

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

**UVA-1-Therapie bei Patienten mit Sklerodermie
- eine retrospektive und prospektive Studie -**

Alina Kollmar

**Vollständiger Abdruck der, von der Fakultät für Medizin der
Technischen Universität München zur Erlangung des akademischen
Grades eines**

Doktors in der Medizin,

genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Univ.-Prof. Dr. D. Neumeier

Prüfer der Dissertation:

- 1. apl. Prof. Dr. B. Eberlein**
- 2. Univ.-Prof. Dr. M. Ollert**

**Die Dissertation wurde am 20.04.2009 bei der Technischen Universität
München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am
24.06.2009 angenommen.**

1. Inhaltsverzeichnis

1.	Inhaltsverzeichnis	2
2.	Verzeichnis der verwendeten Abkürzungen	4
3.	Einleitung	5
3.1.	Allgemeines zur Sclerodermia circumscripta	5
3.2.	Allgemeines zum Scleroderma adultorum	10
3.3.	Allgemeines zur UVA-1-Therapie	11
3.4.	Ziel	18
4.	Material und Methode	19
4.1.	Studiendesign	19
4.1.1.	Probanden	19
4.1.2.	Ein- und Ausschlusskriterien	19
4.1.3.	Demographische Daten	20
4.1.4.	Hauttyp	20
4.1.5.	Vorbehandlungen	20
4.1.6.	Retrospektive Studie	20
4.1.7.	Prospektive Studie	20
4.2.	Phototherapie. Gerätebeschreibung und Therapie	21
4.3.	Retrospektive Studie	25
4.3.1.	Fragebogen zum Verlauf der Sklerodermie unter UVA-1-Therapie	26
4.3.2.	Modifizierter „Rodnan Skin Score“	28
4.4.	Prospektive Studie	31
4.4.1.	Cutometer	32
4.4.2.	Ultraschall-7,5-MHz-Gerät	34
4.4.3.	Kollagen I- und Kollagen III- Metabolismus in Serum und Urin	36
4.4.3.1.	Messung des humanen MMP-1 im Serum	36
4.4.3.2.	Messung der CROP und CROD im Urin	36
4.5.	Statistik	36
4.6.	Nebenwirkungen	36
5.	Ergebnisse	38
5.1.	Retrospektive Studie	38

5.1.1.	Fragebogen zum Verlauf der Morphea unter UVA-1-Therapie	39
5.1.2.	Rodnan Skin Score und Beeinträchtigung der Lebensqualität	44
5.1.3.	Zusammenfassende Ergebnisse der retrospektiven Studie	46
5.2.	Prospektive Studie	46
5.2.1.	Rodnan Skin Score	47
5.2.2.	Hautelastizität	50
5.2.3.	Hautdicke – Sonographie	52
5.2.4.	MMP-1 im Serum	54
5.2.5.	CROP und CROD im Urin	55
6.	Diskussion	57
6.1.	UVA-1-Therapie bei LS in der vorliegenden Studie	57
6.2.	UVA-1-Therapie bei Sklerodermie	60
6.3.	Andere Phototherapien bei Sklerodermie	61
6.4.	Phototherapie bei Scleroderma adultorum Buschke	62
6.5.	UVA-1-Therapie bei verschiedenen anderen Dermatosen	62
6.6.	Wirkmechanismen von UV-Therapien	62
7.	Zusammenfassung	66
8.	Literatur	68
9.	Tabellenverzeichnis	78
10.	Abbildungsverzeichnis	79
11.	Danksagung	80

2. Verzeichnis der verwendeten Abkürzungen

Abb.–Abbildung
ANAs – Antinukleäre Antikörper
BMS – Biomechanische Stimulation
CROD – Cross-links Deoxypyridoline
CROP – Cross-links Pyridoline
E – Bestrahlungsstärke
ELISA – Enzyme-linked Immunosorbent Assay
 ν oder f – Frequenz
Fk. – Funktion
H – Bestrahlungsdosis
HLA – Histokompatibilitätssystem
IL – Interleukin
IR – Infrarot
kosm. – Kosmetisch
LS – Lokalisierte Sklerodermie
LSA – Lichen sclerosus et atrophicus
MMP – Matrixmetalloproteinase
P – Strahlungsfluss
P1-P15 – Patienten in der prospektiven Studie
P1-P18 – Patienten in der retrospektiven Studie
PUVA – Photochemotherapie: Psoralen kombiniert mit UVA
Q – Strahlungsmenge
RSS – Rodnan Skin Score
RT-PCR – Reverse transcriptase protein chain reaction
S. – Seite
SA – Scleroderma adultorum
SH – Sklerodermieherd
SL – Sichtbares Licht
SMAD – Caenorhabditis (secernentea) and mothers against decapentaplegic
SS – Systemische Sklerodermie
EGF – Epidermal growth factor
TGF – Transforming growth factor
Ua-Ur – Abflachender viskoelastischer, plastischer Teil der Relaxationsphase
Ue = Uf-Uv – Elastischer Teil der Kurve
Uf – Maximale Amplitude
Ur – Senkrecht abfallender elastischer Teil der Relaxationsphase
Uv – Plastische Komponente der aufsteigenden Kurve des Cutogramms
UV – Ultraviolett
 λ – Strahlungslänge

3. Einleitung

3.1. Krankheitsbild der Scleroderma circumscripta

Folgende Synonyme der Scleroderma circumscripta werden üblicherweise verwendet: lokalisierte Sklerodermie, Morphaea, Morphoea.

Als zirkumskripte Sklerodermie wird eine chronische, episodisch verlaufende, in der Regel auf die Haut beschränkte Bindegewebserkrankung unbekannter Ätiologie bezeichnet, mit charakteristischem klinischen Ablauf der Hauterscheinungen (Erythem – Induration - Atrophie) und potentiell Systemcharakter.

Die Erkrankung ist relativ selten, bei stark pigmentierten Personen sehr selten (9). Das Verhältnis von weiblichen zu männlichen erkrankten Personen ist 2:1 bis 3:1. Am häufigsten sind Frauen im jüngeren Erwachsenenalter (20-50 Jahre) betroffen; circa 15% der Patienten sind Kinder bis zu 10 Jahren. Die Inzidenz beträgt 2-4,7/Mio. Einwohner/Jahr (3, 9).

Die Ursache der Morphaea ist unbekannt. In Einzelfällen wurden Traumen oder Druck als auslösende Faktoren angeschuldigt. Diskutiert werden genetische (z.B. die Korrelation mit HLA-B8, HLA-DR1 und HLA-DR5 (3, 9, 105), HLA-DR2, HLA-B7 (30), immunologische, hormonelle, virale, toxische, traumatische, neurogene oder vaskuläre Faktoren, sind aber nicht bewiesen. Auch der Verdacht, dass *Borrelia burgdorferi*, zumindest in einigen Fällen, als ätiologisches Agens in Frage kommt (2), hat sich nicht bestätigt (3, 9, 21, 117). Allerdings zeigt das Stadium 3 der Borreliose, die Acrodermatitis chronica atrophicans, klinische Ähnlichkeiten mit der lineären Sklerodermie (30).

Die Morphaea verläuft unbehandelt (nach unserer Beobachtung auch behandelt) protrahiert über Jahre. Ein Übergang von Morphaea in die systemische Sklerodermie kommt nicht vor. Allerdings kann sich die letzte manchmal mit morphaeaartigen Initialläsionen präsentieren oder mit ihr kombiniert auftreten. Heilungen im entzündlichen Stadium werden beobachtet.

Ein zirkumskripter Sklerodermieherd beginnt mit einem fleckförmigen, sich allseitig ausdehnenden, mäßig entzündlichen Erythem. Bald bildet sich im Zentrum des Herdes unter Abblässen des Erythems eine sehr langsam wachsende (Monate) weißliche manchmal auch hell braun befleckte harte Platte aus. Es entsteht eine scheibenartige, an der Oberfläche glänzende, in der Tiefe verbackene meisten elfenbeinfarbene Verhärtung der Haut, die ringförmig von einem blauvioletten oder fliederfarbenen Erythem, dem so genannten Lilac Ring, umgeben ist. Die Verhärtung ist irreversibel. Nachfolgend bildet sich eine Atrophie der Haut und der Hautanhangsgebilde (Verlust von Haaren und Talgdrüsen) aus, wobei Pigmentveränderungen (Hypo- und/oder Hyperpigmentierung) innerhalb des Herdes auftreten. Alle Laborwerte sind unauffällig. Bei linearer und disseminierter zirkumskripter Sklerodermie können antinukleäre Antikörper vorkommen. Je nach Typ und Literatur sind ANAs in 7-81% positiv.

Die verschiedenen klinischen Manifestationsformen der zirkumskripten Sklerodermie führten zu einer ganzen Reihe von Vorschlägen einer Klassifikation.

Nach Altmeyer et al wird die Sklerodermie in 3 Typen eingeteilt (3):

- Typ I lokalisierte, plaqueförmige zirkumskripte Sklerodermie mit oder ohne klinisch nachweisbarer Sklerosierung - ca. 70% der Patienten.

- Typ II lineare Sklerodermie bei ca. 10-30% der Patienten. Die lineare Sklerodermie hat die Neigung zur osteogenen Atrophie.
- Typ III subkutane profunde Sklerodermie, Morphaea profunda. Diese Form tritt sehr selten auf.
- Sonderformen: Hemiatrophia faciei, Pansclerotic disabling disease of children

Aus therapeutischer Sicht bietet sich eine Klassifikation an, die sowohl das Ausmaß, die Ausbreitung und die Tiefe des fibrotischen Prozesses beschreibt (30, 3, 9). Aus diesem Grund wird hier im Weiteren die Klassifikation „limitiert“, „generalisiert“, „tief“ und „linear“ vorgezogen (wobei die lineare Form z.B. kann auch tief sein). Diese Einteilung wird auch unterstützt durch den unterschiedlichen klinischen Verlauf der einzelnen Untergruppen. Die Häufigkeitsmuster für die verschiedenen Subtypen sind altersabhängig. So tritt die lineare Form im Kindesalter deutlich häufiger auf (3, 9, 30).

Man unterscheidet je nach Form und Größe der sklerotischen Bindegewebeverhärtung und wechselnden Sitz der pathologischen Veränderungen in den verschiedenen Etagen der Haut verschiedene Formen der Morphaea:

Plaquetförmige Sklerodermie (Morphaea).

Diese häufigste und mildeste Form manifestiert sich als einzelne oder wenige rund-ovale Plaques. Prädilektionsstelle ist der Rumpf. Die Beteiligung der tiefen Faszien und der papillären Dermis sind gering. Die Effloreszenzen beginnen als 1-10 cm große, hellrote, unscharf begrenzte ödematöse Plaques, die wenig subjektive Beschwerden hervorrufen und sich langsam zentrifugal ausbreiten. Das ist das Stadium erythematosum. Das Zentrum verfärbt sich weißlich elfenbeinfarben und wird hart (Stadium indurativum). Das Erythem bleibt lediglich in einer ringartigen, aktiven Randzone erhalten, genannt Lilac Ring, ein wichtiges diagnostisches Merkmal, das die Morphaea von der systemischen Sklerodermie und Sklerosen anderer Art unterscheidet. Der Herd ist nun bis handflächengroß, plattenartig derb induriert, die Epidermis matt glänzend, die Haarfollikel verstrichen.

Manche Plaques verändern sich nach einigen Monaten weiter. Zunächst verschwindet der Lilac Ring, die Plaque wird weicher und sinkt unter das Hautniveau ein, die Epidermis lässt sich zigarettenpapierartig fälteln. Es ist das Stadium atrophicans. Nicht selten geben Patienten im atrophischen Stadium an, vorher keine Verhärtungen gehabt zu haben, deswegen wird sie als seltene Sonderform der lokalisierten Sklerodermie (von manchen Autoren als separate eigenständige Erkrankung beschrieben (9, 30) nämlich als Atrophodermia Pasini-Pierini bezeichnet.

Kleinmakulöse zirkumskripte Sklerodermie (Morphaea guttata).

Diese seltene Form ist durch eine rumpfbetonte Aussaat von elfenbeinfarbenen, oberflächlich glänzenden bis münzgroßen Plaques mit Randbegrenzung durch einen feinen Lilac Ring gekennzeichnet. Die klinische Abgrenzung gegenüber Lichen sclerosus et atrophicus kann schwierig sein. Bei Morphaea guttata fehlen systematisch aber die follikuläre Hyperkeratosen, die beim Lichen immer präsent sind. Letztendlich entscheidend ist das histologische Substrat (3).

Disseminierte (pansclerotische) zirkumskripte Sklerodermie (Morphaea generalisata).

Sie ist durch eine größere Anzahl von zirkumskripten Sklerodermieherden gekennzeichnet, in schweren Fällen tritt sie sogar generalisiert auf. Die Haut ist fast universell verdickt – nur in großen Falten abhebbar, die Exkursion der meisten Gelenke und Atemexkursionen sind herabgesetzt (111). Eine Systemsymptomatik fehlt (30).

Lineare zirkumskripte Sklerodermie.

Diese vorwiegend im Kindesalter vorkommende Form ist morphologisch ähnlich der Plaueform, verläuft aber gravierender: die tiefen Faszien sind befallen, durch ihre Schrumpfung können Beeinträchtigung von Kontur und Funktion entstehen. In sehr seltenen Fällen kann sich das Krankheitsbild zu einer Hemiatrophia corporis ausweiten (Parry-Romberg-Syndrom; dessen Verwandtschaft mit der linearen Sklerodermie ist allerdings nicht allseits akzeptiert ist) (30). Sie kommt in 2 Varianten vor:

- Sclerodermie „en coup de sabre“. Diese nicht seltene Sonderform der bandförmigen zirkumskripten Sklerodermie entwickelt sich frontoparietal meist paramedian von den Augenbrauen bis in die behaarte Kopfhaut hinein, in der es zu einer permanenten Alopezie kommt. Manchmal findet man eine Atrophie des darunter liegenden Knochens. Meist ist sie einseitig. Beidseitigkeit kommt selten vor. Veränderungen im Elektroenzephalogramm wurden bei manchen Patienten beschrieben (9, 25). Bei mehr seitlichem Sitz am Kopf oder am Kinn kann ein Bild resultieren, das an Hemiatrophia faciei progressiva erinnert. Durch Atrophie der Galea aponeurotica und oft auch des Knochens entsteht hier eine längliche, haarlose Einsenkung (klassisches Beispiel einer vernarbenden Alopecia). In schweren Fällen sklerosieren auch Binde-, Fett-, Knochengewebe und Meningen; Beteiligung des zentralen Nervensystem kommt vor. Es resultiert die streng halbseitige Hemiatrophia faciei, die die Kranken auf bizarre Weise entstellt, da eine Gesichtshälfte normal, die andere „totenkopffartig“ erscheint.

- Lineare zirkumskripte Sklerodermie der Extremitäten, bei der es sich um lineare, bandförmige oder auch systematisierte Herde mit Verlauf in Längsrichtung handelt. Diese können als derbe sklerotische Streifen über Gelenke hinwegziehen und zur Bewegungseinschränkung führen (dermatogene Kontrakturen). Bei Kindern kann es in den betroffenen Hautbereichen auch zur Muskel- oder Knochenatrophie kommen (Röntgen, EMG) (9, 25).

Disabling pansclerotic morphea of children (Diaz-Perez et al. 1980).

Es handelt sich um eine extrem seltene und schwere Krankheit durch Kombination von linearer und disseminierter zirkumskripten Sklerodermie mit schwerer Behinderung durch die sklerotischen Hautveränderungen, durch sekundäre Beteiligung von inneren Organen, Kachexie, Mutilationen und unaufhaltsame Progression (17, 30).

Morphaea bullosa (Morphaea pemphigoides) ist eine seltene Komplikation bei zirkumskripten Sklerodermie mit Blasenbildung, wahrscheinlich als Mikrozirkulationsstörung mit zirkumskripten Lymphostase. Diese Art von Morphaea ist vor allem an den unteren Extremitäten lokalisiert. Histologisch sieht man ausgedehnte subepitheliale Ödemzone, subepidermale Blasenbildung ohne entzündliches Infiltrat (3).

Keloidmorphaea oder noduläre zirkumskripte Sklerodermie.

Bei dieser seltenen Variante zeigen sich an Keloide erinnernde knotige Herde. Koinzidenz mit typischen Herden von zirkumskripten Sklerodermie kommt vor und ist für die Diagnose hilfreich. Histologisch findet sich, anders als beim Keloid, eine normale Elastika (3).

Atrophodermia idiopathica et progressiva (Pasini 1923, Pierini und Vivoli 1936) (9). Als Synonym für Atrophodermia idiopathica et progressiva Pasini-Pierini wird derzeit die Bezeichnung „Erythematöse zirkumskripte Sklerodermie“ bevorzugt (3, 9, 30). Bei

der Atrophodermia Pasini-Pierini handelt es sich möglicherweise um eine frühe abortive Form der Guttata-Variante. Diese Form ist relativ selten und häufig im Kindesalter auftretend. Dabei entwickelt sich meist in mehreren rundlichen oder ovalen Herden von 1–2 cm Größe und darüber lediglich ein leicht livides Erythem - der „Lilac Ring“. Prädilektionsstelle ist der Rumpf. Die Sklerosierung der Herde bleibt ganz aus oder ist nur sehr geringfügig. Schließlich wird die Haut in den gut abgegrenzten Herden leicht atrophisch und sinkt kahnartig unter das Hautniveau ein. Es handelt sich um eine ganz oberflächlich in der Dermis lokalisierte zirkumskripte Sklerodermie. Nicht selten tritt diese Form gemeinsam mit einer herdförmigen zirkumskripten Sklerodermie in Erscheinung. Früher wurde diese Form der lokalisierten Sklerodermie als eigenständige Dermatose aufgefasst.

Morphaea profunda.

Sie ist dadurch charakterisiert, dass bevorzugt das subkutane Bindegewebe zwischen Fettläppchen und den tieferen Koriumschichten Sitz der Sklerosierung ist. Daher fehlt an der Hautoberfläche das fliederfarbene Erythem des Lilac Ring. Klinisch sieht man knotige, strangförmige oder keloidartige Hautveränderungen, die zu Einziehungen oder Vorwölbung und zur Verhaftung der Haut mit tieferen Gewebestrukturen wie Faszien führen (3, 30).

Sklerofaszie.

Sie kann als eine zirkumskripte Sklerodermie mit Lokalisation im Bindegewebe der Faszien dargestellt werden. Bevorzugte Lokalisation sind die Faszien in den Sehnenscheiden der Unterarmbeugeseiten. Durch Schrumpfung und Einmauerung von Muskulatur und Sehnen führt diese Form schließlich zur dermatogenen Fixierung der Gelenke. Auch die Symptomatik eines Karpaltunnel-Syndroms kann resultieren (30).

Die eosinophile Fasziitis (Shulman-Syndrom) (30) ist eine seltene, angeblich oft nach mechanischen Traumen auftretende, akute Verlaufsform der Morphaea an den Extremitäten. Eine Androtropie wird beobachtet. Bei ihr steht der Befall der tiefen Faszien und der Sehnenscheiden in Vordergrund, typische sklerodermiforme Hautherde sind nur in ca. 20% der Fälle vorhanden (3, 9). Die eosinophile Fasziitis manifestiert sich als diffuse, unscharf abgegrenzte, derb-pralle Schwellung meist einer Extremität, über der die Haut unverschieblich gespannt ist. Die Exkursion der Gelenke ist eingeschränkt. Häufig tritt ein Karpaltunnelsyndrom auf. Das typische klinische Zeichen: Die großen Hautvenen sind nicht prominent, sondern erscheinen als strichförmige Eindellung, das sogenannte „negative Venenzeichen“. Nach monate- oder jahrelangem Verlauf kommt es zu Defektheilung mit Schrumpfung der Faszie, Beugekontraktur und Krallenhand. In manche Publikationen wird diese Sonderform der lokalisierten Sklerodermie als eigenständige Krankheit anerkannt (9).

Histopathologisch sind im Stadium erythematosum folgende Veränderungen zu erkennen: ein dichtes, vorwiegend lymphozytäres Infiltrat, das die Gefäße des oberflächlichen und tiefen Plexus umgibt, eine ödematöse Verquellung der Kollagenfaserbündel und oft eine septale Pannikulitis mit Lymphozyten, Plasmazellen und Eosinophilen. Aus dieser entzündlichen Phase entwickelt sich das Stadium induratum, in dem sich das dermale Bindegewebe auf Kosten des subkutanen Fettgewebes ausbreitet. Die Entzündungszellen verschwinden, Fibroblasten sind nur noch spärlich zwischen den meist parallel zur Hautoberfläche angeordneten homogenisierten und verbreiterten Kollagenfaserbündeln nachweisbar. Die Gefäße werden zu Schlitzten verengt, die Adnexe atrophieren. Haarfollikel und Talgdrüsen

schwinden fast völlig; lediglich die Mm. arrectores pilorum bleiben übrig. Ekkrine Schweißdrüsen liegen eingemauert in dem hyalin-sklerotischen Korium. Die elastischen Fasern bleiben weitgehend erhalten. Elektronenmikroskopisch findet man eine regionale Neubildung kollagener Fibrillen mit einer Verringerung des durchschnittlichen Fibrillendurchmessers und einer erhöhten Variationsbreite ihrer Dicke bei ansonsten normaler Ultrastruktur. An den kleinen Gefäßen sind Endothelverdickung und Fenestration, ferner eine Verdickung der Basalmembran zu sehen.

Labor.

Die Werte liegen im Allgemeinen im Normbereich. Eosinophilie kann vorkommen. Antinukleäre Antikörper sind hauptsächlich bei linearer zirkumskripter Sklerodermie beschrieben. Die Borrelien-Serologie ist üblicherweise negativ.

Verlauf.

Die Intensität der Erkrankung ist unterschiedlich und unberechenbar. In der Regel kommt sie aber spontan zum Stillstand, und der Lilac Ring als Zeichen entzündlicher Aktivität verschwindet. Auch die Sklerose nimmt manchmal langsam ab. Folgekrankheiten wie sekundäre Hyperpigmentierung, Kalzinose, Kontrakturen oder faziale Hemiatrophie bilden sich allenfalls nur langsam und nicht vollständig zurück. Die quoad vitam gute Prognose wird durch bleibende Atrophieherde, mögliche Deformationen der Haut und funktionelle Behinderungen der Gelenkbeweglichkeit getrübt. Manchmal entstehen trophische, schlecht heilende Ulzera in alten Sklerodermieherden besonders an den Extremitäten. Koexistenz mit systemischer Sklerodermie oder Übergänge in diese prognostisch ungünstige Form wurden lediglich in Einzelfällen bei disseminierter oder generalisierter zirkumskripter Sklerodermie beschrieben. Auch wenn die Morphaea histologisch nicht von einem Hautbefall einer systemischen Sklerodermie unterschieden werden kann, handelt es sich um zwei eigenständige Krankheiten. Es kommt nicht zu einem Übergang in eine systemische Sklerodermie. In den wenigen Fällen, bei denen über das gleichzeitige Auftreten von Veränderungen, die für systemische und zirkumskripte Sklerodermie typisch sind, berichtet wird, handelt sich nach Meinung des Autors um eine Koinzidenz (7). Myositische Veränderungen im erkrankten Areal sind dagegen besonders bei Lokalisation der Herde an Extremitäten häufiger zu beobachten.

Differenzialdiagnose.

Als Differenzialdiagnose kommen in Betracht andere sklerosierende Hauterkrankungen wie die beginnende systemische Sklerodermie, sowie Pseudosklerodermien und der Lichen sclerosus et atrophicus.

Therapie.

Eine verlässlich wirksame Therapie ist nicht bekannt. Bei vielen Patienten ist die äußerliche Therapie ausreichend, bei anderen sind systemische Verfahren notwendig.

Glukokortikoide werden in Salbenform, auch unter Okklusivverband, angewendet; ferner als intraläsionale Injektionen von 1:3–1:5 mit Mepivacain verdünnter Triamcinolonacetamidkristallsuspension (3, 9, 30, 43). Vitamin D-Analoga (Calcipotriol oder Tacalcitol) sollten einen Gewebe-erweichenden Effekt erwirken. (3, 9, 30, 32, 69) Viel versprechend sind die systemische PUVA- und die PUVA-Bad-Therapie (33, 44, 47, 86, 92, 103). Auch UVA-1-Bestrahlung wurde erfolgreich angewendet. Für eine UVA-1-Therapie sprechen experimentelle Daten, die zeigen

konnten, dass die Bestrahlung die Synthese und Aktivierung von Metalloproteinasen in Fibroblasten induziert und die Kollagenquervernetzung reduziert. Es handelt sich um ein neues Therapieverfahren, wobei noch keine Langzeitergebnisse vorliegen (3, 68, 70).

Bei ausgedehnter Erkrankung und stärkeren Aktivitätszeichen (ausgeprägter Lilac Ring, merkliche Vergrößerung der Herde) wird von manchen Autoren hoch dosiert Penizillin empfohlen (2–4 Wochen Infusionen von 10Mega–20Mega IE Penizillin G täglich). Nur bei Typ III mit Gesichtsbefall oder Gelenkbeteiligung, bzw. Gefährdung des Längenwachstums und bei Typ II kann ggf. eine systemische immunsuppressive Therapie mit mittleren Glukokortikoiddosen oder niedrig dosiert mit Cyclosporin, Azathioprin oder Methotrexat eingesetzt werden. Antimalariamittel (Chloroquin oder Hydroxychloroquin), haben sich in Einzelfällen als hilfreich erwiesen, verlangen aber eine monatelange Behandlung. Auch Griseofulvin, Penicillamin und aromatische Retinoide wurden versucht, ohne größere Erfolge zu erzielen.

Physikalisch: Lymphdrainage, Massage, Krankengymnastik; insbesondere bei linearen Formen, die über ein Gelenk ziehen, muss die Gelenkbeweglichkeit durch eine physikalische Therapie erhalten werden. Die biomechanische Stimulation (BMS) unterstützt die Förderung der Durchblutung und die tiefe Massage die Lockerung des Gewebes.

3.2. Allgemeines zum Scleroderma adultorum

Folgende Synonyme sind in Usum: Scleroedema Buschke, sclerodermie oedemateuse, Buschke Sklerödem, Cellulitis sclerosiformis extensiva benigna.

Definition

Scleroderma adultorum ist eine potentiell reversible, kutan-subkutane Muzinose mit unklarer Ursache.

Ätiologie

Unbekannt, häufig nach akuten Infektionen, vor allem Streptokokkeninfekten, Grippe, Masern, gehäuft Diabetes mellitus. Diskutiert wird eine erworbene Form der Mukopolysaccharidose. Massive Muzinablagerungen in der Dermis, überwiegend aus Hyaluronsäure, in geringerem Ausmaß aus sulfatierten Glykosaminoglykanen bestehend, bilden das pathologisch-anatomische Substrat. Nur ausnahmsweise wurden wie beim Skleromyxödem Paraproteine beschrieben.

Epidemiologie

Vor allem weibliches Geschlecht, häufig jüngere Erwachsene, auch Kinder. Zusammenhang mit Diabetes melitus.

Lokalisation: vor allem Gesicht, Nacken, Stamm, Arme.

Klinik

Flächenhafte, harte, ödematöse, oberflächlich knotige oder gewellte Schwellung ist das Leitsymptom. Die Haut lässt sich nicht in Falten abheben, ist nicht eindrückbar. Durch die Schwellung sind die Follikelostien erweitert, es kommt zum Orangenhaut-Phänomen. Atemnot infolge der ballonartig aufgetriebenen Haut. Einschränkung der Beweglichkeit der Arme in Abduktions- und Flexionsstellung. Selten kommt es zu

Beteiligung innerer Organe: Ösophagus, Perikard, Gelenke, Pleura, Herzmuskel, Skelettmuskel, Leber und Speicheldrüsen, gelegentlich auch Gammopathie wurden beschrieben.

Histologie

Durch Glykosaminoglykane auseinandergedrängte, ödematös verquollene Kollagenfasern im Korium und in der Subkutis. Perivaskuläre Infiltrate: Lymphozyten, Plasmazellen, Mastzellen. Metachromasie mit Toluidinblau und Alzian-Blau.

Differentialdiagnose

Frühformen der progressiven systemischen Sklerodermie, eosinophile Fasziitis, andere Muzinosen können bioptisch und vom Verlauf her gut abgegrenzt werden, das Skleromyxödem weist die typische Papeln und akrale Sklerosierungen auf.

Prognose

Restitutio ad integrum der postinfektiösen Formen tritt nach Monaten bis Jahren ein. Die adulte Form bessert sich mit einer Behandlung des Diabetes, allerdings sind auch lang dauernde Verläufe beschrieben.

Therapie

Keine allgemein anerkannte Therapie bekannt. Bei der juvenilen Form ist im Fall von Streptokokkeninfekten eine systemische Penizillintherapie angezeigt. Empfohlen wird hochdosierte Penicillintherapie (z.B. Penicillin Grünenthal) 10 Mega i.v. über 10 Tage, evtl. 3±4 Zyklen alle 4 Wochen oder Penicillamin (Metalcaptase) 450±600 mg/Tag p.o. In schweren Fällen wurden Glukokortikoide (z.B. Decortin) 40±80 mg/Tag, Dauertherapie um 5±20 mg/Tag nach Klinik ohne durchschlagenden Erfolg versucht. Physikalische Maßnahmen zur Erhaltung der Bewegungsfähigkeit. PUVA-Therapie sowie UVA-1-Therapie ist angegeben worden. Für die adulte Form ist es wichtig, einen assoziierten Diabetes mellitus zu behandeln.

