

## 30 Jahre Photodermatologie: 1974–2004

E. Hölzle

### 30 Years of Photodermatology: 1974–2004

#### Zusammenfassung

Die Einführung der Photochemotherapie (PUVA) 1974 markierte den Beginn eines ungeheuren Aufschwunges der Photodermatologie. Die nachfolgende Entwicklung leistungsfähiger Strahler mit differenzierten Spektren ermöglichte eine optimierte Therapie der Psoriasis und zusätzlich eine enorme Ausweitung der Indikationen. In der Kombination mit topischen und systemischen Medikamenten bildet die Photo(chemo)therapie der Psoriasis heute einen essenziellen Bestandteil des Managements von Psoriasis-Patienten. Die UV-A1-Bestrahlung hat seit 1991 die Phototherapie des atopischen Ekzems auf eine neue Grundlage gestellt und neben einer Fülle weiterer Indikationen besonders die Phototherapie von sklerosierenden Prozessen in der Haut ermöglicht. Die Einführung der extrakorporalen Photopherese 1987 und der photodynamischen Therapie, deren Anfänge bis 1978 zurückreichen, bereicherten die Behandlungsmöglichkeiten in der Dermatoonkologie wesentlich. Auch im pathogenetischen Verständnis und in der Therapie der Lichtdermatosen wurden große Fortschritte erzielt. Bei der polymorphen Lichtdermatose wurden photooxidative Prozesse und eine möglicherweise ungenügende UV-induzierte Immunsuppression bei den betroffenen Patienten als wichtige Faktoren in der Pathogenese erkannt. Hier, wie auch bei anderen Lichtdermatosen, bereicherten die Fortschritte in der Photo(chemo)therapie das therapeutische Spektrum. Als besondere photoinduzierbare Formen des kutanen LE wurden der subakut kutane LE und der LE vom Tumidus-Typ herausgestellt. Das Konzept der chronischen aktinischen Dermatitis fasste unterschiedliche lichtinduzierte Ekzeme zu einer Entität zusammen. Ein völlig neuartiger Zweig der Photobiologie ist die seit 1974 entstandene Photoimmunologie, welche auf die

#### Abstract

The introduction of photo(chemo)therapy (PUVA) 1974 marked the beginning of a huge upsurge in photodermatology. The subsequent development of high intensity UV sources with defined narrow spectra facilitated an optimized therapy in psoriasis and led to a vast expansion of indications for photo(chemo)therapy. In combination with topical and systemic agents photo(chemo)therapy of psoriasis is essential in the management of psoriasis patients. Since 1991, UVA 1 irradiation has fundamentally changed phototherapy of atopic dermatitis and has opened plenty of further indications including sclerosing processes of the dermis. The introduction of extracorporeal photopheresis in 1987 and of photodynamic therapy, which early beginnings reach back until 1978, widely expanded the therapeutic possibilities in dermatooncology. Our knowledge about pathogenesis and therapy of photodermatoses also has made great progress. Photooxidative processes and an insufficient UV-induced immunosuppression in PLE patients were revealed as important possible factors in pathogenesis of PLE. There, as well as in other photodermatoses, the general progress in photo(chemo)therapy vastly expanded the therapeutic spectrum. Subacute cutaneous LE and LE of the tumidus-type were realized as especially photosensitive types of cutaneous LE. Different variants of photoinduced excema have been unified by the concept of chronic actinic dermatitis. A completely new area of photobiology was opened in 1974, the start of photoimmunology. It has influenced many disciplines in medicine and biology in various ways. Progress in photodermatology during the last 30 years is also reflected in the foundation of new photodermatologic societies and photobiological journals nationally and internationally.

#### Institutsangaben

Klinik für Dermatologie und Allergologie, Klinikum Oldenburg

#### Korrespondenzadresse

Prof. Dr. E. Hölzle · Klinik für Dermatologie und Allergologie · Klinikum Oldenburg · Dr.-Eden-Straße 10 · 26133 Oldenburg · E-mail: hoelzle.erhard@klinikum-oldenburg.de und dermatologie@klinikum-oldenburg.de

#### Bibliografie

Akt Dermatol 2004; 30: 418–424 © Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York · DOI 10.1055/s-2004-825944 · ISSN 0340-2541

vielfältigste Weise weite Bereiche der Medizin und der Biologie beeinflusst hat. Die Fortschritte der Photodermatologie während der letzten 30 Jahre spiegeln sich auch in der Gründung von neuen photodermatologisch orientierten Gesellschaften und photobiologischen Journalen auf nationaler und internationaler Ebene wider.

## Einleitung

Mit der Einführung der systemischen Photochemotherapie 1974 an der Harvard Medical School in Boston durch Fitzpatrick und seine Mitarbeiter [42] begann eine neue Ära der dermatologischen Photobiologie, auf die wir nun, 30 Jahre später, zurückblicken können. Nachdem Fitzpatrick in Pilotstudien die hervorragende Wirksamkeit der PUVA-Behandlung bei Psoriasis zeigen konnte, plante er eine kooperative Studie mit Klaus Wolff. Dieser war nach einem Forschungsaufenthalt in Boston, während dem er maßgeblich an der Entwicklung der Photochemotherapie mitgearbeitet hatte, mittlerweile wieder nach Wien zurückgekehrt. Im Frühling 1974, vor seiner Abreise nach Wien, hat Thomas B. Fitzpatrick erstmals den Begriff „Photochemotherapie“ auf eine Papierserviette gekritzelt und damit diesen Begriff neu geschaffen [23]. Es war damals noch nicht abzusehen, welch rasanten Aufschwung diese neue Therapie für die gesamte dermatologische Photobiologie bedeuten würde, aber es war tatsächlich der Beginn einer neuen Disziplin, die wir heute Photodermatologie nennen. Beschäftigten sich im Journal of Investigative Dermatology 1979 ganze vier Arbeiten mit diesem Thema, so sind es 2003 mehr als vierzig. Zusätzliche neue Entwicklungen auf den Gebieten der Lichttechnik und Pharmakologie, zusammen mit dem wachsenden Verständnis über die Pathomechanismen von Dermatosen und Photodermatosen, ließen zahlreiche neue therapeutische und diagnostische Verfahren entstehen, und als Folge wurden die Indikationen für die Phototherapie und Photochemotherapie über die Psoriasis hinaus auf eine Vielzahl von Erkrankungen, nicht nur dermatologischer Art, ausgedehnt. Der Begriff Photodermatologie wurde in Deutschland erst 1992 anlässlich des damals in Düsseldorf stattfindenden gleichnamigen Kongresses, der kurz nach der deutschen Wiedervereinigung die an Photobiologie interessierten Wissenschaftler in Gesamtdeutschland zusammenführte, gebräuchlich.

