgröße der Falten, sowohl in der MAL-IPL- (Abnahme um 23,5 ± 38,2%; Differenz V1-V4=3,03; p=0,006) als auch in der Placebo-IPL-Gruppe (Abnahme um 17,7 ± 21,6%; Differenz V1-V4=3,09; p=0,010) nach drei Behandlungen im Vergleich zum Ausgangszustand gezeigt werden. Auch die Faltentiefe verbesserte sich in beiden Gruppen, signifikant gegenüber dem Ausgangszustand aber nur in der Placebo-Gruppe (MAL-IPL: Abnahme um 24,1 ± 35,8%; Differenz V1-V4=0,03 mm; p=0,077; Placebo-IPL: Abnahme um 24,2 ± 42,5%; Differenz V1-V4=0,08 mm; p=0,049). Die Faltenbreite veränderte sich in beiden Gruppen nicht signifikant (MAL-IPL: Abnahme um 1,8 ± 8,6%; Differenz V1-V4=0,02 mm; p=0,357; Placebo-IPL: Abnahme um 2,4 ± 8,3%; Differenz V1-V4=0,03 mm; p=0,173). Die Rauigkeit (MAL-IPL: Abnahme um 18,3 ± 20,1%; Differenz V 1-V 4= 3,61; p<0,001; Placebo-IPL: Abnahme um 12,4 ± 25,7%; Differenz V1-V4= 2,94; p=0,009) und der Gesamtmelaningehalt (MAL-IPL: Abnahme um 13,7 ± 22.6%; Differenz V1-V4= 0,10; p=0,002; Placebo-IPL: Abnahme um $13,1 \pm 20,3\%$; Differenz V1-V4= 0,09; p=0,001) verbesserten sich sowohl in der Verum- als auch in der Placebo-Gruppe signifikant. Die Melaninvariation der Haut nahm in beiden Behandlungsgruppen nicht signifikant ab (MAL-IPL: Abnahme um 6,7 ± 30,6%; Differenz V1-V4= 0,03; p=0,226; Placebo-IPL: Abnahme um 4,4 ± 17,8%; Differenz V1-V4= 0,01; p=0,134). Die Unterschiede zwischen den Veränderungen in der MAL-IPL-Gruppe und denen in der Placebo-IPL-Gruppe waren hingegen bei keinem der erhobenen Parameter signifikant.

Die Bewertung durch den verblindeten Untersucher kommt für den Bewertungspunkt "feine Fältchen" (durchschnittliche Bewertung MAL-IPL-Gruppe: 1,5≙14,3% Verbesserung; durchschnittliche Bewertung Placebo-IPL-Gruppe: 1,3≙9% Verbesserung) und "taktile Rauigkeit" (durchschnittliche Bewertung MAL-IPL-Gruppe: 1,6≙17% Ver-

90

besserung; Placebo-IPL-Gruppe: 1,2≙6,3% Verbesserung) ebenfalls nicht zu signifikanten Unterschieden zwischen den Veränderungen in beiden Behandlungsgruppen zum Zeitpunkt der vierten Visite. Die Veränderungen des globalen Lichtalterungsscores (durchschnittliche Bewertung MAL-IPL-Gruppe: 2,2≙31,3% Verbesserung; Placebo-IPL: 1,8≙22,3% Verbesserung) und der fleckigen Pigmentierung (durchschnittliche Bewertung MAL-IPL-Gruppe: 2,4≙36,7% Verbesserung; Placebo-IPL-Gruppe: 2,1≙28,7% Verbesserung) wurden allerdings jeweils signifikant besser für die MAL-IPL-Gruppe beurteilt.

Die Bewertungen des beurteilenden verblindeten Arztes decken sich somit nicht immer mit den objektiven Messergebnissen der profilometrischen Untersuchung. Die Einschätzung der Verbesserung der Parameter "Faltengesamtgröße" und "-tiefe" fällt deutlich schlechter aus als die profilometrischen Messergebnisse. Die Gleichmäßigkeit der Melaninverteilung wird dagegen um ein Vielfaches besser bewertet als die objektiven Messergebnisse. In Bezug auf die Hautrauigkeit dagegen lagen die Ergebnisse der beiden Auswertungen für die MAL-Gruppe sehr nahe beieinander. Solch abweichende Ergebnisse zwischen subjektiver Bewertung und objektiver Messung wurden im Hinblick auf die oben genannten Parameter in der Literatur ebenfalls berichtet (224,225).

Positive kosmetische Effekte der Behandlung mit IPL wurden in der Literatur vielfach beschrieben. Sowohl für die alleinige Behandlung mit IPL-Lichtquellen als auch für die kombinierte Anwendung von IPL im Rahmen der PDT mit einem Photosensibilisator. Berichte über IPL-Behandlungen zur Photorejuvenation an den Handrücken sind dagegen rar, da die meisten Studien sich, wie auch bei der Behandlung der aktinischen Keratosen, auf das Gesicht beziehen.

Eine Studie zur Handverjüngung mittels IPL wurde von Maruyama et al. an 128 japanischen Patienten durchgeführt, die im Durchschnitt eine stärker pigmentierte Haut als die europäische Bevölkerung aufweisen. Zur Anwendung kam das IPL-System Lumenis One® (LUMENIS Corp., Israel). Bei jeder Sitzung kamen nacheinander zwei Filter zum Einsatz. Zum einen der 560-1200 nm Filter (Doppel-Puls-Modus; Pulsdauer 4.0 ms, Verzögerung 30 ms, Spot-Größe 8×35 mm; Energiedosis 12 J/cm²), zum anderen der 515-1200 nm Filter (Einzelpulsmodus, Pulsdauer 3.0 ms; Spotgröße 8×15 mm; Energiedosis 13 J/cm²). Es wurde eine exzellente Verbesserung von Lentigines bei 45,3% der Patienten und eine gute Verbesserung bei 14,8% berichtet. Keine Veränderungen erfolgten bei 37,5% und bei 2,3% trat eine Verdunkelung der Läsionen ein. Zudem wurde beobachtet, dass erhabene, leicht pigmentierte Lentigines schlecht auf die Behandlung ansprachen, wohingegen dunkle, flache Läsionen deutlich gemildert wurden. Falten erfuhren nach einer Behandlung eine effektive Verbesserung bei 25% der Patienten, 39,1% wurden als "schwierig zu beurteilen" eingeschätzt und als ineffektiv wurde die Behandlung in diesem Punkt bei 35,9% der Patienten bewertet. Feine Falten sprachen auf die Behandlung gut an, tiefe Falten nicht. Es wurden keine prozentualen Veränderungen zwischen den Zeitpunkten vor und nach der Behandlung erfasst. Leider handelt es sich nicht um eine verblindete Studie, sondern die Ergebnisse stammen aus der Einschätzung des Behandlers und der Patienten selbst, sodass sie vorsichtig zu bewerten sind. Zudem ist nicht klar ersichtlich, wie viele Behandlungen zu den oben genannten Ergebnissen bezüglich der Pigmentflecken führten, da nur eine durchschnittliche Anzahl von 1,51 Behandlungen angegeben wird (226). Auch der abweichende Hauttyp der Probanden wirkt sich nachteilig auf die Vergleichbarkeit mit Studien, deren Teilnehmer helleren Hauttypen angehören, aus.

Jørgensen et.al untersuchten die Effektivität und Nebenwirkungen einer LPDL-Behandlung im Vergleich mit einer IPL-Behandlung zur Hautverjüngung im Gesicht. Es handelte sich um eine randomisierte, kontrollierte Split-face Studie. Die verwendete IPL-Lichtquelle war hierbei eine Ellipse flex kombiniert mit Filtern, die Licht im Wellenlängenbereich von 530-750 nm oder von 555-950 nm emittierten. Es wurden Energiedosen von 7,5-8,5 J/cm² und zusätzlich ein spezielles Therapieprotokoll für Rötungen und Teleangiektasien angewendet. Es erfolgten drei Behandlungszyklen. Eine Verbesserung der Falten erreichte keine der beiden Therapieoptionen, Hautstruktur und ungleichmäßige Pigmentierung wurden von beiden Maßnahmen gleichermaßen verbessert. Leider werden in dieser Studie keine vergleichenden Werte der beiden Gesichtshälften zu ihrem jeweiligen Ausgangszustand erfasst (198).

Eine weitere Arbeit aus dem Jahr 2008 von Hantash et. al. verglich eine IPL-Behandlung mit einer sequenziellen Er:Yag-Laser-Therapie. Das IPL Gerät (Starlux, Palomar Medical Technologies, Burlington, MA, USA) wurde mit einem 560 nm Filter und 2,4 beziehungsweise 4 ms langen Pulsen in einem Abstand von 10 ms mit einer

92

Gesamtenergiedosis von 30 J/cm² verwendet. Es erfolgten jeweils drei Behandlungen im Abstand von einem Monat. Drei Monate nach der dritten Behandlung bewertete ein verblindeter Arzt die Dyspigmentierung der Haut nach IPL-Behandlung um 38% besser als vor der Therapie. Das allgemeine Erscheinungsbild des Gesichts wurde nach drei IPL-Behandlungen um 20% besser bewertet. Falten erfuhren weder in der IPL- noch in der Er:Yag-Laser-Gruppe eine signifikante Verbesserung (200).

Hedelund et al. kamen in einer randomisierten kontrollierten Split-face-Studie zur Hautverjüngung mittels IPL zu ganz ähnlichen Ergebnissen in Bezug darauf, welche der untersuchten Parameter eine Verbesserung erfuhren. Allerdings wurden keine prozentualen Veränderungen zwischen den Zeitpunkten vor und nach der Behandlung erfasst, sondern der prozentuale Anteil der Patienten die Verbesserungen aufwiesen. Die Werte können somit nicht zwischen den Studien verglichen werden. Es wurden hierbei wiederum drei IPL-Behandlungen im Abstand von einem Monat mit der Ellipse Flex Blitzlampe (530-750 nm; 7,5-8,5 J/cm²; Pulsdauer 2x2,5 ms, Pulsverzögerung 10 ms) durchgeführt. Einen Monat nach der letzten Behandlung zeigte sich bei 82% der Patienten bei der verblindeten Bewertung eine signifikant verbesserte Hautstruktur (p<0,001) der mit IPL behandelten Gesichtshälfte im Vergleich zur unbehandelten Seite. Hiervon wiesen 36% der Patienten deutliche, 32% moderate und 14% leichte Verbesserungen auf. Unregelmäßige Pigmentverteilungen verbesserten sich bei 59% der Patienten signifikant (p<0,03). Bezüglich der Falten konnte keine signifikante Veränderung gezeigt werden (227).

Es kann somit festgestellt werden, dass die Ergebnisse der IPL-Behandlung im Gesicht in den Studien von Jørgensen und Hedelund unsere profilometrischen Ergebnisse bezüglich der Hautstruktur (Rauigkeit) stützen. Signifikante Verbesserungen der Faltenparameter, wie die in unserer Arbeit profilometrisch gemessene signifikante Verminderung der Faltentiefe in beiden Behandlungsgruppen, ergaben die genannten Vergleichsstudien mit dem Gesicht als Behandlungsareal nicht. Da jedoch in der Literatur Hinweise existieren, dass niedrigere subjektive Bewertungen in diesem Punkt nicht ungewöhnlich sind, wäre dies erklärbar, da in den erwähnten Studien keine profilometrischen Messungen durchgeführt wurden (224,225). Zudem könnte auch die Größe der betrachteten Falten eine Rolle spielen, da in der Studie von Maruyama feine Falten an den Handrücken gut auf die Behandlung ansprachen, tiefe Falten dagegen nicht. Je nach Vorkommen unterschiedlicher Faltengrößen im Patientenkollektiv könnte dies die Ergebnisse mitbeeinflussen. Die signifikanten Verbesserungen der ungleichmäßigen Pigmentierung durch IPL in der Literatur decken sich nicht mit den Ergebnissen unserer profilometrischen Messungen. Allerdings ist auch hierbei das Ergebnis der verblindeten Bewertung eher im Einklang mit der Vergleichsliteratur. Auch dieses Phänomen, dass objektivierbar gemessene, eher moderate Verbesserungen der Hautpigmentierung in der verblindeten Bewertung deutlich positiver bewertet werden, wurde in der Literatur schon berichtet (224). Möglicherweise gibt es prinzipielle Muster, welche Veränderungen durch die menschliche Wahrnehmung besonders gut und welche schlechter differenzierbar sind. Das unterschiedliche Ansprechen der Haut im Gesicht und an den Händen auf die Behandlung muss aber auch hier in die Betrachtungen miteinbezogen werden.

Viele Studien zur photodynamischen Therapie erfassten auch oder ausschließlich kosmetische Ergebnisse. Hierbei zeigten sich, ähnlich wie bei den oben genannten Untersuchungen bei alleiniger IPL-Behandlung, häufig gute Verbesserungen von Teleangiektasien und ungleichmäßiger Pigmentierung (185,186). Aber auch Fältchen scheinen auf die Kombination aus Photosensibilisator und IPL-Lichtquelle anzusprechen (186,228,229). Hierbei ist die Studienlage allerdings nicht einheitlich. In einer Studie von Avram et al. wird beispielsweise von einer nur minimalen Verbesserung der feinen Fältchen berichtet (185), wohingegen Gold et al. eine signifikante Verbesserung von Falten (Krähenfüße) um 55% beschrieben (202).

In der Studie von Avram et al. wird die Effektivität einer einmaligen IPL-ALA-PDT mit einer Lumenis Lichtquelle (Lumenis, Inc, Santa Clara, CA, USA) unter Verwendung eines 560 nm Filters, Doppelpulsen mit einer Dauer von 3 und 6 ms und einer Lichtdosis von 28-32 J/cm² untersucht. Es kam zu einer Verbesserung von Dyspigmentierungen um 48%, einer Verbesserung der Hauttextur um 25% und einer minimalen Verbesserung feiner Falten (185).

Verschiedene Split-face Studien zeigten bei der Behandlung mit IPL-PDT bessere Ergebnisse als bei der Behandlung mit IPL ohne Photosensibilisator (186,202,230).

So berichten, wie schon erwähnt, Gold et al. eine Verbesserung von Falten nach ALA-PDT um 55%, nach alleiniger IPL-Behandlung dagegen nur um 29,5%. Sie erreichten eine Verbesserung von Hyperpigmentierungen um 60% auf der ALA-PDT-Seite, im Vergleich zu einer Verbesserung um 37% auf den allein mit IPL behandel-

94

ten Gesichtshälften. Die Rauigkeit ging in der ALA-PDT-Gruppe um 55% und in der nur mit IPL behandelten Gruppe um 29,5% zurück. Verwendet wurde eine IPL-Lichtquelle (VascuLight[™], Lumenis Inc.,Yokneam, Israel) mit 550-570 nm, 34 J/cm² und um 20 ms verzögerten Doppelpulsen. Das verwendete ALA-Präparat war der Levulan® Kerastick (202).