3.3. Allgemeines zur Phototherapie und UVA– 11–Therapie

Licht steht stellvertretend für den Begriff optische Strahlung, der den Wellenlängenbereich von 200 nm bis etwa 1 mm umfasst und sich in Ultraviolettstrahlung von 200–400 nm, sichtbares Licht von 400–800 nm und Infrarotstrahlung von 800 nm–1 mm gliedert. Die optische Strahlung stellt einen Bereich aus dem Gesamtspektrum der elektromagnetischen Strahlung dar und führt im Gegensatz zur kurzwelligen Röntgen– oder γ –Strahlung als Primärreaktion nicht zur Ionisierung von Molekülen (siehe Tabelle 1). Durch nachfolgende photobiologische Prozesse können Radikale, insbesondere auch reaktive Sauerstoffspezies, entstehen. Photobiologische Wirkungen werden an der Haut hauptsächlich durch Ultraviolettstrahlung und zu einem geringeren Teil durch sichtbares Licht verursacht. Infrarot führt vorwiegend zur Erwärmung der Haut, wird aber auch bei der photodynamischen Therapie benutzt.

Die ultraviolette Strahlung ist die im elektromagnetischen Spektrum an den sichtbaren Teil (400 bis 760 nm) angrenzende, kurzwellige (nicht sichtbare) Strahlung mit einem Frequenzbereich von 200 bis 400 nm. Aus praktischen Erwägungen wird der UV–Bereich unterteilt in: UVC–Strahlung (40 bis 280 nm), UVB–Strahlung (280 bis 320 nm) und UVA–Strahlung (320 bis 400 nm). Die UVA–Strahlung kann in UVA–1–Strahlung (340 bis 400 nm) und UVA–2–Strahlung (320 bis 340 nm) unterteilt werden. UVC–Strahlen werden durch die Atmosphäre aus dem Sonnenlicht ausgefiltert. Die

biologisch besonders wirksame UVB–Strahlung ist in erster Linie für das Späterythem (Dermatitis solaris; Maximum nach 24 Stunden; Persistenz über 3 – 5 Tage), die indirekte Pigmentierung und die Photosynthese des Vitamin D verantwortlich. UVA–Strahlen bewirken die Direktpigmentierung, die durch Photooxidation farbloser Melaninvorstufen und durch Umschichtung der Melanosomen in der Zelle hervorgerufen wird (innerhalb von 5 – 10 Min.; Dauer: 3 – 8 Stunden). Nur UVA–Licht durchdringt Glas. Langzeitanwendungen ultravioletter Strahlen auf die Haut bewirken chronische Strahlenschäden (Landmannshaut). Für die Therapie von Hautkrankheiten (Phototherapie) spielen folgende künstliche UV-Strahlen eine wichtige Rolle: Leuchtstoffröhren und Quecksilberdampf lampen (Quecksilberhochdrucklampen mit und ohne Metallhalogenidzusätzen).

Tabelle 1. – Wellenbereich in der den internationalen Naturwissenschaften gebräuchlichen Einteilung. Daneben bestehen in den nationalen Richtlinien geringfügig abweichende Definitionen (wie nach DIN: UVB: 290–315 nm, UVA: 315–380 nm)

Strahlungsart	Abkürzung	Wellenlänge
Langwelliges Infrarot	IR-C	10 µm–1mm
Mittelwelliges Infrarot	IR-B	3–10 µm
Kurzwelliges Infrarot	IR-A	800–3000 nm
Sichtbares Licht	SL	400–800 nm
Langwelliges ultraviolettes Licht	UVA	320–400 nm
davon	UVA-2	320–340 nm
und	UVA-1	340–400 nm
Mittelwelliges ultraviolettes Licht	UV B	280–320 nm
Kurzwelliges ultraviolettes Licht	UVC	200–280 nm

Die in der Dermatologie üblichen physikalischen Größen und Maßeinheiten sind folgende:

- Frequenz ν oder f (Hertz Hz)

$$f = 1/T \quad 1\text{Hz} = 1/\text{s}$$

wobei T ist die Zeit in Sekunde s, Minuten min, Stunde h, etc.

- Strahlungslänge λ (Meter m, Millimeter mm, Mikrometer μm , Nanometer nm)

$$\lambda = c/f$$

wobei c die Ausbreitungsgeschwindigkeit oder die Phasengeschwindigkeit und f die Frequenz der Welle ist.

- Strahlungsfluss P (in Watt W; Synonyme: Strahlungsleistung, Energiestrom, engl.: radiant flux) ist die Strahlungsenergie Q , die pro Zeiteinheit T von elektromagnetischen Wellen transportiert wird:

$$P = Q/T$$

- Strahlungsmenge (Q in Wattsekunde, W_s , Joule J; Synonyme: Strahlungsenergie)

$$Q = P \times T = W_s = J$$

Das Licht kann als ein Strom von Teilchen ("Photonen") mit der Energie $E = h \times \nu$ aufgefasst werden. Mit dem Planck'schen Wirkungsquantum $h=6,625 \times 10^{-34}$ Js ist die Energie beschrieben.

- Bestrahlungsstärke (E in Watt pro Quadratmeter W/m^2 , Milliwatt pro Quadratcentimeter mW/cm^2 ; Synonyme: Strahlungsintensität, Strahlungsleistung pro Fläche) S ist die Auftrefffläche S (Quadratcentimeter cm^2 , Quadratmeter m^2)

$$E = P/S = W/m^2$$

- Bestrahlungsdosis (H in Joule pro Quadratmeter J/m^2 , Millijoule pro Quadratcentimeter mJ/cm^2 , Joule pro Quadratcentimeter J/cm^2 ; Synonyme: Dosis, Strahlungsenergie pro Fläche)

$$H = P \times T/S = Q/S = W_s/m^2 = J/m^2 = J/cm^2$$

In der Dermatotherapie wird überwiegend ultraviolette Strahlung verwendet. Die wichtigsten therapeutischen Modalitäten umfassen Bestrahlungen mit UVB (280–320 nm) oder Schmalspektrum – UVB (311–313 nm), UVA (320–400 nm) oder UVA1 (340–400 nm) sowie die Kombination eines Photosensibilisators (meist Psoralene) mit UVA – Strahlung im Sinne einer Photochemotherapie (9, 49, 50).

Lichtquellen

A. Natürliche Lichtquellen

Seit Jahrtausenden wird Sonnenstrahlung (Heliotherapie) therapeutisch angewendet. Bekannt wurde die Helio-Thalasso-Therapie der Antike, eine Sonnen-Meeres-Klima-Therapie, bei der der direkte Salzwasserkontakt, die eingeatmeten Aerosole des Salzwassers sowie die UV- und Wärmestrahlung der Sonne zusammenwirken. Andere Formen der Klimatherapie benutzen als Helio-Therapie allein die Sonnenstrahlung oder als Helio-Balneo-Therapie die kombinierte Anwendung von Salzwasserbädern und Sonnenlicht. In den klimatherapeutischen Kurzentren an Nord- und Ostsee, am Toten Meer und in den Alpen werden als Indikationen atopisches Ekzem, Psoriasis vulgaris,

Pruritus- und Prurigoerkrankungen, Parapsoriasisformen und Mycosis fungoides behandelt.

B. Künstliche Lichtquellen

Moderne UV-Therapiegeräte in der Dermatologie erzeugen UV-Strahlung ausnahmslos durch Gasentladung. Grundsätzlich stehen 2 Lampentypen zur Verfügung: Fluoreszenzstrahler und Hochdruckstrahler.

C. Fluoreszenzstrahler sind Niederdruckstrahler mit meist langgezogenen Glasröhren, in denen UV-Strahlung durch Gasentladung entsteht und durch eine fluoreszierende Schicht an der Innenseite des Glaskolbens sowie durch dessen Filterwirkung modifiziert wird. Fluoreszenzstrahler werden für die Erzeugung von Breitband-UVB, Breitband-UVA, UVA-1 im Niedrigdosisbereich und Schmalspektrum(311 nm)-UVB verwendet. Ihre Vorteile liegen in der Möglichkeit der gleichmäßigen Ausleuchtung größerer Flächen in Ganzkörperbestrahlungskabinen, dem vergleichsweise geringen technischen Aufwand und der guten praktischen Handhabung. Wegen der vergleichsweise geringen Intensität sind sie für Hochleistungsanlagen, wie für die höher dosierte UVA-1-Therapie, nicht geeignet.

D. Hochdruckstrahler sind meist Hochdruckquecksilberlampen, die mit Metallhalogenidzusätzen und weiteren Metallsalzen dotiert sind und durch entsprechende Filterung sowohl als UVB- als auch als UVA-Quellen eingesetzt werden können. Ihre Vorteile liegen in der hohen Strahlungsintensität, die die Applikation von höheren Dosen in kurzen Zeiträumen erlaubt. Nachteile sind der vergleichsweise große technische Aufwand, die nicht immer leichte Handhabbarkeit und die fehlende gleichmäßige Ausleuchtung größerer Flächen, da die Strahler im Prinzip als Punktstrahler wirken. Moderne Bestrahlungseinheiten verwenden Reflektoren und Kombinationen von mehreren Lampen, die zum Teil getrennt geschaltet werden können, um eine gleichmäßige Ausleuchtung der gesamten Körperfläche zu gewährleisten.

UVA-1-Phototherapie

Durch Modifikation der Hochdruckhalogenidstrahler gelang es erstmals (Mutzhas et al. 1981), (88) Hochleistungsstrahlenquellen mit einer Emission zwischen 340 und 400 nm (UVA-1) herzustellen. Sie wurden zunächst zur Photodiagnostik und zur Provokation von Photodermatosen eingesetzt. Nachfolgegeräte sind Quecksilberhochdrucklampen mit verschiedenen Metallhalogenidzusätzen sowie mit speziellen Quarzfiltern (48). Durch verschiedene Metallzusätze (beispielsweise Eisen) werden bestimmte Linien (UV-Bereichen) verstärkt. (9, 18, 88, 89, 90)

Die konventionelle UVA-1-Phototherapie ist von einer ausgeprägten Hitzebelastung begleitet, die überwiegend durch Infrarotbestrahlung und/oder insuffiziente Kühlungssysteme der Phototherapievorrichtung erzeugt wird. Aus diesem Grund sind in den letzten Jahren multiple UVA-1-Ausrüstungen entwickelt worden, dessen spezielle Filter Strahlungen mit einer Länge über 530 nm eliminieren und dessen Kühlsysteme die durch Infrarot-Strahlungs-erzeugte Hitzebelastung stark reduzieren. Ein Standard-UVA-1-Bestrahlungsgerät strahlt fast nur Lichtwellen zwischen 340-400 nm aus, kann aber vereinzelt Strahlungen über 530 nm und Infrarotwellen (780-3000 nm) emittieren. (16)

Drei verschiedene UVA-1-Therapiedosen sind bisher beschrieben worden: die Hoch-Dosis-UVA-1-Phototherapie verwendet Dosen zwischen 90-130 J/cm² pro Bestrahlungssitzung (975-1840 J/cm² Kumulativdosis), die Mittel-Dosis-UVA-1-Therapie erlaubt Dosen zwischen 20-90 J/cm² pro Bestrahlungssitzung (300-975 J/cm²

Kumulativdosis) sowie die Niedrig-Dosis-UVA-1-Therapie 20 J/cm² oder weniger pro Sitzung (Kumulativdosis unter 300 J/cm²). (18, 19, 65, 72, 81, 98)

Indikationen zur UVA-1-Therapie

Krutmann et al. konnten 1998 (73) erstmals zeigen, dass hochdosierte Ganzkörperbestrahlungen (130 J/cm²) akute generalisierte Schübe eines atopischen Ekzems durchbrechen konnten. Mittlere Dosen (50 J/cm²), in Kombination mit topischer Therapie auch niedrige Dosen (15 J/cm²) finden ebenfalls breite Anwendung bei der Behandlung eines atopischen Ekzems. Das Indikationsgebiet hat sich mittlerweile wesentlich erweitert. Weitere Indikationen sind in wissenschaftlicher Erprobung: erfolgreich werden Erkrankungen mit Sklerose der Haut wie Morphea (4, 56, 70), Lichen sclerosus et atrophicus (34) und sklerodermiforme Graft-versus-Host-Erkrankung (39) behandelt.

Als Standardtherapie wird die UVA-1-Therapie bei akut exazerbiertem atopischem Ekzem (1, 72, 74, 81, 82) eingestellt. UVA-1-Therapie wird auch für Urticaria pigmentosa (109), Granuloma anulare (3), Sarkoidose, Morphea, Lichen sclerosus et atrophicus (8, 26), Lichturtikaria (9), Mycosis fungoides (96, 116), Psoriasis (63, 79, 80), Pruritus, Prurigoerkrankungen, akrale systemische Sklerodermie (62, 68, 75, 116), akute und chronische Graft-versus-Host-Erkrankung (20) etc. durchgeführt.

Nach meinen Kenntnissen wurden nur zwei Studien zur Erforschung von Breitband-UVA-Therapie bei Morphea durchgeführt (22, 23). In der ersten Studie sind zwölf Patienten mit Dosen von 20 J/cm² Breitband-UVA drei Mal in der Woche über 20 Sitzungen (400 J/cm² Kumulativdosis) bestrahlt worden. Als Parameter sind die klinische Erweichung der sklerotischen Haut und die Konzentration des Kollagens benutzt worden. In der zweiten Studie sind neun Patienten eingeschlossen worden, die Dosen von 10 J/cm² Breitband-UVA pro Sitzung und 200 J/cm² kumulativ bekommen hatten. Selbst wenn sehr unterschiedlichen Parameters in den beiden Gruppen benutzt worden sind, sind deutliche Besserungen beobachtet worden ohne, dass statistisch signifikante Differenzen zwischen den Studien nachweisbar waren.

Die hoch-dosierte UVA-1-Therapie ist bei Morphea erstmal von Stege et al. in 1997 durchgeführt und publiziert worden (108). Die Studie ist eine Vorstudie zur Dosisfindung und Beobachtung möglicher Effekte der UVA-1-Therapie bei Sklerodermie gewesen. Die Autoren haben feststellen können, dass unter hoch-dosierter UVA-1-Therapie die Dicke und die Viskosität der Haut signifikant reduziert wurden und die Elastizität der Haut zunahm. Die hoch-dosierte UVA-1-Therapie war deutlich effektiver als die niedrig dosierte UVA-1-Therapie. Das Gegenteil behaupten andere unterschiedliche Studien und Fall-Serien, die die Wirksamkeit der niedrig-dosierten UVA-1-Therapie bestätigen. 1995 Kerscher et al. berichtete über die erste erfolgreiche niedrig-dosierte UVA-1-Therapie bei lokalisierter Sklerodermie (55). Diese Studie ist eine einarmige Studie ohne Kontrollgruppe, die eine statistisch signifikante klinische Besserung in 80% der Patienten nachweisen konnte (41, 53, 110). In mehreren Studien (Fallberichte) wurde über positive Ergebnisse einer kombinierten Therapie mit Calcipotriol Salbe und niedrig-dosierte UVA-1-Therapie berichtet, eine Kombination, die besonders bei Kindern mit Morphea zu empfehlen wäre (11, 32, 66, 69, 93).

Kreuter et al. konnte in einer randomisierten, kontrollierten Studie die Sicherheit und die Effektivität der niedrig-dosierten UVA-1- und mittel-dosierten UVA-1-Therapie mit Schmal-Spektrum-UVB vergleichen. Dabei zeigte sich, dass die mittel-dosierte-UVA-1-Therapie signifikant effektiver als die 311nm-UVB-Therapie war (70). Kreuter et al. empfehlen die UVA-1-Bestrahlung als Methode der ersten Wahl im therapeutischen Management der lokalisierten Sklerodermie; es fehlen aber weiterhin

Studien über Wirkungsmechanismen sowie kontrollierte Studien im Vergleich zu einer Standardtherapie wie z.B. Kortison.

Kontraindikationen der UVA-1-Therapie

- Gendefekte mit erhöhter Lichtempfindlichkeit oder erhöhtem Hautkrebsrisiko wie Xeroderma pigmentosum, Cockayne-Syndrom und Bloom-Syndrom sind absolute Kontraindikationen;
- Patienten mit Krampfleiden, unvermeidbarer Einnahme von photosensibilisierenden Medikamenten, malignen Hauttumoren in der Vorgeschichte, erhöhter Lichtempfindlichkeit und atypischen (dysplastischen) melanozytären Nävi
- Infektionen: akute bakterielle und virale Infektionen, Geschlechtskrankheiten, Parasitosen (3)
- Akute Dermatosen: akute Schübe einer chronischen Hauterkrankung, chronisch venöse Insuffizienz (3 Seite 1257), Kollagenosen (außer zirkumskripte Sklerodermie), blasenbildende Erkrankungen, fortgeschrittene Schwangerschaft.

Wirkmechanismen der Phototherapie

Als Wirkmechanismen werden immunmodulatorische Einflüsse mit Überwiegen einer Immunsuppression, Induktion von Apoptose (85) und Beeinflussung des Kollagenstoffwechsels angenommen (82, 23). Immunsuppressiv wirken die Depletion und der Funktionsverlust von Antigen präsentierenden Langerhanszellen der Epidermis und dendritischen Zellen der Dermis. Ebenso wird die Expression von Adhäsionsmolekülen (ICAM-1) an den Keratinozyten verringert und durch Induktion von immunsuppressiv wirkendem Interleukin-10 und Interferon- γ reduziert. (23, 71) Apoptose wird nicht nur in den Keratinozyten der Epidermis, sondern insbesondere auch in den die Dermis oder Epidermis infiltrierenden T-Zellen induziert. Die Reduktion der T-Zellen (27) kann die Zerstörung des Tumorfiltrats bei Mycosis fungoides und auch die Reduktion des entzündlichen Infiltrats bei Psoriasis und atopischem Ekzem erklären. Insbesondere UVA-1 kann in den Kollagenstoffwechsel dermalen Fibroblasten eingreifen.

Die Kollagensynthese wird einerseits durch direkten Einfluss auf die Fibroblasten gebremst, andererseits werden Kollagenasen (Matrixmetalloproteinasen) induziert, welche das überschüssige Kollagen abbauen (57, 112). Durch diese Vorgänge, möglicherweise im Zusammenwirken mit Immunsuppression, kann die Wirkung auf die Sklerodermie der Haut, den Lichen sclerosus et atrophicus und die sklerodermiforme Variante der Graft-versus-Host-Erkrankung erklärt werden. Es wird angenommen, dass eine Photoimmunmodulation entsteht und damit eine verstärkte immunologische Reaktion gegen die T-Zellen induziert wird.

Risiken und Nebenwirkungen der Phototherapie

Die häufigsten akuten Nebenwirkungen umfassen sonnenbrandähnliche Erytheme. Bei fehlendem Augenschutz können akut Konjunktivitis und Keratitis, chronisch, bei UVA- / UVA-1-Bestrahlung (bei PUVA-Behandlung auch), eine Katarakt auftreten. Möglich ist ferner, insbesondere bei der höher dosierten UVA- / UVA-1-Therapie, die Provokation von genuinen Photodermatosen, vorwiegend der polymorphen Lichtdermatose. Werden unbeabsichtigt phototoxische Substanzen oder Pharmaka äußerlich oder systemisch zugeführt, können, besonders unter UVA- / UVA-1-Therapie oder Photochemotherapie, überschießende phototoxische Hautreaktionen entstehen. Als chronische Schäden einer Phototherapie treten UV-induzierte Lentiginen, lichtinduzierte Hautalterung, Präkanzerosen und Hautkrebs auf. Statistisch gesichert ist die Entwicklung von spinözellulären Karzinomen nach hohen kumulativen

UVA-Dosen bei oraler PUVA-Therapie. Eine Verstärkung der UV-Kanzerogenese durch topische Teeranwendungen ist möglich. Basalzellkarzinome werden wahrscheinlich nicht durch die Phototherapie induziert. Umstritten ist die Induktion von Melanomen durch PUVA oder höher dosierte UVA- / UVA-1-Bestrahlungen. Dies kann auf statistischen Mängeln der bisherigen Untersuchungen beruhen und fehlenden Langzeitbeobachtungen. (3, 9, 28, 30, 76, 87, 90)

3.4. Ziel

Derzeitige Therapiemöglichkeiten für die Sclerodermia circumscripta können nur die Symptome reduzieren und haben begrenzten Erfolg. Bei manchen Patienten können immunsuppressive Substanzen die Hautveränderungen ein wenig verbessern. Diese Behandlungsmodalitäten sind allerdings meistens mit schweren systemischen Nebenwirkungen assoziiert. Die UVA-1-Bestrahlung wurde als innovative therapeutische Modalität bei Patienten mit lokalisierter Sklerodermie eingesetzt. Die Behandlung bewirkt eine Verringerung der sklerotischen Plaques durch die Induktion der dermalen Kollagenase auch in Fällen, die therapieresistent waren.

Das Ziel der Arbeit ist die Bewertung von sklerotischen Verhärtungen der Haut bei Patienten mit zirkumskripter Sklerodermie durch eine UVA-1-Therapie in niedriger und mittlerer Dosierung anhand von anamnestischen (Fragebogen), klinischen (modifiziertes Rodnan Scor), biometrischen (Cutometrie, Ultrasonographie) Untersuchungen sowie immunochemischen (Matrixmetalloproteinasen) Analysen. Die Studie ist auf zwei Ebenen durchgeführt worden: eine retrospektive und eine prospektive Studie. Dabei sind die Probanden in der retrospektiven Studie anamnestisch sowie klinisch und die Probanden in der prospektiven Studie mittels klinischen, apparativen und Labor-Untersuchungen bewertet worden.

3. Material und Methoden

4.1. Studiendesign

In der vorliegenden offenen retrospektiven und prospektiven, nicht randomisierten Studie wurden 33 Patienten (prospektiv 15, retrospektiv 18) mit zirkumskripter Sklerodermie untersucht. Die Patienten in der retrospektiven Studie wurden von Februar 2005 bis Mai 2005 mittels Fragebogen befragt und mittels modifizierten Rodnan Score untersucht. Alle Patienten mit lokalisierter Sklerodermie, die von Januar 2002 bis Dezember 2004 in der Klinik für Dermatologie am Biederstein der TUM mit UVA-1-Bestrahlung therapiert worden sind, wurden telefonisch kontaktiert und befragt ob sie mit der Teilnahme an der Studie einverstanden seien und für Untersuchung und Interview in der Klinik eingeladen. Die eingesetzten Untersuchungsverfahren sowie die UVA-1-Phototherapie für die prospektive Studie wurden von Februar 2005 bis Januar 2007 an der Klinik für Dermatologie und Allergologie am Biederstein der Technischen Universität München durchgeführt. Die Patienten wurden über 3-6 Wochen mit einer UVA-1-Phototherapie mit einer Einzeldosis von je 50 J/cm² behandelt. In einem Protokollbogen wurden demographische Daten, Zeitpunkt der Diagnose, Zeitpunkt der Bestrahlung, Erkrankungsdauer von der Diagnose bis zur UVA-1-Therapie sowie bisherige Therapien, Borrelien-Serologie und subjektive Einschätzungen der Probanden sowie die Ergebnisse der Laboruntersuchungen individuell erfasst und die Ergebnisse der im Folgenden erläuterten Untersuchungs- und Messverfahren dokumentiert.

Ein- und Ausschlusskriterien der retrospektiven Studie

Eingeschlossen wurden 18 Patienten, die wegen der Diagnose zirkumskripte Sklerodermie in der Klinik für Dermatologie und Allergologie am Biederstein von Januar 2002 bis Dezember 2004 eine UVA-1-Therapie erhalten hatten und mit der Teilnahme an der Studie einverstanden waren.

Ein- und Ausschlusskriterien der prospektiven Studie

Die Teilnahme an der Studie erfolgte nach Überprüfung der Ein- und Ausschlusskriterien. Patienten, die zum Zeitpunkt der Studie eine lokale Therapie (externe Applikation von Glukokortikoidexterna; anderweitige UV-Bestrahlungen) erhielten, waren ausgeschlossen. Die Patienten, die unter innere Erkrankungen litten, die das Kollagenmetabolismus beeinflussen könnten, wurden ebenso ausgeschlossen.

Anamnestische Kontraindikationen für die UVA-1-Phototherapie waren Hauttumoren, Photodermatosen sowie lichtsensibilisierende Medikamente. Die Patienten mussten älter als 18 Jahre sein. Schwere kardiovaskuläre Erkrankungen wurden als relative Kontraindikation gesehen. Die Patienten wurden über die Studie und über mögliche Nebenwirkungen wie die Exazerbation viraler oder bakterieller Superinfektionen, Wärmebelastung vor allem bei Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen und mögliche Langzeitwirkungen wie gesteigerte Lichtalterung der Haut („Photoaging“) und Erhöhung des Hautkrebsrisikos aufgeklärt. Danach wurde der individuelle Hauttyp ermittelt. Im Verlauf der UVA-1-Phototherapie erfolgten engmaschige klinische Kontrollen. Da bei Rauchern (121) und bei Patienten mit verschiedenen Leber- und Nieren- Erkrankungen sowie Malignitäten (6, 77, 78) die Serumwerte der Metalloproteinasen und die Konzentration von Pyridoline und Deoxypyridoline im

Urin modifiziert sind, wurden diese Patienten ausgeschlossen. Tabelle 2 und 3 zeigen die Charakteristika der Patienten in der retrospektiven und prospektiven Studie.

Tabelle 2. – Retrospektive Studie – Demographische Daten, Dauer der Erkrankung, Zeitpunkt der Bestrahlung, Vorbehandlungen in der Anamnese, Diagnose

Patienten	Alter in Jahre	Geschlecht weiblich w/ männlich m	Erkrankungsdauer von Diagnose bis UVA-1-Therapie in Jahren	Vorbehandlungen	Zeitpunkt der Bestrahlung Monat/Jahr	Form der Sklerodermie
P1	36	w	26	Volon A Lösung i.d.	01/2002	lineare
P2	53	w	0,5	Penicillin G i.v.	05/2004	Plaque
P3	77	m	5	Penicillin G i.v.	07/2004	lineare
P4	56	m	0,5	Physikalisch	03/2003	generalisierte
P5	58	w	2	PUVA-Bad	04-05/2002	Plaque
P6	64	w	15	Penicillin G i.v.	07-08/2002	Plaque
P7	28	w	12	Corticoide extern	02/2004	Plaque
P8	60	w	8	Penicillin G i.v.	09/2003	lineare
P9	66	w	3	Penicillin G i.v.	07/2003	Plaque
P10	64	w	0,5	Penicillin G i.v.	04/2003	Plaque
P11	56	m	0,5	Penicillin G i.v.	07/2003	Plaque
P12	78	m	8	Lymphdiaral	10/2002	Plaque
P13	53	w	0,5	keine	03/2004	Plaque
P14	37	w	9	Corticoide extern	11-12/2002	Plaque
P15	65	w	0,5	Lymphdrainage	09-10/2004	Plaque
P16	75	w	0,5	Lymphdiaral	12/2004	Plaque
P17	58	w	0,5	Penicillin G i.v.	07/2003	Plaque
P18	51	m	3	Corticoide intern	01-02/2002	Scleroderma adultorum
Mittelwert	57,5		5,28			

Tabelle 3. – Prospektive Studie – Demographische Daten, Dauer der Erkrankung, Zeitpunkt der Bestrahlung, Vorbehandlungen in der Anamnese, Diagnose

Patienten	Alter in Jahren	Geschlecht weiblich w/ männlich m	Erkrankungsdauer von Diagnose bis UVA-1-Therapie in Jahren	Vorbehandlungen	Zeitpunkt der Bestrahlung Monat/Jahr	Form der Sklerodermie
1	61	m	2	Ceftriaxon i.v.	01-02/2005	Plaque
2	58	w	5	Penicillin G i.v.	01-02/2005	Plaque
3	59	m	0,5	Corticoide oral	04/2005	Scleroderma adultorum
4	22	m	10	Physikalisch	07/2005	lineare
5	52	m	1	Corticoide oral	09/2005	Scleroderma adultorum
6	57	w	3	Penicillin G i.v.	11/2005	Plaque
7	66	w	1	Penicillin G i.v.	11-12/2005	Plaque
8	65	w	1,5	Penicillin G i.v.	02/2006	Plaque
9	47	w	5	Corticoide oral	04-05/2006	generalisierte
10	28	w	0,5	Penicillin G i.v.	05-06/2006	Plaque
11	63	w	1	Penicillin G i.v.	08/2006	Plaque
12	64	w	4	Penicillin G i.v.	09/2006	Plaque
13	45	w	0,5	keine	10/2006	Plaque
14	60	w	2	Penicillin G i.v.	11/2006	Plaque
15	72	w	0,5	keine	11-12/2006	Plaque
Mittelwert	54,6		2,5			

Von den 33 Patienten (18 retrospektiv, 15 prospektiv) waren 24 weiblich (13 retrospektiv, 11 prospektiv), 9 männlich (retrospektiv 5, prospektiv 4). Die Patienten waren im Alter von 22 bis 78 Jahren. Der Altersmittelwert betrug 56,18 Jahre. Die Erkrankungsdauer gerechnet vom Zeitpunkt der Erstdiagnose lag zwischen 0,5 und 26 Jahren mit einem Mittelwert von ca. 4,015 Jahren. Die Patienten wurden gemäß der Klassifikation den folgenden Sklerodermietypen zugeordnet: plaqueförmige Sklerodermie, lineare Sklerodermie, generalisierte Skleodermie, Scleroderma adultorum.

4.2. Phototherapie

Durchführung

Durch eine sorgfältige Anamnese schlossen wir die Anwendung photosensibilisierender Medikamente oder Externa sowie das Vorliegen genuiner Photodermatosen, insbesondere einer polymorphen Lichtdermatose, aus.

Die applizierten UV-Dosen sind in exakten strahlungsphysikalischen Einheiten (J/cm^2) aufgezeichnet worden. Nach Abschluss einer Bestrahlungsserie sind die kumulativen UV-Dosen sowie die Anzahl der Bestrahlungen festgehalten worden.

Während der Therapie sind die Patienten in wöchentlichen Abständen vom Arzt überwacht worden. Die Patienten trugen geeignete Lichtschutzbrillen während der Bestrahlung.