## Phototherapie

Die Einführung der systemischen PUVA-Behandlung führte auch zu einer Renaissance der konventionellen Phototherapie. Zwar war seit 1925 das nach Goeckerman [11] benannte Therapieschema, bestehend aus topischer Anwendung von Steinkohlenteer und Bestrahlung mit Sonnenlicht, und seit 1952 das nach Ingram [19] benannte Schema, zusammengesetzt aus topischen Cignolinanwendungen, Teerbädern und UV-B-Bestrahlungen mit künstlichen Lichtquellen, bekannt, aber erst zu Beginn der 70er-Jahre entwickelte sich die alleinige Phototherapie mit UV-B-Breitband-Fluoreszenzstrahlern [57]. In Konkurrenz zur PUVA-Behandlung, deren potenzielles Karzinomrisiko bereits in vitro und aus Tierexperimenten bekannt war, wurde versucht, die Effektivität der UV-B-Phototherapie durch Modifikation der

Lampenspektren zu verbessern. Ein Schritt auf diesem Weg war die Einführung der SUP-Therapie (selektive UV-Phototherapie) durch Schröpel 1977 [49]. Die damals von Saalman entwickelten Hochdruckstrahler waren so konzipiert, dass sie besonders hohe Strahlungsintensitäten im Übergangsbereich zwischen UV-B und UV-A entwickelten. Tatsächlich konnte empirisch eine verbesserte Wirkung gezeigt werden.

Mit der näherungsweisen Ausarbeitung des Aktionsspektrums für die Phototherapie der Psoriasis durch Parrish et al. 1981 [43] wurde bestätigt, dass in dem schon durch die SUP bevorzugt genutzten spektralen Bereich eine Dissoziation der Erythemwirksamkeit und der therapeutischen Wirkung auf die Schuppenflechte vorhanden war. Parrish et al. fanden das Maximum des Aktionsspektrums für die Psoriasisstherapie bei etwa 312 nm. Dies veranlasste die Firma Philips, einen auf diese Wellenlänge abgestimmten Schmalspektrum-Fluoreszenzstrahler (TL 01) zu entwickeln, der sich mittlerweile weltweit als Standard für die Phototherapie der Psoriasis etabliert hat [55].

Mit der qualitativen Verbesserung der UV-Phototherapie, zunächst durch leistungsstarke Breitbandstrahler, dann durch die Anwendung zunehmend selektiver Spektren, wuchs auch wiederum das Interesse an Kombinationsbehandlungen, wie sie Jahrzehnte vorher durch Goeckerman und Ingram inauguriert worden waren. Insbesondere die Kombination mit topischem Cignolin setzte sich zunehmend durch, vor allem durch die Einführung der Cignolin-Kurzzeitanwendung (Minuten-Therapie) nach Runne und Kunze [48]. Heute stehen hierfür auch Fertigprodukte für die ambulante Behandlung der Patienten zur Verfügung. Weitere sinnvolle Kombinationen zur äußerlichen Anwendung sind Kortikosteroide und die in den 80er-Jahren entwickelten Vitamin-D-Analoga.

Eine parallel zur Phototherapie der Psoriasis laufende Entwicklung war die Ausweitung der UV-B-Phototherapie auf zusätzliche Indikationen (Tab. 1). Mittlerweile gelingt es, eine Fülle von unterschiedlichen Hauterkrankungen entweder durch Phototherapie allein oder in Kombinationen mit Externa oder systemischen Medikamenten günstig zu beeinflussen.

1981 wurde von Mutzhas [39] ein Hochdruckstrahler entwickelt, der hohe Intensitäten des ausschließlich langwelligen UV-A-Bereiches, den wir heute UV-A1 nennen, erzeugt. Der Strahler wur-

Tab. 1 Indikationen zur UV-B-Phototherapie

Psoriasis
Atopische Dermatitis
Pruritus, Prurigo
Parapsoriasis en plaques
Mycosis fungoides (patch Stadium)
Prophylaxe der polymorphen Lichtdermatose
Vitiligo
Pityriasis lichenoides
Lymphomatoide Papulose
Seborrhoische Dermatitis
HIV-assoziierte pruritische Eruptionen

de zunächst lediglich zur kosmetischen Bräunung und zu diagnostischen Zwecken bei Photodermatosen verwendet, bis Krutmann et al. 1991 [27] mit einer für die Ganzkörperbestrahlung ausgelegten Anlage Patienten mit akuter atopischer Dermatitis erfolgreich mit hohen Dosen von UV-A1 behandelten. Nachfolgend wurde gezeigt, dass nicht nur hohe Dosen im Bereich von 100 J/cm<sup>2</sup>, sondern auch mittlere und sogar niedrige Dosen einen günstigen Einfluss auf das atopische Ekzem ausüben können. Der hohe apparative Aufwand verursacht allerdings auch hohe Behandlungskosten, weshalb sich die Kostenträger bis jetzt noch nicht zu einer Anerkennung dieser Behandlungsform entschließen konnten. Sicherlich besteht hier auch noch erheblicher wissenschaftlicher Klärungsbedarf bezüglich der optimalen Dosisbereiche und Therapieschemata sowie der möglichen Langzeitnebenwirkungen. Bis heute wird das Indikationsspektrum für die UV-A1-Phototherapie ständig ausgeweitet und umfasst neben der atopischen Dermatitis besonders die zirkumskripte und akrale systemische Sklerodermie, den Lichen sclerosus et atrophicus und sklerodermiforme Hautveränderungen bei Graft-versus-host-Reaktionen. Weitere Anwendungsmöglichkeiten sind in Tab. 2 dargestellt.