In einer Studie von Xi et al. wurde eine dreimalige IPL-ALA-PDT mit einer Lumenis Lichtquelle (Lumenis, Inc, Santa Clara, CA, USA) mit 560 oder 590 nm, 14-20 J/cm² und 3,5 bis 4 ms langen Doppel- oder Dreifachimpulsen, mit der IPL-Behandlung ohne Verwendung des Photosensibilisators verglichen. Zwei Monate nach der letzten Behandlung kam es auf der mittels ALA-PDT behandelten Seite bei 50% der Teilnehmer zu einer deutlichen Verbesserung des globalen Hautalterungsscores. Demgegenüber verbesserte sich dieser nach alleiniger IPL-Behandlung nur bei 12,5% der Probanden. Feine Falten verbesserten sich auf der mit ALA-PDT behandelten Gesichtshälfte bei 70,8% und auf der mit IPL behandelten Seite bei 33,3% der Patienten. Tiefe Falten gingen auf der ALA-PDT-Seite bei 50% und auf der IPL-Seite bei 12,5% der Teilnehmer zurück. Bezüglich der ungleichmäßigen Pigmentierung und der Rauigkeit konnte kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Behandlungsvarianten festgestellt werden. Es kam zu einer starken Verbesserung der Rauigkeit bei 88% der mit PDT behandelten gegenüber 79% der mit IPL allein behandelten Personen. Eine starke Verbesserung der Pigmentierung wurde in beiden Behandlungsgruppen bei 58% der Patienten beobachtet (230).

Der Vergleich der Studien zur Behandlung mit IPL-PDT für das Gesicht zeigt teils unterschiedliche Ergebnisse wie zum Beispiel die Verbesserung der Falten um 55% in der Studie von Gold et al. gegenüber der von Avram et al. angegebenen nur minimalen Verbesserung. Zum Teil traten Veränderungen in ähnlichen Größenordnungen auf wie die Verbesserung der Pigmentierung bei Gold et al. um 60% und bei Avram et al. um 48%. Unsere durch MAL-IPL erzielten Verbesserungen, gemessen mit dem Miravex-System, fallen verglichen mit den Studienergebnissen von Gold et al. im Hinblick auf die Falten deutlich niedriger aus und liegen eher in der Größenordnung der Verbesserung wie sie von Gold et. al. nach alleiniger IPL-Behandlung berichtet wird. Allerdings fallen unsere Erfolgsraten bezüglich der Pigmentierung und der Rauigkeit noch niedriger aus als die Ergebnisse der alleinigen IPL-Behandlung bei Gold et al.. Bei Avram et al. liegen die Verbesserungen der Pigmentierung und der Rauigkeit durch ALA-PDT höher als in unserer Arbeit, aber niedriger als in der Studie von Gold et al.. Allerdings wurde bei Gold et al. auch der Erfolg nach drei Behandlungen und nicht wie von Avram et al. nach einer einzelnen Sitzung angegeben. Da für alle unsere kosmetischen Resultate, gemäß den Messungen mit dem Miravex-System, keine signifikanten Unterschiede zwischen Verum- und Placebo-IPL-Behandlung festgestellt werden konnten, liegt die Vermutung nahe, dass das schlechtere Ansprechen der Handrücken auf den Photosensibilisator hier großen Einfluss hatte und die erzielten Verbesserungen zu einem großen Teil allein der Einwirkung der Lichtquelle geschuldet sind. Dass trotzdem ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen bei der Abheilung der AKs auftrat, hängt vermutlich mit der verstärkten Photosensibilisatoraufnahme der Läsionen, die auch an den Handrücken im Vergleich zur gesunden Haut vorliegt, zusammen.

Insgesamt ist es schwierig, die Ergebnisse der vorhandenen Literatur mit denen der vorliegenden Studie zu vergleichen. Zum einen liegen bis dato nach meinem Wissen keine weiteren kontrollierten, verblindeten Studien vor, die sich mit den kosmetischen Effekten der MAL-PDT der Handrücken mit einer IPL-Lichtquelle befassen. Die betrachtete Körperregion bei Untersuchungen zur Photorejuvenation mittels MAL-PDT war bislang ausschließlich das Gesicht. Zudem waren keine Studien vorhanden, die die kosmetischen Ergebnisse der MAL-IPL-PDT behandelten, sondern es wurden bei der Verwendung von MAL als Photosensibilisator entweder LED, Standard-Rotlichtlampen, blaue Lichtquellen oder Tageslicht verwendet (231-235). Die vorhandenen Studien zur Photorejuvenation mittels IPL-PDT verwendeten ausschließlich ALA als Photosensibilisator. Ein ebenfalls zu beachtender Punkt ist die zu Beginn des Diskussionsabschnittes angesprochene, große Variabilität der Behandlungssettings, nicht nur in Bezug auf die verwendeten Beleuchtungsquellen und die Photosensibilatoren und deren Formulierungen, sondern auch in Bezug auf die Anzahl der Behandlungssitzungen, deren Abstand und die Beleuchtungsparameter (verwendete Filter, Lichtdosis, Pulsanzahl und -dauer). Auch die Art der Auswertung unterscheidet sich zwischen den Studien. So geben einige die prozentualen Veränderungen der untersuchten Parameter an, wohingegen andere den prozentualen Anteil der Studienteilnehmer bei welchen sich Verbesserungen ergaben, aufzeigen. Bei wieder Anderen finden sich keine prozentualen Angaben sondern nur die Aussage ob ein bestimmter Parameter sich signifikant verändert hat. Zudem bestehen, wie bereits erwähnt, zwischen der Einschätzung einer verblindeten Person und objektiver Messverfahren teilweise erhebliche Diskrepanzen. Da in der genannten Literatur die Bewertungen jeweils durch verblindete Studienärzte und nicht anhand profilometrischer Messungen erfolgten, ist von gewissen Abweichungen auszugehen. Weitere Forschung zur Optimierung und Vereinheitlichung all dieser Größen wäre somit wünschenswert.

4.3 Veränderungen der histologischen und immunhistochemisch erfassten Parameter

Auch in Bezug auf die histologisch und immunhistochemisch feststellbaren Veränderungen finden sich in der Literatur hauptsächlich Studien, die die PDT der Gesichtshaut behandeln.

In unserer Arbeit traten statistisch signifikante Ergebnisse bezüglich der Dickenzunahme des subepidermalen Kollagenbandes sowohl in der MAL- als auch in der Placebo-Gruppe auf (MAL-IPL: + 290,6% ± 327,4%; Placebo-IPL: +215,5% ± 235,3%). Der Unterschied zwischen den beiden Gruppen war nicht signifikant. Dies steht im Einklang mit vielen anderen Ergebnissen aus der Literatur. So zeigten beispielsweise Szeimies et al. drei Monate nach drei im Abstand von jeweils einem Monat aufeinanderfolgenden MAL-PDT-Behandlungen ebenfalls eine signifikante Zunahme des subepidermalen Kollagenbandes von hier 0,04 ± 0,005 mm vor der Behandlung auf 0,17 ± 0,43 mm drei Monate nach Behandlung. Hierbei wurde eine LED-Lichtquelle mit rotem Licht mit einer Gesamtlichtdosis von 37 J/cm² verwendet. Der behandelte Bereich war das Gesicht. Dass die PDT, aber auch die Behandlung mit IPL alleine, eine Kollagenzunahme bewirkt, wird von weiteren Studienergebnissen bekräftigt (191,236,237). Die Ergebnisse von Marmur et al. zeigten, vergleichbar mit der vorliegenden Arbeit, einen tendenziell etwas stärkeren Kollagenzuwachs bei der Behandlung mittels ALA-PDT und Verwendung einer IPL-Lichtquelle als bei der Behandlung nur mit IPL ohne Photosensibilisator. Allerdings ist diese Studie aufgrund ihrer kleinen Fallzahl (sieben Studienteilnehmer) statistisch gesehen wenig aussagekräftig (237).

Als weiterer Marker für eine steigende Kollagenproduktion kann der Gehalt an Prokollagen I untersucht werden. Dieser erfuhr in der vorliegenden Studie keine signifi-

97

kante Veränderung. Dies deckt sich zum Teil mit vorhandenen Studienergebnissen. Szeimies et al. berichteten zwar ebenfalls von einer nicht signifikanten Veränderung der Prokollagen-I Konzentration, aber in den Studien von Orringer et al. und Park et al. wurden signifikante Steigerungen des Prokollagen I Proteinspiegels berichtet (191,193,231). Eine mögliche Erklärung dafür könnte der in diesen Arbeiten frühere Zeitpunkt der Biopsieentnahmen nach dem Behandlungsabschluss sein. Diese fanden bei Park et al. vier Wochen nach der letzten Behandlung und bei Orringer zwei, sieben, 30 und 60 Tage danach statt. Orringer et al. berichteten von einem Peak der Prokollagenkonzentration nach einer Woche. Danach sank die Konzentration wieder deutlich ab (191,193). Da in unserer Arbeit die Abschlussbiopsien zehn Wochen nach der letzten Behandlung durchgeführt worden sind, könnte der Prokollagen-I-Spiegel, wie auch Szeimies et al. in ihrer Arbeit vermuteten, auch hier nach einem anfänglich gesteigerten Wert wieder rückläufig gewesen sein.

Ein weiterer Parameter, der im Zusammenhang mit der dermalen Remodellierung steht, ist die Expression von MMP-1, welches für den initialen Zusammenbruch der Kollagenmatrix verantwortlich ist. Unsere Ergebnisse bezüglich der MMP-1 Konzentration ergaben einen leichten Anstieg im Vergleich zum Ausgangswert vor PDT, allerdings war dieser weder in der MAL-IPL- noch in der Placebo-IPL-Gruppe signifikant. Der Unterschied zwischen den beiden Behandlungsvarianten war ebenfalls nicht signifikant. Orringer et al. zeigten einen Anstieg der MMP-1 Genexpression einen Tag nach PDL-PDT fast um das 20-fache. Innerhalb von 24 Stunden sank der Wert wieder auf das Ausgangsniveau ab (193). Szeimies et al. berichteten einen Anstieg der MMP-1 Expression bei 12 von 26 Patienten, allerdings war das Ergebnis nicht signifikant (231). Issa et al. zeigten einen Anstieg der MMP-9 Expression, aber keine Veränderung der MMP-1 Expression drei und sechs Monate nach PDT (236). Park et al. fanden einen Rückgang von MMP-1, MMP-3 und MMP-12 einen Monat nach PDT (191). Choi et al zeigten in einem Tiermodell, dass der Anstieg der MMP 1, 2, 3 und 9 Konzentrationen bereits in den ersten Tagen nach PDT stattfand und nach acht Tagen zum Ausgangswert zurückkehrte (192). Da in den vorab genannten Studien von Issa et al., Park et al. und Szeimies et al., ebenso wie in unserer Arbeit die Biopsien deutlich später stattfanden, sind die abweichenden Ergebnisse in diesem Bereich erklärbar.

Die Dicke der Dermis nahm in unserer Arbeit in der MAL- und in der Placebo-Gruppe im Vergleich zum Ausgangswert leicht zu, wobei die Zunahme in der MAL-Gruppe etwas stärker war, ohne allerdings statistische Signifikanz zu erreichen. Es bestand auch kein signifikanter Unterschied zwischen Verum- und Placebo-Gruppe. Sanclemente et al. berichteten ebenfalls von einer Zunahme der Dermisdicke nach zweimaliger PDT mit rotem Licht im Gesicht. Eine Hälfte des Gesichtes wurde mit MAL vorbehandelt, die andere Hälfte mit einer Feuchtigkeitscreme, die als Placebo diente. Die Zunahme der Dermisdicke in der MAL-PDT- und der Placebo-PDT-Gruppe war im Gegensatz zu unserem Ergebnis aber signifikant gegenüber dem Ausgangswert. Der Unterschied zwischen den Gruppen war nicht signifikant (238). Diese Resultate stehen im Einklang mit den vorab genannten Ergebnissen hinsichtlich der kollagenaufbauenden Mechanismen von Orringer et al., Issa et al., Park et al. und Szeimies et al. (187,190,191,193).

Die Dicken der Epidermis und des Stratum corneum erfuhren in unserer Studie kaum oder keine Veränderungen, daher gab es hier auch keine Signifikanzen. Sanclemente et al. konnten ebenfalls keine signifikanten Veränderungen der Epidermisdicke vor und einen Monat nach Placebo- und MAL-PDT, sowie beim Vergleich zwischen Placebo und Verum einen Monat nach der Behandlung feststellen (238). Orringer et al. zeigten, dass die maximale Dicke der Epidermis am zweiten Tag nach PDL-PDT auftrat und dann wieder absank. Einen Monat nach der Behandlung war die Epidermis hier aber noch um das 1,24-fache verdickt (193). Dagegen schilderten Park et al. eine signifikante Abnahme der Epidermisdicke einen Monat nach PDT (191). Untersuchungen zur Dicke des Stratum corneum tauchen meines Wissens nach im Zusammenhang mit der PDT nicht in der Literatur auf.

Der Ausgangswert des weiterhin in unserer Arbeit immunhistochemisch untersuchten Parameters p53 zeigte im Vergleich zum Wert nach der Behandlung keinen signifikanten Unterschied. Zudem gab es auch keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Studienarmen. Da p53 als Marker für Lichtschädigung und frühe Karzinogenese gilt, liegt die Erwartung eines Rückgangs dieses Markers nach PDT bei Abheilung der AKs nahe. Solch einen Rückgang zeigten Bagazgoitia et al. nach einer einzelnen MAL-PDT mit rotem Licht anhand von Biopsien sechs Wochen nach der Behandlung. Die Expression von p53 nahm in elf von 22 Fällen (50%) statistisch signifikant ab und blieb bei den restlichen 50% gleich (239). In der bereits genannten Studie von Szeimies et al. kam es dagegen zwar zu einer Abnahme von p53 bei 14 von 26 Patienten, der Unterschied war aber nicht signifikant. Als möglicher Grund, warum der Rückgang nicht deutlicher ausfiel, wird hier die unterschiedliche Lokalisation der Hautbiopsien in den beiden Arbeiten angeführt, da Bagazgoitia et al. Proben direkt aus sichtbaren AK nahmen, nach deren Abheilung eine größere Differenz zum Ausgangswert hinsichtlich der p53 Expression erreicht werden kann. Szeimies et al. hingegen entnahmen die Biopsien aus klinisch "normalen" aber lichtgeschädigten Hautbereichen. Da der Grad an p53 Expression in "nur" lichtgeschädigter Haut nicht so hoch ist wie der in AK kann im Vergleich auch keine so signifikante Reduktion erfolgen wie direkt innerhalb der Läsion (231). Dies könnte auch die fehlende Signifikanz in diesem Punkt in unserer Studie miterklären.

Die Tenascin-C Expression stieg in der Studie von Szeimies et al. signifikant an, wohingegen unsere Ergebnisse hinsichtlich dieses Wertes keine signifikanten Veränderungen zeigten. TNC, ein Glykoprotein der extrazellulären Matrix, wird in mesenchymalem Gewebe, in AKs und Plattenepithelkarzinomen und bei Wundheilung stärker exprimiert (213,214,240). In normalen Geweben kommt es nur geringfügig vor (214). In vitro wurde gezeigt, dass Zytokine wie Interleukin 4 (IL4), IFN-y und TNF-α Keratinozyten zur Produktion von TNC anregten (241). Da durch die PDT entzündliche Prozesse in der Haut mit einem Anstieg von Zytokinen stimuliert werden (192), erscheint ein erhöhtes Level von TNC nach erfolgter Behandlung schlüssig. Die Tatsache, dass TNC in AKs verstärkt vorkommt, lässt aber auch die Annahme zu, dass durch die PDT und daraus folgender Abheilung der AK eine Abnahme der TNC Expression erfolgen sollte (231). Aufgrund des aktuell noch nicht ausreichend gesicherten wissenschaftlichen Kenntnisstandes hinsichtlich dieser Zusammenhänge ist es schwierig, unsere Ergebnisse dahingehend einzuordnen. Weitere Untersuchungen wären wünschenswert, um Größenordnungen, Zeitpunkt und Fortbestehen der Veränderungen der TNC Expression durch PDT zu evaluieren.