Bestrahlungsquelle

Als UVA-1-Bestrahlungsquelle wurde das UVA-1-Bestrahlungsgerät Dermalight Ultra1 24 Kwh, System Dr. Sellmeier (Dr. K. Hönle Medizintechnik GmbH, Planegg/München, Deutschland) mit einer Emission von 80 mW/cm^2 zu einem Abstand von 50 cm benutzt (siehe Abbildung 1), welches Wellenlängen zwischen 340 – 430 mit einem Maximum bei 370 und 390 nm ohne zusätzliche Filtrationen emittierte (siehe Abbildung 2).



Abb. 1. UVA-1-Bestrahlungsliege Dermalight Ultra1 24 Kwh, System Dr. Sellmeier (Dr. K. Hönle Medizintechnik GmbH, Planegg/München, Deutschland)

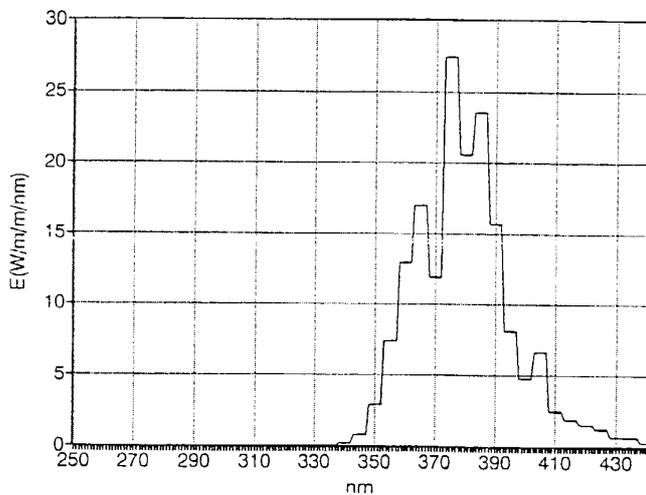


Abb. 2. – Strahlungsverteilung der Bestrahlungsliege Dermalight UltrA1 24 Kwh, System Dr. Sellmeier (Dr. K. Hönle Medizintechnik GmbH, Planegg/München, Deutschland)

Dauer und Intensität der Phototherapie

Bei allen Patienten wurde die UVA-1-Phototherapie des ganzen Körpers 5 x wöchentlich zwischen 3 – 6 (in der prospektive Studie 3 – 5) Wochen durchgeführt. Bei einer Dosis pro Bestrahlungstermin von je 50 J/cm² betrug die kumulative Gesamtdosis 750 – 1400 J/cm² (in der prospektiven Studie 750 – 1250 J/cm²). Um eine Einzeldosis von 50 J/cm² zu erreichen war eine Bestrahlungsdauer von 21 Minuten am Körper erforderlich. Tabelle 4 und 5 zeigen die Einzeldosis, die Anzahl der Bestrahlungen und die Kumulativdosis für die Patienten auf.

Tabelle 4. – Retrospektive Studie – UVA-1-Therapie – Einzeldosis, Anzahl der Einzelbestrahlungen und Kumulativdosis

Patient	Dosis / Bestrahlungssitzung	Anzahl der Einzelbestrahlungen	Kumulativdosis
P1	50 J/cm ²	15	750 J/cm ²
P2	50 J/cm ²	15	750 J/cm ²
P3	50 J/cm ²	15	750 J/cm ²
P4	50 J/cm ²	20	1000 J/cm ²
P5	50 J/cm ²	23	1150 J/cm ²
P6	50 J/cm ²	22	1100 J/cm ²
P7	50 J/cm ²	18	900 J/cm ²
P8	50 J/cm ²	20	1000 J/cm ²
P9	50 J/cm ²	15	750 J/cm ²
P10	50 J/cm ²	20	1000 J/cm ²
P11	50 J/cm ²	17	850 J/cm ²
P12	50 J/cm ²	20	1000 J/cm ²
P13	50 J/cm ²	20	1000 J/cm ²
P14	50 J/cm ²	25	1250 J/cm ²
P15	50 J/cm ²	28	1400 J/cm ²
P16	50 J/cm ²	15	750 J/cm ²
P17	50 J/cm ²	20	1000 J/cm ²
P18	50 J/cm ²	25	1250 J/cm ²

Tabelle 5. – Prospektive Studie – UVA-1-Therapie – Einzeldosis, Anzahl der Einzelbestrahlungen und Kumulativdosis

Patient	Dosis / Bestrahlungssitzung	Anzahl der Einzelbestrahlungen	Kumulativdosis
P1	50 J/cm ²	25	1250 J/cm ²
P2	50 J/cm ²	25	1250 J/cm ²
P3	50 J/cm ²	19	950 J/cm ²
P4	50 J/cm ²	15	750 J/cm ²
P5	50 J/cm ²	18	900 J/cm ²
P6	50 J/cm ²	20	1000 J/cm ²
P7	50 J/cm ²	23	1150 J/cm ²
P8	50 J/cm ²	20	1000 J/cm ²
P9	50 J/cm ²	25	1250 J/cm ²
P10	50 J/cm ²	23	1150 J/cm ²
P11	50 J/cm ²	18	900 J/cm ²
P12	50 J/cm ²	15	750 J/cm ²
P13	50 J/cm ²	21	1050 J/cm ²
P14	50 J/cm ²	15	750 J/cm ²
P15	50 J/cm ²	25	1250 J/cm ²

4.3. Retrospektive Studie

In der retrospektiven Studie wurden Patienten mit zirkumskripter Sklerodermie, die in unserer Abteilung für Phototherapie mit UVA-1 behandelt worden waren, für eine Kontrolluntersuchung telefonisch einbestellt. Die Probanden wurden mittels Fragebogen zum Verlauf ihrer zirkumskripten Sklerodermie und mittels klinischer Untersuchung (modifizierter Rodnan Hautscore) untersucht.

Von den 18 Patienten waren 13 weiblich, 5 männlich. Die Patienten waren im Alter von 28 bis 78 Jahren. Der Altersmittelwert betrug 57,5 Jahre. Die Erkrankungsdauer gerechnet vom Zeitpunkt der Erstdiagnose lag zwischen 0,5 und 26 Jahren mit einem Mittelwert von 5,27 Jahren. Bei den meisten Patienten hatten die ersten Beschwerden 0,5-5 Jahre vor der Diagnosestellung begonnen (siehe Tabelle 2).

Die Patienten wurden gemäß der Klassifikation in folgende Sklerodermietypen zugeordnet: 3 Patienten mit linearer zirkumskripter Sklerodermie, 1 Patienten mit Scleroderma adultorum, 1 Patienten mit generalisierter Sklerodermie und 13 Patienten mit plaqueförmiger Sklerodermie (Morphaea) (siehe Tabelle 2.). Bei allen Patienten waren die *Borrelia burgdorferi* – Antikörper negativ. Die Bestimmung der antinukleären Antikörper (ANAs) wurde bei allen Patienten in der Studie durchgeführt. Die ANAs waren bei allen 18 Patienten negativ.

4.3.1. Fragebogen zum Verlauf der Sklerodermie unter UVA-1-Therapie

Für die retrospektive Studie entwickelten wir einen Fragebogen mit 14 Fragen. Die Fragen beantworteten die Probanden – in Anwesenheit des untersuchenden Arztes – selbst. Jedem Patienten wurde zum Ausfüllen folgender Fragebogen ausgehändigt:

Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient,

bei Ihnen wurde zur Therapie der Sklerodermie eine UVA-1-Bestrahlungstherapie durchgeführt. Um die langfristige Wirkung dieser Therapie beurteilen zu können, möchten wir Ihnen einige Fragen stellen.

Name:

Vorname:

Geburtsdatum:

Telefon:

Fragebogen zum Verlauf der Sklerodermie unter UVA-1-Therapie

1. Wann sind die ersten Symptome aufgetreten?

.....

2. Wann wurde die Diagnose festgestellt?

.....

3.1. Welche Behandlungen wurden vor der UVA-1-Therapie durchgeführt?

.....

.....

.....

3.2. Wann wurde die UVA-1-Therapie durchgeführt?

.....

4. Welche anderen Behandlungen wurden während der UVA-1-Therapie durchgeführt?

.....

5. Wie war die Verhärtung der Haut vor/ nach/ jetzt der UVA-1-Therapie?

	vor	nach	jetzt
0 keine Verhärtung	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
1 minimal	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2 mäßig	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3 ziemlich	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4 sehr	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

6. Wie war die Entzündung der Haut vor/ nach der UVA-1-Therapie?

	vor	nach	jetzt
0 keine Entzündung	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
1 etwas	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2 mäßig	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

- | | | | |
|------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| 3 ziemlich | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 4 sehr | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

7. Wie waren die Schmerzen vor und nach UVA-1-Therapie?

- | | vor | nach | jetzt |
|-------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| 0 keine Schmerzen | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 1 etwas | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 2 mäßig | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 3 ziemlich | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 4 sehr | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

8. Wie war die Hautfarbe vor und nach UVA-1-Therapie?

- | | dunkel | | | hell | | |
|-------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| | vor | nach | jetzt | vor | nach | jetzt |
| 0 gar nicht | <input type="checkbox"/> |
| 1 etwas | <input type="checkbox"/> |
| 2 mäßig | <input type="checkbox"/> |
| 3 ziemlich | <input type="checkbox"/> |
| 4 sehr | <input type="checkbox"/> |

9. Wie war die Elastizität vor und nach UVA-1-Therapie (ist die Haut weicher geworden?)?

- | | vor | nach | jetzt |
|------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| 0 gar nicht fest | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 1 etwas fester | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 2 mäßig fest | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 3 fest | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 4 ganz fest | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

10. Hat sich die Anzahl der Sklerodermieherden durch die UVA-1-Therapie verändert?

- | | direkt nach | jetzt |
|--------------------|--------------------------|--------------------------|
| -2 deutlich mehr | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| -1 etwas mehr | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 0 unverändert | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 1 etwas weniger | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 2 deutlich weniger | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

11. Wie stark fühlen Sie sich durch die Sklerodermie in Ihrem Alltag beeinträchtigt?

- | | |
|-------------|--------------------------|
| 0 gar nicht | <input type="checkbox"/> |
| 1 etwas | <input type="checkbox"/> |
| 2 mäßig | <input type="checkbox"/> |
| 3 ziemlich | <input type="checkbox"/> |
| 4 sehr | <input type="checkbox"/> |

12. Was stört am meistens?

- Kosmetisch störend
- Schmerzen
- Funktion-Störung
- Andere.....

13. Wie sind derzeit die Symptome im Vergleich zum Zeitpunkt der Diagnose?

- schlimmer
- gleich
- besser
- Ich kann nicht vergleichen

14. Wie sind derzeit die Symptome im Vergleich zum Zeitpunkt der Diagnose?

- Schlechter
- Gleich
- Besser

Folgende Parameter wurden nach anamnestischen Angaben bewertet: Verhärtung der Sklerodermieherde, Entzündungszeichen, Schmerzempfindung, Hautfarbe, Elastizität, Anzahl der Sklerodermieherden vor und nach der UVA-1-Therapie sowie zum Zeitpunkt der Studie. Zusätzlich erfolgte eine subjektive Einschätzung z.B. die Beeinträchtigung im Alltag, was den Patienten stört, inwieweit ein Krankheitsgefühl besteht und ein Symptomvergleich zum Zeitpunkt der Erstdiagnose durch den Patienten.

4.3.2. Modifizierter „Rodnan Skin Score“

Im Rahmen der klinischen retrospektiven sowie auch der prospektiven Studie wurde als klinischer Parameter gegebenenfalls Verlaufparameter der modifizierte Rodnan Hautscore aus der Aktivitätsmessung der systemischen Sklerodermie übernommen. (5, 14, 97, 99, 100, 114) Dabei handelt es sich um eine in den Studien öfter beschriebene Methode, die Sklerose zu klassifizieren. In dieser Studie wurde der modifizierte Rodnan Skin Score angewandt, bei dem 17 verschiedene Körperareale (Gesicht, Thorax, Abdomen, Oberarme rechts und links, Unterarme rechts und links, Hände beidseits, Finger beider Hände, Oberschenkel rechts und links, Unterschenkel rechts und links, Füße beidseits) nach Hautfältelung zwischen den Daumen und Zeigefinger durch den Untersucher klassifiziert wurden (Abb. 3 und Tab. 6). Wie in Abbildung 3 zu sehen ist, wurde das so genannte „Rodnan-Männchen“ in dieser Form benutzt. Jedem untersuchten Hautareal wurde entsprechend einer Skala von 0 bis 3 wie folgt ein Wert zugeordnet: 0= normale Haut; 1= schwache Sklerose; 2= moderate Sklerose; 3=schwere Sklerose der Haut. Als modifizierter „Rodnan Skin Score“ wird die Summe dieser subjektiv ermittelten Werte der 17 Körperareale bezeichnet, der somit einen maximalen Wert von 51 annehmen kann. Als Rechnungsunterlage wurde eine Tabelle nach dem Model, das in der Tabelle 6 dargestellt ist. Der Untersucher war ich selber bei allen Patienten sowohl vor als auch nach der Therapie, um Unterschiede in der Bewertung zu vermeiden. Nach der UVA-1-Therapie wurde der modifizierte Rodnan Hautscore erneut erhoben und die so erhaltenen Werte mit den Vorbefunden verglichen (14).

Tabelle 6. – Modifizierter Rodnan Skin Score – Tabelle mit den zu untersuchenden Körperregionen und Score-Punkten

Beurteilung der Hautdicke auf einer Skala von 0 (normal) bis 3 (erhebliche Verdickung) in 17 anatomischen Bereichen (Gesamtwert von 0 bis 51)	0= normale Haut			
	1= schwache,			
	2= moderate,			
	3= schwere Sklerose			
Gesicht	normale	schwache	moderate	schwere
Thorax	normale	schwache	moderate	schwere
Abdomen	normale	schwache	moderate	schwere
Fingern der linken Hand	normale	schwache	moderate	schwere
Linker Handrücken	normale	schwache	moderate	schwere
Linker Unterarm	normale	schwache	moderate	schwere
Linker Oberarm	normale	schwache	moderate	schwere
Fingern der rechten Hand	normale	schwache	moderate	schwere
Rechter Handrücken	normale	schwache	moderate	schwere
Rechter Unterarm	normale	schwache	moderate	schwere
Rechter Oberarm	normale	schwache	moderate	schwere
Linker Unterschenkel	normale	schwache	moderate	schwere
Linker Oberschenkel	normale	schwache	moderate	schwere
Linker Fußrücken	normale	schwache	moderate	schwere
Rechter Unterschenkel	normale	schwache	moderate	schwere
Rechter Oberschenkel	normale	schwache	moderate	schwere
Rechter Fußrücken	normale	schwache	moderate	schwere

4.4. Prospektive Studie

Von den 15 Patienten waren 11 weiblich, 4 männlich. Die Patienten waren im Alter von 22 bis 72 Jahren. Der Altersmittelwert betrug 54,6 Jahre. Die Erkrankungsdauer gerechnet vom Zeitpunkt der Erstdiagnose lag zwischen 0,5 und 10 Jahren mit einem Mittelwert von 2,5 Jahren (Tabelle 3).

Die Patienten wurden gemäß der Klassifikation in folgenden Sklerodermietypen zugeordnet: einen Patienten mit linearer zirkumskripter Sklerodermie, 2 Patienten mit Scleroderma adultorum, einen Patienten mit generalisierter Sklerodermie und 11 Patienten mit plaqueförmiger Sklerodermie (Morphaea) (siehe Tabelle 3). Die Borrelien-Serologie war bei einem Patienten positiv. Antinukleäre Antikörper waren bei einem Patienten positiv (Tabelle 7).

Alle Probanden waren Hauttyp 2 und 3 nach der Klassifikation von Fitzpatrick (29). Vor der ersten und gleich nach der letzten UVA-1-Bestrahlungssitzung wurde bei allen Patienten der Schweregrad der Sklerodermie mittels modifiziertem Rodnan Score, Cutometrie und Sonographie bewertet. Serum- und Urinproben wurden von allen Probanden unmittelbar vor der ersten und gleich nach der letzten UVA-1-Bestrahlung abgenommen. Die Urinproben und die Serumproben wurden bei -70°C bis zur weiteren Untersuchungen gelagert.

Tabelle 7. – Prospektive Studie – Bestimmung der Borrelien-Antikörper und der antinukleären Antikörper

Patient	ANAs	Borrelien-Serologie
P1	negativ	positiv
P2	negativ	negativ
P3	negativ	negativ
P4	negativ	negativ
P5	negativ	negativ
P6	negativ	negativ
P7	negativ	negativ
P8	negativ	negativ
P9	positiv	negativ
P10	negativ	negativ
P11	negativ	negativ
P12	negativ	negativ
P13	negativ	negativ
P14	negativ	negativ
P15	negativ	negativ

4.4.1. Cutometrie

Zur Untersuchung der Patienten wurde ein Cutometer SEM 474 (Courage + Khazaka electronic GmbH, Köln, Deutschland) verwendet (siehe Abbildung 4). Die Untersuchungen wurden an den gleichen Lokalisationen, an denen zuvor sonographiert wurde, durchgeführt.

Elastizität ist die Eigenschaft eines Körpers oder Werkstoffes, unter Krafteinwirkung seine Form zu verändern und bei Wegfall der einwirkenden Kraft in die Ursprungsform zurückzukehren. Eine nach Krafteinwirkung bleibende Formveränderung wird demgegenüber als Plastizität bezeichnet. Das Teilgebiet der Physik, das sich mit elastischen Verformungen befasst, wird Elastizitätstheorie genannt. Der einfachste Fall, das linear-elastische Verhalten, wird durch das Hookesche Gesetz beschrieben.

Die Begriffe Elastizität und Plastizität der Hautoberfläche können folgendermaßen erläutert werden: ein aufgepumpter Luftballon ist voll elastisch, d.h. er verformt sich unter einem auf seiner Oberfläche aufgetragenen Druck, kehrt aber bei Wegfall desselben in seine ursprüngliche Form zurück. Je nach Füllungsgrad des Luftballons wird dieser bei gleichem Verformungsdruck verschieden ausgelenkt, und zwar umso weniger, je stärker er gefüllt ist, d.h. je straffer seine Oberfläche ist. Eine plastische Masse lässt sich verformen, wenn wieder Druck auf sie ausgeübt wird. Die menschliche Haut beinhaltet sowohl elastische als auch plastische Komponenten. Eine junge Haut, frisch und gut durchgeblutet, ist sehr elastisch. Bei einer müden alten Haut hingegen überwiegt der plastische Anteil an der Verformung. Die einzelnen Körperteile haben nicht nur unterschiedliche Elastizitäts- und Plastizitätsgrade; sondern auch eine unterschiedliche Ausdehnung der Kurvenverläufe. Es kommt vor, dass verschiedene Hautbereiche gleiche Elastizitätseigenschaften aber unterschiedliche Amplituden aufweisen. (24, 31, 58, 67, 83, 84, 99)



Abb. 4. – Cutometer SEM 474 (Courage + Khazaka electronic GmbH, Köln, Deutschland)



Abb. 5. – Messsonde des Cutometers

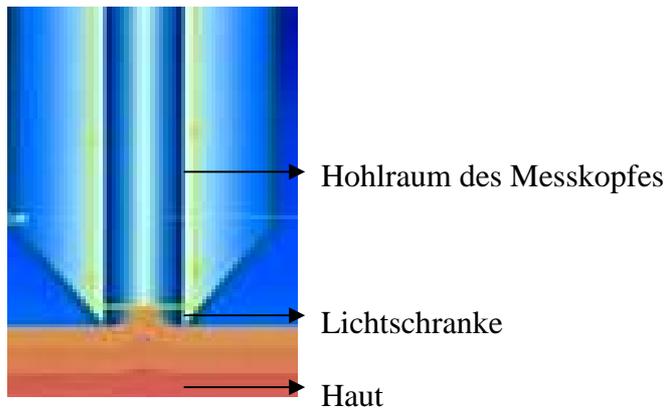


Abb. 6. – Messprinzip – Messkopf, Hohlraum, Lichtschranke, durch Unterdruck eingesaugte Haut

Bei dem Cutometer handelt es sich um ein optisches Messsystem. Mit dem Cutometer ermittelt man genau die Elastizität und den Spannungszustand der Haut. Dieses basiert auf Unterdrucktechnologie, die zwischen 20- 500 mbar variabel einstellbar ist.

Messprinzip (Abb. 6): Das Cutometer misst die Elastizität der Haut, indem durch einen Unterdruck Haut in einen Hohlraum eingesogen wird. Nach Abstellen des Unterdrucks strebt die gedehnte Haut in die Ausgangslage zurück. Dies wird durch eine Lichtschranke im Hohlraum des Messkopfes erfasst. (siehe Abb. 4) Je elastischer die Haut ist, desto schneller und gleichmäßiger zieht sie sich wieder zusammen.

In der Gerätesonde wird ein Unterdruck erzeugt, der zwischen 20 bis 500 mbar variabel einstellbar ist. Die zu messende Hautstelle wird während einer Messung durch den Unterdruck in die Öffnung der Sonde gezogen. Dabei wird die Eindringtiefe der Haut in die Öffnung durch ein optisches Meßsystem erfasst (siehe Abb. 5). Das Meßsystem besteht aus einem Lichtsender und einem Lichtempfänger sowie zwei gegenüberliegenden Prismen, die das Licht vom Sender zum Empfänger leiten. Das Lichtverhältnis wird durch die Eindringtiefe der Haut proportional verändert. Die Sonde des Cutometers beinhaltet die Optik und die Auswertungs elektronik. Sie ist durch einen speziellen Luftschlauch mit dem Cutometer verbunden. In der Sonde befindet sich eine Druckfeder, die für einen konstanten Druck der Sonde auf die Haut sorgt. Mittels der Elektronik in der Sonde werden Temperatureinflüsse der gemessenen Hautstelle auf die Messung eliminiert. Das Cutometer bietet vier verschiedene Messmodi an, bei denen zwischen konstantem, abfallendem und ansteigendem Unterdruck variiert werden kann. Die Kalkulationsdatei berechnet dementsprechend für jeden Messmodus standardisierte Ergebnisse. Es wurde eine 8-mm Sonde benutzt. Gemessen wurde in dem vom Cutometer definierten Messmodus 1 (siehe Abb. 7.). Bei diesem Messmodus wird die Haut während der Messzeit mit konstantem Unterdruck in die Messsonde gesogen. Anschließend wird der Unterdruck abgeschaltet, und die Haut kann in die ursprüngliche Form zurückkehren. Die Kurvendarstellung lässt die viskoelastische Beschaffenheit der Haut gut erkennen: Die Kurve besteht sowohl in der Saugphase als auch in der Relaxationsphase aus zwei Teilen. So lässt sich der erste Teil der Saugphase als fast senkrechter Anstieg der Kurve erkennen, im zweiten Teil flacht die Kurve immer mehr ab, bis sie zum Ende der Ansaugphase ihre maximale Auslenkung erreicht hat. Der erste Teil der Kurve wird als elastischer Teil angesehen, in der Literatur als U_e bezeichnet ($U_e = U_f - U_v$). Der zweite flachere Teil der Kurve

bezeichnet den viskoelastischen Anteil der Haut, vorwiegend die plastische Komponente, mit U_v angegeben. Die maximale Amplitude der Haut wird als U_f bezeichnet. In der Relaxationsphase sind ebenfalls zwei Teile zu erkennen: der senkrecht abfallende elastische (U_r) und der sich gegen Null abflachende viskoelastische, plastische (U_a-U_r) Teil. Die variierbaren Messparameter wurden von uns folgendermaßen eingestellt: Höhe des Unterdrucks 500 mbar, Saugzeit: 1sec., Relaxationszeit: 1sec., Repetition: 3.

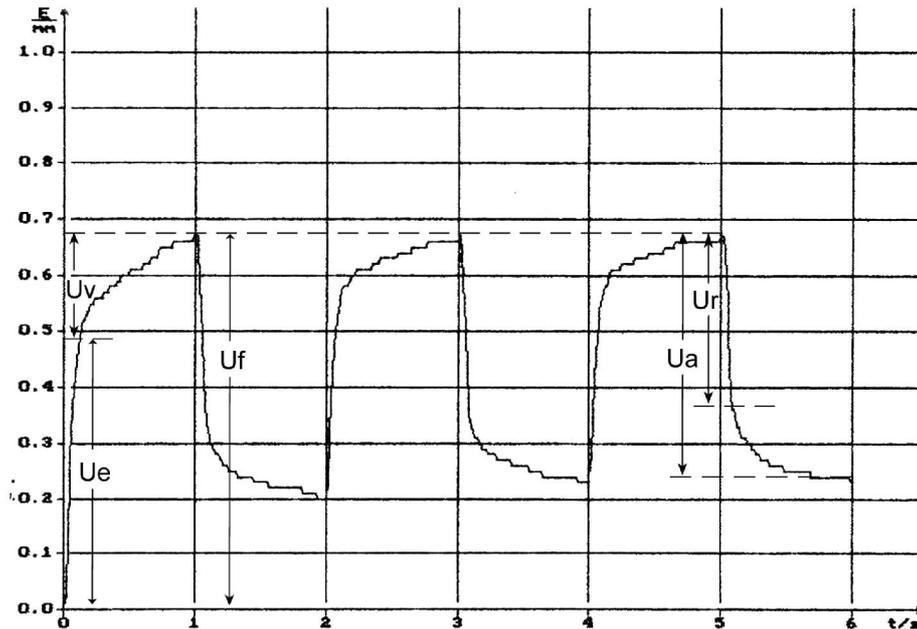


Abb. 7. – Messmodus 1 mit 3 Repetitionen – U_v = die plastische Komponente der aufsteigenden Kurve, $U_e = U_f - U_v$ der elastische Teil der Kurve, U_f = maximale Amplitude, U_r = der senkrecht abfallende elastische Teil der Relaxationsphase, $U_a - U_r$ = der abflachende viskoelastische, plastische Teil der Relaxationsphase, E = Elastizität in mm, t = Zeit in Sekunde

4.4.2. Sonographie

Sonografie, auch Echografie oder umgangssprachlich Ultraschall genannt, ist die Anwendung von Ultraschall als bildgebendes Verfahren zur Untersuchung von organischem Gewebe in der Medizin sowie von technischen Strukturen. Ein Sonogramm ist ein Bild, das mithilfe der Sonografie erstellt wurde (siehe Abb. 8).

Die Sonographie der sklerotischen Herden erlaubt innerhalb kürzester Zeit eine nichtinvasive, patientenschonende eingehende Untersuchung der Dichte der Haut. Bei allen Patienten wurde eine Sonometrie der Haut vor und nach Phototherapie durchgeführt. Die gewählten zu untersuchenden Hautareale waren an den gleichen Positionen, an denen die Elastizität gemessen wurde, lokalisiert. (64)

Das eingesetzte Ultraschallbildgerät AU5 Harmonic (ASAOTE GmbH, Neufahrn bei München, Deutschland) arbeitet mit einer Frequenz von 7,5 und 10 MHz. Die dermatologische Anwendungen des Gerätes sind in der Messung der Hautdicke und in der Visualisierung, Ortung und Beurteilung von folgenden Veränderungen: subkutane Metastasen des Melanoms, Fibrolipome, Trichilemalzysten etc. Eine zweidimensionale Schnittbilddarstellung der Haut ist möglich (B-mode).

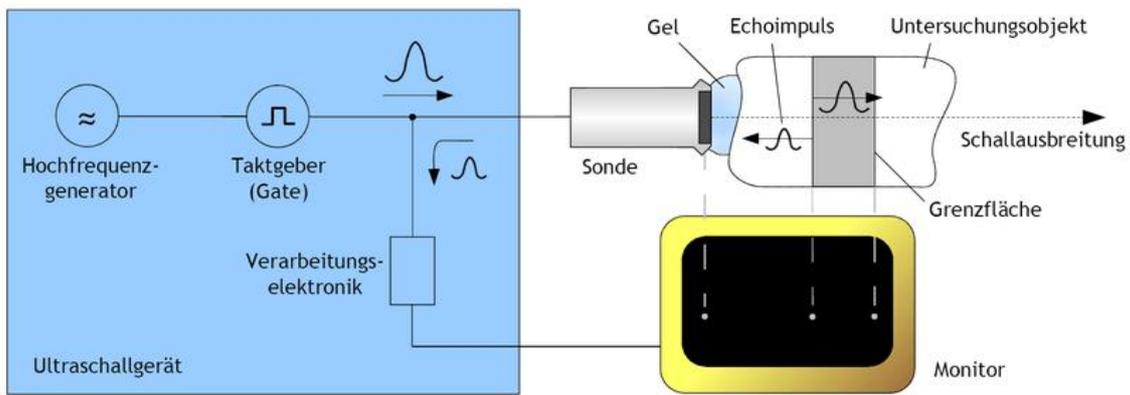


Abb. 8. – Darstellung eines schematischen Ablaufes des Echo-Impuls-Verfahrens in einem Ultraschallgerät

Mittels einblendbarer Vermessungslinien kann eine bestimmte Region eingegrenzt und in ihrer Ausdehnung genau vermessen werden. Die so erhobenen Ultraschallbilder weisen charakteristische Strukturelemente auf. Als erstes erscheint im Bild die grenzflächenfreie Gelvorlaufstrecke, die sich schwarz darstellt. Eventuell auftretende Reflexe entsprechen dem Hintergrundrauschen des Ultraschallsystems. Mittels Dichtemessungen lässt sich das Hintergrundrauschen quantifizieren und wird von allen Densitometriewerten der weiteren Dichtemessungen abgezogen. Als nächstes folgt das Eintrittsecho. Beim Übergang des ausgesandten Schalls von der grenzfreien Gelvorlaufstrecke auf die Oberfläche der Haut entsteht ein dünnes, hochgradig echoriches Band. Dieses Band wird als Eintrittsecho bezeichnet. Seine Breite wird ebenso vermessen. Dem Eintrittsecho folgt das sogenannte echoarme Band. Es tritt vor allem an lichtexponierten Hautarealen der auf. Im Folgenden wird nicht näher auf dieses Band eingegangen, da es für die Sklerodermie nicht relevant ist. Das in der Tiefe folgende kollagenreiche Bindegewebe stellt sich unterhalb des echoarmen Bandes als inhomogene, teils streifig angeordnete hoch-reflexogene Zone dar. Die Abgrenzung zum tiefer gelegenen, echoarmen Fettgewebe ist nicht immer eindeutig, besonders weil bei sklerotischen Hautveränderungen in die Tiefe ziehende Bindegewebszüge den Grenzbereich verschleiern können (siehe Abb. 9).