Tab. 2 Indikationen zur UV-A1-Phototherapie

Etabliert
atopisches Ekzem, akuter generalisierter Schub
dyshidrosiformes und hyperkeratotisches Hand- und Fußekzem
Morphea
LSA
Akrosklerose
sklerodermiforme GvHR
Pruritus, Prurigo
Experimentell
Urticaria pigmentosa
Mycosis fungoides
generalisiertes Granuloma anulare
disseminierte kutane Sarkoidose
disseminierte Lichen ruber
PRP
SLE, SCLE
PLD

Neuerdings wurde durch Verschiebung des Emissionspektrums von Hochdruckstrahlern in den sichtbaren Bereich des Lichtes die Möglichkeit geschaffen, dyshidrosiforme Hand- und Fußekzeme und möglicherweise auch Ekzemerde an anderen ausgedehnten Körperarealen mit kurzweiligem hochintensiven sichtbaren Licht zu behandeln. Das Verfahren befindet sich noch im experimentellen Stadium, kann aber, möglicherweise, den Durchbruch zu einer „sicheren“ Phototherapie des atopischen Ekzems bedeuten.

Sichtbares Licht in niedrigeren Intensitäten wird bereits seit 1958 zur Behandlung des Neugeborenen-Ikterus [3] verwendet und wurde auch von Neuropsychologen und Psychiatern zur Behandlung der saisonal abhängigen Depression (SAD) entdeckt [47]. Letztere Behandlungsform ist ein augenfälliger Beweis da-

für, dass Sonnenlicht, allerdings nur durch Rezeptoren in der Netzhaut des Auges, direkte neuropsychologische Wirkungen im Sinne einer Stimmungsaufhellung ausübt.

## Photochemotherapie

Die Einführung der systemischen Photochemotherapie mit oralem Psoralen und nachfolgenden Breitband-UV-A-Bestrahlungen war eine meisterliche und bahnbrechende Arbeit und hat nicht nur die Behandlung der Schuppenflechte revolutioniert, sondern die gesamte Dermatologie bereichert [42]. Waren auch die beiden aktiven Komponenten dieser Therapieform – Furokumarine und Sonnenlicht – seit dem Altertum bekannt, so musste daraus eine wirksame, sichere und ständig verfügbare moderne Behandlung geschaffen werden. Die Pharmakologie von Methoxypsoralen, und insbesondere ihre photosensibilisierende Wirkung auf die menschliche Haut, waren seit langem gut untersucht, und die Substanz stand auch chemisch synthetisiert zur Verfügung. Als zweite Komponente mussten jedoch leistungsfähige UV-A-Strahler entwickelt und hergestellt werden, um die Behandlung unabhängig von dem so variablen Sonnenlicht zu gestalten. Erst mit der Entwicklung dieser Fluoreszenzstrahler konnte die Photochemotherapie in großem Stil durchgeführt werden. Eine weitere Pioniertat war die sofortige und sehr konsequente Erfassung aller PUVA-Patienten in einer groß angelegten multizentrischen Studie [35]. Als akute toxische Wirkungen waren die phototoxische Katarakt, phototoxische überschießende Hautreaktionen und mögliche lebertoxische Effekte gefürchtet. An chronischen Langzeiteffekten wurde zumindest ein karzinogenes Risiko erwartet. Das Problem einer durch Phototherapie induzierten Hautalterung war damals noch nicht erkannt. Allein die Verwaltung und Auswertung der riesigen Datenmengen war mit der Computer-Generation von 1974 ein fast unlösbares Problem. Auch stellte es sehr hohe Anforderungen an die Disziplin der an der Studie beteiligten Dermatologen wie auch der Patienten. Immerhin mussten 1389 Patienten über mehr als zwei Jahrzehnte verfolgt werden. Es war die damals erste und bislang größte longitudinale multizentrische Studie in der Dermatologie. Der immense Aufwand hat sich aber gelohnt. Schon 10 Jahre nach der Einführung der PUVA-Behandlung wurde klar, dass langfristige Behandlungen mit hohen kumulativen Dosen das Risiko für spinzelluläre Karzinome an der Haut drastisch erhöhen [53]. Später wurde herausgearbeitet, dass auch in geringerem Maße Basalzellkarzinome gefördert werden können [52]. Als risikoe erhöhende Ko-Faktoren wurden Vorbehandlungen mit Röntgenstrahlen, Arseneinnahme, heller lichtempfindlicher Hauttyp, hohe kumulative Sonnenexposition und, neuerdings, die Kombination mit Cyclosporin-A erkannt [34]. Andererseits konnten im Laufe der Studie das Risiko einer Kataraktentwicklung, die hepatotoxische Wirkung und die Teratogenität der Therapie als relativ gering eingestuft werden.

Schon bald nach Einführung der PUVA-Behandlung wurde Ende der 70er-Jahre mit oralen Retinoiden experimentiert und deren Wirksamkeit in der Psoriasis-Therapie erprobt [10, 40]. Die Kombination von Retinoiden mit PUVA hat sich wegen der synergistischen therapeutischen Wirkung und der gleichzeitigen kanzeroprotektiven Wirkung der Retinoide als außerordentlich günstig herausgestellt.

Einen eigenständigen Weg gingen die skandinavischen Länder. Nicht wie in den USA und in Zentraleuropa, wo sich ausgehend von Boston und von Wien die systemische Photochemotherapie durchsetzte, pflegten die Skandinavier von vornherein eine topische Anwendung, nämlich die PUVA-Bad-Therapie. Sie verwendeten dabei ein monofunktionales Psoralen, das Trimethylpsoralen (TMP) [7]. Erst als in den 90er-Jahren klar war, dass systemische PUVA-Behandlungen das Hautkarzinom-Risiko deutlich erhöhen, wurde der mögliche Vorteil der PUVA-Bad-Therapie auch außerhalb Skandinaviens erkannt. Bei dieser Anwendungsform wurden nämlich bisher keine erhöhten Karzinomraten an der Haut und auch nicht an inneren Organen gefunden [13,32]. Zusätzliche Vorteile liegen in der fehlenden systemischen und okulären Toxizität. Ein Nachteil, z.B. bei Mycosis fungoides, kann sein, dass Gesicht und Kopfhaut von der Behandlung ausgespart bleiben.