Die Ergebnisse histologischer und immunhistochemischer Untersuchungen in der Literatur zeigen in einigen Punkten große Übereinstimmungen, so zum Beispiel hinsichtlich der Erkenntnis der kollagenaufbauenden Eigenschaften der PDT. Bei der Betrachtung spezieller Parameter zeigt sich die Studienlage dagegen teilweise sehr inhomogen, was wahrscheinlich, wie schon bei der Diskussion der klinischen Ergebnisse angemerkt, der grossen Variabilität der Behandlungssettings geschuldet ist. Zudem sind die Fallzahlen der meisten histologisch ausgerichteten Studien eher klein und somit in der statistischen Aussagekraft eingeschränkt. Weitere, vor allem bezogen auf die Zeitpunkte der Biopsieentnahmen einheitliche und an den bisherigen Studienergebnissen orientierte Forschung könnte in Zukunft klarere Ergebnisse erbringen.

4.4 Nebenwirkungen und Schmerzen

Die Schmerzhaftigkeit der Behandlung, welche anhand der VAS-Skala dokumentiert wurde, lag in unserer Studie bei allen drei Behandlungen jeweils signifikant höher für die Hand, die mit MAL behandelt wurde. Die Patienten gaben für die zweite und dritte Behandlungssitzung stärkere Schmerzen an als in der jeweils vorhergegangenen Behandlung. Dass die Schmerzen bei MAL-IPL-Behandlung größer waren als bei Placebo-IPL, war aufgrund des Wirkmechanismus der PDT mit der Generation reaktiver Sauerstoffspezies und ihrer dadurch erzielten zytotoxischen Effekte zu erwarten. In der ersten Sitzung lag der durchschnittlich von den Patienten angegebene VAS-Wert bei 3,8 ± 2,0. In einer Studie von Babilas et al. lag der VAS-Wert, den die Probanden für eine MAL-PDT mittels VPL angaben etwas höher, nämlich bei 4,34 ± 2,46 (142). Dieser höhere Wert bei Verwendung des gleichen Photosensibilisators und einer ähnlichen Lichtquelle kann durch die unterschiedlichen Behandlungsareale der beiden Arbeiten erklärt werden. Dieses war in der Studie von Babilas et al. das Gesicht, welches gemäß Ergebnissen von Steinbauer et al. signifikant schmerzempfindlicher auf die PDT reagiert als der Rumpf, oder die oberen und unteren Extremitäten (242). Die Ergebnisse von Grapengiesser et al. stützen diese Annahme (243). Als Grund hierfür wird die Abnahme der Dichte bestimmter Nozizeptoren mit zunehmendem Abstand vom Gehirn diskutiert (244).

Zudem waren die Belichtungsparameter beider Studien auch hier wieder nicht identisch, sondern die Lichtdosis der VPL Lichtquelle in der Studie von Babilas et al. lag mit 80 J/cm² höher als die in unserem Behandlungsprotokoll angewendete Lichtdosis von insgesamt 48,6 J/cm² (142). Höhere Lichtdosen werden in einigen Arbeiten in Zusammenhang mit stärkeren Schmerzen gebracht (245,246). Die Verwendung von MAL anstatt ALA als Photosensibilisator zeigte sich hinsichtlich der Schmerzhaftigkeit der Behandlung vorteilhaft, es resultierte im Durchschnitt ein um 1,58 ± 0,58

101

Punkte geringerer Schmerzscore auf der VAS-Skala (242). Der Einsatz einer gepulsten Lichtquelle wie in unserer Arbeit bewirkt aufgrund der kurzen Pulsdauer ebenfalls signifikant niedrigere Schmerzscores, wie Babilas et al. in der oben genannten Split-Face-Studie im Vergleich mit einer LED-Lichtquelle nachwiesen. Die Belichtungsdauer betrug bei der LED-Behandlung 12 Minuten, bei der VPL-Behandlung wurden 15 Impulse mit einer Dauer von je 5 ms und einer Verzögerung zwischen den Pulsen von 20 ms verwendet (Gesamtdauer 355 ms) (142). In unserem Behandlungssetting wurden Doppelpulse mit einer Pulsdauer von 20 ms und einer Verzögerung von 40 ms eingesetzt und drei Behandlungszyklen durchgeführt (Gesamtdauer 240 ms).

Die in der Literatur berichteten Schmerzscores bei DL-PDT liegen aber noch deutlich unter denen, die von unseren Patienten angegeben wurden (148–150). Dies macht die DL-PDT besonders für schmerzempfindlichere Patienten als Alternative zu den herkömmlichen PDT-Verfahren interessant.

Die häufig im Zusammenhang mit der PDT auftretenden Nebenwirkungen wie Rötungen, Krusten und Schwellungen (182,184,202) wurden teilweise auch von unseren Studienteilnehmern berichtet. Insgesamt traten Verkrustungen der Haut nach den drei Behandlungen aber nicht bei allen Patienten und wenn dann eher schwach ausgeprägt auf (durchschnittliche Bewertungsscores sowohl für die MAL- als auch für die Placebo-Seite <1). Die Bildung von Krusten und das Schälen der Haut war nach allen drei Behandlungen signifikant stärker bei Behandlung mit MAL. Schwellungen traten noch seltener auf, der Unterschied zwischen MAL- und Placebo-Gruppe war nur nach der ersten Behandlung signifikant. Die aufgetretenen Rötungen beurteilten die Patienten retrospektiv im Schnitt als mild. Im Vergleich waren die Rötungen nach allen drei Behandlungen aber signifikant stärker bei Behandlung mit MAL. Die während der MAL-PDT aufgetretenen Erytheme wurden durch den Behandler ebenfalls hauptsächlich als mild, aber bei allen Behandlungssitzungen als signifikant stärker als bei Verwendung des Placebos eingestuft.

Sotiriou et al. berichteten im Rahmen der Behandlung von Handrücken und Unterarmen mittels ALA-PDT mit rotem inkohärentem Licht von einem moderaten Auftreten von Erythemen, Ödemen und Blasen (218). Die von Babilas et al. dokumentierten Nebenwirkungen der MAL-PDT mittels VPL im Gesicht bewegten sich in Bezug auf die Stärke von Schwellungen direkt nach der Behandlung, nach zwei Wochen und drei Monaten ebenfalls am untersten Ende der Bewertungsskala. Die Bewertung der Rötungen direkt nach der Behandlung lag eher in der Mitte der Bewertungsskala und damit im Vergleich zu unserer Arbeit etwas höher. Nach zwei Wochen und drei Monaten gingen sie deutlich zurück. Die Krustenbildung wurde ebenso wie in unserer Arbeit als sehr schwach beurteilt. Die Schwere der Nebenwirkungen war ebenso wie die Schmerzhaftigkeit der Behandlung geringer bei Verwendung der VPL- als der LED-Lichtquelle (142).

Somit ist die von uns verwendete Kombination aus Photosensibilisator und Lichtquelle im Bereich der konventionellen PDT eine Therapieoption mit niedrigem Schmerzlevel und günstigem Nebenwirkungsprofil.

5 ZUSAMMENFASSUNG

Die in den letzten Jahren stetig steigende Zahl der von AKs betroffenen Personen rechtfertigt die Suche nach verbesserten, effektiveren Therapien. Das häufige Auftreten der AKs im Sinne einer Feldkanzerisierung macht Verfahren nötig, die auf diese großen Behandlungsareale ausgelegt sind und auch subklinische Läsionen präventiv miterfassen. Beides kann von der PDT geleistet werden, wodurch sie mittlerweile eine der gängigsten und meist empfohlenen Therapiemöglichkeiten ist. Die Behandlung von AKs im Gesicht und an der Kopfhaut mittels PDT mit den Photosensibilisatoren MAL oder ALA und rotem Licht ist mittlerweile gut untersucht und deren Effektivität belegt. Zur PDT von AKs an den Handrücken liegen allerdings nur sehr wenige Studien vor. Aktinische Schäden der Handrücken lassen sich im Vergleich zu anderen Körperregionen schwieriger behandeln, sind aber neben Gesicht, Kopfhaut und Unterarmen die am stärksten betroffenen Körperareale. Das Ziel der vorliegenden Arbeit war es die Effektivität und Verträglichkeit der PDT mit MAL und IPL, anstatt der herkömmlich verwendeten roten Lichtquellen, bei der Behandlung von aktinischen Keratosen und lichtgeschädigter Haut an den Handrücken zu evaluieren. IPL zeichnet sich durch kurze Lichtimpulse aus, die, verglichen mit der kontinuierlichen Applikation von rotem Licht, eine schmerzärmere, schnellere Behandlung ermöglichen. Ausserdem kann es aufgrund des breiten emittierten Wellenlängenspektrums gleichzeitig auf mehrere der Hauptchromophore der Haut Melanin, Hämoglobin und
Wasser wirken. Somit kann auf verschiedene Ursachen der lichtbedingten Hautalterung gezielt werden.

Im Rahmen dieser prospektiven, randomisierten, placebokontrollierten, monozentrischen, zweiarmigen, Doppelblindstudie wurden Handrücken mit jeweils einer bis vier, leicht bis moderat ausgeprägten AKs und lichtgeschädigter Haut von 37 Patienten der Klinik für Dermatologie des Universitätsklinikums Regensburg behandelt. Als Lichtquelle kam ein IPL-Gerät (Ellipse Flex PPT, λ = 600-950nm, 16,2 J/cm²) zum Einsatz. Jeweils ein Handrücken wurde mit MAL und IPL, der andere mit Placebo und IPL behandelt. Die Zuordnung der Handrücken zur Placebo- oder Verum-Behandlung erfolgte randomisiert. Die Patienten erschienen zu vier Visiten, in deren Rahmen drei Behandlungen im Abstand von jeweils sechs Wochen und die Bewertung der Abheilung der AKs erfolgten. Die abschließende Beurteilung wurde bei Visite 4 zehn Wochen nach der dritten Behandlung vorgenommen. Bei Visite 1 und Visite 4 wurden zudem Hautbiopsien entnommen. Primäre Studienendpunkte waren die komplette Abheilung aller AKs einer Hand und die Erfassung des Zuwachses an subepidermalem Kollagen 10 Wochen nach der dritten Behandlung. Sekundäre Zielparameter waren die komplette Abheilung der einzeln betrachteten AKs nach zwei und drei Behandlungen, zudem wurden die kosmetischen Veränderungen der Lichtschäden ausgewertet. Hierfür wurden bei jeder Visite Übersichtsaufnahmen und Aufnahmen der Hautmikrostruktur der Handrücken erstellt. Anhand der Übersichtsaufnahmen wurde eine klinische Beurteilung der fleckigen Pigmentierung, der Falten und des globalen Lichtalterungsscores vorgenommen. Des Weiteren wurde die taktile Rauigkeit bewertet. Die Mikrostrukturaufnahmen dienten zur objektiven Analyse von Faltenparametern, Hautrauigkeit und -pigmentierung. Außerdem wurden die Veränderungen histologischer und immunhistochemischer Parameter evaluiert. Auch die Patientenzufriedenheit und die im Zusammenhang mit den Behandlungen auftretenden lokalen Hautreaktionen wurden erfasst. Die klinischen Beurteilungen wurden von einem verblindeten, ansonsten nicht in die Studie involvierten Dermatologen durchgeführt.

Insgesamt wurden aufgrund von Studienabbrüchen oder der Rücknahme der Einwilligung in die abschließende Biopsieentnahme bezüglich des ersten primären Endpunkts die Daten von 33 Patienten und bezüglich des zweiten primären Endpunkts von 29 Patienten ausgewertet.

104

Zu einer kompletten Abheilung aller untersuchten AKs einer Hand 10 Wochen nach der letzten Behandlung kam es bei 54,6% der Hände in der MAL-IPL-Gruppe und bei 3,0% der Hände in der Placebo-IPL-Gruppe.Es bestand also ein signifikanter Unterschied zwischen der Behandlung mit Metvix und der Placebobehandlung (p<0,001). Die Zunahme der Dicke des subepidermalen Kollagenbands betrug 290,6% \pm 327,4% in der MAL-IPL-Gruppe und 215,5% \pm 235,3% in der Placebo-IPL-Gruppe. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war nicht signifikanter (p=0,31).

Die als sekundärer Endpunkt untersuchte Abheilung der einzelnen Läsionen betrug nach drei Behandlungen mit MAL-IPL 69,2% und nach drei Behandlungen mit Placebo-IPL 14,7% der betrachteten Läsionen. Der Unterschied zwischen MAL- und Placebo-IPL war signifikant (p<0,001). Leicht ausgeprägte AKs zeigten eine bessere Abheilungstendenz als stärker ausgeprägte.

Die mittels Profilometrie untersuchten Faltenparameter zeigten hinsichtlich der Faltengesamtgröße eine Verbesserung um 23,5 ± 38,2% nach der Behandlung mit MAL-IPL. Die Differenz zwischen V1 und V4 von 3,03 war mit p=0,006 statistisch signifikant. Die Verbesserung lag in der Placebo-Gruppe bei 17,7 ± 21,6% (Differenz V1-V4=3,09, p=0,010). Die Faltentiefe zeigte eine Verbesserung um 24,1 ± 35,8% (Differenz V1-V4=0,03 mm, p=0,077) in der MAL und um 24,2 ± 42,5% (Differenz V1-V4=0,08 mm, p=0,049) in der Placebo-Gruppe. Die Faltenbreite zeigte in beiden Gruppen keine signifikanten Veränderungen. Die Hautrauigkeit verbesserte sich signifikant sowohl nach der MAL-Behandlung (Abnahme um 18,3 ± 20,1%; Differenz V1-V4=3,61; p<0,001) als auch nach der Placebo-Behandlung (Abnahme um 12,4 ± 25,7%; Differenz V1-V4=2,94; p<0,009). Die Gleichmäßigkeit der Pigmentierung veränderte sich in beiden Gruppen nicht signifikant. Der Gesamtgehalt an Melanin nahm in der MAL-IPL-Gruppe um 13,7 ± 22,6% ab, was eine signifikante Differenz zwischen V1 und V4 von 0,10 bedeutet (p=0,002). In der Placebo-IPL-Gruppe kam es zu einer Abnahme um $13,1 \pm 20,3\%$, wobei auch hier eine signifikante Differenz zwischen V1 und V4 von 0,09 vorlag (p=0,001). Es konnte für all diese Parameter kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der Behandlung mit MAL- und der Behandlung mit Placebo-IPL festgestellt werden. Bei der verblindeten Bewertung wurde hingegen die Verbesserung des globalen Lichtalterungsscores und der ungleichmäßigen Pigmentierung signifikant besser nach Behandlung mit MAL-IPL als nach Placebo-IPL bewertet (globaler Lichtalterungsscore MAL-IPL V4: 2,2 \pm 1,7; Placebo-IPL 1,8 \pm 1,7; p=0,042; fleckige Pigmentierung MAL-IPL V4: 2,4 \pm 2,0; Placebo-IPL: 2,1 \pm 2,1; p=0,032). Für die Veränderung der Hautrauigkeit und der feinen Falten ergab diese Einschätzung keinen signifikanten Unterschied zwischen beiden Behandlungsvarianten.