Abb. 9. – Bild eines Sonogramms der Haut bei einem der Probanden

4.4.3. Messung des Kollagen I- und Kollagen III-Metabolismus in Serum und Urin vor und nach UVA-1-Therapie

Serum- und Urin-Proben wurden vor und nach der UVA-1-Therapie zur Bestimmung des Matrixmetalloproteinase 1 (MMP-1) Titer im Serum und zur Bestimmung von Kollagen cross-links Pyridoline (CROP) sowie Deoxypyridoline (CROD) im Urin entnommen (1, 82).

4.4.3.1. Messung des humanen MMP-1 im Serum

Das abgenommene Blut wurde mit der Zentrifuge Rotina 35R (Hettich Zentrifuge) 10 min, 4000 U/min, T 4°C in Serumröhrchen von 10ml zentrifugiert und das abgetrennte Serum bis zu weiteren Analyse bei - 70 °C gelagert.

Die Werte für MMP-1 wurden mittels des Pro-MMP-1 Enzym Immunoassay Kits (The Binding Site, Birmingham, U.K.) quantifiziert, der die löslichen Propeptide des Enzyms (Pro-MMP-1) detektiert. Die Analyse basiert auf der „sandwich enzyme-linked immunosorbent assay“ ELISA-Technik, die anti-Pro-MMP-1-überzogene Platten und markierte monoklonale anti-Pro-MMP-1-Antikörper benutzt. Die Serumproben wurden mit den Platten für entsprechend der vom Hersteller empfohlenen Inkubationszeit inkubiert. Die spezifischen Bindungen mit den Antikörpern wurden nach mehreren Waschgängen, mittels eines 450nm ELISA-Readers durch eine Reaktion zwischen Horseradish-Peroxidase und 3,3', 5,5'-Tetramethylbenzidine nachgewiesen. Die Werte wurden in ng/ml angegeben.

4.4.3.2. Messung der CROP und CROD im Urin

Für die Cross-link-Analysen wurde der zweite Morgenurin abgenommen. Die Bestimmungen von Kollagen-cross-links wurden von Professor Peter Luppas Team im Institut für Klinische Chemie der Technischen Universität München nach der von Robins et al (101) entwickelten Originalmethode durchgeführt. Hierbei werden die Kollagen-cross-links CROP und CROD durch ein Hochleistungsflüssigkeitschromatographie (HPLC) und Fluoreszenz-Verfahren (Merck, Darmstadt, Deutschland) in Kombination mit einer Waters Nova-Pak RP-18 Säule (150mm, 5µm Partikelgröße, Merck) analysiert. Die Werte wurden als Cross-link/Kreatinin-Konzentration Ratio formuliert (52, 77, 101).

4.5. Statistik

Zur deskriptiven Statistik wurden jeweils die Mittelwerte und Standardabweichungen errechnet. Die Berechnung der Standardabweichungen erfolgte nach der Formel:

$$\sigma_x = \sqrt{\text{Var}(X)}$$

Analytische Statistik. Zur Berechnung der Signifikanz wurde als parametrischer Test der gepaarte, zweiseitige Student-T-Test verwendet. Für alle Signifikanzberechnungen wurden P-Werte < 0,05 als statistisch signifikant betrachtet. Die graphische Darstellung erfolgte mit dem Programm Microsoft Excel 2007 für Windows.

4.6. Nebenwirkungen

Alle Patienten empfanden die UVA-1-Therapie als angenehm; insbesondere vermittelte die während der Bestrahlung aufkommende Erwärmung der Haut ein Gefühl des

Wohlseins. Zudem wurde die begleitende Hautbräunung als positiv bewertet. Unerwünschte Reaktionen wie Dermatitis solaris, Lichturtikaria, polymorphe Lichtdermatose sowie phototoxische oder allergische Reaktionen wurden auch bei Patienten mit lichtempfindlichem Hauttyp nicht beobachtet.

5. Ergebnisse hinsichtlich der verschiedenen Untersuchungen

5.1. Ergebnisse der retrospektive Studie

Beschreibung des untersuchten Patientenkollektivs

Im Zeitraum von Februar 2005 bis Mai 2005 konnten 18 Probanden mittels Fragebogen befragt und mittels modifiziertem Rodnan Score untersucht werden. Alle 45 Patienten mit lokalisierter Sklerodermie, die von Januar 2002 bis Dezember 2004 in der Klinik für Dermatologie am Biederstein der TUM mit UVA-1-Bestrahlung therapiert worden sind, wurden telefonisch kontaktiert und befragt, ob sie mit der Teilnahme an der Studie einverstanden seien und für eine Untersuchung und ein Interview in die Klinik eingeladen. Davon wurden alle Patienten in die retrospektive Studie eingeschlossen worden.

Von den 18 Patienten waren 72,23% (13 Patienten) Frauen und 27,77% (5 Patienten) Männer in einem Alter zwischen 28 und 78 Jahren. Der Altersmittelwert betrug 57,5 Jahre. Bei allen Probanden wurde die Erkrankungsdauer vom anamnestisch festgestellten Zeitpunkt der Diagnose bis zur UVA-1-Therapie festgehalten. Diese lag zwischen 0,5 Jahren (6 Monate) und 26 Jahren mit einem Mittelwert von 5,28 Jahren. Alle Probanden gaben an, dass die ersten Beschwerden 0,5 bis 5 Jahren vor Diagnosestellung aufgetreten waren.

Der Zeitpunkt der Bestrahlung lag bei den Probanden in der retrospektiven Studie zwischen 3 Jahren und 6 Monate zurück.

In 72,2% der Fälle (13 Patienten) wurde die Diagnose einer Sklerodermie en plaques festgestellt. Bei 16,7% der Patienten (3 Patienten) wurde eine lineare zirkumskripte Sklerodermie bei 5,55% (1 Proband) eine Scleroderma adultorum und bei 5,55% (1 Proband) eine generalisierte Sklerodermie diagnostiziert.

Bei allen Patienten wurden zum Zeitpunkt der Bestrahlung Blutproben abgenommen und die Bestimmung der Borrelien-Antikörper und Antinukleären Antikörper (ANAs) durchgeführt. Bei allen Probanden waren die Borrelien-Serologie und die ANAs negativ.

Anamnestischen Angaben zufolge und laut Patientenakte (manche Behandlungen sind in unsere Klinik durchgeführt worden) bekamen 94,5% der Probanden vor UVA-1 andere Therapien. Ein einziger Patient (5,5%) wurde vor UVA-1-Therapie nicht vorbehandelt. Die Vorbehandlung war in 44,44% (8) der Patienten eine intravenöse Gabe von Penicillin G, in 22,22% (4 Patienten) eine physikalische Therapie (Lymphdrainage, Lymphdiaral), in 5,5 % (1 Patienten) intradermale Injektionen mit Volon A Kristallsuspension, in 11,11% (2 Patienten) die externe Applikation von steroidhaltigen Cremes, in 5,5% (1 Patient) eine PUVA-Bad-Therapie. Bei einem Probanden war die systemische Gabe von Kortikosteroiden notwendig (Tabelle 2).

5.1.1. Fragebogen zum Verlauf der Sklerodermie unter UVA-1-Therapie

Die Patienten, die in der retrospektiven Studie eingeschlossen waren, beantworteten wie oben geschildert den Fragebogen, der für jede Frage ausgewertet wurde.

Auf die Frage „Hat sich die Anzahl der Sklerodermieherde (SH) durch die UVA-1-Therapie verändert?“ gaben 27,77% (5 Probanden) der Probanden an, dass die SH nach der UVA-1-Therapie deutlich weniger geworden seien. Etwa 11,11% (2 Probanden) berichteten dass die SH etwas weniger geworden seien. Bei 55,55% der Probanden blieb die Anzahl der SH unverändert. Bei einem einzigen Probanden (Scleroderma adulatorum) vermehrten sich die SH deutlich (5,5%). Zum Zeitpunkt der Erhebung war bei einigen Probanden die Anzahl der SH wieder größer in Vergleich zum Zeitpunkt nach der Bestrahlung. So gaben 5 Probanden (27,77%) an, dass neue SH auftraten. Bei 2 Probanden (11,11%) blieb die Anzahl der SH unverändert. 10 Probanden (55,55%) gaben eine weitere Reduktion der SH-Zahl an.

Tabelle 8. – Retrospektive Studie – Anzahl der Sklerodermie Herde vor und nach der UVA-1-Therapie – Beurteilung durch den Patienten nach UVA-1-Therapie und zur Zeit der Studie (-2 = deutlich mehr, -1 = etwas mehr, 0 = unverändert, 1 = etwas weniger, 2 = deutlich weniger, *** unbekannt)

Patient	nach UVA-1-Therapie	zur Zeit der Studie
P1	0	-1
P2	1	2
P3	0	1
P4	2	2
P5	0	-1
P6	0	1
P7	0	0
P8	2	1
P9	2	2
P10	0	1
P11	2	2
P12	0	1
P13	1	2
P14	0	-1
P15	2	2
P16	0	0
P17	0	-2
P18	-2	-2
Mittelwert	0,56	0,56

Die Elastizität der Haut in den betroffenen Areale mussten die Probanden vor und nach der UVA-1-Therapie sowie zum Zeitpunkt der Studie selber bewerten.

Vor der UVA-1-Therapie bewerteten 12 Probanden (66,66%) die SH als stark sklerosiert (ganz fest), 2 Probanden (11,11%) als unelastisch (fest), 1 Proband (5,55%) als mäßig sklerosiert (mäßig fest), 1 Proband (5,55%) als relativ elastisch (etwas fester) und 2 Probanden (11,11%) als elastisch (gar nicht fest).

Nach der UVA-1-Therapie bewerteten 3 Probanden (16,7%) die SH als stark sklerosiert (ganz fest), 4 Probanden (22,22%) als unelastisch (fest), 3 Probanden (16,7%) als

mäßig sklerosiert (mäßig fest), 1 Proband (5,5%) als relativ elastisch (etwas fester als die normale Haut) und 7 Probanden (38,9%) als elastisch (gar nicht fest).

Zum Zeitpunkt der Studie bewerteten 2 Probanden (11,11%) die SH als stark sklerosiert (ganz fest), 1 Proband (5,55%) als unelastisch (fest), 2 Probanden (11,11%) als mäßig sklerosiert (mäßig fest), 4 Probanden (22,22%) als relativ elastisch (etwas fester als die normale Haut) und 9 Probanden (50,00%) als elastisch (gar nicht fest).

Nur bei 3 (16,66%) Probanden kam es nicht durch die UVA-1-Therapie zu einer Besserung der Elastizität der Haut. Bei den anderen 83,34% Probanden war eine deutliche Elastizitätserhöhung aufgetreten. Mittels des T-Tests für gepaarte Stichproben konnte mit $p = 0,00050$ eine statistisch signifikante Besserung der Elastizität der Haut nachgewiesen werden.

Tabelle 9. – Retrospektive Studie – Bewertung der Elastizität der Haut durch den Probanden (0 = gar nicht fest, 1 = etwas fester als die normale Haut, 2 = mäßig fest, 3 = fest, 4 = ganz fest, *** unbekannt)

Patient	vor UVA-1-Therapie	nach UVA-1-Therapie	zur Zeit der Studie
P1	3	3	3
P2	4	0	0
P3	4	3	1
P4	4	2	1
P5	4	4	0
P6	0	0	0
P7	1	0	0
P8	3	1	2
P9	4	2	2
P10	0	0	0
P11	4	2	1
P12	4	3	1
P13	4	0	0
P14	4	4	4
P15	4	0	0
P16	2	0	0
P17	4	4	0
P18	4	3	4
Mittelwert	3,17	1,72	1,06

Die Entzündung in den betroffenen Arealen wurde von den Probanden selber vor und nach der UVA-1-Therapie sowie zum Zeitpunkt der Studie beurteilt.

Vor der UVA-1-Therapie bewerteten 2 Probanden (11,11%) die SH als sehr entzündet, 5 Probanden (27,77%) als mäßig entzündet, 5 Probanden (27,77%) als etwas entzündet und 4 Probanden (22,22%) als nicht entzündet (keine Entzündung).

Nach der UVA-1-Therapie bewerteten 2 Probanden (11,11%) die SH als sehr entzündet, 4 Proband (22,22%) als etwas entzündet und 10 Probanden (55,55%) als nicht entzündet (keine Entzündung).

Zum Zeitpunkt der Studie bewerteten 2 Probanden (11,11%) die SH als mäßig entzündet (die gleichen Probanden, die vor der Therapie eine starke Entzündung der betroffenen Areale angegeben hatten), 1 Proband (5,55%) als etwas entzündet und 13 Probanden (72,23%) als nicht entzündet (keine Entzündung).

Zwei Probanden (11,11%) hatten keine Antwort gegeben (***) unbekannt, unklar). Der Grund dafür war, dass die Probanden nicht wussten, ob die Hautveränderungen als entzündet oder nicht entzündet bezeichnet werden können oder nicht.

Die starke bis ziemliche Entzündung reduzierte sich durch die Therapie deutlich. Schließlich beklagten sich nur 33,33% der Patienten nach UVA-1-Therapie und nur 5,55% der Patienten zum Zeitpunkt der Studie noch über eine leichte Entzündung der SH. Bei einem p-Wert von 0,0072 wurden die anamnestische Unterschiede vor und nach der Therapie als signifikant gewertet.

Tabelle 10. – Retrospektive Studie – Bewertung der Entzündung der Sklerodermieareale vor und nach der UVA-1-Therapie sowie zur Zeit der Studie durch den Patienten (0 = keine Entzündung, 1 = etwas, 2 = mäßig, 3 = ziemlich, 4 = sehr entzündet und *** unbekannt, unklar)

Patient	vor UVA-1-Therapie	nach UVA-1-Therapie	jetzt
P1	***	***	***
P2	2	0	0
P3	4	4	2
P4	0	0	0
P5	1	1	0
P6	2	0	0
P7	1	1	0
P8	2	1	1
P9	1	0	0
P10	2	0	0
P11	0	0	0
P12	4	4	2
P13	2	0	0
P14	***	***	***
P15	1	0	0
P16	0	0	0
P17	1	1	0
P18	0	0	0
Mittelwert	1,28	0,67	0,28

Die Farbe des Sklerodermieherdes kann bei der Morphea in manchen Fällen heller, in anderen Fällen aber auch dunkler als die normale Haut sein. Die Patienten beurteilten die Hautfarbe der betroffenen Areale in zwei Kategorien: dunkel und hell, vor und nach der UVA-1-Therapie sowie zum Zeitpunkt der Studie.

Vor der UVA-1-Therapie bewerteten 2 Probanden (11,11%) die SH als sehr dunkel, 2 Probanden (11,11%) als sehr hell, 4 Probanden (22,22%) als ziemlich dunkel, 2 Probanden (11,11%) als ziemlich hell, 3 Probanden (16,7%) als mäßig dunkel, 1 Proband (5,55%) als etwas dunkel und 2 Probanden (11,11%) als hautfarben (gar nicht dunkel oder hell).

Nach der UVA-1-Therapie bewerteten 2 Probanden (11,11%) die SH als sehr dunkel, 3 Probanden (16,7%) als mäßig dunkel, 5 Probanden (27,77%) als etwas dunkel, 4 Probanden (22,22%) als etwas hell und 2 Probanden (11,11%) als hautfarben (gar nicht dunkel oder hell).

Zum Zeitpunkt der Studie bewerteten 4 Probanden (22,22%) die SH als mäßig dunkel, 5 Probanden (22,22%) als etwas dunkel, 2 Probanden (11,11%), als etwas hell und 5 Probanden (27,77%) als hautfarben (gar nicht dunkel oder hell). Zwei Probanden (11,11%) haben keine Antwort gegeben (***) unbekannt, unklar), sie konnten die Farbe der SH nicht beurteilen.

Tabelle 11. – Retrospektive Studie – Beurteilung der Hautfarbe der Sklerodermieherde (SH) vor und nach der UVA-1-Therapie sowie zur Zeit der Studie durch den Patienten selbst. Die Haut wurde in hell und dunkel unterteilt. (0 = gar nicht dunkel/hell, 1 = etwas, 2 = mäßig, 3 = ziemlich, 4 = sehr und *** = unbekannt)

Patient	dunkel			hell		
	vor UVA-1-Therapie	nach UVA-1-Therapie	zur Zeit der Studie	vor UVA-1-Therapie	nach UVA-1-Therapie	zur Zeit der Studie
P1	***	***	***	***	***	***
P2	0	0	0	4	1	1
P3	0	4	2	0	0	0
P4	4	2	2	0	0	0
P5	0	0	0	3	1	0
P6	3	1	1	0	0	0
P7	2	1	1	0	0	0
P8	3	1	1	0	0	0
P9	2	1	1	0	0	0
P10	3	1	1	0	0	0
P11	4	2	2	0	0	0
P12	1	4	2	0	0	0
P13	0	0	0	4	1	1
P14	***	***	***	***	***	***
P15	3	0	0	0	0	0
P16	2	2	0	0	0	0
P17	0	0	0	3	1	0
P18	0	0	0	0	0	0
Mittelwert	1,69	1,19	0,81	0,87	0,25	0,12

Schmerzempfindung:

Bei der Befragung nach den Schmerzen wurde eine numerische Analogskala von 0 bis 4 und eine subjektive Beschreibung des Schmerzcharakters wie brennender, stechender, pulsierender, konstanter, erdrückender oder juckender Schmerz benutzt. In der Analogskala entsprach der Wert 4 sehr starken Schmerzen und der Wert 0 Schmerzfreiheit.

Anamnestischen Angaben zufolge litten vor der UVA-1-Therapie 5 Patienten (27,77%) unter Schmerzen, davon 1 Patient (5,55%) unter sehr leichten brennenden Schmerzen (1 auf der Skala), 2 Patienten (11,11%) unter sehr leichten Parästhesien (1 auf der Skala) und 2 Patienten (11,11%) unter ziemlich, respektiv starken, unangenehmen Parästhesien (3 respektiv 4 auf der Skala). 13 Patienten (72,23%) hatten keine Schmerzen.

Nach der UVA-1-Therapie verschwanden bei 2 Patienten die Parästhesien komplett, bei 3 Patienten verblieb lediglich in 2 Fällen ein leichter Schmerz mit parästhetischem Charakter. Der brennende Schmerz des Patienten P4 blieb unverändert.

Nach der UVA-1-Therapie und zum Zeitpunkt der Studie litten 3 Patienten (16,7%) unter leichtem (etwas) Schmerz, wohingegen 15 Patienten (83,3%) über Schmerzfreiheit berichteten. Die Schmerzempfindlichkeit reduzierte sich deutlich von 28% auf 16%, war jedoch statistisch nicht signifikant.

Tabelle 12. – Retrospektive Studie – Beurteilung der Schmerzempfindung an der sklerodermischen Haut durch den Patienten selbst auf einer Skala von 0 bis 4 (0 = keine Schmerz, 1 = etwas, 2 = mäßiger Schmerz, 3 = ziemlicher Schmerz, 4 = sehr starker Schmerz, *** unbekannt)

Patient	vor UVA-1-Therapie	nach UVA-1-Therapie	zur Zeit der Studie
P1	0	0	0
P2	0	0	0
P3	0	0	0
P4	1	1	1
P5	0	0	0
P6	0	0	0
P7	1	0	0
P8	0	0	0
P9	0	0	0
P10	0	0	0
P11	1	1	1
P12	0	0	0
P13	0	0	0
P14	0	0	0
P15	4	0	0
P16	0	0	0
P17	0	0	0
P18	3	1	1
Mittelwert	0,56	0,17	0,17

Vergleichbar erfolgte eine Befragung nach der empfundenen Verhärtung der betroffenen Stellen. Die Verhärtung in den betroffenen Arealen wurde von den Patienten selber vor und nach der UVA-1-Therapie sowie zum Zeitpunkt der Studie beurteilt.

Vor der UVA-1-Therapie bewerteten 7 Patienten (38,88%) die SH als sehr verhärtet, 5 Patienten (27,77%) als ziemlich verhärtet, 3 Patienten (16,7%) als mäßig verhärtet und 1 Patienten (5,55%) als minimal verhärtet.

Nach der UVA-1-Therapie bewerteten 3 Patienten (16,7%) die SH als sehr verhärtet, 2 Patienten (11,11%) als ziemlich verhärtet, 2 Patienten (11,11%) als mäßig verhärtet, 3 Patienten (16,7%) als minimal verhärtet und 6 Patienten (33,33%) als nicht verhärtet.

Zum Zeitpunkt der Studie bewerteten 1 Patienten (5,55%) die SH als sehr verhärtet, 3 Patienten (16,7%) als ziemlich verhärtet, 2 Patienten (11,11%) als mäßig verhärtet, 2 Patienten (11,11%) als minimal verhärtet und 8 Patienten (44,44%) als nicht verhärtet.

Zwei Patienten (11,11%) haben keine Antwort gegeben (***) unbekannt, unklar). Der Proband wusste nicht, ob die Hautveränderungen verhärtet waren oder nicht.

Die Verhärtung der SH nahm deutlich ab, in 44,44% der Fälle normalisierte sich die Konsistenz der Haut komplett. Mittels des T-Tests für Stichproben mit gleicher Varianz bei einem p von 0,0076 waren die Unterschiede vor und nach Therapie signifikant.

Tabelle 13. – Retrospektive Studie – Bewertung der Verhärtung des Sklerodermieherdes vor und nach der Therapie sowie zum Zeitpunkt der Studie (0 = keine Verhärtung, 1 = minimal, 2 = mäßig, 3 = ziemlich, 4 = sehr, *** unbekannt)

Patient	vor UVA-1-Therapie	nach UVA-1-Therapie	zur Zeit der Studie
P1	***	***	***
P2	3	0	0
P3	4	4	3
P4	4	1	1
P5	3	2	0
P6	1	0	0
P7	4	3	2
P8	3	1	2
P9	4	3	3
P10	2	0	0
P11	4	1	1
P12	4	4	3
P13	3	0	0
P14	***	***	***
P15	2	0	0
P16	2	0	0
P17	3	2	0
P18	4	4	4
Mittelwert	2,78	1,39	1,06

Zwei Patienten (P1 und P14) konnten die Entzündungszeichen, Verhärtung und Farbe der betroffenen Herden nicht beurteilen. Ärztliche klinische Untersuchung ergaben für Proband P1 und P14 stark sklerosierte (Rodnan Score 3), hautfarbene, nicht entzündete Areale: P1 Sklerodermie „en coup de sabre“ und P14 Sklerodermie „en plaques“ mit jeweils einem einzigen Herd (siehe Tabelle 2 und Tabelle 15).

5.1.2. Modifizierter Rodnan Score und die Beeinträchtigung im Alltag

Auswirkung der zirkumskripten Sklerodermie auf die Lebensqualität

Die Patienten wurden zur Beeinträchtigung in ihrem Alltag durch die zirkumskripte Sklerodermie befragt. Dabei erfolgte die Einteilung auf einer numerischen Analogskala zwischen 0 = gar nicht beeinträchtigt, 1 = etwas beeinträchtigt, 2 = mäßig beeinträchtigt, 3 = ziemlich beeinträchtigt und 4 = sehr beeinträchtigt.

Drei Probanden (16,7%) gaben an gar nicht beeinträchtigt zu sein, wohingegen 2 Probanden (11,1%) über starke Beeinträchtigung klagten. Ebenso hatten 4 Probanden (22,22%) über mäßige Beeinträchtigungen, ein Proband (5,5%) über eine ziemliche Beeinträchtigung und 8 Probanden (44,44%) über etwas Beeinträchtigung der Lebensqualität berichtet.

Auf die Frage „was stört im Alltag am meisten?“ beantworteten die Probanden frei oder nach drei vorgegebenen Störungen: kosmetisch störend, Schmerzen oder Funktionsstörung. Vier Probanden (22,22%) gaben den Schmerz, sieben Probanden (38,88%) die Funktionsstörung, fünf Probanden (27,77%) die ästhetische Änderung und drei Probanden (16,7%) die Angst vor Hautkrebs als Ursache für eine reduzierte Lebensqualität durch Morphea an.

Abschließend wurden die Patienten aufgefordert ihre subjektive Einschätzung über den Verlauf der Symptome zum Zeitpunkt der Studie in Vergleich zum Zeitpunkt der Diagnose anzugeben: schlechter, gleich gebliebenen oder besser. Dreizehn Probanden (72,23%) fanden die Symptome besser, wohingegen fünf Probanden (27,77%) über eine Verschlechterung klagten.

Tabelle 14. – Rodnan Score zum Zeitpunkt der Studie und Beurteilung der Lebensqualität
(Beeinträchtigung im Alltag: 0 = gar nicht, 1 = etwas beeinträchtigt, 2 = mäßig, 3 = ziemlich, 4 = sehr)

Patienten	Beeinträchtigung im Alltag	was stört am meisten	Vergleich zum Zeitpunkt der Diagnostik	Rodnan Score zum Zeitpunkt der Studie
P1	1	Angst vor Hautkrebs	schlechter	3
P2	1	kosmetisch störend	besser	0
P3	1	Funktions-Störung	besser	11
P4	2	brennender Schmerz	besser	7
P5	1	Schmerzen	schlechter	3
P6	0	kosmetisch störend	besser	3
P7	2	kosm. und Fk. störend	besser	6
P8	3	Funktions-Störung	besser	12
P9	2	Funktions-Störung	besser	4
P10	0	kosmetisch störend	besser	3
P11	2	brennender Schmerz	besser	7
P12	1	Funktions-Störung	besser	11
P13	1	Angst vor Hautkrebs	besser	0
P14	0	Angst vor Hautkrebs	schlechter	3
P15	4	Funktions-Störung	besser	3
P16	1	kosmetisch störend	besser	0
P17	1	Schmerzen	schlechter	3
P18	4	Funktions-Störung	schlechter	18
Mittelwert	1,5		Mittelwert	5,39

Zur klinischen Evaluierung der Hautsklerose wurde wie oben beschrieben der Rodnan Score erhoben. Die Scorespanne lag zwischen 0 und 18 Punkten mit einem Mittelwert von 5,388 Punkte.

Zusammenfassend ist die Beeinträchtigung der Lebensqualität durch Sklerodermie in den meisten Fällen (14 Probanden 77,77%) geringfügig durch lokale Funktionsstörungen und ästhetische Störungen oder es besteht keine Beeinträchtigung. Überraschend fanden wir die Angabe über die Angst vor Hautkrebs bei 16,7% der Patienten. Am meisten (72,23%) hatte sich die Symptomatik durch UVA-1-Therapie deutlich gebessert. Da es sich bei fast allen Patienten um lokalisierte Formen der Sklerodermie handelte, zeigte sich erwartungsgemäß ein niedriger Rodnan Score – Mittelwert 5,39 Punkte.

5.1.3. Zusammenfassende Ergebnisse der retrospektive Studie

Zusammenfassend haben wir das Gesamtergebnis der retrospektiven Studie, das sich aus allen abgefragten Punkten ergibt, als positiv eingestuft. Bei knapp 40 % der Probanden ist die Anzahl der SH deutlich weniger geworden; von 18 interviewten und untersuchten Patienten zeigte sich in der Zeit nach der Bestrahlung bei nur 27% der Fälle eine Krankheitsprogredienz; bei mehr als 83% der Probanden wurde die Elastizität der Haut gebessert; nur 5,5% der Probanden berichteten über die Persistenz der Entzündung trotz UVA-1-Therapie; 55,55% der Probanden berichteten über eine deutliche Besserung der Hautfarbe an den SH, knapp 30% über eine komplette Normalisierung der Farbe; die Schmerzfreiheit stieg von 72,23% auf 83,33% der Fälle an. Nur bei drei Probanden (16,77%) trat keine Erweichung der SH auf. 72,23% der Probanden gaben eine Verbesserung der Lebensqualität an.

5.2. Prospektive Studie

Beschreibung des untersuchten Patientenkollektivs

Im Zeitraum von Februar 2005 bis Januar 2007 wurden an der Klinik für Dermatologie und Allergologie am Biederstein der Technischen Universität München die beschriebenen Untersuchungsverfahren sowie die UVA-1-Phototherapie für die prospektive Studie durchgeführt. Die Patienten wurden über 3-6 Wochen mit einer UVA-1-Phototherapie mit einer Einzeldosis von je 50 J/cm² behandelt. In einem Protokollbogen wurden demographische Daten, Zeitpunkt der Diagnose, Zeitpunkt der Bestrahlung, Erkrankungsdauer von der Diagnose bis zur UVA-1-Therapie sowie bisherige Therapien, Borrelien-Serologie und subjektive Einschätzungen der Probanden sowie die Ergebnisse der Laboruntersuchungen individuell erfasst und die Ergebnisse der im Folgenden erläuterten Untersuchungs- und Messverfahren dokumentiert.

Von 15 Patienten waren 10 Frauen (66,67%) und 5 Männer (33,33%) in einem Alter zwischen 22 und 72 Jahren. Der Altersmittelwert betrug 54,6 Jahren. Bei allen Probanden wurde die Erkrankungsdauer vom anamnestisch festgestellten Zeitpunkt der Diagnose bis zur UVA-1-Therapie festgehalten. Diese lag zwischen 0,5 Jahren (6 Monate) und 10 Jahren mit einem Mittelwert von 2,5 Jahren. Alle Probanden gaben an – wie in der retrospektiven Studie auch – dass die ersten Beschwerden 0,5 bis 5 Jahren vor Diagnosestellung auftraten.

In 73,33% der Fälle (11 Patienten) wurde die Diagnose einer Sklerodermie en plaques festgestellt. Bei einem Patienten (6,66%) wurde eine lineare Sklerodermie (en coup de sabre) diagnostiziert. Zwei Probanden (13,33%) litten unter Scleroderma adultorum und ein Proband (6,66%) unter generalisierter Sklerodermie.