Die schon vor der Einführung der klassischen PUVA-Therapie bekannte Pinselung der Haut mit 8-MOP-Lösungen und nachfolgender UV-A-Bestrahlung [38] wurde wegen einer aufgrund der schlechten Steuerbarkeit häufig überschießenden Phototoxizität und der dadurch bedingten kosmetisch störenden Pigmentverschiebungen weitgehend verlassen. Als Ersatz wurde die Creme-PUVA-Behandlung eingeführt [51], die günstigere kosmetische Resultate zeitigt, aber in der Anwendung nicht standardisiert und in ihrer Wirksamkeit nicht an großen Patientenzahlen belegt ist.

Neben der Psoriasis wurde schon sehr bald die Mycosis fungoides als weitere Indikation erkannt, und es folgte, ähnlich wie dies auch bei der Phototherapie geschah, eine immense Erweiterung der Therapieindikationen (siehe Tab. 3).

Tab. 3 Indikationen zur Photochemotherapie

Psoriasis vulgaris
Palmoplantare Psoriasis
Atopisches Ekzem
Dyshidrosiformes und hyperkeratotisches Hand- und Fußsekzem
Parapsoriasis en plaques
Mycosis fungoides
Lymphomatoide Papulose
Morphea
Akute und chronische (sklerodermiforme) Graft-versus-host Erkrankung
Lichen ruber planus
Photodermatosen: Polymorphe Lichtdermatose, Lichturtikaria, chronische aktinische Dermatitis, Hydroa vacciniformia, aktinische Prurigo

### Extrakorporale Photophorese

Zur palliativen Behandlung des kutanen T-Zell-Lymphoms wurde 1987 die extrakorporale Photochemotherapie (Photophorese) durch Edelson inauguriert [5]. In dem Bemühen, diese Systemerkrankung an ihrer Wurzel, nämlich den peripheren T-Zellen, zu behandeln, entstand das Konzept, die Tumorzellen zunächst extrakorporal durch Zentrifugation als „buffy-coat“ zu isolieren und sie dann einer Ex-vivo-Photochemotherapie zu unterziehen.

Hierzu wurde eine neue Generation von Geräten entwickelt, die Plasmapherese und Photochemotherapie verbinden. Trotz anfänglicher Fehlschläge hat sich die Behandlung mittlerweile bei einigen Indikationen etabliert und gilt bei dem Sézary-Syndrom und der chronischen Graft-versus-host-Reaktion als „First-line“-Therapie. Zumindest als experimentelle Indikationen sind T-Zell-vermittelte Autoimmunerkrankungen, wie Pemphigus vulgaris, systemische Sklerodermie, rheumatoide Arthritis, systemischer Lupus erythematoses, oraler Lichen planus und Multiple Sklerose hinzugetreten. Auch bei Abstoßungsreaktionen von transplantierten Organen, wie Herz, Lunge und Niere, wird die Behandlung zum Teil in großem Stil in dem Bemühen andere Immunsuppressiva einzusparen angewandt [25].

### Photodynamische Therapie

Das Prinzip der photodynamischen Zellzerstörung durch die Kombination der Applikation eines Photosensibilisators mit einer nachfolgenden Lichtbestrahlung ist seit mehr als 100 Jahren bekannt. Der Beginn der modernen photodynamischen Phototherapie von Hauttumoren fällt jedoch in die Mitte der 70er-Jahre. 1978 berichteten Dougherty et al. [4] über die erste erfolgreiche Behandlung von 25 Patienten mit systemischer Gabe eines Hämatoporphyrin-Derivates und Bestrahlung der Haut. Mittlerweile hat sich Aminolaevolinsäure (ALA) in der Kombination mit sichtbarem Licht, meist im roten Spektrum, bewährt [54]. Die neueste Entwicklung verwendet Methyl-ALA und Flächenstrahler, bestehend aus zahlreichen hochintensiven Leuchtdioden.

### Photodermatosen

Auch in der Diagnostik und Therapie sowie dem Verständnis der Pathomechanismen von Photodermatosen waren in den letzten 30 Jahren große Fortschritte zu verzeichnen.

Wesentliche Kriterien einer engeren Definition der polymorphen Lichtdermatose – so wie wir sie heute verstehen – wurden 1975 von Clorius und Jung [2] dargestellt. Allerdings blieb in dieser Definition die Polymorphie der Hautveränderungen bei ein und demselben Patienten erhalten. Erst 1980 beschrieb Ippen unter dem Begriff „Photodermatitis multififormis acuta“ einen akuten Lichtausschlag, der exakt unserer heutigen Definition genügt [20]. Nach einer langen Regenperiode im Frühjahr und Frühsommer 1978 beobachtete Ippen ein fast epidemieartiges Auftreten der Photodermatose und beschrieb dabei die wichtigsten diagnostischen Kriterien, so wie sie heute als Leitsymptome definiert sind. Diese umfassen das bevorzugte Auftreten bei jungen Frauen, den Befall von Prädispositionsstellen, verzögertes Auftreten einer monomorphen juckenden Eruption mit distinkt stehenden Papeln oder Papulovesikeln sowie das Abheilen innerhalb weniger Tage ohne Hinterlassung von Residuen. Diese Definition wurde sowohl von unserer Arbeitsgruppe, damals in München und später in Düsseldorf, wie auch von der Wiener Arbeitsgruppe übernommen und gilt mittlerweile international als Standard. Mit der Entwicklung leistungsstarker UV-A1-Strahlquellen [39] gelang es, die polymorphe Lichtdermatose und auch weitere Lichtdermatosen, einschließlich der Hautveränderungen