Die weiteren sekundäre Endpunkte, wie die immunhistochemisch untersuchten Veränderungen des Gehalts an Procollagen, Tenascin, p53 und MMP-1 und die histologisch gemessenen Dicken der Dermis, der Epidermis und des Stratum corneum anhand der Hautbiopsien, ergab ebenfalls keinen signifikanten Unterschied zwischen der Behandlung mit MAL- und Placebo-IPL. Auch die Betrachtung dieser Werte vor und nach den Behandlungen ergab in beiden Gruppen keine signifikanten Unterschiede.

Die hauptsächlich auftretenden Nebenwirkungen der Behandlung waren Rötungen und die Bildung von Krusten und das Schälen der Haut. Diese kamen signifikant häufiger im Zusammenhang mit der MAL-IPL-Behandlung als bei Placebo-IPL-Behandlung vor, waren im Allgemeinen aber eher von leichter Ausprägung. Auch die Schmerzhaftigkeit der Behandlung war bei allen Behandlungen bei Verwendung von MAL-IPL signifikant höher (V1 p=0,002; V2 p=0,001; V3 p<0,001), im Durchschnitt ging die Behandlung nach Bewertung der Patienten mit mittelstarken Schmerzen einher. Ein signifikant größerer Anteil der Patienten war nach drei Behandlungen mit dem ästhetischen Ergebnis der MAL-IPL-Behandlung sehr zufrieden als mit dem Ergebnis der Placebo-IPL-Behandlung (p<0,001).

Die vorliegende Studie konnte die Wirksamkeit der PDT mit MAL-IPL bei der Behandlung von aktinischen Keratosen auf den Handrücken nachweisen. Eine Zunahme der Dicke des subepidermalen Kollagenbands konnte zudem gezeigt werden. Die Therapie ist somit eine wirksame Alternative zu anderen Therapieregimes und zeichnet sich durch ein gutes Nebenwirkungsprofil, hohe Patientenzufriedenheit und sehr gute kosmetische Begleiteffekte aus. Eine weitergehende Forschung vor allem hinsichtlich der zahlreichen verfügbaren Lichtquellen und Belichtungsparameter, sowie zur Kombination mit den verschiedenen Photosensibilisatoren wäre wünschenswert, um den Einsatz der PDT weiter zu optimieren.

6 LITERATURVERZEICHNIS

- 1. Gursoy H, Ozcakir-Tomruk C, Tanalp J, Yilmaz S. Photodynamic therapy in dentistry: a literature review. Clin Oral Investig 2013;17(4):1113–25.
- 2. Schmidt-Erfurth U, Laqua H. Photodynamische Therapie. Ophthalmologe 2001;98(2):216–30.
- Jocham D, Ell C, Baumgartner R, Gossner L, Häußinger K, Iro H, Szeimies RM. Photodynamische Therapie. Dtsch Arztebl International [Internet] 2000;97(49):A-3337-3343. Available from: http://www.aerzteblatt.de/int/article.asp?id=25370
- 4. Dobson J, Queiroz GF de, Golding JP. Photodynamic therapy and diagnosis: Principles and comparative aspects. Vet J 2018;233:8–18.
- 5. Tappeiner H v. Über die Wirkung von Phenylchinolinen auf niedere Organismen. Arch Klin Med 1895;56:369–89.
- 6. Raab O. Ueber die Wirkung fluorescirender Stoffe auf Infusorien. Z Biol 1900;39:524–46.
- 7. Tappeiner H v., Jodlbauer A. Über die Wirkung der photodynamischen (fluoreszierenden) Stoffe auf Infusorien. Dtsch Arch Klin Med 1904;80:427–87.
- 8. Tappeiner H v., Jesionek A. Therapeutische Versuche mit fluoreszierenden Stoffen. Munch Med Wochenschr 1903;47:2042–4.
- 9. Tappeiner H v. Die photodynamische Erscheinung. Ergebn Physiol 1909;8:698– 741.
- 10. Mettler E. Experimentelles über die bakterizide Wirkung des Lichtes auf Eosin, Erythrosin und Fluoreszein gefärbte Nährböden. Arch Hyg 1905;53:79–127.
- 11. Tappeiner H v. Zur Kenntnis der lichtwirkenden (fluoreszierenden) Stoffe. Dtsch Med Wochenschr 1904;16:579–80.
- Dreyer G. Lichtbehandlung nach Sensibilisierung. Dermatol Z 1903;10(6):578– 80.
- Ledoux-Lebards C. Action de la lumière sur la toxicité de l'eosine et de quelques autres substances pour les paramécies. Ann Inst Pasteur 1902;16:587– 94.
- 14. Hausmann W. Die sensibilisierende Wirkung des Hämatoporphyrins. Biochem Z 1911;30:276–316.
- 15. Szeimies RM. Geschichte der photodynamischen Therapie. In: Szeimies RM, Jocham D, Landthaler M, editors. Klinische Fluoreszenzdiagnostik und photodynamische Therapie, 50 Tab. Berlin [u.a.]: Blackwell; 2003. p. 1–11.
- 16. Meyer-Betz F. Untersuchungen über die biologische (photodynamische) Wirkung des Hämatoporphyrins und anderer Derivate des Blut- und Gallenfarbstoffes. Dtsch Arch Klin Med 1937;112:476–503.
- 17. Hühnerfeld J. Die biologisch-klinische Bedeutung des Hämatoporphyrin-Nencki. Leipzig: Johann Ambrosius Barth Verlag; 1941.

- 18. Silver H. Psoriasis vulgaris treated with hematoporphyrin. Arch Derm Syphilol 1937;36:1118–9.
- 19. Auler H, Banzer G. Untersuchungen über die Rolle der Porphyrine bei geschwulstkranken Menschen und Tieren. Z Krebsforsch 1942;53:65–8.
- 20. Policard A. Etudes sur les aspects offerts par des tumeurs expérimentales examinées à la lumière de Wood. C R Seances Soc Biol Fil 1924;91:1423–4.
- 21. Rassmussen-Taxdal DS, Ward GE, Figge FH. Fluorescence of human lymphatic and cancer tissues following high doses of intravenous hematoporphyrin. Cancer 1955;8(1):78–81.
- 22. Schwartz S, Absolon K, Vermund H. Some relationships of porphyrins, x-rays and tumors. Med bull 1955;27:7–13.
- 23. Lipson RL, Baldes EJ. The photodynamic properties of a particular hematoporphyrin derivative. Arch Dermatol 1960;82:508–16.
- 24. Lipson RL, Baldes EJ, Olsen AM. Hematoporphyrin derivative: a new aid for endoscopic detection of malignant disease. J Thorac Cardiovasc Surg 1961;42:623–9.
- 25. Gregorie HB, Horger EO, Ward JL, Green JF, Richards T, Robertson HC, Stevenson TB. Hematoporphyrin-derivative fluorescence in malignant neoplasms. Ann Surg 1968;167(6):820–8.
- 26. Lipson RL, Baldes EJ, Gray MJ. Hematoporphyrin derivative for detection and management of cancer. Cancer 1967;20(12):2255–7.
- 27. Dougherty TJ, Kaufman JE, Goldfarb A, Weishaupt KR, Boyle D, Mittleman A. Photoradiation therapy for the treatment of malignant tumors. Cancer Res 1978;38(8):2628–35.
- 28. Kick G, Messer G, Plewig G. Historische Entwicklung der Photodynamischen Therapie. Hautarzt 1996;47(8):644–9.
- 29. Szeimies RM, Karrer S, Abels C, Landthaler M, Elmets A. Photodynamic Therapy in Dermatology. In: Hönigsmann H, Elmets CA, Krutmann J, editors. Dermatological Phototherapy and Photodiagnostic Methods. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2009. p. 241–80.
- 30. Kennedy JC, Pottier RH, Pross DC. Photodynamic Therapy with endogenous protoporphyrin IX: Basic principles and present clinical experience. J Photo-chem Photobiol B 1990;6:143–8.
- 31. Szeimies RM, Sidoroff A. Photodynamische Therapie. In: Landthaler M, Hohenleutner U, editors. Lasertherapie in der Dermatologie, Atlas und Lehrbuch. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin, Heidelberg; 2006. p. 193–202.
- 32. Babilas P, Landthaler M, Szeimies RM. Die aktinische Keratose. Hautarzt 2003;54:551–62.
- Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): S3-Leitlinie Aktinische Keratose und Plattenepithelkarzinom der Haut, Langversion 1.1, 2020, AWMF Registernummer: 032/022OL [Internet] [cited 2020 May 1]. Available from:

https://www.leitlinienprogrammonkologie.de/leitlinien/aktinische-keratosen-undplattenepithelkarzinom-der-haut/

- 34. Sterry W, Stockfleth E. Maligne epitheliale Tumoren. In: Plewig G, Ruzicka T, Kaufmann R, Hertl M, editors. Braun-Falco's Dermatologie, Venerologie und Allergologie. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin, Heidelberg; 2018. p. 1–28.
- 35. Reinehr CPH, Bakos RM. Actinic keratoses: review of clinical, dermoscopic, and therapeutic aspects. An Bras Dermatol 2019;94(6):637–57.
- 36. Olsen EA, Abernethy ML, Kulp-Shorten C, Callen JP, Glazer SD, Huntley A, McCray M, Monroe AB, Tschen E, Wolf JE. A double-blind, vehicle-controlled study evaluating masoprocol cream in the treatment of actinic keratoses on the head and neck. J Am Acad Dermatol 1991;24(5 Pt 1):738–43.
- 37. Brash DE, Ziegler A, Jonason AS. Sunlight and sunburn in human skin cancer: p53, apoptosis, and tumor promotion. J Invest Dermatol Symp Proc 1996;1:136–42.
- Ziegler A, Jonason AS, Leffell DJ, Simon JA, Sharma HW, Kimmelman J, Remington L, Jacks T, Brash DE. Sunburn and p53 in the onset of skin cancer. Nature 1994;372(6508):773–6.
- 39. Fisher DE. Apoptosis in cancer therapy: crossing the threshold. Cell 1994;78:539–42.
- 40. Goodsell DS. The molecular perspective: ultraviolet light and pyrimidine dimers. Oncologist 2001;6(3):298–9.
- 41. Ichihashi M, Ueda M, Budiyanto A, Bito T, Oka M, Fukunaga M, Tsuru K, Horikawa T. UV-induced skin damage. Toxicology 2003;189(1-2):21–39.
- 42. Rassow J. Biochemie: 50 Tabellen. 2nd ed. Stuttgart: Thieme; 2008. 836 p. (Duale Reihe). ger.
- 43. Pierceall WE, Goldberg LH, Tainsky MA, Mukhopadhyay T, Ananthaswamy HN. Ras gene mutation and amplification in human nonmelanoma skin cancers. Mol Carcinog 1991;4(3):196–202.
- 44. Khavari PA. Modelling cancer in human skin tissue. Nat rev Cancer 2006;6(4):270–80.
- 45. Lee CS, Bhaduri A, Mah A, Johnson WL, Ungewickell A, Aros CJ, Nguyen CB, Rios EJ, Siprashvili Z, Straight A, Kim J, Aasi SZ, Khavari PA. Recurrent point mutations in the kinetochore gene KNSTRN in cutaneous squamous cell carcinoma. Nat genet 2014;46(10):1060–2.
- 46. Morin GB. The human telomere terminal transferase enzyme is a ribonucleoprotein that synthesizes TTAGGG repeats. Cell 1989;59(3):521–9.
- 47. Parris CN, Jezzard S, Silver A, MacKie R, McGregor JM, Newbold RF. Telomerase activity in melanoma and non-melanoma skin cancer. Br. J. Cancer 1999;79(1):47–53.
- 48. Ueda M, Ouhtit A, Bito T, Nakazawa K, Lübbe J, Ichihashi M, Yamasaki H, Nakazawa H. Evidence for UV-associated activation of telomerase in human skin. Cancer Res 1997;57(3):370–4.

- 49. Meyer T, Arndt R, Christophers E, Nindl I, Stockfleth E. Importance of human papillomaviruses for the development of skin cancer. Cancer detect prev 2001;25(6):533–47.
- 50. Fu W, Cockerell CJ. The actinic (solar) keratosis: a 21st-century perspective. Arch Dermatol 2003;139:66–70.
- 51. Cockerell CJ. Pathology and pathobiology of the actinic (solar) keratosis. Br J Dermatol 2003;149 Suppl 66:34–6.
- 52. Schäfer I, Reusch M, Siebert J, Spehr C, Augustin M. Health care characteristics of basal cell carcinoma in Germany: the role of insurance status and sociodemographic factors. J Dtsch Dermatol Ges 2014;12(9):803–11.
- 53. Memon AA, Tomenson JA, Bothwell J, Friedmann PS. Prevalence of solar damage and actinic keratosis in a Merseyside population. Br J Dermatol 2000;142(6):1154–9.
- 54. Green AC. Epidemiology of actinic keratoses. Curr Probl Dermatol 2015;46:1–7.
- 55. Okoro AN. Albinism in Nigeria. A clinical and social study. Br J Dermatol 1975;92(5):485–92.
- 56. Ulrich C, Schmook T, Nindl I, Meyer T, Sterry W, Stockfleth E. Cutaneous precancers in organ transplant recipients: an old enemy in a new surrounding. Br J Dermatol 2003;149 Suppl 66:40–2.
- 57. Zouboulis CC. Principles of cutaneous cryosurgery: an update. Dermatology (Basel) 1999;198(2):111–7.
- 58. Vegter S, Tolley K. A network meta-analysis of the relative efficacy of treatments for actinic keratosis of the face or scalp in Europe. PLoS ONE 2014;9(6):e96829.
- 59. Zouboulis CC. Is cryosurgery less effective that conservative regimens in the treatment of actinic keratoses? J Eur Acad Dermatol Venereol 2016;30(10):e50-e53.
- 60. Ostertag JU, Quaedvlieg PJF, van der Geer S, Nelemans P, Christianen MEMC, Neumann MHAM, Krekels GAM. A clinical comparison and long-term follow-up of topical 5-fluorouracil versus laser resurfacing in the treatment of widespread actinic keratoses. Lasers Surg Med 2006;38(8):731–9.
- 61. Zane C, Facchinetti E, Rossi MT, Specchia C, Ortel B, Calzavara-Pinton P. Cryotherapy is preferable to ablative CO2 laser for the treatment of isolated actinic keratoses of the face and scalp: a randomized clinical trial. Br J Dermatol 2014;170(5):1114–21.
- 62. Wu Y, Tang N, Cai L, Li Q. Relative efficacy of 5-fluorouracil compared with other treatments among patients with actinic keratosis: A network meta-analysis. Dermatol Ther 2019;32(3):e12822.
- Askew DA, Mickan SM, Soyer HP, Wilkinson D. Effectiveness of 5-fluorouracil treatment for actinic keratosis-a systematic review of randomized controlled trials. Int J Dermatol 2009;48(5):453–63.
- 64. Dinehart SM. The treatment of actinic keratoses. J Am Acad Dermatol 2000;42(1 Pt 2):25–8.