Bei alle Patienten wurde vor der Bestrahlung Blut abgenommen und die Bestimmung der Borrelia burgdorferi-Antikörper und Antinukleären Antikörper (ANAs) durchgeführt. Bei 14 Patienten (93,34%) waren die Borrelien-Serologie und ANAs negativ. Bei einem der Patienten (6,66%) wurden positive ANAs nachgewiesen. Er litt unter einer generalisierten Form. Bei einem der Patienten wurden positive IgG und IgM Antikörper gegen Borrelia burgdorferi festgestellt. Dieser Patient (P1) wurde im Jahr 2006 mit Ceftriaxon i.v. therapiert. Darunter verschwand die lokalisierte Sklerodermie nicht.

Zu den bereits erfolgten Behandlungen zählten (siehe Tabelle 3) intravenöse Therapie wie Penicillin i.v., Ceftriaxon i.v., systemische Kortikosteroide, extern applizierte Kortikoide oder physikalische Behandlung.

86,67% der Probanden bekamen eine der oben genannten Vorbehandlungen. Zwei Patienten (13,33%) wurden vor UVA-1-Bestrahlung nicht anders therapiert. Die Vorbehandlung war bei 53,33% der Patienten (8 Probanden) eine intravenöse Gabe von Penicillin G, bei 6,66% (1 Patient) eine physikalische Therapie, bei 6,66% (1 Patient)

die intravenöse Injektionen mit Ceftriaxon, bei 19,98% (3 Patienten) eine orale Steroidtherapie.

Alle Patienten wurden vor und unmittelbar nach der UVA-1-Therapie klinisch mittels Rodnan Score untersucht. Gegebenfalls wurde bei allen Probanden sonographisch die Hautdicke und cutometrisch die Elastizität der Haut ermittelt. Von allen Patienten wurden vor und unmittelbar nach der UVA-1-Therapie Serum- und Urinproben für die Bestimmung der MMP-1, Cross-link-Pyridoline und Cross-link-Deoxypyridoline abgenommen.

5.2.1. Rodnan Skin Score

Zur Evaluierung der Hautsklerose wurden wie oben beschrieben der Rodnan Score („17-stelliger“ Rodnan Score) und der einfache Score am gleichen Sklerodermieherd, der auch sonographisch und cutometrisch untersucht worden war, erhoben.

Bei der Bestimmung des Rodnan Skin Scores (RSS) zeigten sich erwartungsgemäß bei den meisten Probanden ein niedriger Wert – vergleichbar mit den Ergebnissen in der retrospektiven Studie – da sich die Hautsklerose beim untersuchten Probandenkollektiv hauptsächlich lokalisiert manifestierte. 9 Patienten (60%) hatten einen niedrigen Rodnan Skin Score (RSS < 15), 6 Patienten (40%) hatten einen hohen Rodnan Skin Score (RSS > 15). Der Mittelwert des RSS vor UVA-1-Therapie betrug 12,133 Punkte. Der kleinste Score war 3, der größte Score war 30. Nach der UVA-1-Therapie nahm der Mittelwert des Rodnan Score von 12,133 auf 8,66 Punkte signifikant ab ($p=0,00048$) (Abb. 11). Nach der UVA-1-Therapie zeigten dreizehn Probanden (86,66%) eine Abnahme des Scores. (Abb. 10). Der kleinste „17-stellige“ Rodnan Score nach der UVA-1-Therapie war 0, der größte Score war 20 Punkte.

Tabelle 15. – „17-stelliger“ Rodnan Score und Rodnan Score am sonographisch und cutometrisch untersuchten Sklerodermieherd (SH) vor und nach der UVA-1-Therapie.

Patienten	„17-Stelliger“ Score		Einfacher Score	
	vor UVA-1-Therapie	nach UVA-1-Therapie	vor UVA-1-Therapie	nach UVA-1-Therapie
1	3	3	3	3
2	16	11	3	2
3	9	8	3	2
4	16	14	3	1
5	9	9	3	3
6	27	20	3	1
7	19	12	3	1
8	6	2	3	1
9	30	19	3	2
10	2	0	2	0
11	9	6	3	2
12	6	4	3	2
13	3	0	3	0
14	18	15	3	2
15	9	7	3	2
Mittelwert	12,133	8,67	2,93	1,6
P-Wert		0,00048		0,0426

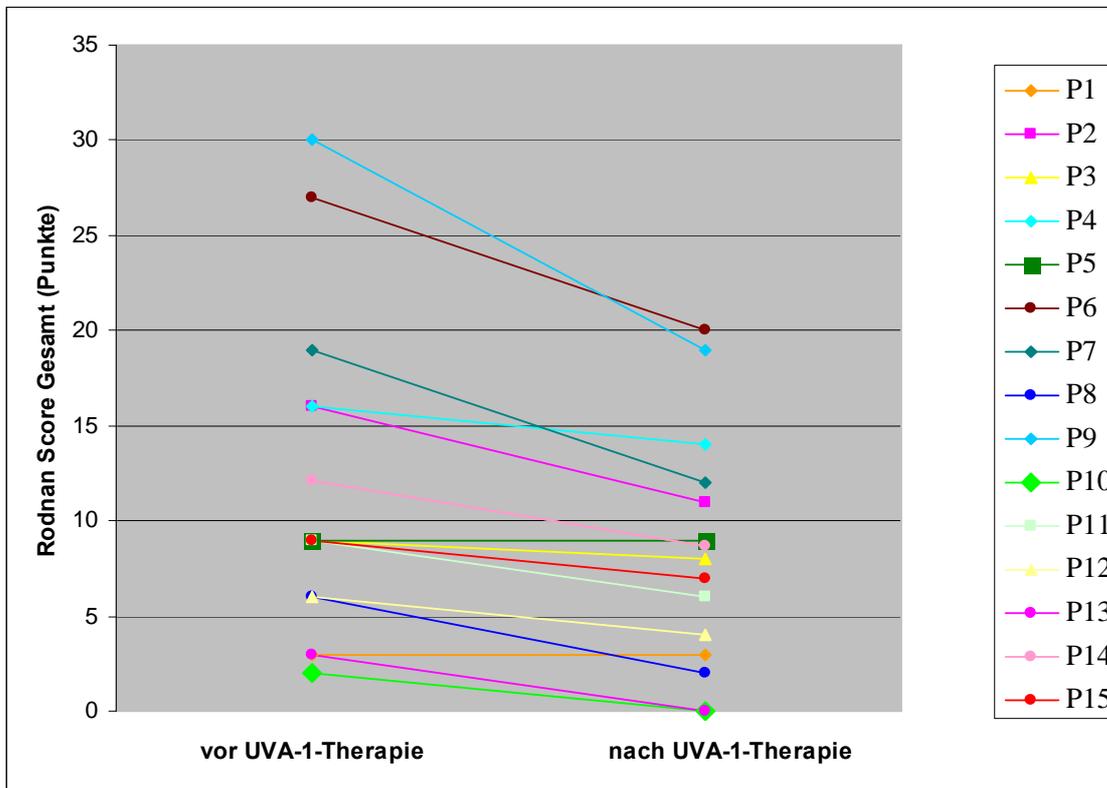


Abb. 10. „17-stelliger“ Rodnan Hautscore bei den Patienten P1-P15 in der prospektiven Studie. Der Score wurde vor und nach der UVA-1-Bestrahlung bestimmt.

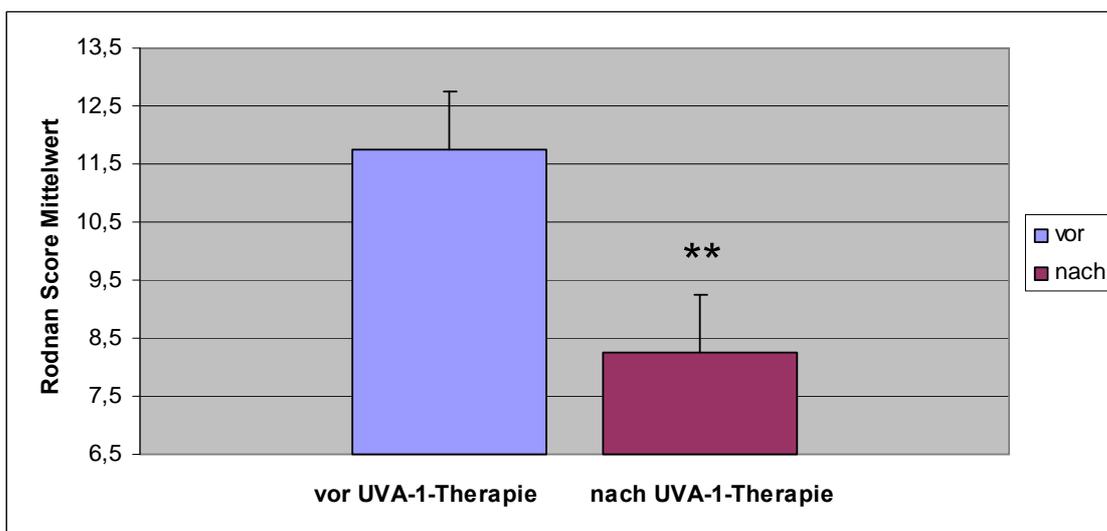


Abb. 11. Der Mittelwert des „17-steligen“ Rodnan Score bei den Patienten in der prospektiven Studie (** p=0,00048)

Zusätzlich zu dem gesamten Rodnan Skin Score wurde dieser von uns modifiziert auf den sonographisch und cutometrisch untersuchten Sklerodermieherd angewandt und so zusätzlich ein einfacher Score bestimmt. Zur Bestimmung des einfachen Scores wurde dieselbe Skalenteilung von 0 bis 3 benutzt. (siehe Abb. 12 und Abb. 13) Bei der Bestimmung des einfachen Scores zeigten vor der Therapie vierzehn Probanden (93,34%) eine stark ausgeprägte Sklerosierung des untersuchten Herdes mit einem

maximalen Wert von 3 Punkten. Ein Proband (6,66%) zeigte einen Score von 2 Punkten. Nach der UVA-1-Therapie blieb der Score bei zwei Probanden (13,32%) unverändert.

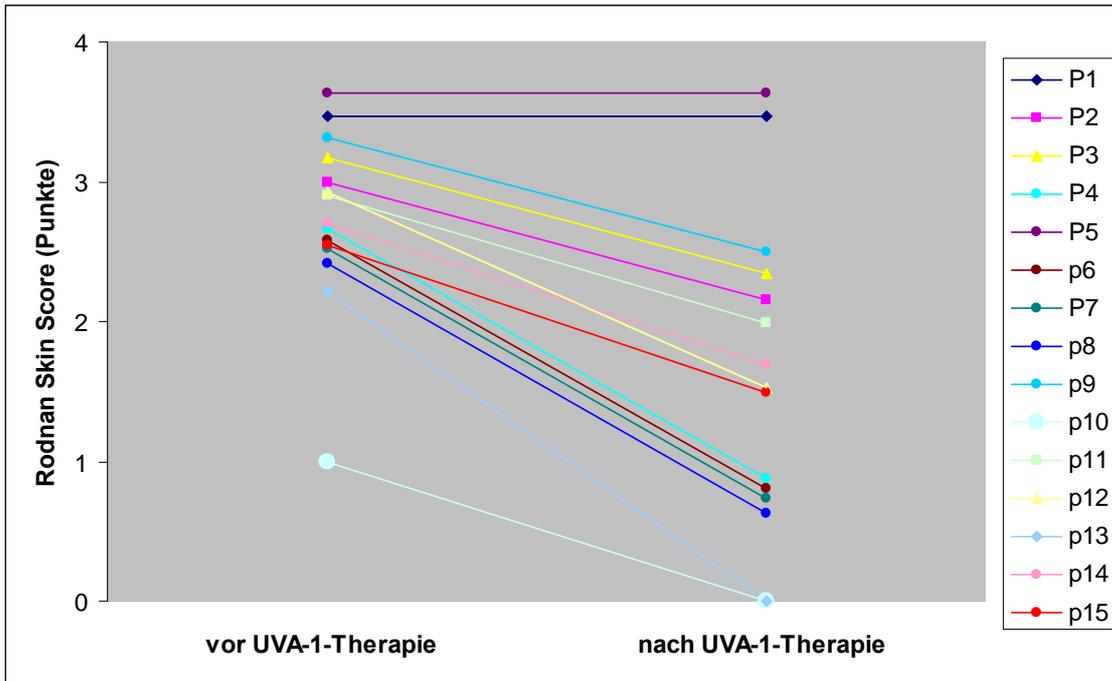


Abb. 12. – Rodnan Score am sonographisch und cutometrisch untersuchten Sklerodermieherd. Der Score wurde am Sklerodermieherd vor und nach der UVA-1-Therapie erhoben.

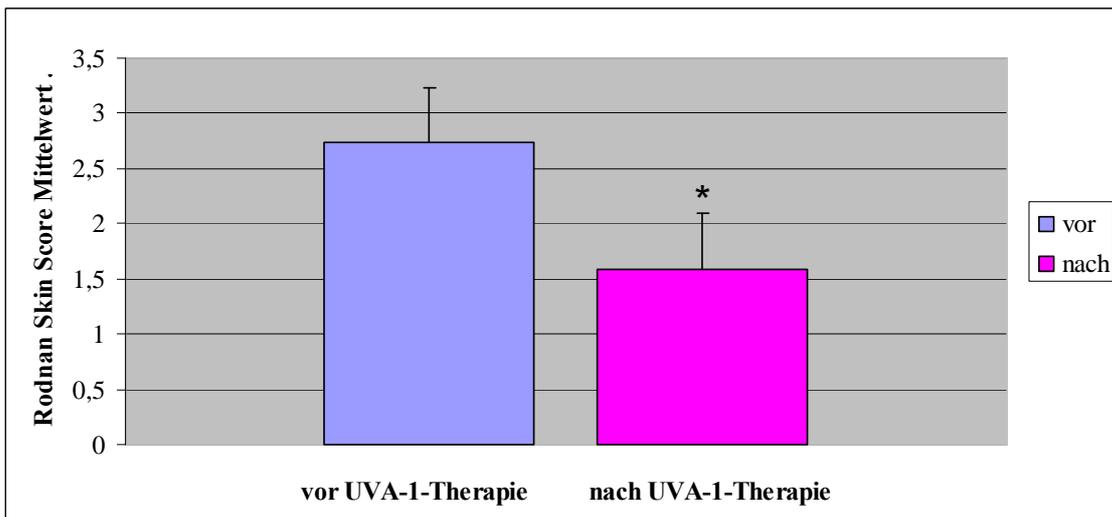


Abb. 13. – Der Mittelwert des Rodnan Scores – vor und nach der UVA-1-Bestrahlung am sonographisch und cutometrisch untersuchten Sklerodermieherd (* p = 0,0426)

Bei zwei Probanden normalisierte sich die Hautkonsistenz mit einem Score nach der Therapie von 0 Punkte. Bei vier Probanden (26,64%) verbesserte sich die Hautkonsistenz deutlich – der Score sank um 2 Punkte. Bei den anderen sieben Probanden (46,62%) sank der Score um 1 Punkt, dadurch kam zu einer leichten Besserung der Hautkonsistenz. Nach der UVA-1-Therapie zeigten vierzehn Probanden (93,34%) eine Abnahme des Scores. Der Mittelwert vor Therapie betrug 2,93 Punkte, nach der Therapie sank der Mittelwert auf 1,6 (siehe Abb. 13). Der Unterschied war mit einem p von 0,0426 statistisch signifikant.

5.2.2. Kutane Elastizitätsmessung

Die Hautelastizität wurde mit Hilfe des Cutometers bestimmt. Die Messungen am ausgewählten SH ergaben bei elf Patienten (73,26%) eine Zunahme der maximalen Amplitude, bei zwei Patienten (13,32%) blieb der Wert unverändert und bei zwei Patienten (13,32%) kam es zu einer Abnahme des Wertes. Der Mittelwert stieg von 0,19 mm vor der Therapie auf 0,25 mm nach der Therapie an (Tabelle 16 und Abb. 14 und 15). Dieser Unterschied war mit einem p von 0,030 signifikant.

Tabelle 16. – Die Elastizität des Sklerodermieherdes vor und nach der UVA-1-Therapie, erfasst mit Hilfe eines Cutometers. Uf ist die maximale Amplitude der elastischen Kurve (siehe Abbildung 7)

Patient	Uf (mm) vor UVA-1-Therapie	Uf (mm) nach UVA-1-Therapie
P1	0,01	0,01
P2	0,02	0,03
P3	0,23	0,36
P4	0,1	0,19
P5	0,02	0,04
P6	0,42	0,68
P7	0,17	0,26
P8	0,35	0,34
P9	0,04	0,04
P10	0,3	0,42
P11	0,21	0,11
P12	0,34	0,52
P13	0,5	0,51
P14	0,09	0,11
P15	0,06	0,076
Mittelwert	0,19	0,25
P-Wert		0,030

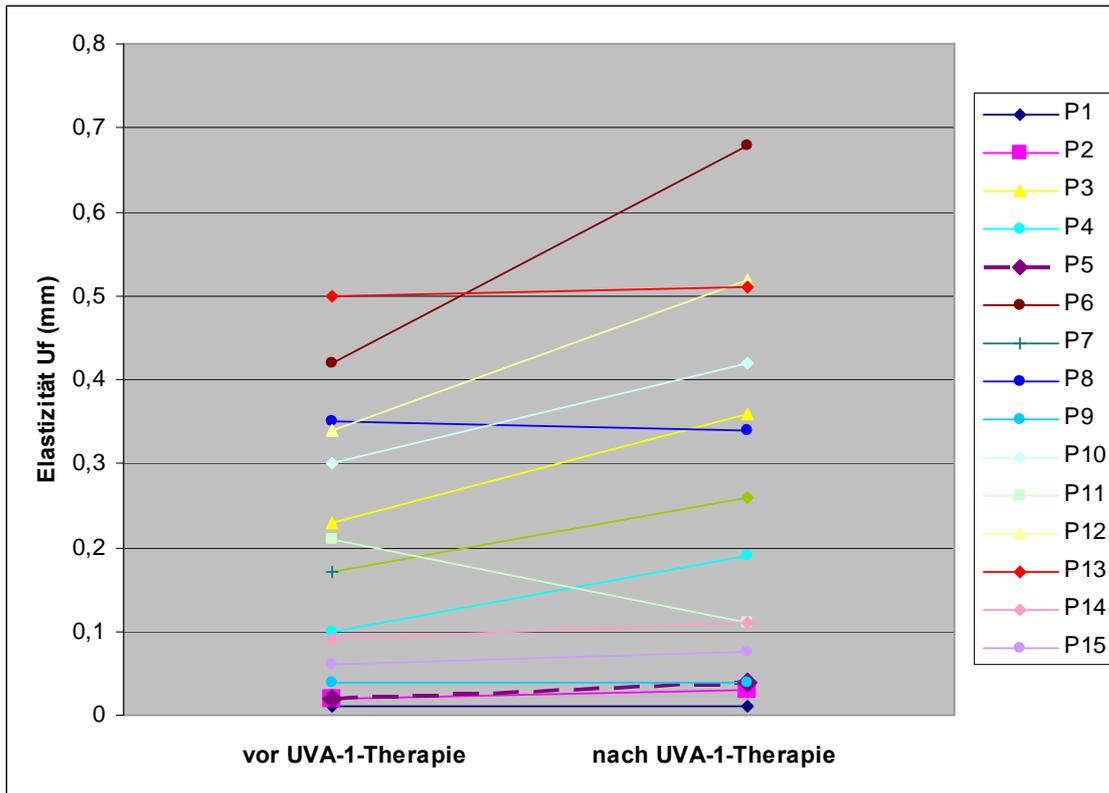


Abb. 14. – Cutometrisch erhobene Elastizität des Sklerodermieherdes – Uf (die maximale Amplitude) vor und nach UVA-1-Bestrahlung

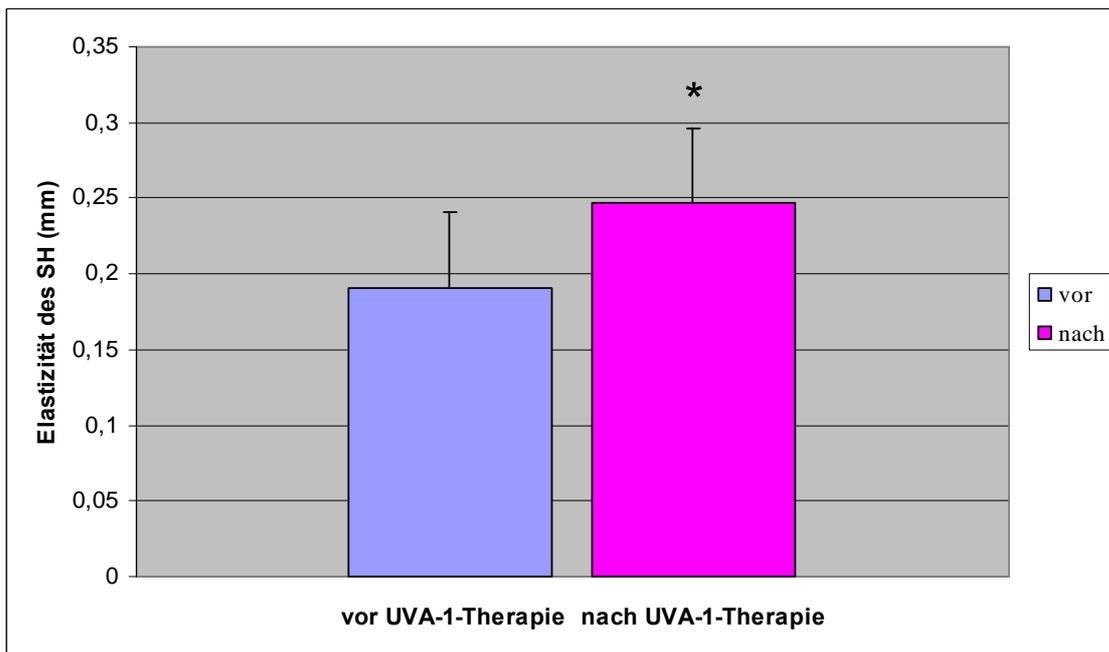


Abb. 15. – Mittelwert der Elastizität des Sklerodermieherdes vor und nach der UVA-1-Therapie (* p = 0,030)

5.2.3. Sonographie der Haut vor und nach UVA-1-Therapie

Bei der Sonographie wurden die Veränderungen der Hautdicke der ausgewählten Areale unter UVA-1-Therapie betrachtet.

Die Messung der Hautdicke vor und nach der UVA-1-Therapie ergab bei elf Patienten (73,26%) eine deutliche Abnahme und bei einem Patienten (6,66%) eine leichte Zunahme der Hautdicke. Bei drei Patienten (19,98%) blieb die Hautdicke fast gleich (siehe Abbildung 16). Der Mittelwert betrug 11,54 mm vor der Therapie und 9,77 mm nach der UVA-1-Therapie (siehe Abbildung 16 und 17). Der Unterschied war mit einem p von 0,0056 signifikant.

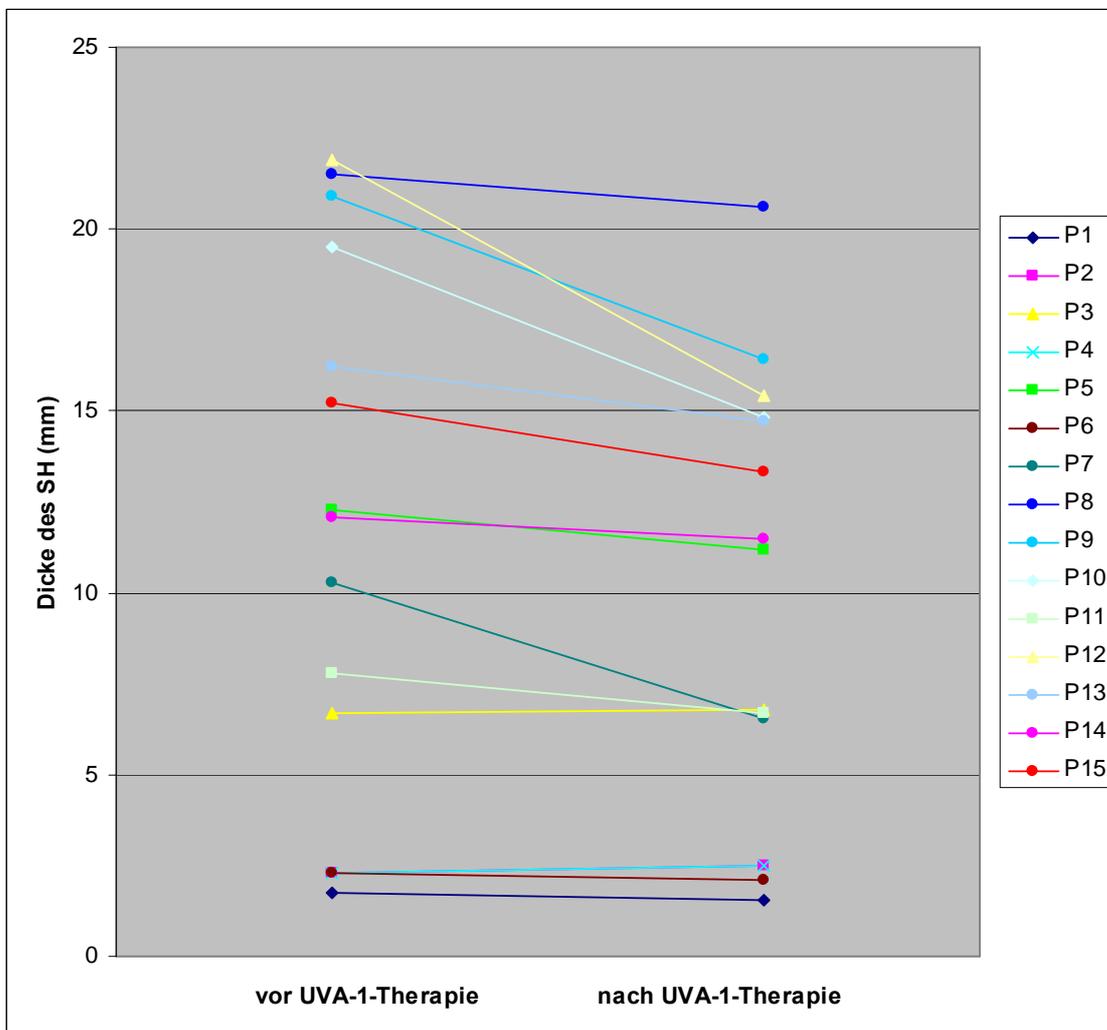


Abb. 16. – Die sonographisch ermittelte Hautdicke vor und nach UVA-1-Therapie

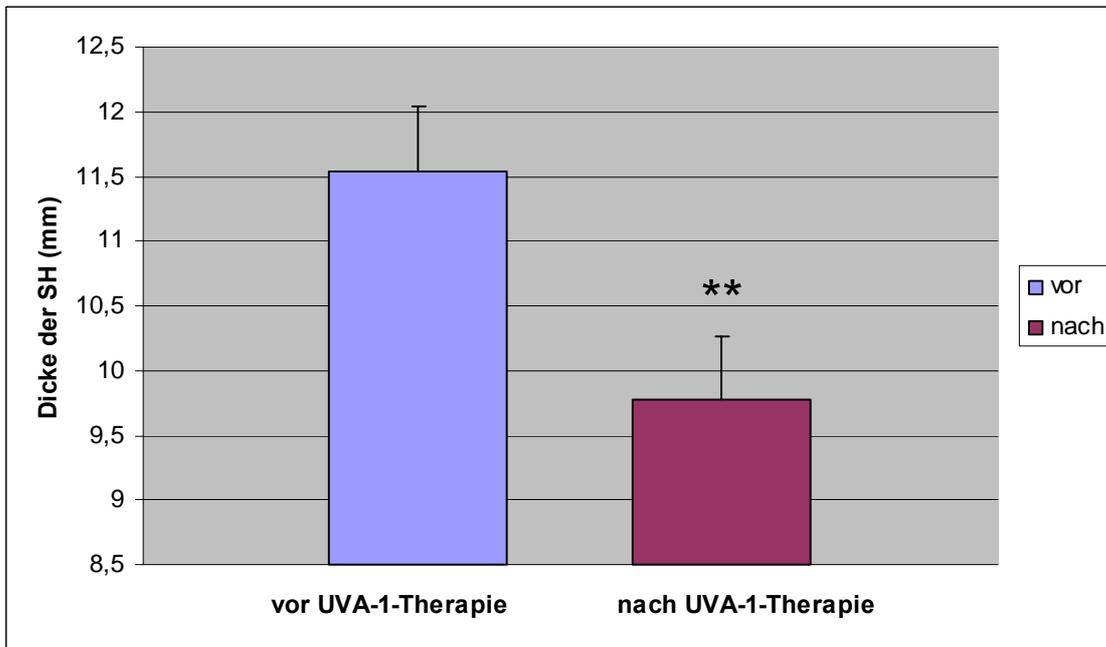


Abb. 17. – Der Mittelwert der sonographisch gemessenen Hautdicke des Sklerodermieherdes (SH) vor und nach UVA-1-Therapie (** p = 0,0056)

5.2.4. MMP-1 in Serum

Zur Evaluierung des Einflusses der UVA-1-Therapie auf den Kollagenmetabolismus wurde wie oben beschrieben zunächst im Serum der Wert der Metalloproteinase-1 (MMP-1) ermittelt. Die Laboranalysen ergaben bei neun Patienten (59,94%) eine Zunahme des MMP-1-Wertes, bei einem Patienten (6,66%) konnten wegen labortechnischer Gründe die Werte nicht bestimmt werden und bei fünf Patienten (33,33%) kam es zu einer Abnahme des Wertes. Der Mittelwert stieg von 0,19 ng/ml vor der Therapie auf 0,25 ng/ml nach der Therapie an (Tabelle 17). Dieser Unterschied war mit einem p von 0,11 nicht signifikant.