bei kutanem Lupus erythematodes, experimentell zu provozieren. Eine Serie von klinisch-experimentellen Arbeiten von unterschiedlichen Arbeitsgruppen führte schließlich zu unserem heutigen Wissensstand [16, 17]. Klinische Varianten und das histopathologische Bild der polymorphen Lichtdermatose, auch in der Abgrenzung gegen den kutanen Lupus erythematodes, sind definiert. Der exakte Pathomechanismus ist jedoch nach wie vor nicht erkannt. Photooxidative Prozesse scheinen eine wichtige Rolle in der Initiierung zu spielen, da topische Applikation von Antioxidanzien das Entstehen von Hautveränderungen weitgehend verhindern kann [12]. Neueste Arbeiten deuten auf eine fehlende oder abgeschwächte UV-induzierte Immunsuppression bei betroffenen Patienten hin. Dies würde die These unterstützen, dass UV-induzierte Autoantigene zu einer autoimmunologischen Abwehrreaktion führen, die der polymorphen Lichtdermatose entspräche [41]. Eine Bestätigung dieser Befunde sowie die lückenlose Erklärung der beteiligten pathogenischen Vorgänge stehen jedoch aus.

Auch im Verständnis der weiteren selteneren Lichtdermatosen wurden Fortschritte erzielt. Die 1963 entwickelte klassische Einteilung der Lichturtikaria nach Harber [14] wurde durch eine Einteilung in zwei Typen ersetzt. Das Vorhandensein eines möglichen Photoallergens im Serum wurde vielfach bestätigt. Ebenso wurden neben unterschiedlichen Aktionsspektren Inhibitions- und Augmentationsspektren beschrieben [18]. Eine bisher wenig beachtete Sonderform stellt die fixe Lichturtikaria dar, bei der distinkt stehende Quaddeln konstant an denselben Hautstellen entstehen [45]. In der Therapie bieten sich Lichtgewöhnung durch Phototherapie und Photochemotherapie sowie die Plasmapherese bei extrem empfindlichen Patienten und Präsenz eines Serumfaktors an [30]. Die Kombination von neueren nicht-sedierenden Antihistaminika in hohen Dosen mit hochwirksamen Breitspektrum-Sonnenschutzmitteln hat sich bei vielen Patienten als segensreich erwiesen.

Seit 1962 war der Begriff der persistierenden Lichtreaktion bekannt [56]. Ähnliche Krankheitsbilder wurden 1969 als aktinisches Retikuloid [21], 1973 als photosensitives Ekzem [44] und 1974 als chronische photosensitive Dermatitis [9] beschrieben. 1979 schlugen daher Hawk und Magnus [15] den zusammenfassenden Begriff „chronische aktinische Dermatitis“ vor. Mittlerweile hat sich dieses Konzept durchgesetzt, und auch eine photoaggravierte atopische Dermatitis wurde diesem Spektrum hinzugefügt [36]. Als definierende Kriterien für eine chronische aktinische Dermatitis gelten die chronische Dermatitis in lichtexponierter Haut, gelegentlich auch übergreifend auf bedeckte Areale, das histologische Bild einer spongiotischen Dermatitis, welches fakultativ einem T-Zell-Lymphom ähnlich sein kann, sowie die photobiologische Beobachtung, dass eine spongiotische Dermatitis experimentell an erscheinungsfreier Haut durch UV-B- und bei einigen Patienten auch durch längerwellige Strahlung provoziert werden kann.

Auch im Verständnis phototoxischer und photoallergischer Reaktionen wurden wesentliche Fortschritte erzielt. Die Photodermatologie stellte sich die Aufgabe, diagnostische Verfahren, wie den Photopatch-Test und die systemische Photoprovokation, weiter zu entwickeln und zu standardisieren, die jeweils wichtigsten Photosensibilisatoren zu identifizieren und damit die

Testverfahren an die aktuellen Erfordernisse anzupassen. So formierte sich 1983 die deutschsprachige Arbeitsgemeinschaft Photopatch-Test, in der 50 Kliniken im deutschsprachigen Raum zusammengefasst waren [31]. Mittlerweile wurden die wesentlichen Erkenntnisse aus dieser Arbeitsgruppe von der europäischen Gesellschaft für Photodermatologie übernommen und ein europäischer Standard-Photopatch-Test entwickelt.

Kutane Formen des Lupus erythematodes wurden während der letzten 30 Jahre zunehmend als photoinduzierte Hautreaktionen erkannt und in unterschiedliche Krankheitsbilder klassifiziert. So wurde 1979 erstmals der subakut-kutane Lupus erythematodes (SCLE) durch Sontheimer et al. beschrieben [50], und der schon länger bekannte LE vom Tumidus-Typ (LET) [28] wurde zweifelsfrei als LE-Variante akzeptiert und seine Kriterien definiert. Die Photoprovozierbarkeit von Hautveränderungen des LE durch UV-B, aber auch insbesondere durch UV-A, wurde systematisch dargestellt. Dabei zeigten sich LET und SCLE als die photosensibelsten Varianten [29].