- 65. Loven K, Stein L, Furst K, Levy S. Evaluation of the efficacy and tolerability of 0.5% fluorouracil cream and 5% fluorouracil cream applied to each side of the face in patients with actinic keratosis. Clin Ther 2002;24(6):990–1000.
- 66. Dohil MA. Efficacy, Safety, and Tolerability of 4% 5-Fluorouracil Cream in a Novel Patented Aqueous Cream Containing Peanut Oil Once Daily Compared With 5% 5-Fluorouracil Cream Twice Daily: Meeting the Challenge in the Treatment of Actinic Keratosis. J Drugs Dermatol 2016;15(10):1218–24.
- 67. Bollag W, Ott F. Retinoic acid: topical treatment of senile or actinic keratoses and basal cell carcinomas. Agents Actions 1970;1(4):172–5.
- 68. Campanelli A, Naldi L. A retrospective study of the effect of long-term topical application of retinaldehyde (0.05%) on the development of actinic keratosis. Dermatology (Basel) 2002;205(2):146–52.
- Alirezai M, Dupuy P, Amblard P, Kalis B, Souteyrand P, Frappaz A, Sendagorta E. Clinical evaluation of topical isotretinoin in the treatment of actinic keratoses. J Am Acad Dermatol 1994;30(3):447–51.
- Misiewicz J, Sendagorta E, Golebiowska A, Lorenc B, Czarnetzki BM, Jablonska S. Topical treatment of multiple actinic keratoses of the face with arotinoid methyl sulfone (Ro 14-9706) cream versus tretinoin cream: a double-blind, comparative study. J Am Acad Dermatol 1991;24(3):448–51.
- 71. Kang S, Goldfarb MT, Weiss JS, Metz RD, Hamilton TA, Voorhees JJ, Griffiths CEM. Assessment of adapalene gel for the treatment of actinic keratoses and lentigines: a randomized trial. J Am Acad Dermatol 2003;49(1):83–90.
- 72. Schön MP, Schön M. Imiquimod: mode of action. Br J Dermatol 2007;157 Suppl 2:8–13.
- 73. Li VW, Li WW, Talcott KE, Zhai AW. Imiquimod as an antiangiogenic agent. J Drugs Dermatol 2005;4(6):708–17.
- 74. Cantisani C, Lazic T, Richetta AG, Clerico R, Mattozzi C, Calvieri S. Imiquimod 5% cream use in dermatology, side effects and recent patents. Recent Pat In-flamm Allergy Drug Discov 2012;6(1):65–9.
- 75. Fecker LF, Stockfleth E, Nindl I, Ulrich C, Forschner T, Eberle J. The role of apoptosis in therapy and prophylaxis of epithelial tumours by nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs). Br J Dermatol 2007;156 Suppl 3:25–33.
- Fecker LF, Stockfleth E, Braun FK, Rodust PM, Schwarz C, Köhler A, Leverkus M, Eberle J. Enhanced death ligand-induced apoptosis in cutaneous SCC cells by treatment with diclofenac/hyaluronic acid correlates with downregulation of c-FLIP. J Invest Dermatol 2010;130(8):2098–109.
- 77. Yamazaki R, Kusunoki N, Matsuzaki T, Hashimoto S, Kawai S. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs induce apoptosis in association with activation of peroxisome proliferator-activated receptor gamma in rheumatoid synovial cells. J Pharmacol Exp Ther 2002;302(1):18–25.
- Jung Y-J, Isaacs JS, Lee S, Trepel J, Neckers L. IL-1beta-mediated upregulation of HIF-1alpha via an NFkappaB/COX-2 pathway identifies HIF-1 as a critical link between inflammation and oncogenesis. FASEB J. 2003;17(14):2115–7.

- 79. Singer K, Dettmer K, Unger P, Schönhammer G, Renner K, Peter K, Siska PJ, Berneburg M, Herr W, Oefner PJ, Karrer S, Kreutz M, Datz E. Topical Diclofenac Reprograms Metabolism and Immune Cell Infiltration in Actinic Keratosis. Front Oncol 2019;9:605.
- 80. Pirard D, Vereecken P, Mélot C, Heenen M. Three percent diclofenac in 2.5% hyaluronan gel in the treatment of actinic keratoses: a meta-analysis of the recent studies. Arch Dermatol Res 2005;297(5):185–9.
- 81. Xu X-C. Tumor-suppressive activity of retinoic acid receptor-beta in cancer. Cancer Lett 2007;253(1):14–24.
- 82. Gollnick H, Göppner D. Retinoide. In: Szeimies RM, Arends J, editors. Tumoren der Haut, Grundlagen Diagnostik und Therapie in der dermatologischen Onkologie ; 167 Tabellen. Stuttgart [u.a.]: Thieme; 2010. p. 185–91.
- 83. Chen K, Craig JC, Shumack S. Oral retinoids for the prevention of skin cancers in solid organ transplant recipients: a systematic review of randomized controlled trials. Br J Dermatol 2005;152(3):518–23.
- 84. Bavinck JN, Tieben LM, van der Woude FJ, Tegzess AM, Hermans J, ter Schegget J, Vermeer BJ. Prevention of skin cancer and reduction of keratotic skin lesions during acitretin therapy in renal transplant recipients: a double-blind, placebo-controlled study. J Clin Oncol 1995;13(8):1933–8.
- Kadakia KC, Barton DL, Loprinzi CL, Sloan JA, Otley CC, Diekmann BB, Novotny PJ, Alberts SR, Limburg PJ, Pittelkow MR. Randomized controlled trial of acitretin versus placebo in patients at high-risk for basal cell or squamous cell carcinoma of the skin (North Central Cancer Treatment Group Study 969251). Cancer 2012;118(8):2128–37.
- 86. Sander CA, Pfeiffer C, Kligman AM, Plewig G. Chemotherapy for disseminated actinic keratoses with 5-fluorouracil and isotretinoin. J Am Acad Dermatol 1997;36(2 Pt 1):236–8.
- Kohl E, Landthaler M, Szeimies RM. Hautalterung. Hautarzt 2009;60(11):917– 34.
- Berneburg M. Intrinsische und extrinsische Hautalterung: Klinische und morphologische Aspekte. In: Krutmann J, editor. Hautalterung, Grundlagen Prävention Therapie; mit 51 Tabellen. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin, Heidelberg; 2008. p. 13–22.
- 89. Langton AK, Ayer J, Griffiths TW, Rashdan E, Naidoo K, Caley MP, Birch-Machin MA, O'Toole EA, Watson REB, Griffiths CEM. Distinctive clinical and histological characteristics of atrophic and hypertrophic facial photoageing. J Eur Acad Dermatol Venereol 2021;35(3):762–8.
- 90. Glogau RG. Aesthetic and anatomic analysis of the aging skin. Semin Cutan Med Surg 1996;15(3):134–8.
- 91. Grewe M. Chronological ageing and photoageing of dendritic cells. Clin Exp Dermatol 2001;26(7):608–12.
- 92. Schröder P, Krutmann J, Akimichi M. Molekulare Mechanismen der Hautalterung durch UV-Strahlung und andere exogene Noxen. In: Krutmann J, editor.

Hautalterung, Grundlagen Prävention Therapie; mit 51 Tabellen. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin, Heidelberg; 2008. p. 23–36.

- 93. Sellheyer K. Pathogenesis of solar elastosis: synthesis or degradation? J Cutan Pathol 2003;30(2):123–7.
- 94. Yaar M, Gilchrest BA. Aging of the skin. In: Fitzpatrick TB, Wolff K, Goldsmith LA, editors. Fitzpatrick's dermatology in general medicine. New York [u.a.]: McGraw-Hill. p. 1697–706. (vol. 1).
- Berneburg M, Plettenberg H, Medve-König K, Pfahlberg A, Gers-Barlag H, Gefeller O, Krutmann J. Induction of the Photoaging-Associated Mitochondrial Common Deletion In Vivo in Normal Human Skin. J Invest Dermatol 2004;122(5):1277–83.
- 96. Berneburg M, Gattermann N, Stege H, Grewe M, Vogelsang K, Ruzicka T, Krutmann J. Chronically Ultraviolet-exposed Human Skin Shows a Higher Mutation Frequency of Mitochondrial DNA as Compared to Unexposed Skin and the Hematopoietic System. Photochem Photobiol 1997;66(2):271–5.
- 97. Schroeder P, Gremmel T, Berneburg M, Krutmann J. Partial depletion of mitochondrial DNA from human skin fibroblasts induces a gene expression profile reminiscent of photoaged skin. J Invest Dermatol 2008;128(9):2297–303.
- 98. Quan T, Qin Z, Xia W, Shao Y, Voorhees JJ, Fisher GJ. Matrix-degrading metalloproteinases in photoaging. J Investig Dermatol Symp Proc 2009;14(1):20–4.
- Fisher GJ, Datta SC, Talwar HS, Wang ZQ, Varani J, Kang S, Voorhees JJ. Molecular basis of sun-induced premature skin ageing and retinoid antagonism. Nature 1996;379(6563):335–9.
- 100. Fisher GJ, Wang Z, Datta SC, Varani J, Kang S, Voorhees JJ. Pathophysiology of Premature Skin Aging Induced by Ultraviolet Light. N Engl J Med 1997;337(20):1419–29.
- Quan T, He T, Voorhees JJ, Fisher GJ. Ultraviolet Irradiation Induces Smad7 via Induction of Transcription Factor AP-1 in Human Skin Fibroblasts. J Biol Chem 2005;280(9):8079–85.
- 102. Fisher GJ, Datta S, Wang Z, Li XY, Quan T, Chung JH, Kang S, Voorhees JJ. c-Jun-dependent inhibition of cutaneous procollagen transcription following ultraviolet irradiation is reversed by all-trans retinoic acid. J Clin Invest 2000;106(5):663–70.
- 103. Yaar M, Gilchrest BA. Photoageing: mechanism, prevention and therapy. Br J Dermatol 2007;157(5):874–87.
- Schroeder P, Pohl C, Calles C, Marks C, Wild S, Krutmann J. Cellular response to infrared radiation involves retrograde mitochondrial signaling. Free Radic Biol Med 2007;43(1):128–35.
- 105. Schieke S, Stege H, Kürten V, Grether-Beck S, Sies H, Krutmann J. Infrared-A radiation-induced matrix metalloproteinase 1 expression is mediated through extracellular signal-regulated kinase 1/2 activation in human dermal fibroblasts. J Invest Dermatol 2002;119(6):1323–9.
- 106. Fisher GJ, Quan T, Purohit T, Shao Y, Cho MK, He T, Varani J, Kang S, Voorhees JJ. Collagen fragmentation promotes oxidative stress and elevates matrix

metalloproteinase-1 in fibroblasts in aged human skin. Am J Pathol 2009;174(1):101–14.

- 107. Fisher GJ, Varani J, Voorhees JJ. Looking older: fibroblast collapse and therapeutic implications. Arch Dermatol 2008;144(5):666–72.
- 108. Imokawa G. Recent advances in characterizing biological mechanisms underlying UV-induced wrinkles: a pivotal role of fibrobrast-derived elastase. Arch Dermatol Res 2008;300 Suppl 1:S7-20.
- 109. Chung JH, Eun HC. Angiogenesis in skin aging and photoaging. J Dermatol 2007;34(9):593–600.
- 110. Yano K, Kadoya K, Kajiya K, Hong Y-K, Detmar M. Ultraviolet B irradiation of human skin induces an angiogenic switch that is mediated by upregulation of vascular endothelial growth factor and by downregulation of thrombospondin-1. Br J Dermatol 2005;152(1):115–21.
- 111. Sander CS, Chang H, Salzmann S, Müller CS, Ekanayake-Mudiyanselage S, Elsner P, Thiele JJ. Photoaging is Associated with Protein Oxidation in Human Skin In Vivo. J Invest Dermatol 2002;118(4):618–25.
- Widmer R, Ziaja I, Grune T. Protein oxidation and degradation during aging: role in skin aging and neurodegeneration. Free Radic Res 2006;40(12):1259– 68.
- 113. Grune T. Proteinoxidation in der Alterung von Hautfibroblasten. Hautarzt 2003;54(9):818–21.
- 114. Jung T, Höhn A, Catalgol B, Grune T. Age-related differences in oxidative protein-damage in young and senescent fibroblasts. Arch Biochem Biophys 2009;483(1):127–35.
- 115. Smith WP. Epidermal and dermal effects of topical lactic acid. J Am Acad Dermatol 1996;35(3 Pt 1):388–91.
- 116. Stiller MJ, Bartolone J, Stern R, Smith S, Kollias N, Gillies R, Drake LA. Topical 8% glycolic acid and 8% L-lactic acid creams for the treatment of photodamaged skin. A double-blind vehicle-controlled clinical trial. Arch Dermatol 1996;132(6):631–6.
- 117. Samuel M, Brooke RCC, Hollis S, Griffiths CEM. Interventions for photodamaged skin. Cochrane Database Syst Rev 2005;(1):CD001782.
- 118. Humbert PG, Haftek M, Creidi P, Lapière C, Nusgens B, Richard A, Schmitt D, Rougier A, Zahouani H. Topical ascorbic acid on photoaged skin. Clinical, topographical and ultrastructural evaluation: double-blind study vs. placebo. Exp Dermatol 2003;12(3):237–44.
- 119. Jurkiewicz BA, Bissett DL, Buettner GR. Effect of topically applied tocopherol on ultraviolet radiation-mediated free radical damage in skin. J Invest Dermatol 1995;104(4):484–8.
- Kawada A, Konishi N, Oiso N, Kawara S, Date A. Evaluation of anti-wrinkle effects of a novel cosmetic containing niacinamide. J Dermatol 2008;35(10):637–42.