Tabelle 17. – Bestimmung der Metalloproteinase-1 (MMP-1) – Serumwerte vor und unmittelbar nach der UVA-1-Therapie

**** nicht bestimmt

Patient	MMP-1 im Serum vor UVA-1	MMP-1 im Serum nach UVA-1
P1	2,564 ng/ml	2,191 ng/ml
P2	1,129 ng/ml	1,233 ng/ml
P3	0,989 ng/ml	1,099 ng/ml
P4	1,129 ng/ml	1,207 ng/ml
P5	3,214 ng/ml	3,945 ng/ml
P6	4,034 ng/ml	4,654 ng/ml
P7	0,375 ng/ml	1,772 ng/ml
P8	5,423 ng/ml	5,324 ng/ml
P9	0,980 ng/ml	0,800 ng/ml
P10	*****	*****
P11	1,593 ng/ml	0,980 ng/ml
P12	2,539 ng/ml	2,687 ng/ml
P13	4,476 ng/ml	5,176 ng/ml
P14	0,733 ng/ml	2,063 ng/ml
P15	7,694 ng/ml	7,571 ng/ml
Mittelwert	2,46	2,71
P-Wert		0,11

5.2.5. Pyridoline (CROP) und Deoxypyridoline (CROD) im Urin

Zur Einschätzung des Einflusses der UVA-1-Therapie auf den Kollagenmetabolismus wurden im Urin mittels Hochleistungschromatographie und Fluoreszenz-Verfahren die Werte der Pyridoline (CROP) und Deoxypyridoline (CROD) als Ratio zur Kreatinin-Konzentration ermittelt.

Die Laboranalysen ergaben bei neun Patienten (59,94%) eine Zunahme des CROP-Wertes, bei zwei Patienten (13,32%) konnten wegen labortechnischer Gründe die Werte nicht bestimmt werden und bei vier Patienten (26,64%) kam es zu einer Abnahme des Wertes. Der Mittelwert stieg von 61,83 nmol/mmol Kreatinin vor der UVA-1-Therapie auf 67,25 nmol/mmol Kreatinin nach der UVA-1-Therapie an (Tabelle 18). Dieser Unterschied war mit einem p von 0,16 nicht signifikant.

Tabelle 18. – Cross-links-Pyridoline (CROP) im Urin, im Verhältnis zur Kreatinin-Konzentration vor und nach UVA-1-Therapie

**** nicht bestimmt

Patient	CROP (nmol/mmol Kreatinin) vor UVA-1-Therapie	CROP (nmol/mmol Kreatinin) nach UVA-1-Therapie
P1	69	67,6
P2	****	****
P3	48,4	56,1
P4	44,2	46,9
P5	55,2	57,2
P6	53,4	53,9
P7	26,8	57,6
P8	79	110,8
P9	108,6	99,4
P10	****	****
P11	44,6	36,6
P12	28,6	34,6
P13	51,4	61,2
P14	147,9	155,2
P15	46,7	37,2
Mittelwert	61,83	67,25
P-Wert		0,16

Bei der Deoxypyridolinbestimmung ergaben die Laboruntersuchungen bei zehn Patienten (66,66%) eine Zunahme des CROD-Wertes, bei zwei Patienten (13,32%) konnten wegen labortechnischer Gründe die Werte nicht bestimmt werden und bei drei Patienten (19,98%) kam es zu einer Abnahme des Wertes. Der Mittelwert stieg von 8,30 nmol/mmol Kreatinin vor der UVA-1-Therapie auf 12,55 nmol/mmol Kreatinin nach der UVA-1-Therapie an (Abbildung 18 und 19). Dieser Unterschied war mit einem p-Wert von 0,03 signifikant.

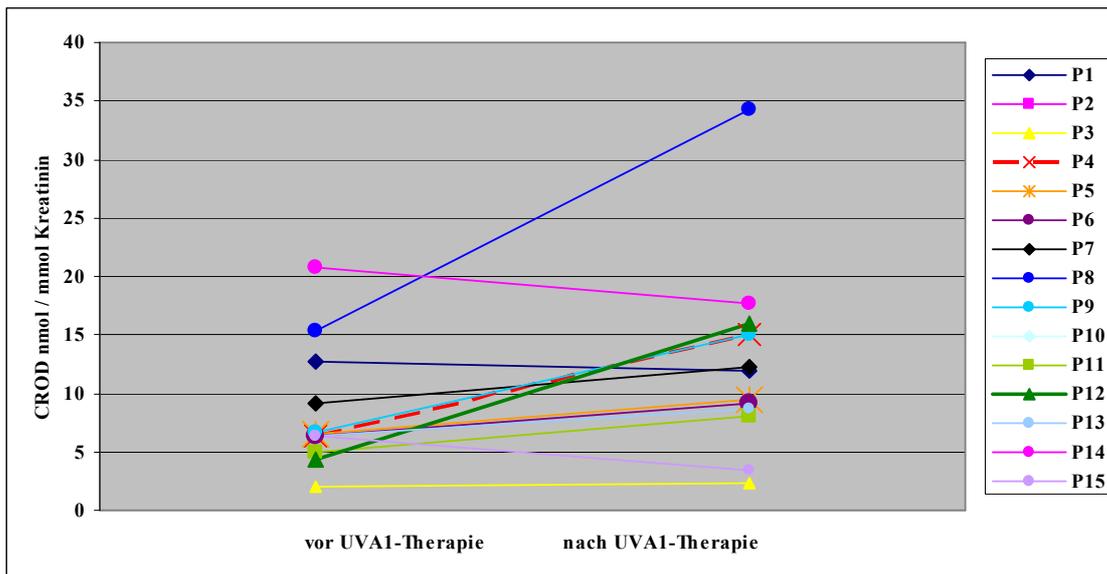


Abb. 18. – Cross-links-Deoxypyridoline (CROD) im Urin im Verhältnis zur Kreatinin-Konzentration vor und nach UVA-1-Therapie

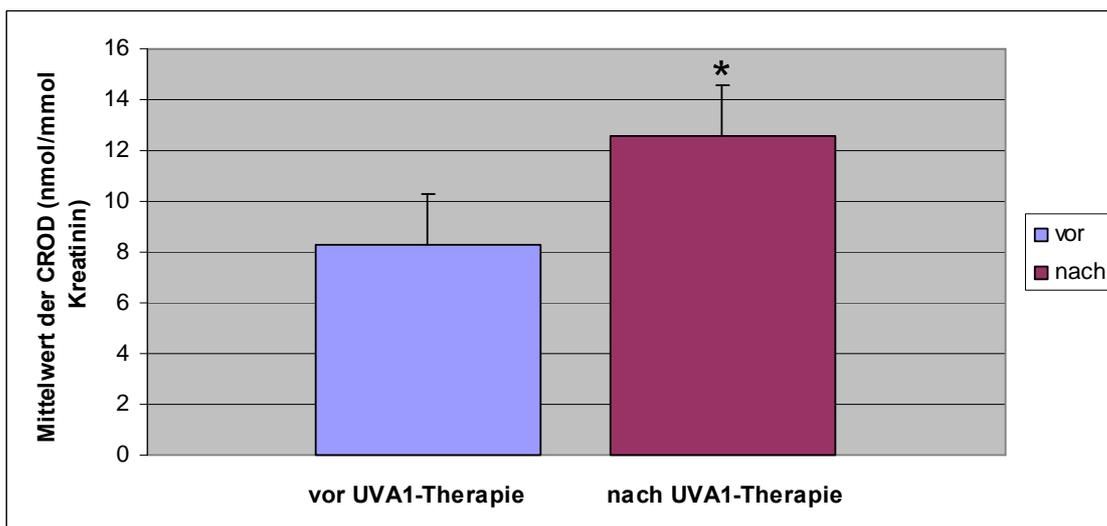


Abb. 19. – Mittelwert der Deoxypyridoline im Verhältnis zur Kreatinin-Konzentration vor und nach der UVA-1-Therapie (* p = 0,03)

6. Diskussion

Die zirkumskripte Sklerodermie ist eine relativ seltene chronische Bindegewebserkrankung unklare Ätiologie, bei der es nach einer entzündlichen Phase zur umschriebenen bis generalisierten Sklerose der Haut mit massiver Ablagerung von Kollagen und anderen Matrixbestandteilen in der Haut kommt. In der Regel kommt es nicht zur Beteiligung innerer Organe. Die Veränderungen in der Haut führen zur Einschränkung der Mobilität, zu psychischen Belastungen und zur Beeinträchtigung der Lebensqualität. In dieser Arbeit wurden die Effekte der UVA-1-Therapie auf die Sklerodermieherde und auf den Kollagenmetabolismus untersucht. Wir untersuchten 33 Patienten: 18 Patienten im retrospektiven Teil und 15 Patienten im prospektiven Teil. In der retrospektive Studie war bei knapp 40 % der Probanden die Anzahl der SH deutlich weniger geworden, bei nur 27% der Fälle trat eine Krankheitsprogredienz auf und bei mehr als 83% der Probanden besserte sich die Elastizität der Haut. Nur 5,5% der Patienten berichteten über die Persistenz der Entzündung trotz UVA-1-Therapie. Die Schmerzfreiheit stieg von 72,2% auf 83,3% der Fälle an. 72,2% der Probanden gaben eine Verbesserung der Lebensqualität an. In der prospektiven Studie nahm der 17-stellige Rodnan Skin Scores (RSS) nach der UVA-1-Therapie signifikant ab ($p = 0,00048$). Nach der UVA-1-Therapie zeigte sich bei ca. 87% der Patienten eine Abnahme des Scores. Der RSS am ausgewählten SH zeigte in 93% eine signifikante Abnahme ($p = 0,0426$). Die Elastizität am ausgewählten SH hatte bei 73,3% der Patienten zugenommen. Die Zunahme war mit $p = 0,030$ statistisch signifikant. Die Hautdicke zeigte in 73,3% der Fälle eine signifikante Abnahme ($p = 0,0056$). Die MMP-1-Werte im Serum waren nach der UVA-1-Bestrahlung in 61% gestiegen. Die CROP-Werte im Urin nahmen in 60% der Fälle zu. Die CROD-Werte nahmen in 67% der Fälle signifikant zu ($p = 0,03$).

6.1. UVA-1-Therapie bei LS in der vorliegenden Studie

In der vorliegenden Studie wurden anamnestiche, klinische, apparative und Labor-Parameter vor und nach UVA-1-Therapie bei Patienten mit Morphea untersucht. Mit den durchgeführten Untersuchungen wurden vor allem die Hautveränderungen, die Angaben zur Lebensqualität und der Einfluss der UVA-1-Strahlung auf den Kollagenstoffwechsel erfasst.

Das Patientenkollektiv bestand aus 18 Patienten im retrospektiven Teil und 15 Patienten im prospektiven Teil, was angesichts der niedrigen Inzidenz und Prävalenz der Erkrankung und den Patientenzahlen in bisher publizierten Studien zur lokalisierten Sklerodermie ein vergleichsweise großes Kollektiv darstellt. Es wurde eine einzige vergleichbare Studie zur Wirksamkeit der UVA-1-Therapie bei Sklerodermie und zur Bewertung der Veränderungen im Kollagenmetabolismus durchgeführt. 2004 untersuchte Kreuter et al. den Einfluss der niedrig dosierten UVA-1-Therapie auf 18 Patienten mit Akrosklerose bei systemischer Sklerodermie. Eine ähnlich strukturierte Studie bei lokalisierter Sklerodermie gibt es allerdings nicht. Eine retrospektive Studie auf diesem Gebiet gibt es ebenfalls bislang nicht. Studien zu weiteren Therapiemodalitäten oder zu Beobachtung anderer Parameter bei der gleichen Therapie wurden ebenfalls meistens an kleinen Patientenkollektiven durchgeführt (22, 23, 68, 70).

Das Geschlechtsverhältnis der Patienten in der Studie zeigte ein Überwiegen des weiblichen Geschlechts (Frauen:Männer 2,6:1 in der retrospektiven Studie respektive

2,75:1 in der prospektiven Studie), was eindeutig mit den Literaturdaten (2:1 – 3:1) gut korreliert (3, 9, 70). Der Altersmittelwert der Patienten lag bei 57,5 Jahren in der retrospektiven Studie und 54,6 Jahren in der prospektiven Studie.

Antinukleäre Antikörper waren nur bei einem der 33 Patienten (3,03%) zu finden, Daten, die gut mit der Literatur korrelieren (3, 9, 26, 30). Nach Falanga et al. (26), die eine Studie an 53 Patienten mit linearer Sklerodermie durchführten, sind nur bei schweren Verlaufsformen und massiver Progredienz antinukleäre Antikörper festzustellen und da nur in 31% der Fällen mit schwerem Verlauf.

Die Borrelien-Serologie war nur bei einem Patienten positiv (3,03%). Einige Patienten wurden mit intravenösem Ceftriaxon therapiert, darunter zeigte sich aber keine Besserung der Sklerodermie. Das Ergebnis war gut mit den neuen Kenntnissen in der Literatur in Einklang zu bringen (21, 117). Weide et al. untersuchten 54 Patienten mit Morphea im Vergleich zu einer Kontrollgruppe von 104 gesunden Menschen und einer Kontrollgruppe von 25 Patienten mit Acrodermatitis chronica atrophicans. Bei 53 Patienten mit LS wurden Borrelien-Antikörper bestimmt, bei 33 Patienten wurde eine PCR aus läsionaler Haut durchgeführt. Bei einem einzigen Patienten waren die Untersuchungen auf *Borrelia burgdorferi* positiv, vergleichbar mit der gesunden Kontrollgruppe.

In der retrospektive Studie ist bei knapp 40 % der Probanden die Anzahl der SH deutlich weniger geworden; von 18 interviewten und untersuchten Patienten zeigte sich in der Zeit nach der Bestrahlung bei nur 27% der Fälle eine Krankheitsprogredienz; bei mehr als 83% der Probanden besserte sich die Elastizität der Haut; nur 5,5% der Probanden berichteten über die Persistenz der Entzündung trotz UVA-1-Therapie; 55,55% der Probanden berichteten über eine deutliche Besserung der Hautfarbe an den SH, knapp 30% über eine komplette Normalisierung der Farbe; die Schmerzfreiheit stieg von 72,23% auf 83,33% der Fälle an. Nur bei drei Probanden (16,77%) trat keine Erweichung der SH auf. 72,23% der Probanden gaben eine Verbesserung der Lebensqualität an. Überraschend fanden wir die Angabe über Angst vor Hautkrebs oder Entartung der Sklerodermieherde, da dies klinisch nicht vorkommt. Man kann sich aber vorstellen, dass ein Patient, der unter einer entstellenden unheilbaren Hauterkrankung leidet und dazu noch wenig darüber aufgeklärt ist, so eine Vorstellung über seine Krankheit entwickeln kann.

Es gibt keine vergleichbaren, retrospektiven Studien über die UVA-1-Therapie bei lokalisierter Sklerodermie in der Literatur.

In der prospektiven Studie nahm der Mittelwert des 17-stelligen Rodnan Skin Scores (RSS) nach der UVA-1-Therapie von 12,133 auf 8,66 Punkte signifikant ab ($p = 0,00048$). Nach der UVA-1-Therapie zeigten dreizehn Probanden (86,66%) eine Abnahme des Scores, vergleichbar mit der Studie von Kreuter et al. (70). Er stellte eine Abnahme des Scores in 83% der Fälle fest. Der RSS am sonographisch und cutometrisch untersuchten Sklerodermieherd nach der UVA-1-Therapie zeigte bei vierzehn Probanden (93,34%) eine Abnahme. Der Mittelwert vor Therapie betrug 2,93 Punkte, nach der Therapie sank der Mittelwert auf 1,6 (statistisch signifikant bei einem p-Wert von 0,0426). Zum Vergleich bei Kreuter et al. (70) nahm der 17-stellige Rodnan Skin Score bei Niedrig-Dosis-UVA-1-Therapie von 7,6 auf 5,0 Punkte und bei Mittel-Dosis-UVA-1-Therapie von 11,1 auf 6,6 Punkte ab. Ein einfacher RSS wurde bei lokalisierter Sklerodermie in keiner Studie zur Beurteilung der Ergebnisse benutzt.

Die Elastizität des Sklerodermieherdes vor und nach der UVA-1-Therapie, erfasst mit Hilfe eines Cutometers hatte in 73,26% der Patienten zugenommen, bei 13,32% blieb

die Elastizität unverändert und bei 13,32% kam es zu einer Abnahme des Wertes. Der Mittelwert der Elastizität stieg von 0,19 mm vor der Therapie auf 0,25 mm nach der Therapie an. Dieser Unterschied war mit einem p von 0,030 signifikant. Die objektive Messung der Hautelastizität wurde mit Hilfe eines Cutometers durchgeführt.

1997 setzte Kratochvil et al. bereits das Cutometer zur Bewertung der Elastizität der Haut bei verschiedenen sklerosierenden Dermatosen unter PUVA-Therapie erfolgreich ein (67). Die Genauigkeit der Cutometrie wurde von Enomoto et al. (24) 1996 untersucht. Er konnte demonstrieren, dass die Cutometrie mit dem klinisch erhobenen modifizierten Rodnan Skin Score übereinstimmt.

In unserer Studie zeigten die Probanden nach der UVA-1-Therapie eine deutlich reduzierte maximale Amplitude der Extension der Haut im Bereich der sklerosierten Areale. 1999 konnten Frömel und Buslau anhand eines Patientenkollektivs von 10 Patienten mit Sklerodermie die Zunahme der Hautelastizität durch UVA-1-Therapie in 90% der Fälle nachweisen (31). Morita et al. untersuchte die Effekte der UVA-1-Therapie in einer kleinen Gruppe von Patienten (4 Patienten) mit systemischer Sklerodermie. Übereinstimmend lies sich auch in seiner Studie eine statistisch signifikante Zunahme der Hautelastizität nach UVA-1-Therapie, durchschnittlich um 85% nachweisen (83). In der vorliegenden Studie zeigte sich insgesamt bei 73% eine statistisch signifikante Zunahme der maximalen Amplitude.

Sonographisch zeigte die Hautdicke vor und nach der UVA-1-Therapie in 73,26% eine deutliche Abnahme und nur bei 6,66% keine Besserung. In 19,9% blieb die Hautdicke fast gleich. Der Mittelwert betrug 11,54 mm vor der Therapie und 9,77 mm nach der UVA-1-Therapie. Der Unterschied war mit einem p von 0,0056 signifikant. Die sonographische Bestimmung der Hautdicke wird allgemein als geeignetes objektives Untersuchungsverfahren zur Beurteilung des Therapieerfolges bei der Sklerodermie eingeschätzt. In der vorliegenden Studie konnte nach UVA-1-Therapie bei 73% eine statistisch signifikante Abnahme der Hautdicke festgestellt werden. Die Ergebnisse stimmen mit den Literaturdaten überein (70). Kreuter et al untersuchten sonographisch SH bei der Patienten mit LS; dabei zeigte sich eine statistisch signifikante ($p < 0,05$) Reduktion der Dicke der Haut.

Die MMP-1-Werte im Serum stiegen durch die UVA-1-Bestrahlung in 61% an, in 6% konnten wegen labortechnischer Gründe die Werte nicht bestimmt werden und in 33% kam es zu einer Abnahme des MMP-1-Wertes. Der Mittelwert der MMP-1 stieg von 0,19 ng/ml vor der Therapie auf 0,25 ng/ml nach der Therapie nicht signifikant an. Gruss et al. (41) und Stege et al. (108) haben zuerst die rapide Induktion von MMP-1 durch UVA-1 bei Patienten mit Morphea in den Fibroblasten als relevanten therapeutischen Effekt beschrieben.

Die CROP-Werte im Urin nahmen in 60% der Fälle deutlich zu und in 26% der Fälle kam es zu einer Abnahme des Wertes. Der Mittelwert stieg von 61,83 nmol/mmol Kreatinin vor der UVA-1-Therapie auf 67,25 nmol/mmol Kreatinin nach der UVA-1-Therapie nicht signifikant an.

Die CROD-Werte nahmen in 67% zu und bei 19,9% kam es zu einer Abnahme des Wertes. Der Mittelwert stieg von 8,30 nmol/mmol Kreatinin vor der UVA-1-Therapie auf 12,55 nmol/mmol Kreatinin nach der UVA-1-Therapie an. Dieser Unterschied war mit einem p-Wert von 0,03 signifikant.

In der Studie von Kreuter et al. konnte immunhistologisch ein Anstieg der mRNA verschiedener Metalloproteinase in kultivierten Fibroblasten und die eindeutige Induktion von Apoptose in den T-Zellen durch die Behandlung von Sklerodermie-Patienten mit UVA-1-Strahlung nachgewiesen werden (70).

Mempel et al. demonstrierte in einer Studie an Patienten mit atopischem Ekzem mittels immunologischen (ELISA MMP-1), immunohistochemischen (Protokollagen in der Haut) und chromatographischen (CROP, CROD) Untersuchungen den erhöhten Kollagenmetabolismus nach UVA-1-Therapie (82). In der Studie von Mempel et al. waren nach UVA-1-Therapie die MMP-1-Werte im Serum nach UVA-1-Therapie signifikant höher ($p = 0,016$) und die CROP- sowie CROD- Werte höher aber ohne eine statistische Signifikanz zu erreichen. Der MMP-1-Mittelwert stieg in ihrer Studie von 2,75 ng/ml auf 3,54 ng/ml signifikant an. Die CROD-Werte stiegen von 34,9 $\mu\text{mol/mol}$ Kreatinin auf 36,7 $\mu\text{mol/mol}$ Kreatinin sowie die CROP-Werte von 9,05 $\mu\text{mol/mol}$ Kreatinin auf 10,75 $\mu\text{mol/mol}$ Kreatinin an (statistisch nicht signifikant).

In unserer Studie war bei 60% der Patienten eine Erhöhung der MMP-1-Konzentration im Serum festzustellen, die gut mit der Erhöhung von Cross-link-Pyridoline in 60% der Probanden korrelierte. Leider zeigte sich kein signifikanter Unterschied vor und nach Bestrahlung. Bei der Messung der Deoxypyridoline Ratio (CROD) ergab sich hingegen eine statistisch signifikante Erhöhung bei 66,66% der Patienten ($p = 0,03$).

6.2. UVA-1-Therapie bei Sklerodermie

Die hoch-dosierte UVA-1-Therapie ist bei Morphea erstmal von Stege et al. 1997 durchgeführt und publiziert worden (108). 17 Patienten wurden in die Studie eingeschlossen, davon wurden 10 Patienten mit hoch-dosierter UVA-1-Bestrahlung und 7 mit niedrig-dosierter UVA-1-Bestrahlung therapiert. Klinische Untersuchungen und eine semiquantitative RT-PCR aus den SH wurden durchgeführt. Die Studie war eine Vorstudie zur Dosisfindung und Beobachtung möglicher Effekte der UVA-1-Therapie bei Sklerodermie. Die Autoren stellten fest, dass sich unter hoch-dosierter UVA-1-Therapie die Dicke und die Viskosität der Haut signifikant reduzierten und die Elastizität der Haut zunahm. Die hoch-dosierte UVA-1-Therapie war deutlich effektiver als die niedrig dosierte UVA-1-Therapie. Das Gegenteil behaupten andere unterschiedliche Studien und Fall-Serien, die die Wirksamkeit der niedrig-dosierten UVA-1-Therapie bestätigen (42, 53, 110). 1995 berichteten Kerscher et al. über die erste erfolgreiche niedrig-dosierte UVA-1-Therapie bei lokalisierter Sklerodermie (55). Diese Studie ist eine einarmige Studie ohne Kontrollgruppe, die eine statistisch signifikante klinische Besserung in 80% der Patienten nachweisen konnte. In mehreren Studien (Fallberichte) wurde über positive Ergebnisse einer kombinierten Therapie mit Calcipotriol Salbe und niedrig-dosierte UVA-1-Therapie berichtet, eine Kombination, die besonders bei Kindern mit Morphea zu empfehlen wäre (11, 32, 66, 69, 93).

Kreuter et al. konnte in einer randomisierten, kontrollierten Studie die Sicherheit und die Effektivität der niedrig-dosierten UVA-1- und mittel-dosierten UVA-1-Therapie mit Schmal-Spektrum-UVB-Bestrahlung vergleichen. Die Patienten wurden anhand eines Rodnan Skin Scores, mittels Sonographie und histologischer Analyse des Biopsats aus der SH untersucht. Dabei zeigte sich, dass die mittel-dosierte-UVA-1-Therapie signifikant effektiver als die 311nm-UVB-Therapie war (70). Kreuter et al. empfehlen deshalb die UVA-1-Bestrahlung als Methode der ersten Wahl im therapeutischen Management der lokalisierten Sklerodermie.

Gruss et al. analysierte und verglich die Effekte der niedrigdosierten UVA-1-Bestrahlungsprotokolle bei 3 Patienten mit schwerer Form der Morphea vom Plaquetyp: ein Patient mit alten Sklerodermieherden, ein Patient mit neuen aktiv entzündeten Sklerodermieherden und ein Patient mit alten Sklerodermieherden mit assoziiertem Lichen sclerosus et atrophicus (LSA) (42). Die Therapie wurde mit

Einzel Dosen von 20 J/cm^2 vier Mal pro Woche über 6 Wochen und weiteren Einzel Dosen einmal wöchentlich über weitere 6 Wochen durchgeführt. Die Patienten wurden klinisch-palpatorisch vor und nach Therapie untersucht. Alle drei Patienten sprachen gut auf die Therapie an. 2001 wurden sieben Patienten mit Morphea mit einer Mittel-Dosis-UVA-1-Therapie (30 J/cm^2 dreimal wöchentlich über zehn Wochen) behandelt. Die Patienten wurden klinisch untersucht. Bei allen Patienten wurden Biopsien aus der läsionalen Haut vor und nach der Therapie entnommen. Bei allen Patienten zeigte sich eine deutliche Besserung der Elastizität der SH sowie eine deutliche Erhöhung der Zahl der CD34-positiven dendritischen Zellen in SH, wie auch Camacho et al. beweisen konnten (13). Vor Kurzem wurde eine Studie über die Effekte der medium-dosierten UVA-1-Therapie bei acht Patienten mit lokalisierter Sklerodermie durchgeführt (24, 99). Eine Dose von 48 J/cm^2 wurde viermal wöchentlich über einer Zeitspanne von zwölf Wochen verabreicht. Die Patienten wurden klinisch mittels einem Skin Score und apparativ durch Cutometrie untersucht. Eine deutliche Besserung der Elastizität der Haut wurde festgestellt. Im Anschluss eines Fallbericht führten Kreuter et al. eine offene prospektive Studie bei 19 Kinder mit Morphea unter eine kombinierter Therapie mit Calcipotriol Salbe und niedrig-dosierter UVA-1-Bestrahlung durch (11, 69). Die Bestrahlung wurde mit einer Einzeldosis von 20 J/cm^2 viermal wöchentlich über zehn Wochen durchgeführt. Es zeigte sich eine Besserung des klinischen Skin-Scores von 67%. Im Vergleich damit zeigte sich in unserer Studie eine signifikante Abnahme des Rodnan Score gesamt in 87% der Fälle.

6.3. Andere Phototherapien bei Sklerodermie

Nur zwei Studien wurden zur Erforschung von Breitband-UVA-Therapie bei Morphea durchgeführt (22, 23). In der ersten Studie wurden zwölf Patienten mit Dosen von 20 J/cm^2 Breitband-UVA drei Mal in der Woche über 20 Sitzungen (400 J/cm^2 Kumulativdosis) bestrahlt. Als Parameter wurden die klinische Erweichung der sklerotischen Haut und die Konzentration des Kollagens benutzt. In der zweiten Studie wurden neun Patienten eingeschlossen, die Dosen von 10 J/cm^2 Breitband-UVA pro Sitzung und 200 J/cm^2 Kumulativdosis bekommen hatten. Trotz der sehr unterschiedlichen Parameter in beiden Gruppen, waren deutliche Besserungen beobachtet worden ohne, dass statistisch signifikante Differenzen in den Studien nachweisbar waren.

Die erste Anwendung der PUVA-Bad-Photochemotherapie bei 2 Patienten mit lokalisierter Sklerodermie (LS) wurde 1994 von Kerscher et al. publiziert (54). Die Evaluation von weiteren 17 konsekutiven Patienten ließ eine deutlich klinische Besserung in 13 von 17 Fällen erkennen (56). Kanekura et al. konnten die Effektivität der PUVA-Therapie bei 3 Patienten mit systemischer Sklerodermie und bei einem Patienten mit generalisierter lokalisierter Sklerodermie beweisen (51).

Die Effizienz der extrakorporealen Phototherapie (EP) bei systemischer Sklerodermie (SS) und bei schwerer Form der Morphea war und wird immer noch kontrovers diskutiert. Cribier et al. publizierten 1995 eine Studie mit EP bei 7 Patienten, die unter SS litten und 2 Patienten, die unter schwerer LS litten. Bei keinem der Patienten mit SS zeigte sich eine Besserung (sowohl systemisch als auch auf der Haut), bei 4 SS-Patienten sogar eine Verschlechterung. Bei der Morphea zeigte sich allerdings eine deutliche Besserung (15).

6.4. Phototherapie bei Scleroderma adultorum Buschke

Scleroderma adultorum Buschke (SA) ist eine ungewöhnliche Erkrankung der sklerodermoiden Krankheitsgruppe, die durch eine erythematöse Induration und Infiltration der Haut sowie einem mucinösen dermalen Infiltrat mit extrem stark erhöhte Anlagerung des Kollagen charakterisiert ist (3, 9). PUVA-Bad und PUVA-Creme-Therapie waren bei Scleroderma adultorum wirksam. Grundmann-Kollmann und Mitarbeiter haben zuerst eine PUVA-Creme-Therapie bei einem Patienten mit SA angewandt, der sehr gut auf die Behandlung ansprach (39). Bisher wurde die Anwendung einer UVA-1-Therapie bei Scleroderma adultorum nur von Eberlein-König et al. 2005 beschrieben (25). Sie berichten über einer deutlichen klinischen Besserung bei einem Patienten mit Scleroderma adultorum durch Mittel-Dosis-UVA-1-Therapie. Der Patient wurde in 35 Sitzungen mit 50 J/cm² Einzeldosis bestrahlt. Bei unserem Patienten mit Scleroderma adultorum zeigte sich unter einer Mittel-Dosis-UVA-1-Therapie leider keine Besserung.