### Photoimmunologie

1974 war auch das Geburtsjahr der Photoimmunologie, einer bis dahin gänzlich unbekanntem Spezialität. Die Grundlage wurde durch die wegweisenden Experimente von Margaret Kripke gelegt, mittlerweile hat sich die Photoimmunologie zu einem immens ausgedehnten Forschungsgebiet entwickelt, welches auf vielfältigste Weise die Dermatologie und weite Bereiche der gesamten biomedizinischen Wissenschaften beeinflusst. In sehr eleganten Studien an Mäusen konnte Margaret Kripke zeigen, dass UV-induzierte Hauttumoren außerordentlich immunogen wirken und nach einer Transplantation auf normale syngene Mäuse eine immunologische Antwort hervorrufen, die schließlich zur Wachstumshemmung und Abstoßung der Tumoren führt. Werden die Tumoren jedoch auf vorher UV-B-bestrahlte Tiere transplantiert, so erfolgt keine Immunantwort, die Tumoren wachsen ungehindert und führen schließlich zum Tod der Empfängertiere [26]. Diese bahnbrechenden Erkenntnisse lösten eine Lawine wissenschaftlicher Arbeiten aus, und wir wissen heute, dass eine UV-induzierte Toleranz nicht nur gegen Tumorantigene, sondern auch chemische Allergene [6] und Krankheitserreger [22] induziert wird. Die Effektorzellen der UV-induzierten Immunsuppression sind für das jeweilige Antigen spezifische T-Suppressor-Zellen. Als initiierende Schritte gelten die Photodimerisierung von Pyrimidinbasen in der DNS [1] sowie die Photoisomerisierung von Trans-Urokaninsäure in Cis-Urokaninsäure [37]. Wichtige weitere regulative Mechanismen der Photoimmunsuppression umfassen die Beeinflussung Antigen-präsentierender Zellen und die Induktion immunsuppressiver Zytokine wie TNF-alpha und IL-10 [46]. Sicherlich spielt auch beim Menschen die UV-induzierte Immunsuppression eine wichtige Rolle in der Karzinogenese UV-induzierter Tumoren. Über die mögliche positive biologische Rolle einer UV-induzierten Immunsuppression kann nur spekuliert werden. Es wird allgemein angenommen, dass durch Sonnenbestrahlung in der Haut entstehende UV-modifizierte Antigene zu Autoimmunreaktionen führen könnten, die aufgrund der gleichzeitig vorhandenen immunsuppressiven Wirkungen der UV-Strahlung ausreichend gebremst werden. Möglicherweise sind kutaner LE und einige unserer

idiopathischen Photodermatosen Ausdruck eines Mangels dieser immunologischen Kontrolle.

## Lichtschutz

Auch Sonnenschutzmittel entwickelten sich rasant während der letzten 30 Jahre. 1974 gab es im Wesentlichen nur UV-B-wirksame Lichtschutzpräparate, die zwar den Sonnenbrand verhindern konnten, denen jedoch aus heutiger Sicht wichtige weitere Eigenschaften fehlten. Mittlerweile stehen uns moderne Lichtschutzmittel mit hohen Lichtschutzfaktoren, Breitbandfilterwirkung, Wasserfestigkeit, Mikropigmenten und zusätzlichen Antioxidanzien oder DNS-Reparaturenzymen zur Verfügung. Dibenzoylmethan und Benzophenone waren die ersten UV-A-absorbierenden Filter, die in Europa eingesetzt wurden. Erst später fanden sie auch Zugang zum US-amerikanischen Markt [33]. Mittlerweile ermöglichen hochwirksame Breitbandfilter, wie Mexoryl SL, Mexoryl XL, Tinosorb S und Tinosorb M in Kombination mit Mikropigmenten – am häufigsten Titandioxid – einen breiten und extrem hohen Schutz mit fast inflationären Schutzfaktoren, die auf dem asiatischen Markt bis 128 reichen. Wasserfestigkeit ist keine bloße Auslobung, sondern eine Tatsache und wird entweder durch lipophile Grundlagen oder Einschluss in Liposomen erreicht. Das Sonnenschutzmittel der Zukunft ist ein aktives Präparat, welches neben der Abschwächung der UV-Strahlung auch positive biologische Wirkungen entfaltet. Vorreiter dieser Möglichkeiten sind Antioxidanzien in Lichtschutzmitteln – zur Zeit propagiert zur Prophylaxe der polymorphen Lichtdermatose [12] und zur Vorbeugung gegen Hautalterung [8] – sowie Photolyase oder T4-Endonuklease V zur Verbesserung der Reparatur von UV-induzierten DNS-Schäden [58].

## Fazit

Einige der wichtigsten Entwicklungen in der Photobiologie ereigneten sich während der letzten 30 Jahre. 1974 gilt als das Geburtsjahr der modernen Photochemotherapie und der Photoimmunologie. Erst etwa 10 Jahre später wurde für das neu entstandene Arbeitsgebiet der Begriff Photodermatologie eingeführt. Die wesentlichen therapeutischen Fortschritte beruhen auf der Entwicklung neuer Lichtquellen mit optimierten Spektren und der Kombination mit neuen topischen und systemischen Medikamenten. Mit der extrakorporalen Photophorese und der photodynamischen Therapie wurden vollkommen neue Verfahren etabliert.

Die Entwicklung der Photodermatologie zur eigenständigen Disziplin spiegelt sich auch in der Gründung von wissenschaftlichen Fachgesellschaften und der Herausgabe neuer wissenschaftlicher Journale wider. So erschien 1984 erstmals das Journal „Photodermatology“, das seit dem Jahr 2000 als „Photodermatology, Photoimmunology and Photomedicine“ firmiert. Seit 1989 ist die „Aktuelle Dermatologie“ das offizielle Publikationsorgan der Deutschen Gesellschaft für Lichtforschung. Die Arbeitsgemeinschaft Photopatch-Test im deutschsprachigen Raum gründete sich 1983 und war 20 Jahre sehr effektiv tätig. Innerhalb der DDG formierte sich 1993 die Arbeitsgemeinschaft Photodermatologie, die seit 2003 als Sektion Photodermatologie unter dem

Dach der neu gegründeten Deutschen Gesellschaft für Photobiologie (ehemals Deutsche Gesellschaft für Lichtforschung) weiterbesteht. Erst 1999 entstand die „European Society for Photodermatology“ als der Zusammenschluss führender photobiologisch tätiger Dermatologen in Europa unter dem Dach der „European Academy for Dermatology and Venerology“.

Zurückblickend auf die rasante Entwicklung der Photodermatologie während der letzten 30 Jahre und ihre vielfältigen Einflüsse auf viele Gebiete der Medizin und der biomedizinischen Wissenschaften kann man zusammenfassend mit den Worten von Albert M. Kligman folgern: „The future is radiant“ [24].