- Inui M, Ooe M, Fujii K, Matsunaka H, Yoshida M, Ichihashi M. Mechanisms of inhibitory effects of CoQ10 on UVB-induced wrinkle formation in vitro and in vivo. Biofactors 2008;32(1-4):237–43.
- 122. Köpcke W, Krutmann J. Protection from sunburn with beta-Carotene--a metaanalysis. Photochem Photobiol 2008;84(2):284–8.
- 123. Schürer NY, Billmann-Krutmann C. Füllmaterialien. In: Krutmann J, editor. Hautalterung, Grundlagen Prävention Therapie; mit 51 Tabellen. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin, Heidelberg; 2008. p. 133–47.
- 124. Sadick NS. Update on non-ablative light therapy for rejuvenation: a review. Lasers Surg Med 2003;32(2):120–8.
- 125. Hohenleutner S, Hohenleutner U. Aktinisch geschädigte Haut: Skin resurfacing und Skin rejuvenation. In: Landthaler M, Hohenleutner U, editors. Lasertherapie in der Dermatologie, Atlas und Lehrbuch. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin, Heidelberg; 2006. p. 161–78.
- 126. Strauss W. Photosensibilisatoren. In: Szeimies RM, Jocham D, Landthaler M, editors. Klinische Fluoreszenzdiagnostik und photodynamische Therapie, 50 Tab. Berlin [u.a.]: Blackwell; 2003. p. 29–38.
- 127. Abels C. Wirkmechanismus der photodynamischen Therapie. In: Szeimies RM, Jocham D, Landthaler M, editors. Klinische Fluoreszenzdiagnostik und photodynamische Therapie, 50 Tab. Berlin [u.a.]: Blackwell; 2003. p. 59–68.
- 128. Peng Q, Berg K, Moan J, Kongshaug M, Nesland JM. 5-Aminolevulinic acidbased photodynamic therapy: principles and experimental research. Photochem Photobiol 1997;65(2):235–51.
- 129. Gibson SL, Cupriks DJ, Havens JJ, Nguyen ML, Hilf R. A regulatory role for porphobilinogen deaminase (PBGD) in delta-aminolaevulinic acid (delta-ALA)induced photosensitization? Br J Cancer (British journal of cancer) 1998;77(2):235–42.
- 130. Schoenfeld N, Epstein O, Lahav M, Mamet R, Shaklai M, Atsmon A. The heme biosynthetic pathway in lymphocytes of patients with malignant lymphoproliferative disorders. Cancer Lett 1988;43(1-2):43–8.
- Kondo M, Hirota N, Takaoka T, Kajiwara M. Heme-biosynthetic enzyme activities and porphyrin accumulation in normal liver and hepatoma cell lines of rat. Cell Biol Toxicol 1993;9(1):95–105.
- 132. Babilas P, Schreml S, Landthaler M, Szeimies RM. Inkohärentes Licht in der Dermatologie. Hautarzt 2010;61(2):153-65; quiz 166.
- 133. Tromberg BJ, Svaasand LO, Fehr MK, Madsen SJ, Wyss P, Sansone B, Tadir Y. A mathematical model for light dosimetry in photodynamic destruction of human endometrium. Phys Med Biol 1996;41(2):223–37.
- 134. Bäumler W. Lichtquellen. In: Szeimies RM, Jocham D, Landthaler M, editors. Klinische Fluoreszenzdiagnostik und photodynamische Therapie, 50 Tab. Berlin [u.a.]: Blackwell; 2003. p. 39–58.
- 135. Szeimies RM, Abels C, Fritsch C, Karrer S, Steinbach P, Bäumler W, Goerz G, Goetz AE, Landthaler M. Wavelength dependency of photodynamic effects after

sensitization with 5-aminolevulinic acid in vitro and in vivo. J Invest Dermatol 1995;105(5):672–7.

- 136. van Gemert, M J, Jacques SL, Sterenborg HJ, Star WM. Skin optics. IEEE Trans Biomed Eng 1989;36(12):1146–54.
- 137. Beek JF, Blokland P, Posthumus P, Aalders M, Pickering JW, Sterenborg HJ, van Gemert, M J. In vitro double-integrating-sphere optical properties of tissues between 630 and 1064 nm. Phys Med Biol 1997;42(11):2255–61.
- 138. Vargas G, Chan KF, Thomsen SL, Welch AJ. Use of osmotically active agents to alter optical properties of tissue: effects on the detected fluorescence signal measured through skin. Lasers Surg Med 2001;29(3):213–20.
- Bäumler W. Hochenergetische Blitzlampen. In: Landthaler M, Hohenleutner U, editors. Lasertherapie in der Dermatologie, Atlas und Lehrbuch. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin, Heidelberg; 2006. p. 25–6.
- 140. Brancaleon L, Moseley H. Laser and non-laser light sources for photodynamic therapy. Lasers Med Sci 2002;17(3):173–86.
- 141. Babilas P, Schreml S, Szeimies RM, Landthaler M. Intense pulsed light (IPL): A review. Lasers Surg Med 2010;42(2):93–104.
- 142. Babilas P, Knobler R, Hummel S, Gottschaller C, Maisch T, Koller M, Landthaler M, Szeimies RM. Variable pulsed light is less painful than light-emitting diodes for topical photodynamic therapy of actinic keratosis: a prospective randomized controlled trial. Br J Dermatol 2007;157(1):111–7.
- 143. O'Gorman SM, Clowry J, Manley M, McCavana J, Gray L, Kavanagh A, Lally A, Collins P. Artificial White Light vs Daylight Photodynamic Therapy for Actinic Keratoses: A Randomized Clinical Trial. JAMA Dermatol 2016;152(6):638–44.
- 144. Marra K, LaRochelle EP, Chapman MS, Hoopes PJ, Lukovits K, Maytin EV, Hasan T, Pogue BW. Comparison of Blue and White Lamp Light with Sunlight for Daylight-Mediated 5-ALA Photodynamic Therapy in vivo. Photochem Photobiol 2018;94(5):1049–57.
- 145. Morton CA, Braathen LR. Daylight Photodynamic Therapy for Actinic Keratoses. Am J Clin Dermatol 2018;19(5):647–56.
- 146. Morton C, Szeimies RM, Sidoroff A, Wennberg A-M, Basset-Seguin N, Calzavara-Pinton P, Gilaberte Y, Hofbauer G, Hunger R, Karrer S, Lehmann P, Piaserico S, Ulrich C, Braathen L. European Dermatology Forum Guidelines on topical photodynamic therapy. Eur J Dermatol 2015;25(4):296–311.
- 147. Morton CA, Szeimies RM, Sidoroff A, Braathen LR. European guidelines for topical photodynamic therapy part 1: treatment delivery and current indications actinic keratoses, Bowen's disease, basal cell carcinoma. J Eur Acad Dermatol Venereol 2013;27(5):536–44.
- 148. Fargnoli MC, Ibbotson SH, Hunger RE, Rostain G, Gaastra MTW, Eibenschutz L, Cantisani C, Venema AW, Medina S, Kerrouche N, Pérez-Garcia B. Patient and physician satisfaction in an observational study with methyl aminolevulinate daylight photodynamic therapy in the treatment of multiple actinic keratoses of the face and scalp in six European countries. J Eur Acad Dermatol Venereol 2018;32(5):757–62.

- 149. Lacour J-P, Ulrich C, Gilaberte Y, Felbert V v., Basset-Seguin N, Dreno B, Girard C, Redondo P, Serra-Guillen C, Synnerstad I, Tarstedt M, Tsianakas A, Venema AW, Kelleners-Smeets N, Adamski H, Perez-Garcia B, Gerritsen MJ, Leclerc S, Kerrouche N, Szeimies RM. Daylight photodynamic therapy with methyl aminolevulinate cream is effective and nearly painless in treating actinic keratoses: a randomised, investigator-blinded, controlled, phase III study throughout Europe. J Eur Acad Dermatol Venereol 2015;29(12):2342–8.
- 150. Rubel DM, Spelman L, Murrell DF, See J-A, Hewitt D, Foley P, Bosc C, Kerob D, Kerrouche N, Wulf HC, Shumack S. Daylight photodynamic therapy with methyl aminolevulinate cream as a convenient, similarly effective, nearly painless alternative to conventional photodynamic therapy in actinic keratosis treatment: a randomized controlled trial. Br J Dermatol 2014;171(5):1164–71.
- 151. Wiegell SR, Fabricius S, Gniadecka M, Stender IM, Berne B, Kroon S, Andersen BL, Mørk C, Sandberg C, Ibler KS, Jemec GBE, Brocks KM, Philipsen PA, Heydenreich J, Hædersdal M, Wulf HC. Daylight-mediated photodynamic therapy of moderate to thick actinic keratoses of the face and scalp: a randomized multicentre study. Br J Dermatol 2012;166(6):1327–32.
- 152. Philipp-Dormston WG, Karrer S, Petering H, Ulrich C, Dirschka T, Berking C, Lonsdorf AS, Gerber PA, Radakovic S, Hunger RE, Szeimies RM. Daylight PDT with MAL - current data and practical recommendations of an expert panel. J Dtsch Dermatol Ges 2015;13(12):1240–9.
- 153. Wiegell SR, Fabricius S, Heydenreich J, Enk CD, Rosso S, Bäumler W, Baldursson BT, Wulf HC. Weather conditions and daylight-mediated photodynamic therapy: protoporphyrin IX-weighted daylight doses measured in six geographical locations. Br J Dermatol 2013;168(1):186–91.
- 154. Bäumler W. Laserprinzip. In: Landthaler M, Hohenleutner U, editors. Lasertherapie in der Dermatologie, Atlas und Lehrbuch. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin, Heidelberg; 2006. p. 5–12.
- 155. Kalka K, Merk H, Mukhtar H. Photodynamic therapy in dermatology. J Am Acad Dermatol 2000;42(3):389-413; quiz 414-6.
- 156. Szeimies RM, Sassy T, Landthaler M. Penetration potency of topical applied delta-aminolevulinic acid for photodynamic therapy of basal cell carcinoma. Photochem Photobiol 1994;59(1):73–6.
- 157. Stritt A, Merk HF, Braathen LR, Felbert V v. Photodynamic therapy in the treatment of actinic keratosis. Photochem Photobiol 2008;84(2):388–98.
- 158. Leunig A, Staub F, Peters J, Heimann A, Csapo C, Kempski O, Goetz AE. Relation of early Photofrin uptake to photodynamically induced phototoxicity and changes of cell volume in different cell lines. Eur J Cancer 1994;30A(1):78–83.
- 159. Dougherty TJ, Gomer CJ, Henderson BW, Jori G, Kessel D, Korbelik M, Moan J, Peng Q. Photodynamic therapy. J Natl Cancer Inst 1998;90(12):889–905.
- Wessels JM, Strauss W, Seidlitz HK, Rück A, Schneckenburger H. Intracellular localization of meso-tetraphenylporphine tetrasulphonate probed by timeresolved and microscopic fluorescence spectroscopy. J Photochem Photobiol B, Biol 1992;12(3):275–84.

- Milanesi C, Zhou C, Biolo R, Jori G. Zn(II)-phthalocyanine as a photodynamic agent for tumours. II. Studies on the mechanism of photosensitised tumour necrosis. Br J Cancer 1990;61(6):846–50.
- 162. Kessel D. Sites of photosensitization by derivatives of hematoporphyrin. Photochem Photobiol 1986;44(4):489–93.
- 163. Gomer CJ, Ferrario A, Hayashi N, Rucker N, Szirth BC, Murphree AL. Molecular, cellular, and tissue responses following photodynamic therapy. Lasers Surg Med 1988;8(5):450–63.
- 164. Fickweiler S, Abels C, Karrer S, Bäumler W, Landthaler M, Hofstädter F, Szeimies RM. Photosensitization of human skin cell lines by ATMPn (9-acetoxy-2,7,12,17-tetrakis-(beta-methoxyethyl)-porphycene) in vitro: mechanism of action. J Photochem Photobiol B, Biol 1999;48(1):27–35.
- 165. Fingar VH, Siegel KA, Wieman TJ, Doak KW. The effects of thromboxane inhibitors on the microvascular and tumor response to photodynamic therapy. Photochem Photobiol 1993;58(3):393–9.
- 166. Fingar VH, Wieman TJ, Haydon PS. The effects of thrombocytopenia on vessel stasis and macromolecular leakage after photodynamic therapy using photofrin. Photochem Photobiol 1997;66(4):513–7.
- 167. Fingar VH, Wieman TJ, Karavolos PS, Doak KW, Ouellet R, van Lier JE. The effects of photodynamic therapy using differently substituted zinc phthalocyanines on vessel constriction, vessel leakage and tumor response. Photochem Photobiol 1993;58(2):251–8.
- 168. McMahon KS, Wieman TJ, Moore PH, Fingar VH. Effects of photodynamic therapy using mono-L-aspartyl chlorin e6 on vessel constriction, vessel leakage, and tumor response. Cancer Res. 1994;54(20):5374–9.
- 169. Gilissen MJ, van de Merbel-de Wit LE, Star WM, Koster JF, Sluiter W. Effect of photodynamic therapy on the endothelium-dependent relaxation of isolated rat aortas. Cancer Res 1993;53(11):2548–52.
- Schacht V, Szeimies RM, Abels C. Photodynamic therapy with 5-aminolevulinic acid induces distinct microcirculatory effects following systemic or topical application. Photochem Photobiol Sci 2006;5(5):452–8.
- 171. Fingar VH. Vascular effects of photodynamic therapy. J Clin Laser Med Surg 1996;14(5):323–8.
- 172. Korbelik M. Induction of tumor immunity by photodynamic therapy. J Clin Laser Med Surg 1996;14(5):329–34.
- 173. Boehncke WH, König K, Kaufmann R, Scheffold W, Prümmer O, Sterry W. Photodynamic therapy in psoriasis: suppression of cytokine production in vitro and recording of fluorescence modification during treatment in vivo. Arch Dermatol Res 1994;286(6):300–3.
- 174. Trauner KB, Gandour-Edwards R, Bamberg M, Shortkroff S, Sledge C, Hasan T. Photodynamic synovectomy using benzoporphyrin derivative in an antigeninduced arthritis model for rheumatoid arthritis. Photochem Photobiol 1998;67(1):133–9.

- 175. Karrer S, Abels C, Landthaler M, Szeimies RM. Topical photodynamic therapy for localized scleroderma. Acta Derm Venereol 2000;80(1):26–7.
- 176. Qin B, Selman SH, Payne KM, Keck RW, Metzger DW. Enhanced skin allograft survival after photodynamic therapy. Association with lymphocyte inactivation and macrophage stimulation. Transplantation 1993;56(6):1481–6.
- 177. Ratkay LG, Chowdhary RK, Iamaroon A, Richter AM, Neyndorff HC, Keystone EC, Waterfield JD, Levy JG. Amelioration of antigen-induced arthritis in rabbits by induction of apoptosis of inflammatory cells with local application of transdermal photodynamic therapy. Arthritis Rheum 1998;41(3):525–34.
- 178. Elmets CA, Bowen KD. Immunological suppression in mice treated with hematoporphyrin derivative photoradiation. Cancer Res 1986;46(4 Pt 1):1608–11.
- 179. Granville DJ, Carthy CM, Jiang H, Levy JG, McManus BM, Matroule JY, Piette J, Hunt DW. Nuclear factor-kappaB activation by the photochemotherapeutic agent verteporfin. Blood 2000;95(1):256–62.
- 180. Luna MC, Ferrario A, Wong S, Fisher AM, Gomer CJ. Photodynamic therapymediated oxidative stress as a molecular switch for the temporal expression of genes ligated to the human heat shock promoter. Cancer Res 2000;60(6):1637–44.
- 181. North J, Neyndorff H, Levy JG. Photosensitizers as virucidal agents. J Photochem Photobiol B, Biol 1993;17(2):99–108.
- 182. Ruiz-Rodriguez R, Sanz-Sánchez T, Córdoba S. Photodynamic photorejuvenation. Dermatol Surg 2002;28(8):742-4; discussion 744.
- 183. Touma D, Yaar M, Whitehead S, Konnikov N, Gilchrest BA. A Trial of Short Incubation, Broad-Area Photodynamic Therapy for Facial Actinic Keratoses and Diffuse Photodamage. Arch Dermatol 2004;140(1):
- 184. Alster TS, Tanzi EL, Welsh EC. Photorejuvenation of facial skin with topical 20% 5-aminolevulinic acid and intense pulsed light treatment: a split-face comparison study. J Drugs Dermatol 2005;4(1):35–8.
- 185. Avram DK, Goldman MP. Effectiveness and safety of ALA-IPL in treating actinic keratoses and photodamage. J Drugs Dermatol 2004;3(1 Suppl):S36-9.
- Dover JS, Bhatia AC, Stewart B, Arndt KA. Topical 5-aminolevulinic acid combined with intense pulsed light in the treatment of photoaging. Arch Dermatol 2005;141(10):1247–52.
- 187. Issa, Maria Cláudia Almeida, Piñeiro-Maceira J, Vieira, Maria Teresa Campos, Olej B, Mandarim-de-Lacerda CA, Luiz RR, Manela-Azulay M. Photorejuvenation with topical methyl aminolevulinate and red light: a randomized, prospective, clinical, histopathologic, and morphometric study. Dermatol Surg 2010;36(1):39–48.
- 188. Key DJ. Aminolevulinic acid-pulsed dye laser photodynamic therapy for the treatment of photoaging. Cosmetic Dermatology 2005;18:31–6.
- 189. Karrer S, Kohl E, Feise K, Hiepe-Wegener D, Lischner S, Philipp-Dormston W, Podda M, Prager W, Walker T, Szeimies RM. Photodynamic therapy for skin rejuvenation: review and summary of the literature - results of a consensus con-

ference of an expert group for aesthetic photodynamic therapy. J Dtsch Dermatol Ges 2013;11(2):137–48.