6.5. UVA-1-Therapie bei verschiedenen anderen Dermatosen

Die UVA-1-Therapie wurde zuerst von Krutmann et al. 1998 (73) bei Patienten mit atopischem Ekzem angewandt. Die Studie von Krutmann konnte zeigen, dass hochdosierte Ganzkörperbestrahlungen (130 J/cm²) akute generalisierte Schübe eines atopischen Ekzems durchbrechen konnten. Mittlere Dosen (50 J/cm²), in Kombination mit topischer Therapie auch niedrige Dosen (15 J/cm²) finden ebenfalls breite Anwendung bei der Behandlung eines atopischen Ekzems (45). Das Indikationsgebiet hat sich mittlerweile wesentlich erweitert. Weitere Indikationen sind in wissenschaftlicher Erprobung: erfolgreich werden Erkrankungen mit Sklerose der Haut wie Morphea (4, 56, 70), Lichen sclerosus et atrophicus (34) und sklerodermiforme Graft-versus-Host-Erkrankung (3, 9, 20) behandelt. Die UVA-1-Therapie wurde inzwischen auch bei Patienten mit Urticaria pigmentosa, Granuloma anulare, Sarkoidose, Lichen sclerosus et atrophicus, Lichturtikaria, Mycosis fungoides, Psoriasis, Pruritus, Prurigoerkrankungen, akraler systemischen Sklerodermie, akuter und chronischer Graft-versus-Host-Erkrankung etc. durchgeführt. Rombold et al. examinierten retrospektiv Daten von 230 in der Dermatologischen Klinik der TUM stationierten, mit UVA-1 therapierten Patienten, die unter folgenden Erkrankungen litten: atopisches Ekzem, Sklerodermie, Granuloma anulare, Urticaria pigmentosa, Prurigo nodularis, Lichen sclerosus et atrophicans, T-Zell-Lymphom, Lichen ruber, chronische Urticaria und manche seltene sklerosierende Hauterkrankungen. Sie zeigten sehr gute therapeutische Effekte der UVA-1-Bestrahlung bei den Patienten mit atopischem Ekzem, Sklerodermie, Lichen sclerosus et atrophicans, Lichen ruber, Prurigo nodularis und T-Zell-Lymphom. Ohne Besserung oder nur mit minimaler Besserung zeigten sich die Patienten mit chronischer Urtikaria und Scleroderma adultorum. Rombold et al. empfehlen die UVA-1-Bestrahlung als Therapie der ersten Wahl bei multiplen sklerosierenden Erkrankungen.

6.6. Wirkmechanismen von UV-Therapien

Als Wirkmechanismen von UV-Bestrahlungen werden immunmodulatorische Einflüsse mit Überwiegen einer Immunsuppression, Induktion von Apoptose (35, 36, 85) und Beeinflussung des Kollagenstoffwechsels angenommen (23, 82). Immunsuppressiv wirken die Depletion und der Funktionsverlust von Antigen präsentierenden Langerhanszellen der Epidermis und dendritischen Zellen der Dermis (40). Ebenso

wird die Expression von Adhäsionsmolekülen (ICAM-1) an den Keratinozyten verringert und durch Induktion von immunsuppressiv wirkendem Interleukin-10 und Interferon- γ reduziert. (23, 38, 71) Apoptose wird nicht nur in den Keratinozyten der Epidermis, sondern insbesondere auch in den die Dermis oder Epidermis infiltrierenden T-Zellen induziert. Die Reduktion der T-Zellen (10, 27) kann die Zerstörung des Tumordinfiltrats bei Mycosis fungoides und auch die Reduktion des entzündlichen Infiltrats bei Psoriasis und atopischem Ekzem erklären. Insbesondere UVA-1 kann in den Kollagenstoffwechsel dermalen Fibroblasten eingreifen.

Die Kollagensynthese wird einerseits durch direkten Einfluss auf die Fibroblasten gebremst, andererseits werden Kollagenasen (Matrixmetalloproteinasen) induziert, welche das überschüssige Kollagen abbauen (41). Durch diese Vorgänge, möglicherweise im Zusammenwirken mit Immunsuppression, kann die Wirkung auf die Sklerodermie der Haut, den Lichen sclerosus et atrophicus und die sklerodermiforme Variante der Graft-versus-Host-Erkrankung erklärt werden. Es wird angenommen, dass eine Photoimmunmodulation entsteht und damit eine verstärkte immunologische Reaktion gegen die T-Zellen induziert wird.

Hoch- und mittel-dosierte UVA-1-Therapie wurde oft in der Behandlung verschiedener T-zell-vermittelter Dermatosen benutzt (12, 62, 73, 82, 108). Niedrig bis hoch dosierte UVA-1-Therapie zeigte sich effektiv bei sklerosierenden Hauterkrankungen wie bei systemischer Sklerodermie, lokalisierter Sklerodermie und extragenitalem Lichen sclerosus et atrophicus (68-71).

Der Einfluss von UV-Therapie auf den Kollagen-Metabolismus wurde in verschiedenen „in vitro“ Studien und nur in wenigen ähnlichen klinischen Studien an Patienten während der Therapie verfolgt. (46, 59, 60, 61, 76, 91, 94, 95, 103, 106, 113, 115) Eine noch unbeantwortete Frage ist die Induktion einer spezifischen Veränderung der Hautstruktur unter dem Einfluss von UV-Strahlung, nämlich Veränderungen in Kollagen- und Elastinfasern. Der Einfluss auf diese wichtige Hautkomponente wurde im Maus-Modell von Kligman et al. und Trautinger et al. untersucht (59, 60, 61, 113). Die Studien haben ein erhöhtes Kollagen-cross-linking und eine erhöhte Ratio der $\alpha 1$ Ketten (Bestandteile des Kollagen I und II) zu $\alpha 2$ Ketten (Bestandteile des Kollagen I) gezeigt (59, 60, 61). Kligman et al. haben eine Erhöhung des Kollagen III im Verhältnis zum Gesamt-Kollagen in haarlosen Mäusen nach 8 und 24 Wochen UVB-Strahlung demonstriert. Plastow et al. zeigten in seiner Studie eine Erhöhung der Kollagen III – Produktion im Maus-Modell nach 12 Wochen UVB-Strahlung (95). Schwartz et al. haben kontroverse Entdeckungen im Prokollagen bei haarlosen Mäusen, die über 10 Wochen mit UVB bestrahlt worden waren, präsentiert: eine Reduktion der Expression von P III NP begleitet von einer unveränderten Kollagen III / Kollagen I Ratio (107).

In der menschlichen Haut bildet das Kollagen I und III den größten Teil der Kollagenfasern. Der Metabolismus des Kollagens kann durch Benutzung von amino- und carboxy-terminalen Propeptiden sehr gut verfolgt werden. Propeptide werden durch spezifische Proteasen gefaltet. Dadurch werden unlösliche Kollagenfasern gebildet, die als Parameter der „de novo“ Synthese von Kollagen gelten.

Desweiteren können die Veränderungen der stabilen Kollagenfasern durch die Hydroxylierung von Proxyl- und Lysyl-resten (Residuen) nachgewiesen werden, welche eine spezielle Rolle in der Bildung von „cross-links“ zwischen den Kollagenmolekülen spielen.

Wlaschek et al. 1993 untersuchten die Rolle von IL-6 in der Induktion von Kollagenase durch den Einfluss der UVA- Bestrahlung. Dabei konnten sie zeigen, dass die UVA-

Strahlung die autocrine Produktion und Sekretion von IL-6 in Fibroblasten induziert, Zytokine, die wiederum die Induktion der Metalloproteinasen stimulieren (118). Zwei Jahren später zeigten Wlaschek und Mitarbeiter die Rolle der Sauerstoffradikale als Mediatoren der UVA-induzierte Synthese von interstitiellen Kollagenasen auf (37, 119).

L. Yin untersuchte 2003 in vitro bestrahlte Fibroblasten von Patienten mit Sklerodermie und von gesunden Probanden (120). Die Genexpression der Matrixmetalloproteinase-1 war in beiden Studiengruppen erhöht, aber die Induktionsrate war deutlich höher in den Sklerodermie-Fibroblasten. Weitere Untersuchungen haben gezeigt, dass die Werte von Glutathion (GSH) in den SS-Fibroblasten niedriger als in den normalen Fibroblasten sind. Nach der UVA-1-Bestrahlung stiegen die GSH-Werte in beiden Gruppen an. Diese Ergebnisse zeigten, dass die relativ starke Erhöhung der MMP-1-Expression in SS-Fibroblasten nur aufgrund der niedrigen antioxidativen Kapazität (in Vergleich mit normalen Fibroblasten) möglich ist. (120)

Gambichler et al. (33) vermuten eine signifikante Rolle von Decorin in der Pathogenese der lokalisierten Sklerodermie. Decorin ist ein Leucin-reiches Proteoglykan mit einem molekularen Gewicht von 36 kDa und einer Glykosaminoglykankette am N-Terminus. Decorin trägt zu Stabilisierung der Kollagenfasern in vivo, inklusive Typ I, II, V, VI und XIV bei. In manchen Zellen aktiviert Decorin die Rezeptoren für den EGF (epidermalen growth factor), und durch das Auslösen der Signal-Kaskade moduliert es die Aktivität des TGF- β . Gambichler und Mitarbeiter konnten demonstrieren, dass in Sklerodermiehaut die Decorin-Werte deutlich niedriger sind als in normaler Haut von Patienten mit LS und als in der Haut gesunder Probanden. Nach UVA-1-Therapie waren die Decorin-Werte signifikant erhöht im Vergleich mit dem Ausgangswert. Eine ähnliche Studie mit vergleichbaren Ergebnissen wurde von Sawada et al. 2003 an 3 Patienten mit systemischer Sklerodermie durchgeführt (104). Eine Beteiligung des Decorins in der Pathogenese der Sklerodermie vermuteten schon 1997 Kuroda et al. (75).

Bekannt ist ebenfalls die Rolle des TGF-beta in der Pathogenese verschiedener sklerosierenden Hauterkrankungen. Die TGF- β -Polypeptide sind multifunktional. Sie sind fähig die Zellproliferation, Zelldifferenzierung und andere Funktionen in einem weiten Spektrum verschiedener Zellen zu beeinflussen. Dazu gehört z.B. die direkte antiinflammatorische Wirkung von TGF- β auf TH1-Zellen. TGF- β wirkt über einen Membranrezeptor mit Serin/Threonin-Kinase-Aktivität. Seit kurzem richtet sich die Aufmerksamkeit auf eine Familie von Transkriptasen, die in der Übertragung des TGF-beta-Signals von der Zelloberfläche zum Zellkern (sogenannte SMADs) involviert sind. Die SMAD-Proteine sind homolog zu einem Protein von *Drosophila* (MAD mothers against decapentaplegic) und einem Protein von *Caenorhabditis elegans* (SMA). Der Name ist eine Kombination zwischen den beiden. Während der Forschungsarbeit an den *Drosophila* wurde entdeckt, dass eine Genmutation der MAD beim Insekt eine Repression der Decapentaplegicgene im Embryo verursacht. Kreuter et al. untersuchten die Effekte der UVA-1-Therapie auf der Gen- und Proteinexpression im TGF-beta/SMAD-Weg bei Patienten mit LS (74). Sie stellten eine statistisch nicht signifikante Abnahme der TGF-beta- und SMAD3-Werte sowie eine Zunahme der SMAD4-mRNA-Werte fest. Bei den Patienten mit LS zeigten sich signifikant erhöhte SMAD7-Werte, die sich durch UVA-1-Therapie statistisch signifikant normalisierten. Um die pathogenetische Relevanz der SMAD7-Werte beurteilen zu können, sind weitere Studien erforderlich.

Nichtsdestotrotz ist auf eine mögliche karzinogenetische und melanogenetische Wirkung der UV-Therapie hinzuweisen, die in mehreren Studien diskutiert wird (28, 76). Vor kurzem wurde über einen Effekt der UVA-1-Therapie auf die dermalen humanen Endothelzellen diskutiert. Zusammenfassend behaupten diese Studien, dass die Apoptose der Endothelzellen in der Dermis durch die partielle Penetration der UVA-Strahlung in die Dermis eine mögliche Nebenwirkung darstellt. Aufgrund kürzerer Erfahrung mit therapeutischen UVA-1-Bestrahlungen und nur wenigen Zentren mit detaillierter Dokumentation über UV-induzierte Karzinogenese, existieren keine endgültigen Daten für diese Problematik beim Menschen. Allerdings beschreiben aktuelle Experimente an haarlosen Mäusen ein karzinogenetisches Potenzial für UVA-Strahlen (76).

7. Zusammenfassung

Die Sklerodermia circumscripta ist eine relativ seltene, chronische, episodisch verlaufende, in der Regel auf die Haut beschränkte Bindegewebserkrankung unbekannter Ätiologie, mit charakteristischem klinischen Ablauf der Hauterscheinungen und potentiell Systemcharakter.

Für die Sklerodermie gibt es keine kausale Therapie. Die derzeit verfügbaren Therapien können nur die Symptome reduzieren, zum Teil mit begrenztem Erfolg. Bei manchen Patienten können immunsuppressive Substanzen die Hautveränderungen ein wenig verbessern. Diese Behandlungsmodalitäten sind aber meistens mit schweren systemischen Nebenwirkungen assoziiert. Niedrig dosierte UVA-1-Bestrahlung wurde als innovative therapeutische Modalität bei Patienten mit lokalisierter Sklerodermie und extragenitalem Lichen sclerosus eingesetzt. Die Behandlung bewirkt die Verringerung sklerotischer Plaques durch die Induktion der dermalen Kollagenase auch in Fällen, die auf vorherigen Behandlungen nicht ansprachen.

Das Ziel der Arbeit war die Bewertung von sklerotischen Verhärtungen der Haut bei Patienten mit zirkumskripter Sklerodermie durch UVA-1-Therapie in mittlerer Dosierung anhand von anamnestischen (Fragebogen), klinischen (modifiziertes Rodnan Scor), biometrischen (Cutometrie, Ultrasonographie) Untersuchungen sowie immunochemischen Analysen und chromatographischen Untersuchungen im Serum und Urin.

Das Studienkollektiv bestand aus 18 Patienten im retrospektiven Teil und 15 Patienten im prospektiven Teil. Die Patienten wurden über 3-6 Wochen mit einer Mittel-Dosis-UVA-1-Therapie mit einer Einzeldosis von je 50 J/cm² behandelt. Bei den Patienten in der retrospektiven Studie lag die Bestrahlung zwischen 6 Monate und 3 Jahren zurück.

In der retrospektive Studie wurde bei knapp 40 % der Probanden die Anzahl der SH deutlich weniger, bei nur 27% der Fälle zeigte sich eine Krankheitsprogredienz und bei mehr als 83% der Probanden besserte sich die Elastizität der Haut. Nur 5,5% der Patienten berichteten über die Persistenz der Entzündung trotz UVA-1-Therapie; 55,6% der Probanden berichteten über eine deutliche Besserung der Hautfarbe an den SH, knapp 30% über eine komplette Normalisierung der Farbe. Die Schmerzfreiheit stieg von 72,2% auf 83,3% der Fälle an. Nur bei 16% trat keine Erweichung der SH auf. 72,2% der Probanden gaben eine Verbesserung der Lebensqualität an.

In der prospektiven Studie nahm der 17-stellige Rodnan Skin Scores (RSS) von 12,133 auf 8,66 Punkte signifikant ab ($p = 0,00048$). Nach der UVA-1-Therapie fand sich bei ca. 87% der Patienten eine Abnahme des Scores. Der RSS an den sonographisch und cutometrisch untersuchten Sklerodermieherd nach der UVA-1-Therapie zeigte in 93% eine signifikante Abnahme ($p = 0,0021$). Die Elastizität am ausgewählten SH hatte in 73,26% der Patienten signifikant zugenommen. Die Hautdicke zeigte in 73,26% eine signifikante Abnahme. Der Mittelwert fiel von 11,54 mm vor der Therapie auf 9,77 mm nach der UVA-1-Therapie ab. Die MMP-1-Werte stiegen durch die UVA-1-Bestrahlung in 61% an. Die CROP-Werte im Urin nahmen in 60% der Fälle zu. Die CROD-Werte nahmen in 67% der Fälle signifikant zu.

Damit waren in unserer Studie die posttherapeutischen Ergebnisse zufriedenstellend sowohl im Hinblick auf die anamnestische Beurteilung der Lebensqualität, den Rodnan Skin Score als auch im Hinblick auf die apparativen Untersuchungen und Laboranalysen.

Die UVA-1-Bestrahlung ist durch die Aktivierung der Fibroblastenkollagenase derzeit die wirksamste Therapie bei lokalisierter Sklerodermie, aber auch ein neues noch nicht

ausreichend bekanntes Verfahren, zu dem noch keine Langzeitergebnisse vorliegen. UVA-1 kann in den Kollagenstoffwechsel dermalen Fibroblasten eingreifen. Die Kollagensynthese wird einerseits durch direkten Einfluss auf die Fibroblasten gebremst, andererseits werden Kollagenasen (Matrixmetalloproteinasen) induziert, welche das überschüssige Kollagen abbauen. Durch diese Vorgänge, möglicherweise im Zusammenwirken mit Immunsuppression, kann die Wirkung auf die Sklerodermie der Haut erklärt werden. Die schmale UV-Breite minimiert die Nebenwirkungen der UV-Bestrahlung, insbesondere die karzinogenen Wirkungen (76).

Basierend auf den Beobachtungen dieser Studie, können wir vermuten, dass die UVA-1-Bestrahlung die Kollagensynthese unterdrückt und die Kollagenasen-Aktivierung initialisiert, was in der klinischen Beobachtung mit einer Erweichung und erhöhter Elastizität der Sklerodermieherde einhergeht. Zusammenfassend stellt UVA-1-Bestrahlung eine wirksame und im Vergleich zu anderen Therapiemöglichkeiten eine günstigere und effektivere Therapie der lokalisierten Sklerodermie dar. Nichtsdestotrotz ist auf eine mögliche karzinogenetische und melanogenetische Wirkung der UV-Therapie hinzuweisen.

Obwohl UVA-1-Bestrahlung therapeutisch schon bei vielen Hauterkrankungen eingesetzt wird, werden dringend Langzeitstudien benötigt, Studien zur genaueren Untersuchung von Wirkmechanismen sowie weitere Forschung zur Ätiologie der lokalisierten Sklerodermie.

8. Literatur

1. Abeck, D., Schmidt, T., Fesq, H., Strom, K., Mempel, M., Brockow, K., Ring, J.
Long-term efficacy of medium-dose UVA1 phototherapy in atopic dermatitis.
J. Am. Acad. Dermatol. 42 (2000) 254-257
2. Aberer, E., Klade, H., Stanek, G., Gebhart, W.
Borrelia burgdorferi and different types of morphea.
Dermatologica. 182 (1991) 145-54
3. Altmeyer, P., Bacharach-Buhles, M.
„Springer–Enzyklopädie Dermatologie, Allergologie Umweltmedizin“
Springer-Verlag, Berlin Heidelberg, 2002
4. Aragane, Y., Kawada, A., Maeda, A., Isogai, R., Isogai, N., Tezuka, T.
Disseminated scleroderma of a Japanese patient successfully treated with bath
PUVA photochemotherapy.
J. Cutan. Med. Surg. 5 (2001) 135-9
5. Aringer, M., Riemekasten, G., Matucci-Cerinic, M., Furst, D.E. EUSTAR.
The EUSTAR model for teaching and implementing the modified Rodnan skin
score in systemic sclerosis.
Ann. Rheum. Dis. 66 (2007) 966-9
6. Autio, P., Risteli, J., Kiistala, U., Risteli, L., Karvonen, J., Oikarinen, A.
Serum markers of collagen synthesis and degradation in skin diseases. Altered
levels in diseases with systemic manifestation and during systemic
glucocorticoid treatment.
Arch. Dermatol. Res. 285 (1993) 322-7
7. Blann, A.D., Illingworth, K., Jayson, M.I.V.
Mechanisms of endothelial cell damage in systemic sclerosis and Raynaud's
phenomenon.
J. Rheumatol. 20 (1993) 1325-1330
8. Bousema, M.T., Romppanen, U., Geiger, J.M., Baudin, M., Vaha-Eskeli, K.,
Vartiainen, J., Vuopala, S.
Acitretin in the treatment of severe lichen sclerosus et atrophicus of the vulva: a
double-blind, placebo-controlled study.
J. Am. Acad. Dermatol. 30 (1994) 225-231
9. Braun-Falco, O., Plewig, G., Wolff, H.H.
„Dermatologie und Venerologie“
Springer Medizin Verlag, Heidelberg, 2005, 5. Auflage
10. Breuckmann, F., Pieck, C., Kreuter, A., Bacharach-Buhles, M., Mannherz,
H.G., Altmeyer, P., von Kobyletzki, G.
Opposing effects of UVA1 phototherapy on the expression of bcl-2 and p53 in
atopic dermatitis.
Arch. Dermatol. Res. 293 (2001) 178-183
11. Breuckmann, F., von Kobyletzki, G., Kreuter, A., Altmeyer, P.
Rapid clearance of progressive localized scleroderma in a child by treatment
with UVA1 and calcipotriol.
J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol. 14 (2000) 228
12. Breuckmann, F., von Kobyletzki, G., Avermaete, A., Kreuter, A., Altmeyer, P.,
Gambichler, T.
Modulation of cathepsin G expression in severe atopic dermatitis following
medium-dose UVA1 phototherapy.

- B.M.C. Dermatol. 30 (2002) 12
13. Camacho, N.R., Sanchez, J.E., Martin, R.F., Gonzalez, J.R., Sanchez, J.L.
Medium-dose UVA1 phototherapy in localized scleroderma and its effect in CD34-positive dendritic cells.
J. Am. Acad. Dermatol. 45 (2001) 697-699
 14. Clements, P., Lachenbruch, P., Siebold, J., White, B., Weiner, S., Martin, R., Weinstein, A., Weisman, M., Mayes, M., Collier, D., et al.
Inter and intraobserver variability of total skin thickness score (modified Rodnan TSS) in systemic sclerosis.
J. Rheumatol. 22 (1995) 1281-5
 15. Cribier, B., Faradji, T., Le Coz, C., Oberling, F., Grosshans, E.
Extracorporeal photochemotherapy in systemic sclerosis and severe morphea.
Dermatology. 191 (1995) 25-31
 16. Dawe, R.S.
Ultraviolet A1 phototherapy.
Br. J. Dermatol. 148 (2003) 626-637
 17. Diaz-Perez, J.L., Connolly, S.M., Winkelmann, R.K.
Disabling pansclerotic morphea of children.
Arch. Dermatol. 116 (1980) 169-73
 18. Diffey, B.L.
What is light?
Photodermatol. Photoimmunol. Photomed. 18 (2002) 68-74
 19. Dittmar, H.C., Pflieger, D., Schöpf, E., Simon, J.C.
UVA1 phototherapy. Pilot study of dose finding in acute exacerbated atopic dermatitis.
Hautarzt. 52 (2001) 423-427
 20. van Dooren-Greebe, R.J., Schattenberg, A., Koopman, R.J.
Chronic cutaneous graft-versus-host disease: successful treatment with UVB.
Br. J. Dermatol. 125 (1991) 498-9
 21. Eisendle, K., Grabner, T., Zelger, B.
Morphea: a manifestation of infection with *Borrelia* species?
Br. J. Dermatol. 157 (2007) 1189-98
 22. El-Mofty, M., Zaher, H., Bosseila, M., Yousef, R., Saad, B.
Low-dose broad-band UVA in morphea using a new method for evaluation.
Photodermatol. Photoimmunol. Photomed. 16 (2000) 43-49
 23. El-Mofty, M., Mostafa, W., Esmat, S., Youssef, R., Bousseila, M., Nagi, N., Shaker, O., Abouzeid, A.
Suggested mechanisms of action of UVA phototherapy in morphea: a molecular study.
Photodermatol. Photoimmunol. Photomed. 20 (2004) 93-100
 24. Enomoto, D.N., Mekkes, J.R., Bossuyt, P.M., Hoekzema, R., Bos, J.D.
Quantification of cutaneous sclerosis with a skin elasticity meter in patients with generalized scleroderma.
J. Am. Acad. Dermatol. 35 (1996) 381-387
 25. Eberlein-König, B., Vogel, M., Katzer, K., Hein, R., Köhn, F.M., Ring, J., Abeck, D.
Successful UVA1 phototherapy in a patient with sclerodema adultorum.
J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol. 19 (2005) 203-4
 26. Falanga, V., Medsger, T., Reichlin, M., Rodnan, G.P.
Linear scleroderma: clinical spectrum, prognosis and laboratory abnormalities.
Ann. Intern. Med. 104 (1986) 849-57

27. Ferrarini, M., Stehen, V.D., Medsger, T.A., Whiteside, T.L.
Functional and phenotypic analysis of T lymphocytes cloned from the skin of patients with systemic sclerosis.
Clin. Exp. Immunol. 79 (1990) 346-52
28. Fischer, G.J., Wang, Z.Q., Datta, S.C., Varani, J., Kang, S., Voorhees, J.J.
Pathophysiology of premature skin aging induced by ultraviolet light.
N. Engl. J. Med. 337 (1997) 1419-28
29. Fitzpatrick, T.B.
The validity and practicality of sun-reactive skin types I through VI.
Arch. Dermatol. 124 (1988) 869-71
30. Fritsch, P.
„Dermatologie Venerologie“
Springer-Verlag, Berlin Heidelberg, 2004, 2. Auflage
31. Frömel, W., Buslau, M.
Medium-dose UVA1-Therapie bei systemischer Sklerodermie.
Hautarzt. 50 (1999) 44
32. Gambichler, T., Kreuter, A., Rotterdam, S., Altmeyer, P., Hoffmann, K.
Linear scleroderma 'en coup de sabre' treated with topical calcipotriol and cream psoralen plus ultraviolet A.
J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol. 17 (2003) 601-602
33. Gambichler, T., Skrygan, M., Tomi, N.S., Altmeyer, P., Kreuter, A.
Differential expression of decorin in localized scleroderma following ultraviolet-A1 irradiation.
J. Am. Acad. Dermatol. 56 (2007) 956-9
34. Glockenberg, A., Cohen-Sobel, E., Caselli, M., Chico, G.
Rare cases of lichen sclerosus et atrophicus associated with morphea.
J. Am. Pediatr. Med. Assoc. 84 (1994) 622-4
35. Godar, D.E.
Preprogrammed and programmed cell death mechanisms of apoptosis.
Photochem. Photobiol. 63 (1996) 825-30
36. Grether-Beck, S., Buettner, R., Krutmann, J.
Ultraviolet A radiation-induced expression of human genes: molecular and photobiological mechanisms.
Biol. Chem. 378 (1997) 1231-6
37. Grether-Beck, S., Olaizola-Horn, S., Schmitt, H., Grewe, M., Jahnke, A., Johnson, J.P., Briviba, K., Sies, H., Krutmann, J.
Activation of transcription factor AP-2 mediates UVA radiation- and singlet oxygen-induced expression of the human intercellular adhesion molecule 1 gene.
Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 93 (1996) 14586-91
38. Grewe, M., Gyufko, K., Krutmann, J.
Interleukin-10 production by cultured human keratinocytes: regulation by ultraviolet B and ultraviolet A1 radiation.
J. Invest. Dermatol. 104 (1995) 3-6
39. Grundmann-Kollmann, M., Ochsendorf, F., Zollner, T.M., Spieth, K., Sachsenberg-Studer, E., Kaufmann, R., Podda, M.
PUVA-cream photochemotherapy for the treatment of localized scleroderma.
J. Am. Acad. Dermatol. 43 (2000) 675-8
40. Grunner, S., Hofmann, T., Meffert, H., Sönnichsen, N.
Studies on the effects of a high dose UVA1 radiation therapy on surface markers and function of epidermal Langerhans cells.

- Arch. Dermatol. Res. 285 (1993) 283-6
41. Gruss, C., Reed, J.A., Altmeyer, P., McNutt, N.S., Kerscher, M.
Induction of interstitial collagenase (MMP-1) by UVA-1 phototherapy in morphea fibroblasts.
Lancet. 350 (1997) 1295-6
 42. Gruss, C., von Kobyletzki, G., Behrens-Williams, S.C., Lininger, J., Reuther, T., Kerscher, M., Altmeyer, P.
Effects of low dose ultraviolet A-1 phototherapy on morphea.
Photodermatol. Photoimmunol. Photomed. 17 (2001) 149-55
 43. Haapasaari, K.M., Risteli, J., Karvonen, J., Oikarinen, A.
Effect of hydroxycortisone, methylprednisolone aceponate and mometasone furoate on collagen synthesis in human skin in vivo.
Skin. Pharmacol. 10 (1997) 261-4
 44. Halpern, S.M., Anstey, A.V., Dawe, R.S., Diffey, B.L., Farr, P.M., Ferguson, J., Hawk, J.L., Ibbotson, S., McGregor, J.M., Murphy, G.M., Thomas, S.E., Rhodes, L.E.
Guidelines for topical PUVA: a report of a workshop of the British photodermatology group.
Br. J. Dermatol. 142 (2000) 22-31
 45. Hannuksela, M., Karvonen, J., Husa, M., Jokela, R., Katajamaki, L., Leppisaari, M.
Ultraviolet light therapy in atopic dermatitis.
Acta. Derm. Venereol. Suppl. 114 (1995) 137-9
 46. Herrmann, G., Wlaschek, M., Lange, T.S., Prenzel, K., Goerz, G., Scharffetter-Kochanek, K.
UVA irradiation stimulates the synthesis of various matrix-metalloproteinases (MMPs) in cultured human fibroblasts.
Exp. Dermatol. 2 (1993) 92-7
 47. Hofer, A., Soyer, H.P.
Oral psoralen-UV-A for systemic scleroderma.
Arch. Dermatol. 135 (1999) 603-4
 48. Hoffmann, K., Kaspar, K., Altmeyer, P., Gambichler, T.
UV transmission measurements of small skin specimens with special quartz cuvettes.
Dermatology. 201 (2000)307-11
 49. Jung, E.G., Lischka, G.
„Lichtkrankheiten der Haut“
Verlag Dr. med. D. Staube, Erlangen, 1979
 50. Jung, E.G.
„Dermatologie“
Hippokrates Verlag GmbH, Stuttgart, 1989
 51. Kanekura, T., Fukumaru, S., Matsushita, S., Terasaki, K., Mizoguchi, S., Kanzaki, T.
Successful treatment of scleroderma with PUVA therapy.
J. Dermatol. 23 (1996) 455-9
 52. Kent, G.N.
Standardisations of marker assay-pyridoline/deoxypyridoline.
Scan. J. Clin. Lab. Invest. 227 (1997) 73-9
 53. Kerscher, M., Volkenandt, M., Gruss, C., Reuther, T., von Kobyletzki, G., Freitag, M., Dirschka, T., Altmeyer, P.
Low-dose UVA phototherapy for treatment of localized scleroderma.