## Literatur

- 1 Applegate LA, Ley RD, Alcalay J, Kripke ML. Identification of the molecular target for the suppression of contact hypersensitivity by ultraviolet radiation. *J Exp Med* 1989; 170: 1117 – 1131
- 2 Clorius R, Jung EG. Die polymorphe Lichtdermatose. Ergebnisbericht. *Zentralbl Haut Geschlechtskr* 1974/75; 133: 291 – 298
- 3 Cremer RJ, Perryman PW, Richards DH. Influence of light on the hyperbilirubinemia of infants. *Lancet* 1958; 1: 1094 – 1097
- 4 Dougherty TJ, Kaufmann JE, Goldfarb A, Weishaupt KR, Boyle D, Middleman A. Photoradiation therapy for the treatment of malignant tumors. *Cancer Res* 1978; 38: 2628 – 2635
- 5 Edelson RL, Berger C, Gasparro F, Jegasothy B, Heald P, Wintroub B, Vonderheid E, Knobler R, Wolff K, Plewig G, McKiernan G, Christensen I, Oster M, Hönigsmann H, Wilford H, Kokoschka E, Rehle T, Perez M, Stingl G, Laroche L. Treatment of cutaneous T-cell lymphoma by extracorporeal photochemotherapy. *N Engl J Med* 1987; 316: 297 – 303
- 6 Elmetts CA. Ultraviolet radiation and antigen presentation. In: Krutmann J, Elmetts CA (eds). *Photoimmunology*. Oxford: Blackwell, 1995: 42 – 54
- 7 Fischer T, Alsins J. Treatment of psoriasis with trioxsalen baths and dysprosium lamps. *Acta Derm Venereol* 1976; 56: 383 – 390
- 8 Fitzpatrick RE, Rostan EF. Double-blind, half-face study comparing topical vitamin C and vehicle for rejuvenation of photodamage. *Dermatol Surg* 2002; 3: 231 – 236
- 9 Frain-Bell W, Lakshmi pathi T, Rogers J, Willock J. The syndrome of chronic photosensitivity dermatitis and actinic reticuloid. *Br J Dermatol* 1974; 91: 617 – 634
- 10 Fritsch PO, Hönigsmann H, Jaschke E, Wolff K. Augmentation of oral methoxsalen-photochemotherapy with an oral retinoic acid derivative. *Invest Dermatol* 1978; 70: 178 – 182
- 11 Goeckerman WH. The treatment of psoriasis. *Northwest Med* 1925; 24: 229 – 231
- 12 Hadshiew I, Stüb F, Untiedt S, Bohnsack K, Rippke F, Hölzle E. Effects of topically applied antioxidants in experimentally provoked polymorphous light eruption (PLE). *Dermatology* 1997; 195: 362 – 368
- 13 Hannuksela M, Sigurgeirsson B, Pukkala E, Lindelöf B, Berne B, Hannuksela M, Poikolainen K, Karvonen J. Trioxsalen bath PUVA did not increase the risk of squamous cell skin carcinoma and cutaneous malignant melanoma in a joint analysis of 944 Swedish and Finnish patients with psoriasis. *Br J of Dermatol* 1999; 141: 497 – 501
- 14 Harber LC, Holloway RM, Wheatley VR, Baer RL. Immunologic and biophysical studies in solar urticaria. *J Invest Dermatol* 1963; 41: 439 – 443
- 15 Hawk JLM, Magnus IA. Chronic actinic dermatitis – an idiopathic photosensitivity syndrome including actinic reticuloid and photosensitive eczema. *Br J Dermatol* 1979; 101 (Suppl. 17): 24
- 16 Hölzle E. Polymorphous light eruption. In: Krutmann J, Elmetts CA (eds). *Photoimmunology*. Berlin: Blackwell Science, 1995: 167 – 175
- 17 Hönigsmann H, Ortel B. Die polymorphe Lichtdermatose – Photobiologische Diagnostik und Therapie. *Z Hautkr* 1988; 63: 676 – 678
- 18 Horio T. Solar urticaria – sun, skin and serum. *Photodermatol* 1987; 4: 115 – 117
- 19 Ingram JT. The approach to psoriasis. *Br Med J* 1953; II: 591 – 594
- 20 Ippen H. Photodermatitis multififormis acuta. *Dermatologische Monatsschrift* 1980; 166: 145 – 150