- 190. Szeimies RM, Ribeiro Torezan LA. Faltenbehandlung mit nichtablativen Systemen: IR-Laser, IPL/LED, PDT, Fraxel und Radiofrequenz. In: Krutmann J, editor. Hautalterung, Grundlagen Prävention Therapie; mit 51 Tabellen. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin, Heidelberg; 2008. p. 113–31.
- 191. Park MY, Sohn S, Lee E-S, Kim YC. Photorejuvenation induced by 5aminolevulinic acid photodynamic therapy in patients with actinic keratosis: A histologic analysis. J Am Acad Dermatol 2010;62(1):85–95.
- 192. Choi JY, Park GT, Na EY, Wi HS, Lee S-C, Lee J-B. Molecular changes following topical photodynamic therapy using methyl aminolaevulinate in mouse skin. J Dermatol Sci 2010;58(3):198–203.
- 193. Orringer JS, Hammerberg C, Hamilton T, Johnson TM, Kang S, Sachs DL, Fisher G, Voorhees JJ. Molecular effects of photodynamic therapy for photoaging. Arch Dermatol 2008;144(10):1296–302.
- 194. Karrer S, Bosserhoff AK, Weiderer P, Landthaler M, Szeimies RM. Keratinocyte-derived cytokines after photodynamic therapy and their paracrine induction of matrix metalloproteinases in fibroblasts. Br J Dermatol 2004;151(4):776–83.
- 195. Karrer S, Bosserhoff AK, Weiderer P, Landthaler M, Szeimies RM. Influence of 5-Aminolevulinic Acid and Red Light on Collagen Metabolism of Human Dermal Fibroblasts. J Invest Dermatol 2003;120(2):325–31.
- 196. Kähäri VM, Sandberg M, Kalimo H, Vuorio T, Vuorio E. Identification of fibroblasts responsible for increased collagen production in localized scleroderma by in situ hybridization. J Invest Dermatol 1988;90(5):664–70.
- 197. Distler O, Cozzio A. Systemic sclerosis and localized scleroderma--current concepts and novel targets for therapy. Semin Immunopathol 2016;38(1):87–95.
- 198. Jørgensen GF, Hedelund L, Haedersdal M. Long-pulsed dye laser versus intense pulsed light for photodamaged skin: a randomized split-face trial with blinded response evaluation. Lasers Surg Med 2008;40(5):293–9.
- Feng Y, Zhao J, Gold MH. Skin rejuvenation in Asian skin: the analysis of clinical effects and basic mechanisms of intense pulsed light. J Drugs Dermatol 2008;7(3):273–9.
- 200. Hantash BM, Coninck E de, Liu H, Gladstone HB. Split-face comparison of the erbium micropeel with intense pulsed light. Dermatol Surg 2008;34(6):763–72.
- 201. Kono T, Groff WF, Sakurai H, Takeuchi M, Yamaki T, Soejima K, Nozaki M. Comparison study of intense pulsed light versus a long-pulse pulsed dye laser in the treatment of facial skin rejuvenation. Ann Plast Surg 2007;59(5):479–83.
- 202. Gold MH, Bradshaw VL, Boring MM, Bridges TM, Biron JA. Split-face comparison of photodynamic therapy with 5-aminolevulinic acid and intense pulsed light versus intense pulsed light alone for photodamage. Dermatol Surg 2006;32(6):795-801; discussion 801-3.
- 203. Wiens BL. A fixed sequence Bonferroni procedure for testing multiple endpoints. Pharmaceut. Statist. 2003;2(3):211–5.

- 204. Babilas P, Travnik R, Werner A, Landthaler M, Szeimies RM. Split-face-study using two different light sources for topical PDT of actinic keratoses:non-inferiority of the LED system. J Dtsch Dermatol Ges 2008;6(1):25–32.
- 205. Szeimies RM, Matheson RT, Davis SA, Bhatia AC, Frambach Y, Klövekorn W, Fesq H, Berking C, Reifenberger J, Thaçi D. Topical Methyl Aminolevulinate Photodynamic Therapy Using Red Light-Emitting Diode Light for Multiple Actinic Keratoses. Dermatol Surg 2009;35(4):586–92.
- 206. Rao J, Adams S. Photodynamic Therapy. In: Comprehensive Dermatologic Drug Therapy. München: Elsevier; 2021. 280-286.e2.
- 207. Clinical study protocol MAL-PDT of AK and Photodamage; Februar 2011.
- 208. Fachinformation Galderma Metvix ® 160 mg/g Creme [Internet]. Available from: https://www.fachinfo.de/suche/fi/007185 [Stand 30.01.2021, 18:25]
- 209. CETAPHIL® FEUCHTIGKEITSCREME [Internet]. Available from: https://www.cetaphil.de/product/cetaphilr-feuchtigkeitscreme [Stand 30.01.2021, 18:32]
- 210. Ellipse Flex PPT Bedienungshandbuch.
- 211. Clementoni MT, Lavagno R, Catenacci M, Kantor R, Mariotto G, Shvets I. 3D in vivo optical skin imaging for intense pulsed light and fractional ablative resurfacing of photodamaged skin. Facial Plast Surg Clin North Am 2011;19(4):737-57, x.
- 212. Horn B. Optaining Shape from Shading Information. In: Winston P, editor. The Psychology of Computer Vision. Mc Graw-Hill(NY); 1975. p. 115–55.
- 213. Jones FS, Jones PL. The tenascin family of ECM glycoproteins: structure, function, and regulation during embryonic development and tissue remodeling. Dev Dyn 2000;218(2):235–59.
- 214. Dang C, Gottschling M, Roewert J, Forschner T, Stockfleth E, Nindl I. Tenascin-C patterns and splice variants in actinic keratosis and cutaneous squamous cell carcinoma. Br J Dermatol 2006;155(4):763–70.
- 215. Kang S, Cho S, Chung JH, Hammerberg C, Fisher GJ, Voorhees JJ. Inflammation and extracellular matrix degradation mediated by activated transcription factors nuclear factor-kappaB and activator protein-1 in inflammatory acne lesions in vivo. Am J Pathol 2005;166(6):1691–9.
- 216. Kaufmann R, Spelman L, Weightman W, Reifenberger J, Szeimies RM, Verhaeghe E, Kerrouche N, Sorba V, Villemagne H, Rhodes LE. Multicentre intraindividual randomized trial of topical methyl aminolaevulinate-photodynamic therapy vs. cryotherapy for multiple actinic keratoses on the extremities. Br J Dermatol 2008;158(5):994–9.
- 217. Szeimies RM, Karrer S, Radakovic-Fijan S, Tanew A, Calzavara-Pinton PG, Zane C, Sidoroff A, Hempel M, Ulrich J, Proebstle T, Meffert H, Mulder M, Salomon D, Dittmar HC, Bauer JW, Kernland K, Braathen L. Photodynamic therapy using topical methyl 5-aminolevulinate compared with cryotherapy for actinic keratosis: A prospective, randomized study. J Am Acad Dermatol 2002;47(2):258–62.

- 218. Sotiriou E, Apalla Z, Maliamani F, Zaparas N, Panagiotidou D, Ioannides D. Intraindividual, right-left comparison of topical 5-aminolevulinic acid photodynamic therapy vs. 5% imiquimod cream for actinic keratoses on the upper extremities. J Eur Acad Dermatol Venereol 2009;23(9):1061–5.
- 219. Schulten R, Novak B, Schmitz B, Lübbert H. Comparison of the uptake of 5aminolevulinic acid and its methyl ester in keratinocytes and skin. Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol 2012;385(10):969–79.
- 220. Szeimies RM, Karrer S, Sauerwald A, Landthaler M. Photodynamic therapy with topical application of 5-aminolevulinic acid in the treatment of actinic keratoses: an initial clinical study. Dermatology (Basel) 1996;192(3):246–51.
- 221. Jeffes EW, McCullough JL, Weinstein GD, Fergin PE, Nelson JS, Shull TF, Simpson KR, Bukaty LM, Hoffman WL, Fong NL. Photodynamic therapy of actinic keratosis with topical 5-aminolevulinic acid. A pilot dose-ranging study. Arch Dermatol 1997;133(6):727–32.
- 222. Tyrrell JS, Morton C, Campbell SM, Curnow A. Comparison of protoporphyrin IX accumulation and destruction during methylaminolevulinate photodynamic therapy of skin tumours located at acral and nonacral sites. Br J Dermatol 2011;164(6):1362–8.
- 223. Smits T, Kleinpenning MM, Blokx WAM, van de Kerkhof PCM, van Erp PEJ, Gerritsen M-JP. Fluorescence diagnosis in keratinocytic intraepidermal neoplasias. J Am Acad Dermatol 2007;57(5):824–31.
- 224. Kohl E, Meierhöfer J, Koller M, Zeman F, Klein A, Hohenleutner U, Landthaler M, Hohenleutner S. Fractional carbon dioxide laser resurfacing of rhytides and photoageing: a prospective study using profilometric analysis. Br J Dermatol 2014;170(4):858–65.
- 225. Karsai S, Czarnecka A, Jünger M, Raulin C. Ablative fractional lasers (CO(2) and Er:YAG): a randomized controlled double-blind split-face trial of the treatment of peri-orbital rhytides. Lasers Surg Med 2010;42(2):160–7.
- 226. Maruyama S. Hand rejuvenation using standard Intense Pulsed Light (IPL) in Asian patients. Laser Ther 2016;25(1):43–54.
- 227. Hedelund L, Due E, Bjerring P, Wulf HC, Haedersdal M. Skin rejuvenation using intense pulsed light: a randomized controlled split-face trial with blinded response evaluation. Arch Dermatol 2006;142(8):985–90.
- 228. Bjerring P, Christiansen K, Troilius A, Bekhor P, Leeuw J de. Skin fluorescence controlled photodynamic photorejuvenation (wrinkle reduction). Lasers Surg Med 2009;41(5):327–36.
- 229. Piccioni A, Fargnoli MC, Schoinas S, Suppa M, Frascione P, Ginebri A, Chimenti S, Peris K. Efficacy and tolerability of 5-aminolevulinic acid 0.5% liposomal spray and intense pulsed light in wrinkle reduction of photodamaged skin. J Dermatolog Treat 2011;22(5):247–53.
- 230. Xi Z, Shuxian Y, Zhong L, Hui Q, Yan W, Huilin D, Leihong X, Gold MH. Topical 5-aminolevulinic acid with intense pulsed light versus intense pulsed light for photodamage in Chinese patients. Dermatol Surg 2011;37(1):31–40.

- 231. Szeimies RM, Torezan L, Niwa A, Valente N, Unger P, Kohl E, Schreml S, Babilas P, Karrer S, Festa-Neto C. Clinical, histopathological and immunohistochemical assessment of human skin field cancerization before and after photodynamic therapy. Br J Dermatol 2012;167(1):150–9.
- 232. Sanclemente G, Mancilla GA, Hernandez G. A double-blind randomized controlled trial to assess the efficacy of daylight photodynamic therapy with methylaminolevulinate vs. Placebo and daylight in patients with facial photodamage. Actas Dermosifiliogr 2016;107(3):224–34.
- 233. Sanclemente G, Medina L, Villa J-F, Barrera L-M, Garcia H-I. A prospective split-face double-blind randomized placebo-controlled trial to assess the efficacy of methyl aminolevulinate + red-light in patients with facial photodamage. J Eur Acad Dermatol Venereol 2011;25(1):49–58.
- Ruiz-Rodríguez R, López L, Candelas D, Pedraz J. Photorejuvenation using topical 5-methyl aminolevulinate and red light. J Drugs Dermatol 2008;7(7):633– 7.
- 235. Ruiz-Rodriguez R, López L, Candelas D, Zelickson B. Enhanced efficacy of photodynamic therapy after fractional resurfacing: fractional photodynamic rejuvenation. J Drugs Dermatol 2007;6(8):818–20.
- 236. Almeida Issa MC, Piñeiro-Maceira J, Farias RE, Pureza M, Raggio Luiz R, Manela-Azulay M. Immunohistochemical expression of matrix metalloproteinases in photodamaged skin by photodynamic therapy. Br J Dermatol 2009;161(3):647–53.
- 237. Marmur ES, Phelps R, Goldberg DJ. Ultrastructural changes seen after ALA-IPL photorejuvenation: A pilot study. J Cosmet Laser Ther 2005;7(1):21–4.
- 238. Sanclemente G, Correa LA, Garcia JJ, Barrera M, Villa JF, Garcia HI. Methyl aminolevulinate plus red light vs. placebo plus red light in the treatment of photodamaged facial skin: histopathological findings. Clin Exp Dermatol 2012;37(4):379–86.
- 239. Bagazgoitia L, Cuevas Santos J, Juarranz A, Jaén P. Photodynamic therapy reduces the histological features of actinic damage and the expression of early oncogenic markers. Br J Dermatol 2011;165(1):144–51.
- 240. Latijnhouwers M, Bergers M, Ponec M, Dijkman H, Andriessen M, Schalkwijk J. Human Epidermal Keratinocytes Are a Source of Tenascin-C during Wound Healing. J Invest Dermatol 1997;108(5):776–83.
- 241. Latijnhouwers MA, Pfundt R, Jongh GJ de, Schalkwijk J. Tenascin-C expression in human epidermal keratinocytes is regulated by inflammatory cytokines and a stress response pathway. Matrix Biol 1998;17(4):305–16.
- 242. Steinbauer JM, Schreml S, Babilas P, Zeman F, Karrer S, Landthaler M, Szeimies RM. Topical photodynamic therapy with porphyrin precursors--assessment of treatment-associated pain in a retrospective study. Photochem Photobiol Sci 2009;8(8):1111–6.
- 243. Grapengiesser S, Ericson M, Gudmundsson F, Larkö O, Rosén A, Wennberg A-M. Pain caused by photodynamic therapy of skin cancer. Clin Exp Dermatol 2002;27(6):493–7.