- J. Am. Acad. Dermatol. 38 (1998) 21-6
54. Kerscher, M., Volkenandt, M., Meurer, M., Lehmann, P., Plewig, G., Rocken, M.
Treatment of localised scleroderma with PUVA bath photochemotherapy.
Lancet. 14 (1994) 1233
 55. Kerscher, M., Dirschka, T., Volkenandt, M.
Treatment of localised scleroderma by UVA1 phototherapy.
Lancet. 28 (1995) 1166
 56. Kerscher, M., Meurer, M., Sander, C., Volkenandt, M., Lehmann, P., Plewig, G., Rocken, M.
PUVA bath photochemotherapy for localized scleroderma. Evaluation of 17 consecutive patients.
Arch. Dermatol. 132 (1996) 1280-2
 57. Kirk, T.Z., Mark, M.E., Chua, C.C., Chua, B.H., Mayes, M.D.
Myofibroblasts from scleroderma skin synthesize elevated levels of collagen and tissue inhibitor of metalloproteinase (TIMP-1) with two forms of TIMP-1.
J. Biol. Chem. 270 (1995) 3432-8
 58. Kissin, E.Y., Schiller, A.M., Gelbard, R.B., Anderson, J.J., Falanga, V., Simms, R.W., Korn, J.H., Merkel, P.A.
Durometry for the assessment of skin disease in systemic sclerosis.
Arthritis. Rheum. 55 (2006) 603-9
 59. Kligman, L.H., Gebre, M., Alper, R., Kefalides, N.A.
Collagen metabolism in ultraviolet irradiated hairless mouse skin and its correlation to histochemical observations.
J. Invest. Dermatol. 93 (1989) 210-14
 60. Kligman, L.H., Akin, F.J., Kligman, A.M.
The contributions of UVA and UVB to connective tissue damage in hairless mice.
J. Invest. Dermatol. 84 (1985) 272-6
 61. Kligman, L.H., Gebre, M.
Biochemical changes in hairless mouse skin collagen after chronic exposure to ultraviolet-A radiation.
Photochem. Photobiol. 54 (1991) 233-7
 62. von Kobyletzki, G., Uhle, A., Pieck, C., Hoffmann, K., Altmeyer, P.
Acrosclerosis in patients with systemic sclerosis responds to low-dose UV-A1 phototherapy.
Arch. Dermatol. 136 (2000) 275-6
 63. Koivukangas, V., Kallionen, M., Karvonen, J., Autio-Harmainen, H., Risteli, J., Risteli, L., Oikarinen, A.
Increased collagen synthesis in psoriasis in vivo.
Arch. Dermatol. Res. 287 (1995) 171-5
 64. Korting, H.C., Gottlöber, P., Schmid-Wendtner, M.H., Peter, R.U.
Ultraschall in der Dermatologie. Ein Atlas.
Blackwell Wissenschafts-Verlag, Berlin – Wien, 1999
 65. Kowalzik, L., Kleinheinz, A., Weichenthal, M., Neuber, K., Kohler, I., Grosch, J., Lungwitz, G., Seegeberg, C., Ring, J.
Low dose versus medium dose UV-A1 treatment in severe atopic eczema.
Acta. Derm. Venerol. 75 (1995) 43-5
 66. Kowalzik, L., Suckow, S., Mörtel, J., Mischke, D., Waldmann, T., Pönnighaus, J.M., Suckow, M.

- Localized scleroderma en coup de sabre: successful treatment with topical calcipotriol and medium-dose UVA-1 phototherapy.
Akt. Dermatol. 28 (2002) 193-5
67. Kratochwil, M., Pöschel, B., Kohl, P.K.
 Evaluation of psoralen plus ultraviolet A bath therapy for sclerosing dermatoses by in vivo measurement of skin elasticity using Cutometer SEM 575.
 "Skin Cancer and UV Radiation", Springer Verlag 1997: 442-445
68. Kreuter, A., Breuckmann, F., Uhle, A., Brockmeyer, N., Von Kobyletzki, G., Freitag, M., Stuecker, M., Hoffmann, K., Gambichler, T., Altmeyer, P.
 Low-dose UVA1 phototherapy in systemic sclerosis: effects on acrosclerosis.
J. Am. Acad. Dermatol. 50 (2004) 740-7
69. Kreuter, A., Gambichler, T., Avermaete, A., Jansen, T., Hoffmann, M., Hoffmann, K., Altmeyer, P., von Kobyletzki, G., Bacharach-Buhles, M.
 Combined treatment with calcipotriol ointment and low-dose ultraviolet A1 phototherapy in childhood morphea.
Pediatr. Dermatol. 18 (2001) 241-5
70. Kreuter, A., Hyun, J., Stücker, M., Sommer, A., Altmeyer, P., Gambichler, T.
 A randomized controlled study of low-dose UVA1, medium-dose UVA1, and narrowband UVB phototherapy in the treatment of localized scleroderma.
J. Am. Acad. Dermatol. 54 (2006) 440-7.
71. Kreuter, A., Hyun, J., Skrygan, M., Sommer, A., Bastian, A., Altmeyer, P., Gambichler, T.
 Ultraviolet A1-induced downregulation of human beta-defensins and interleukin-6 and interleukin-8 correlates with clinical improvement in localized scleroderma.
Br. J. Dermatol. 155 (2006) 600-7
72. Krutmann, J., Czech, W., Diepgen, T., Niedner, R., Kapp, A., Schöpf, E.
 High-dose UVA1 therapy in the treatment of patients with atopic dermatitis.
J. Am. Acad. Dermatol. 26 (1992) 225-30
73. Krutmann, J., Diepgen, T.L., Luger, T.A., Grabbe, S., Meffert, H., Sönnichsen, N., Czech, W., Kapp, A., Stege, H., Grewe, M., Schöpf, E.
 High-dose UVA1 therapy for atopic dermatitis: results of a multicenter trial.
J. Am. Acad. Dermatol. 38 (1998) 589-93
74. Kreuter, A., Hyun, J., Skrygan, M., Sommer, A., Tomi, N.S., Breuckmann, F., Altmeyer, P., Gambichler, T.
 Ultraviolet A1 phototherapy decreases inhibitory SMAD7 gene expression in localized scleroderma.
Arch. Dermatol. Res. 298 (2006) 265-72
75. Kuroda, K., Shinkai, H.
 Gene expression of types I and III collagen, decorin, Matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases in skin fibroblasts from patients with systemic sclerosis.
Arch. Dermatol. Res. 289 (1997) 567-72
76. de Laat, A., van der Leun, J.C., de Gruijl, F.R.
 Carcinogenesis induced by UVA (365 nm) radiation: the dose-time dependence of tumor formation in hairless mice.
Carcinogenesis. 18 (1997) 1013-20
77. Lin, D.Y., Chu, C.M., Sheen, I.S., Liaw, Y.F.
 Serum carboxy terminal propeptide of type I procollagen to amino terminal propeptide of type III procollagen ratio is a better indicator than each single

- propeptide and 7S domain type IV collagen for progressive fibrogenesis in chronic viral liver diseases.
Dig. Dis. Sci. 40 (1995) 21-7
78. Liotta, L.A.
 Tumor invasion and metastases: role of the extracellular matrix.
Cancer. Res. 46 (1986) 1-7
 79. Lowe, N.J., Weingarten, D., Bourget, T., Moy, L.S.
 PUVA therapy for psoriasis: comparison of oral and bath-water delivery of 8-methoxypsoralen.
J. Am. Acad. Dermatol. 14 (1986) 754-60
 80. Marks, J.M.
 Psoriasis: utilising the treatment options.
Drugs. 19 (1980) 429-36
 81. Meffert, H., Sönnichsen, N., Herzog, M., Hutschenreuter, A.
 UVA-1-Kaltlichttherapie des akut exazerbierten, schweren atopischen Ekzems.
Dermatol. Monatsschr. 178 (1992) 291-296
 82. Mempel, M., Schmidt Boeck, K., Brockow, K., Stachowitz, S., Fesq, H., Schäfer, T., Thomsen, S., Schnopp, C., Ring, J., Probst, R., Lippa, P., Abeck, D.
 Changes in collagen I and collagen II metabolism in patients with generalized atopic eczema undergoing medium-dose ultraviolet A1 phototherapy.
Br. J. Dermatol. 142 (2000) 473-80
 83. Morita, A., Kobayashi, K., Isomura, I., Tsuji, T., Krutmann, J.
 Ultraviolet A1 (340–400 nm) phototherapy for scleroderma in systemic sclerosis.
J. Am. Acad. Dermatol. 43 (2000) 670-74
 84. Morita, A., Kobayashi, K., Isomura, I., Tsuji, T., Krutmann, J.
 Ultraviolet A1 (340-40nm) phototherapy for scleroderma in systemic sclerosis.
J. Am. Acad. Dermatol. 43 (2000) 670-4
 85. Morita, A., Krutmann, J.
 Ultraviolet A radiation-induced apoptosis.
Methods. Enzymol. 319 (2000) 302-309
 86. Morita, A., Sakakibara, S., Sakakibara, N., Yamauchi, R., Tsuji, T.
 Successful treatment of systemic sclerosis with topical PUVA.
J. Rheumatol. 22 (1995) 2361-5
 87. Morison, W.L.
 Psoralen UVA therapy for linear and generalized morphea.
J. Am. Acad. Dermatol. 37 (1997) 657-9
 88. Mutzhas, M.F., Hölzle, E., Hofmann, C., Plewig, G.
 A new apparatus with high radiation energy between 320-460 nm: physical description and dermatological applications.
J. Invest. Dermatol. 76 (1981) 42-7
 89. Mutzhas, M., von Arnim, V., Hentschel, H., Volger, E., Stickl, H.
 Effects of UV-A1-light on immune status in man.
Biological Responses to Ultraviolet Radiation, Valdenmar Publishing Company, Overland Park, KS 66213, USA 1992, S. 249 – 256
 90. Mutzhas, M., Thomalla, E.
 Photobiologisch bewertete UV-Nebenwirkungsrisiken bei fünf verschiedenen Phototherapieverfahren zur Behandlung der Neurodermitis.
Programm Photodermatologie, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, 1992; S. 14

91. Okada, Y., Nakanishi, I.
Activation of matrix metalloproteinase 3 (stromelysin) and matrix metalloproteinase 2 (gelatinase) by human neutrophil elastase and cathepsin G.
FEBS Lett. 249 (1989) 353-356
92. Park, S.H., Hann, S.K., Park, Y.K.
Ten-year experience of phototherapy in Yonsei Medical Center.
Yonsei Med. J. 37 (1996) 392-6
93. Pasic, A., Ceovic, R., Lipozencic, J., Husar, K., Susic, S.M., Skerlev, M., Hrsan, D.
Phototherapy in pediatric patients.
Pediatr. Dermatol. 20 (2003) 71-7
94. Petersen, M.J., Hansen, C., Craig, S.
Ultraviolet A irradiation stimulates collagenase production in cultured human fibroblasts.
J. Invest. Dermatol. 99 (1992) 440-4
95. Plastow, S.R., Lowell, C.R., Young, A.R.
UV-B induced collagen changes in hairless mouse skin.
Br. J. Dermatol. 111 (1987) 702-3
96. Plettenberg, H., Stege, H., Megahed, M., Ruzicka, T., Hosokawa, Y., Tsuji, T., Morita, A., Krutmann, J.
Ultraviolet A1 (340-400 nm) phototherapy for cutaneous T-cell lymphoma.
J. Am. Acad. Dermatol. 41 (1999) 47-50
97. Poppe, J.E., Baron, M., Bellamy, N., Campbell, J., Carette, S., Chalmers, I., Dales, P., Hanly, J., Kaminska, E.A., Lee, P.
Variability of skin scores and clinical measurements in scleroderma.
J. Rheumatol. 22 (1995) 1271-6
98. Repacholi, M.H.
Fundamentals. Introduction to non-ionizing radiations. In: *Non-Ionizing Radiation. Proceedings of the Third International Non-Ionizing Radiation Workshop, Baden, Austria, Edited by: Mathes R. Munich: Märkl-Druck, 1996, S.3-15*
99. de Rie, M.A., Enomoto, D.N., de Vries, H.J., Bos, J.D.
Evaluation of medium-dose UVA1 phototherapy in localized scleroderma with the cutometer and fast Fourier transform method.
Dermatology. 207 (2003) 298-301
100. Della Rossa, A., Valentini, G., Bombardieri, S., Bencivelli, W., Silman, A.J., D'Angelo, S., Cerinic, M.M., Belch, J.F., Black, C.M., Becvar, R., Bruhlman, P., Cozzi, F., Czirják, L., Drosos, A.A., Dziankowska, B., Ferri, C., Gabrielli, A., Giacomelli, R., Hayem, G., Inanc, M., McHugh, N.J., Nielsen, H., Scorza, R., Tirri, E., van den Hoogen, F.H., Vlachoyiannoulou, P.G.
European multicentre study to define disease activity criteria for systemic sclerosis. I. Clinical and epidemiological features of 290 patients from 19 centres
Ann. Rheum. Dis. 60 (2001) 585-91
101. Robins, S.P., Black, D., Paterson, C.R., Reid, D.M., Duncan, A., Seibel, M.J.
Evaluation of urinary hydroxypyridinium crosslink measurements as resorption markers in metabolic bone diseases.
Eur. J. Clin. Invest. 21 (1991) 310-5
102. Rombold, S., Lobisch, K., Katzer, K., Grazziotin, J., Ring, J., Eberlein, B.
Efficacy of UVA1 phototherapy in 230 patients with various skin diseases.
Photodermatol. Photoimmunol. Photomed. 24 (2008) 19-23

103. Sakakibara, N., Sugano, S., Morita, A.
Ultrastructural changes induced in cutaneous collagen by ultraviolet-A1 and psoralen plus ultraviolet A therapy in systemic sclerosis.
J. Dermatol. 35 (2008) 63-9
104. Sawada, H., Isogai, Z., Morita, A.
Altered decorin expression of systemic sclerosis by UVA1 (340–400 nm) phototherapy: immunohistochemical analysis of 3 cases.
B.M.C. Dermatol. 12 (2003) 2
105. Scaletti, C., Vultaggio, A., Bonifacio, S., Emmi, L., Torricelli, F., Maggi, E., Romagnani, S., Piccinni, M.P.
Th2-orientated profile of male offspring T cells present in women with systemic sclerosis and reactive with maternal major histocompatibility complex antigens.
Arthrit. Rheum. 46 (2002) 445-50
106. Scharffetter, K., Wlaschek, M., Hogg, A., Bolsen, K., Schothorst, A., Goerz, G., Krieg, T., Plewig, G.
UVA irradiation induces collagenase in human dermal fibroblast in vitro and in vivo.
Arch. Dermatol. Res. 283 (1991) 506-11
107. Schwartz, E., Cruickshank, F.A., Perlish, J.S., Fleischmajer, R.
Alterations in dermal collagen in ultraviolet irradiated hairless mice.
J Invest Dermatol. 93 (1989) 142-6.
108. Stege, H., Berneburg, M., Humke, S., Klammer, M., Grewe, M., Grether-Beck, S., Boedeker, R., Diepgen, T., Dierks, K., Goerz, G., Ruzicka, T., Krutmann, J.
High-dose UVA1 radiation therapy for localized scleroderma.
J. Am. Acad. Dermatol. 36 (1997) 938-44
109. Stege, H., Schnopf, E., Ruzicka, T., Krutmann, J.
High-dose UVA1 for urticaria pigmentosa.
Lancet. 347 (1996) 64
110. Steger, J.W., Matthews, J.H.
UVA therapy for scleroderma.
J. Am. Acad. Dermatol. 40 (1999) 787-8
111. Stücker, M., Schreiber, D., Gruss, C., Freitag, M., von Kobyletzki, G., Kerscher, M., Altmeyer, P.
Severe course of a mutilating pansclerotic circumscribed scleroderma in childhood. Clinical aspects and therapy.
Hautarzt. 50 (1999) 131-5
112. Talwar, S.T., Griffiths, C.E.M., Fischer, G.J., Hamilton, T.A., Voorhees, J.J.
Reduced type I and type III procollagens in photodamaged adult human skin.
J. Invest. Dermatol. 105 (1995) 285-90
113. Trautinger, F., Mazzucco, K., Knobler, R.M., Trenz, A., Kokoschka, E.M.
UVA- and UVB- induced changes in hairless mouse skin collagen.
Arch. Dermatol. Res. 286 (1994) 490-4
114. Valentini, G., Della Rossa, A., Bombardinieri, S., Bencivelli, W., Silman, A.J., D'Angelo, S., Cerinic, M.M., Belch, J.F., Black, C.M., Bruhlmann, P., Czirájk, L., De Luca, A., Drosos, A.A., Ferri, C., Gabrielli, A., Giacomelli, R., Hayem, G., Inanc, M., McHugh, N.J., Nielsen, H., Rosada, M., Scorza, R., Stork, J., Sysa, A., van den Hoogen, F.H., Vlachoyiannopoulos, P.J.
European multicentre study to define disease activity criteria for systemic sclerosis. II. Identification of disease activity variables and development of preliminary activity indexes.
Ann. Rheum. Dis. 60 (2001) 592-8

115. Vielhaber, G., Grether-Beck, S., Koch, O., Johncock, W., Krutmann, J.
Sunscreens with an absorption maximum of $\geq 360\text{nm}$ provide optimal protection against UVA1-induced expression of matrix metalloproteinase – 1 , interleukin – 1 and interleukin – 6 in human dermal fibroblasts .
Photochem. Photobiol. Sci. 5 (2006) 275-82.
116. Vowels, B.R., Cassin, M., Boufal, M.H., Walsh, L.J., Rook, A.H.
Extracorporeal photochemotherapy induces the production of tumor necrosis factor-alpha by monocytes: implications for the treatment of cutaneous T-cell lymphoma and systemic sclerosis.
J. Invest. Dermatol. 98 (1992) 686-92
117. Weide, B., Schitteck, B., Klyszcz, T., Schüz, K., Stark, M., Rassner, G., Wilske, B., Garbe, C.
Morphoea is neither associated with features of *Borrelia burgdorferi* infection, nor is his agent detectable in lesional skin by polymerase chain reaction.
Br. J. Dermatol. 143 (2000) 780-5
118. Wlaschek, M., Bolsen, K., Herrmann, G., Schwarz, A., Wilmroth, F., Heinrich, P.C., Goerz, G., Scharffetter-Kochanek, K.
UVA-induced autocrine stimulation of fibroblast-derived collagenase by IL-6: a possible mechanism in dermal photodamage?
J. Invest. Dermatol. 101 (1993) 164-8
119. Wlaschek, M., Briviba, K., Stricklin, G.P., Sies, H., Scharffetter-Kochanek, K.
Singlet oxygen may mediate the ultraviolet A-induced synthesis of interstitial collagenase.
J. Invest. Dermatol. 104 (1995) 194-8
120. Yin, L., Yamauchi, R., Tsuji, T., Krutmann, J., Morita, A.
The expression of matrix metalloproteinase – 1 mRNA induced by ultraviolet A1 (340 – 400 nm) is phototherapy relevant to the glutathione (GSH) content in skin fibroblasts of systemic sclerosis.
J. Dermatol. 30 (2003) 173-80
121. Yin, L., Morita, A., Tsuji, T.
Alterations of extracellular matrix induced by tobacco smoke extract.
Arch. Dermatol. Res. 292 (2000) 188-94

9. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1. – Wellenbereich in der den internationalen Naturwissenschaften gebräuchlichen Einteilung	12
Tabelle 2. – Retrospektive Studie – Demographische Daten, Dauer der Erkrankung, Zeitpunkt der Bestrahlung, Vorbehandlungen in der Anamnese, Diagnose	20
Tabelle 3. – Prospektive Studie – Demographische Daten, Dauer der Erkrankung, Zeitpunkt der Bestrahlung, Vorbehandlungen in der Anamnese, Diagnose	21
Tabelle 4. – Retrospektive Studie – UVA-1-Therapie – Einzeldosis, Anzahl der Einzelbestrahlungen und Kumulativdosis	23
Tabelle 5. – Prospektive Studie – UVA-1-Therapie – Einzeldosis, Anzahl der Einzelbestrahlungen und Kumulativdosis	24
Tabelle 6. – Modifizierter Rodnan Skin Score – Tabelle mit den zu untersuchenden Körperregionen und Score-Punkten	30
Tabelle 7. – Prospektive Studie – Bestimmung der Borrelien-Antikörper und der antinukleären Antikörper	31
Tabelle 8. – Retrospektive Studie – Anzahl der Sklerodermie Herde vor und nach der UVA-1-Therapie – Beurteilung durch den Patienten nach UVA-1-Therapie und zur Zeit der Studie	39
Tabelle 9. – Retrospektive Studie – Bewertung der Elastizität der Haut durch den Probanden	40
Tabelle 10. – Retrospektive Studie – Bewertung der Entzündung der Sklerodermieareale vor und nach der UVA1-Therapie sowie zur Zeit der Studie durch den Patienten	41
Tabelle 11. – Retrospektive Studie – Beurteilung der Hautfarbe der Sklerodermieherde (SH) vor und nach der UVA-1-Therapie sowie zur Zeit der Studie durch den Patienten selbst	42
Tabelle 12. – Retrospektive Studie – Beurteilung der Schmerzempfindung an der sklerodermischen Haut durch den Patienten selbst auf einer Skala von 0 bis 4	43
Tabelle 13. – Retrospektive Studie – Bewertung der Verhärtung des Sklerodermieherdes vor und nach der Therapie sowie zum Zeitpunkt der Studie	44
Tabelle 14. – Rodnan Score zum Zeitpunkt der Studie und Beurteilung der Lebensqualität	45
Tabelle 15. – „17-stelliger“ Rodnan Score und Rodnan Score am sonographisch und cutometrisch untersuchten Sklerodermieherd (SK) vor und nach der UVA-1-Therapie.....	47
Tabelle 16. Die Elastizität des Sklerodermieherdes vor und nach der UVA-1-Therapie, erfasst mit Hilfe eines Cutometers.....	50
Tabelle 17. – Bestimmung der Metalloproteinase-1 (MMP-1) – Serumwerte vor und unmittelbar nach der UVA-1-Therapie	54
Tabelle 18. – Cross-links-Pyridoline (CROP) im Urin, im Verhältnis zur Kreatinin-Konzentration vor und nach UVA-1-Therapie	55

10 . Abbildungsverzeichnis

Abb. 1. UVA-1-Bestrahlungsliege Dermalight UltraA1 24 Kwh, System Dr. Sellmeier (Dr. K. Hönle Medizintechnik GmbH, Planegg/München, Deutschland)	22
Abb. 2. – Strahlungsverteilung der Bestrahlungsliege Dermalight UltraA1 24 Kwh, System Dr. Sellmeier (Dr. K. Hönle Medizintechnik GmbH, Planegg/München, Deutschland)	23
Abb. 3. – Modifizierter Rodnan Skin Score – „das Rodnan-Männchen“	29
Abb. 4. – Cutometer SEM 474 (Courage + Khazaka electronic GmbH, Köln, Deutschland)	32
Abb. 5. – Messsonde des Cutometer	32
Abb. 6. – Messprinzip des Cutometers – Messkopf, Hohlraum, Lichtschranke, durch Unterdruck eingesaugte Haut	33
Abb. 7. – Messmodus 1 des Cutometers mit 3 Repetitionen	34
Abb. 8. – Darstellung eines schematischen Ablaufes des Echo-Impuls-Verfahrens in einem Ultraschallgerät	35
Abb. 9. – Bild eines Sonogramms der Haut bei einem der Probanden	35
Abb. 10. „17-stelliger“ Rodnan Hautscore bei den Patienten P1-P15 in der prospektiven Studie. Der Score wurde vor und nach der UVA-1-Bestrahlung bestimmt.....	48
Abb. 11. Der Mittelwert des „17-steligen“ Rodnan Score bei den Patienten in der prospektiven Studie	48
Abb. 12. – Rodnan Score am sonographisch und cutometrisch untersuchten Sklerodermieherd. Der Score wurde am Sklerodermieherd vor und nach der UVA-1-Therapie erhoben	49
Abb. 13. – Der Mittelwert des Rodnan Scores – vor und nach der UVA-1-Bestrahlung am sonographisch und cutometrisch untersuchten Sklerodermieherd	49
Abb. 14. – Cutometrisch erhobene Elastizität des Sklerodermieherdes – Uf (die maximale Amplitude) vor und nach UVA-1-Bestrahlung	51
Abb. 15. – Mittelwert der Elastizität des Sklerodermieherdes vor und nach der UVA-1-Therapie	51
Abb. 16. Die sonographisch ermittelte Hautdicke vor und nach UVA-1-Therapie	52
Abb. 17. – Der Mittelwert der sonographisch gemessenen Hautdicke des Sklerodermieherdes (SH) vor und nach UVA-1-Therapie	53
Abb. 18. – Cross-links-Deoxypyridoline (CROD) im Urin, im Verhältnis zur Kreatinin-Konzentration vor und nach UVA-1-Therapie	56
Abb. 19. – Mittelwert der Deoxypyridoline im Verhältnis zur Kreatinin-Konzentration vor und nach der UVA-1-Therapie	56

11. Danksagung

Danken möchte ich Frau Prof. Dr. med. Bernadette Eberlein von der Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie der TUM, am Biederstein für die Überlassung des Themas und die immerwährende Unterstützung bei der Erarbeitung der Ergebnisse.

Weiterhin möchte ich mich bedanken für die tatkräftige Unterstützung von Herrn Prof. Dr. med. Rüdiger Hein, der bei Fragen und Problemen stets ein offenes Ohr hatte. Für die Unterstützung bei immunologischen und labortechnischen Fragen möchte ich mich bei Herrn Priv. Doz. Dr. med. Martin Mempel bedanken. Für die Durchführung der Cross-links-Analyse möchte ich mich herzlich bei Prof. Dr. med. Peter Luppä und seinem Team vom Institut für Klinische Chemie des Klinikum Rechts der Isar bedanken. Nicht zuletzt möchte ich Frau Beate Heuser und Johanna Grosch für die Durchführung der immunologischen Tests herzlich danken.

Darüber hinaus möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. med. Dr. phil. Johannes Ring und seinem Team für die guten Bedingungen und die Unterstützung bei meiner Arbeit bedanken.

Zum Schluss danke ich herzlich meinem Mann, der immer da war, wenn ich ihn brauchte.

12. Curriculum vitae

PERSÖNLICHE INFORMATION

- Familienstand: verheiratet
- Staatsangehörigkeit: rumänisch und deutsch
- Geburtsdatum: 30.09.1972
- Geburtsort: Klausenburg
- Kinder: keine

SCHULISCHE AUSBILDUNG

1979-1987	Lyzeum für Kunst und Musik	Grosswardein
1987 - 1991	„Emanuil Gojdu“ - Gymnasium	Grosswardein

Abschluss: Abitur

MEDIZINISCHE AUSBILDUNG

1992 - 1998	Universität Grosswardein	Rumänien
--------------------	--------------------------	----------

Doctor medic (UMF Bukarest)

- Fakultät für Medizin und Pharmazie
- Fach: allgemeine Medizin
- Abschluss: Medizinisches Staatsexamen an der „Carol Davila“ Universität für Medizin und Pharmazie in Bukarest mit Note 9,00
- Diplomarbeit: „Risikofaktoren und Auslösefaktoren des Schlaganfalls bei den Patienten der Klinik für Neurologie Grosswardein“ mit Note 10

BERUFLICHER WERDEGANG

1999 - 2000	Klinik der Universität Grosswardein	Rumänien
--------------------	-------------------------------------	----------

Ärztin im Praktikum

19.11.2000 Zulassungsprüfung zur Ausübung der ärztlichen Tätigkeiten und zur Weiterbildung im Fachbereich Dermatologie und Venerologie mit 742 Punkten (von 900 möglichen). Bestätigt durch dem Beschluss des Gesundheitsministerium Nr. 1086/28.12.2000

2001 - 2003	Klinik der Universität Grosswardein	Rumänien
--------------------	-------------------------------------	----------

Assistenzärztin

Fachrichtung Dermatologie und Venerologie

2004	Erlaubnis zur vorübergehenden Ausübung des ärztlichen Berufs gemäß §10 Abs.1 BÄO seit 23.03.2004	Regierung von Oberbayern
-------------	--	--------------------------

2004 -2006	Klinikum rechts der Isar	München
-------------------	--------------------------	---------

Assistenzärztin

- Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie am Biederstein

Seit 01.2007	Praxis Dr. med. Eva-Maria Parsch	Erding
---------------------	----------------------------------	--------

Assistenzärztin

- Praxis für Dermatologie, Allergologie und ambulantes Operieren, Gestüttring 19, 85435 Erding