- <sup>21</sup> Ive FA, Magnus IA, Warin RP, Wilson Jones E. „Actinic reticuloid“, a chronic dermatosis associated with severe photosensitivity and the histological resemblance to lymphoma. *Br J Dermatol* 1969; 81: 469–485
- <sup>22</sup> Jeevan A, Brown E, Kripke ML. UV and infectious diseases. In: Krutmann J, Elmets CA (eds). *Photoimmunology*. Oxford: Blackwell, 1995: 153–163
- <sup>23</sup> Jeffrey D, Bernhard MD. Commentary on oral methoxsalen photochemotherapy for the treatment of psoriasis: a cooperative clinical trial: from napkin notes to notabilia. *J Invest Dermatol* 1989; 92: 154S–156S
- <sup>24</sup> Kligman AM. Foreword. In: Gilchrist BA (ed). *Photodamage*. Cambridge: Blackwell, 1995: XI–XIII
- <sup>25</sup> Knobler R, Heald P. Extracorporeal photoimmunotherapy. In: Krutmann J, Hönigsmann H, Elmets CA, Bergstresser PR (eds). *Dermatological, phototherapy and photodiagnostic methods*. Berlin: Springer, 2001: 248–260
- <sup>26</sup> Kripke ML. Antigenicity of murine skin tumors induced by ultraviolet light. *J Natl Cancer Inst* 1974; 53: 1333
- <sup>27</sup> Krutmann J, Schöpf E. High-dose UVA1 therapy: a novel and highly effective approach for the treatment of patients with acute exacerbation of atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol (Stockh)* 1992; 176: 120–122
- <sup>28</sup> Kuhn A, Richter-Hinz D, Oslislo C, Ruzicka T, Megahed M, Lehmann P. Lupus erythematosus tumidus. A neglected subset of cutaneous lupus erythematosus. *Arch Dermatol* 2000; 136: 1033–1041
- <sup>29</sup> Kuhn A, Sonntag M, Richter-Initz D, Oslislo C, Megahed M, Ruzicka T, Lehmann P. Phototesting in lupus erythematosus: A 15-year experience. *J Am Acad Dermatol* 2001; 45: 86–95
- <sup>30</sup> Leenutaphong V, Hölzle E, Plewig G, Kutkuhn B, Grabensee B. Plasma-pheresis in solar urticaria. *Dermatologica* 1991; 182: 35–38
- <sup>31</sup> Lehmann P. Die Deutschsprachige Arbeitsgemeinschaft Photopatch-Test (DAPT). *Hautarzt* 1990; 41: 295–297
- <sup>32</sup> Lindelöf B, Sigurgeirsson B, Tegner E, Larkö O, Johannesson A, Berne B, Ljunggren B, Andersson T, Molin L, Nylander-Lundqvist E, Emtestam L. PUVA and cancer risk: the Swedish follow-up study. *Br J Dermatol* 1999; 141: 108–112
- <sup>33</sup> Lowe NJ. UVA photoprotection. In: Shaath NA, Lowe N (eds). *Sun-screens, development, evaluation and regulatory aspects*. New York: Dekker, 1990: 459–468
- <sup>34</sup> Marcil I, Stern RS. Squamous-cell cancer of the skin in patients given PUVA and ciclosporin: nested cohort crossover study. *Lancet* 2001; 9287: 1042–1045
- <sup>35</sup> Melski JW, Tanenbaum L, Parrish JA, Fitzpatrick TB, Bleich HL. Oral methoxsalen photochemotherapy for the treatment of psoriasis: a cooperative clinical trial. *J Invest Dermatol* 1977; 68: 328–335
- <sup>36</sup> Milde P, Hölzle E, Neumann N, Lehmann P, Trautvetter U, Plewig G. Chronische actinische Dermatitis. Konzeption und Fallbeispiele. *Hautarzt* 1991; 42: 617–622
- <sup>37</sup> Moodycliffe AM, Kimber I, Norval M. The effect of ultraviolet B irradiation and urocanic acid isomers on dendritic cell migration. *Immunology* 1992; 77: 394–399
- <sup>38</sup> Mortazawi SMA. Melanin und UVA bei Vitiligo, Psoriasis, Parapsoriasis und Acne vulgaris. *Derm Mschr* 1972; 158: 908–909
- <sup>39</sup> Mutzhas MF, 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* 1981; 76: 42–47
- <sup>40</sup> Orfanos CE, Steigleder GK, Pullmann H, Bloch PH. Oral retinoid and UVB irradiation: A new alternative treatment for psoriasis on an out-patient basis. *Acta Derm Venereol* 1979; 59: 241–244
- <sup>41</sup> Palmer RA, Friedmann PS. Ultraviolet radiation causes less immunosuppression in patients with polymorphic light eruption than in controls. *J Invest Dermatol* 2004; 122: 291–294
- <sup>42</sup> Parrish JA, Fitzpatrick TB, Tanenbaum L, Pathak MA. Photochemotherapy of psoriasis with oral methoxsalen and longwave ultraviolet light. *N Eng J Med* 1974; 291: 1207–1211
- <sup>43</sup> Parrish JA, Jaenicke KF. Action spectrum for phototherapy of psoriasis. *J Invest Dermatol* 1981; 76: 359–362
- <sup>44</sup> Ramsay CA, Kobza-Black A. Photosensitive eczema. *Trans St John's Hosp Dermatol Soc* 1973; 59: 152–158
- <sup>45</sup> Reinauer S, Leenutaphong V, Hölzle E. Fixed solar urticaria. *J Am Acad Dermatol* 1993; 29: 161–165
- <sup>46</sup> Rivas JM, Ullrich SE. The role of IL-4, IL-10 and TNF alpha in the immune suppression induced by ultraviolet radiation. *J Leukocyte Biol* 1994; 56: 769–775
- <sup>47</sup> Rosenthal NE, Sack DA, Gillin JC. Seasonal affective disorders: a description of the syndrome and preliminary findings with light therapy. *Arch Gen Psychiatry* 1984; 41: 72–80
- <sup>48</sup> Runne U, Kunze J. Die Minutentherapie der Psoriasis mit Dithranol und ihre Modifikation. *Hautarzt* 1985; 36: 40–46
- <sup>49</sup> Schröpl F. Zum heutigen Stand der technischen Entwicklung der selektiven Phototherapie. *Dtsch Dermatol* 1977; 25: 499–504
- <sup>50</sup> Sontheimer RD, Thomas JR, Gilliam JN. Subacute cutaneous lupus erythematosus: a cutaneous marker for a distinct lupus erythematosus subset. *Arch Dermatol* 1979; 115: 1409–1415
- <sup>51</sup> Stege H, Berneburg M, Ruzicka T, Krutmann J. Cream-PUVA-Phototherapy. *Hautarzt* 1997; 48: 89–93
- <sup>52</sup> Stern RS, Laird N. The carcinogenic risk of treatments for severe psoriasis. Photochemotherapy follow-up study. *Cancer* 1994; 11: 2759–2764
- <sup>53</sup> Stern RS, Lange R et al. Non-melanoma skin cancer occurring in patients treated with PUVA five to ten years after first treatment. *J Invest Dermatol* 1988; 91: 120–124
- <sup>54</sup> Szeimies RM, Karrer S, Aberls C, Landthaler M, Elmets CA. Photodynamic therapy in dermatology. In: Krutmann J, Hönigsmann H, Elmets CA, Bergstresser PR (eds). *Dermatological, phototherapy and photodiagnostic methods*. Berlin: Springer, 2001: 209–247
- <sup>55</sup> Van Weelden H, de La Faille HB, Young E, van der Leun JC. A new development in UVB phototherapy of psoriasis. *Br J Dermatol* 1988; 119: 11–19
- <sup>56</sup> Wilkinson DS. Further experiences with halogenated salicylanilides. *Br J Dermatol* 1962; 74: 295–301
- <sup>57</sup> Wiskemann A. UVB-Phototherapie der Psoriasis mit einer für die PUVA-Therapie entwickelten Stehbox. *Z Hautkr* 1978; 53: 633–636
- <sup>58</sup> Yarosh DB, O'Connor A, Alas L, Potten C, Wolf P. Photoprotection by topical DNA repair enzymes: molecular correlates of clinical studies. *Photochem Photobiol* 1999; 69: 136–140