- 244. Agostino R, Cruccu G, Iannetti G, Romaniello A, Truini A, Manfredi M. Topographical distribution of pinprick and warmth thresholds to CO2 laser stimulation on the human skin. Neurosci Lett 2000;285(2):115–8.
- 245. Fijan S, Hönigsmann H, Ortel B. Photodynamic therapy of epithelial skin tumours using delta-aminolaevulinic acid and desferrioxamine. Br J Dermatol 1995;133(2):282–8.
- 246. Clark C, Bryden A, Dawe R, Moseley H, Ferguson J, Ibbotson SH. Topical 5aminolaevulinic acid photodynamic therapy for cutaneous lesions: outcome and comparison of light sources. Photodermatol Photoimmunol Photomed 2003;19(3):134–41.

7 ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Abbildung 1:	Dermatoskopische Aufnahme einer bräunlich pigmentierten aktinischen Keratose mit weißlichen Krusten (Foto: Clarissa Prieto Herman Reinehr, Renato Marchiori Bakos,© 2019 Sociedade Brasileira de Dermatologia. Published by Elsevier España, S.L.U.; doi: 10.1016/j.abd.2019.10.004; CC BY 4.0; Creative Commons — Attribution 4.0 International — CC BY 4.0) (35)
Abbildung 2:	Handrücken mit aktinischen Keratosen und Lichtschäden 12
Abbildung 3:	Bildung von Cyclobutandimeren (hier: Thymindimer) und Pyrimidin-pyrimidon-6-4-Photoprodukten durch Absorption von UVB Strahlung durch die DNA (modifiziert nach Ichihashi, Ueda et al. (41) und Rassow (42))
Abbildung 4:	Atrophische Lichtalterung (oben) im Vergleich mit hypertrophischer Lichtalterung (unten) der Gesichtshaut (Foto: A.K. Langton, J. Ayer, T.W. Griffiths, et al; © 2020 The Authors. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology published by John Wiley & Sons Ltd on behalf of European Academy of Dermatology and Venereology, 10.1111/jdv.17063; CC BY-NC 4.0; Creative Commons — Attribution-NonCommercial 4.0 International — CC BY-NC 4.0) (89)
Abbildung 5:	Strukturformel von Methylaminolävulinat (MAL) modifiziert nach (206)
Abbildung 6:	Aufnahmegerät des Antera 3D [™] Kamerasystems
Abbildung 7:	Studienablauf und Inhalt der einzelnen Visiten 55
Abbildung 8:	Erstellung standardisierter Aufnahmen der Hautmikrostruktur mithilfe eines Stativs
Abbildung 9:	Verschiedene Darstellungsmodi der ANTERA 3D™ Software, gezeigt anhand der Aufnahme eines linken Handrückens
Abbildung 10:	Komplette Abheilung aller aktinischen Keratosen einer Hand nach drei (Visite 4) Behandlungen mit MAL-IPL oder Placebo-IPL
Abbildung 11:	Veränderungen der Dicke des subepidermalen Kollagenbandes zwischen den Zeitpunkten vor Behandlung und 10 Wochen nach der dritten Behandlung mit MAL- oder Placebo-IPL. Angegeben sind jeweils Mittelwerte mit Standardabweichungen
Abbildung 12:	Komplette Abheilung aller aktinischen Keratosen einer Hand nach zwei (Visite 3) Behandlungen mit MAL-IPL oder Placebo-IPL
Abbildung 13:	Komplette Abheilung der einzelnen Läsionen nach zwei (Visite 3) bzw. 3 (Visite 4) Behandlungen mit MAL-IPL oder Placebo-IPL 65
Abbildung 14:	Komplette Abheilung der einzelnen mild ausgeprägten Läsionen (Olsen Grad I) nach zwei (Visite 3) bzw. 3 (Visite 4) Behandlungen mit MAL-IPL oder Placebo-IPL

Abbildung 15:	Komplette Abheilung der einzelnen moderat ausgeprägten Läsionen nach zwei (Visite 3) bzw. 3 (Visite 4) Behandlungen mit MAL-IPL oder Placebo-IPL	66
Abbildung 16:	Veränderungen der Faltengesamtgröße zwischen Visite 1 (vor Behandlung) und Visite 4 (nach 3 Behandlungen mit MAL- oder Placebo-IPL). Angegeben sind jeweils Mittelwerte mit Standardabweichungen.	70
Abbildung 17:	Veränderungen der Faltentiefe (mm) zwischen Visite 1 (vor Behandlung) und Visite 4 (nach 3 Behandlungen mit MAL-oder Placebo-IPL). Angegeben sind jeweils Mittelwerte mit Standardabweichungen.	71
Abbildung 18:	Veränderungen der Faltenbreite zwischen Visite 1 (vor Behandlung) und Visite 4 (nach 3 Behandlungen mit MAL- oder Placebo-IPL). Angegeben sind jeweils Mittelwerte mit Standardabweichungen.	72
Abbildung 19:	Veränderungen der Hautrauigkeit zwischen Visite 1 (vor Behandlung) und Visite 4 (nach 3 Behandlungen mit MAL-oder Placebo-IPL). Angegeben sind jeweils Mittelwerte mit Standardabweichungen.	73
Abbildung 20:	Mit MAL-IPL behandelter rechter Handrücken dargestellt im Profilmodus der ANTERA 3D [™] Software vor der Behandlung (Visite 1) und 10 Wochen nach der 3.Behandlung (Visite 4). Die Hautrauigkeit nahm um 33,4% gegenüber dem Ausgangswert ab. Die Tiefe der Falten sank um 44%, die Gesamtgröße der Falten sank um 46,1%.	73
Abbildung 21:	Mit Placebo-IPL behandelter linker Handrücken derselben Patientin (s.Abbildung 20) dargestellt im Profilmodus der ANTERA 3D [™] Software vor der Behandlung (Visite 1) und 10 Wochen nach der 3.Behandlung (Visite 4). Die Hautrauigkeit nahm um 24,8% gegenüber dem Ausgangswert ab. Die Tiefe der Falten sank um 29,3%, die Gesamtgröße der Falten sank um 22,8%	74
Abbildung 22:	Veränderungen der Melaninvariation (=Pigmentunregelmäßigkeiten) zwischen Visite 1 (vor Behandlung) und Visite 4 (nach 3 Behandlungen mit MAL- oder Placebo-IPL). Angegeben sind jeweils Mittelwerte mit Standardabweichungen.	75
Abbildung 23:	Veränderungen des durchschnittlichen Melaningehalts zwischen Visite 1 (vor Behandlung) und Visite 4 (nach 3 Behandlungen mit MAL-oder Placebo-IPL). Angegeben sind jeweils Mittelwerte mit Standardabweichungen.	76

Abbildung 24:	Mit MAL-IPL behandelter rechter Handrücken der Patientin aus Abbildung 20 und Abbildung 21 dargestellt im Melaninmodus der ANTERA 3D [™] Software vor der Behandlung (Visite 1) und 10 Wochen nach der 3. Behandlung (Visite 4). Der durchschnittliche Melaningehalt sank um 29,3% gegenüber dem Ausgangswert, die Melaninvariation sank um 13,1% gegenüber dem Ausgangswert 7	76
Abbildung 25:	Mit Placebo-IPL behandelter linker Handrücken der Patientin aus Abbildung 20, Abbildung 21 und Abbildung 24, dargestellt im Melaninmodus der ANTERA 3D [™] Software vor der Behandlung (Visite 1) und 10 Wochen nach der 3. Behandlung (Visite 4). Der durchschnittliche Melaningehalt sank um 27,7% gegenüber dem Ausgangswert, die Melaninvariation sank um 17,7% gegenüber dem Ausgangswert	77
Abbildung 26:	Veränderungen der Dermisdicke zwischen den Zeitpunkten vor Behandlung und 10 Wochen nach der dritten Behandlung mit MAL- oder Placebo-IPL. Angegeben sind jeweils Mittelwerte mit Standardabweichungen	79
Abbildung 27:	Veränderungen der Dicke der Epidermis zwischen den Zeitpunkten vor Behandlung und 10 Wochen nach der dritten Behandlung mit MAL- oder Placebo-IPL. Angegeben sind jeweils Mittelwerte mit Standardabweichungen	30
Abbildung 28:	Veränderungen der Dicke des Stratum corneum zwischen den Zeitpunkten vor Behandlung und 10 Wochen nach der dritten Behandlung mit MAL- oder Placebo-IPL. Angegeben sind jeweils Mittelwerte mit Standardabweichungen.	30
Abbildung 29:	Veränderungen des MMP-I-Gehalts in Hautbiopsien, die mit einem Antikörper gegen MMP-I gefärbt wurden, zwischen den Zeitpunkten vor Behandlung und 10 Wochen nach der dritten Behandlung mit MAL- oder Placebo-IPL. Angegeben sind jeweils Mittelwerte mit Standardabweichungen	31
Abbildung 30:	Veränderungen des p53-Gehalts in Hautbiopsien, die mit einem Antikörper gegen p53 gefärbt wurden, zwischen den Zeitpunkten vor Behandlung und 10 Wochen nach der dritten Behandlung mit MAL- oder Placebo-IPL. Angegeben sind jeweils Mittelwerte mit Standardabweichungen.	32
Abbildung 31:	Veränderungen des Tenascin-C-Gehalts in Hautbiopsien, die mit einem Antikörper gegen Tenascin-C gefärbt wurden, zwischen den Zeitpunkten vor Behandlung und 10 Wochen nach der dritten Behandlung mit MAL- oder Placebo-IPL. Angegeben sind jeweils Mittelwerte mit Standardabweichungen	33
Abbildung 32:	Veränderungen des Procollagengehalts in Hautbiopsien, die mit einem Antikörper gegen Procollagen gefärbt wurden, zwischen den Zeitpunkten vor Behandlung und 10 Wochen nach der dritten Behandlung mit MAL- oder Placebo-IPL. Angegeben sind jeweils Mittelwerte mit Standardabweichungen.	33

8 TABELLENVERZEICHNIS

Tabelle 1:	Glogau-Klassifikation (nach Glogau (90))	. 24
Tabelle 2:	Schweregrade verschiedener Parameter der Lichtschädigung	. 53
Tabelle 3:	Anteile der Handrücken mit kompletter Abheilung aller AKs an der Gesamtzahl behandelter Handrücken, Anteile komplett abgeheilter einzelner Läsionen an der Gesamtzahl an Läsionen und Anteile komplett abgeheilter einzelner Läsionen an der Gesamtzahl an Läsionen aufgeschlüsselt nach Schweregrad der AKs, jeweils 6 Wochen nach Behandlung 2 (Visite 3) und 10 Wochen nach Behandlung 3 (Visite 4); grau hinterlegt =signifikant.	. 67
Tabelle 4:	Bewertung der kosmetischen Effekte mittels klinischer Untersuchung und Übersichtsaufnahmen durch einen verblindeten Arzt anhand einer fünfstufigen Skala (0=keine Verbesserung, 1=geringfügige Verbesserung um 1-25%, 2=moderate Verbesserung um 26-50%, 3=deutliche Verbesserung um 51-75%, 4=sehr ausgeprägte Verbesserung um 76-100%); grau hinterlegt=signifikant	. 69
Tabelle 5:	Entwicklung der Hautmikrostruktur (Faltenparameter, Rauigkeit) und des Melaningehalts (Melanindurchschnitt), sowie der Gleichmäßigkeit der Pigmentierung (Melaninvariation). Dargestellt sind für beide Behandlungsgruppen jeweils vergleichend die Mittelwerte mit Standardabweichungen vor Behandlung (Visite 1) und 10 Wochen nach der dritten Behandlung (Visite 4), die zugehörigen Differenzen (95% Konfidenzintervall CI), relativen Veränderungen (%) und p-Werte. Zudem der Unterschied zwischen den Veränderungen in den beiden Behandlungsgruppen im Lauf der Behandlung (MAL-IPL ggü. Placebo-IPL) mit zugehörigen p-Werten; grau hinterlegt=signifikant. Unterschiedliche Fallzahlen aufgrund von Dropouts (n=4), fehlenden Messungen wegen technischer Probleme (n=6) und fehlender identischer Falten in den Vorher- /Nachher Bildern (n=2).	. 78
Tabelle 6:	Histologisch und immunhistochemisch untersuchte Parameter (Mittelwert ± Standardabweichung) vor und nach der Behandlung mit MAL- und Placebo-IPL; grau hinterlegt=signifikant	. 84
Tabelle 7:	Anteil der mit dem kosmetischen Behandlungsergebnis sehr zufriedenen Patienten nach zwei (Visite 3) oder 3 (Visite 4) Behandlungen mit MAL-oder Placebo-IPL; grau hinterlegt=signifikant	. 85
Tabelle 8:	Schmerzhaftigkeit der Behandlung (Mittelwert ± Standardabweichung) bewertet anhand einer visuellen Analogskala von 0=keine Schmerzen bis 10=unerträgliche Schmerzen; grau hinterlegt=signifikant	. 85

Tabelle 9:	Nebenwirkungen der Behandlung (Mittelwert
	± Standardabweichung) bewertet durch die Studienteilnehmer
	retrospektiv (Erythem/Krusten/Schwellung retrospektiv) oder den
	behandelnden Arzt nach jeder Behandlung (Erythem) anhand
	einer fünfstufigen Skala von 0=keine bis 4=schwer; grau
	hinterlegt=signifikant

9 DANKSAGUNG

Zunächst möchte ich mich ganz herzlich bei Frau Professor Sigrid Karrer für die Überlassung des Themas und ihre freundliche und wertschätzende Unterstützung bei der Erstellung der Dissertation bedanken.

Desweiteren danke ich Frau Dr. Elisabeth Datz für ihre engagierte Betreuung. Sie hatte jederzeit ein offenes Ohr für alle auftretenden Fragen und hat somit einen großen Beitrag bei der Entstehung meiner Dissertation geleistet.

Vielen Dank auch an Herrn Florian Zeman für die statistische Betreuung dieser Studie.

Frau Christine Fabritius gilt mein Dank für ihre Hilfe bei der Durchführung der fotografischen Verlaufsdokumentation.

Zum Schluss bedanke ich mich von ganzem Herzen bei meinen Eltern, die mir das Studium der Zahnmedizin ermöglicht und mich jederzeit unterstützt haben. Ein großer Dank gilt auch meinem Partner Rafael für seine Geduld auch in schwierigen Phasen und sein technisches Know-how, welches mir bei der Konstruktion eines Kamerastativs zugute kam.

10 ERKLÄRUNG

Ich, Christiane Popp, geboren am 19.02.1987 in Straubing, erkläre hiermit, dass ich die vorliegende Arbeit ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Die aus anderen Quellen direkt oder indirekt übernommenen Daten und Konzepte sind unter Angabe der Quelle gekennzeichnet. Insbesondere habe ich nicht die entgeltliche Hilfe von Vermittlungsbzw. Beratungsdiensten (Promotionsberater oder andere Personen) in Anspruch genommen. Niemand hat von mir unmittelbar oder mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeit erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen. Die Arbeit wurde bisher weder im In- noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Regensburg, den 21.12.2021