

ÜBER DEN ZUSAMMENHANG VON  
BILDUNGSGRAD,  
URLAUBSGEWOHNHEITEN,  
MEDIKAMENTÖSER DAUER THERAPIE  
UND DER ENTSTEHUNG  
NICHTMELANOZYTÄRER TUMORE



# DIPLOMARBEIT

## ÜBER DEN ZUSAMMENHANG VON BILDUNGSGRAD, URLAUBSGEWOHNHEITEN, MEDIKAMENTÖSER DAUERThERAPIE UND DER ENTSTEHUNG NICHTMELANOZYTÄRER TUMORE

Eingereicht von  
Paul Friesenbichler  
0211820  
und  
Sven Kattner  
0213616

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktor(in) der gesamten Heilkunde  
(Dr. med. univ.)**

an der  
**Medizinischen Universität Graz**

ausgeführt an der

**Universitätsklinik für Dermatologie und Venerologie**

unter der Anleitung von

**Rektor Univ.-Prof. Dr. Josef Smolle**

**Priv.-Doz. Dr. Erika Richtig**

Graz, am

Unterschrift

## EIDESSTATTLICHE ERKLÄRUNG

*Ich, Sven Kattner, erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.*

Graz, am

Unterschrift

## EIDESSTATTLICHE ERKLÄRUNG

*Ich, Paul Friesenbichler, erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.*

Graz, am

Unterschrift

## **DANKSAGUNG**

Unser Dank gilt Herrn Rektor Univ.-Prof. Dr. Smolle für die Betreuung unserer Diplomarbeit und dem damit verbunden Aufwand.

Weiters bedanken wir uns bei Frau Priv.Doz. Dr. Richtig für ihre Hilfestellung bei der Erstellung der Arbeit und der Durchführung unserer Umfrage.

# INHALTSVERZEICHNIS

<b>INHALTSVERZEICHNIS</b> .....	<b>7</b>
<b>ABBILDUNGSVERZEICHNIS</b> .....	<b>9</b>
<b>TABELLENVERZEICHNIS</b> .....	<b>10</b>
<b>ABKÜRZUNGEN</b> .....	<b>11</b>
<b>1 ZUSAMMENFASSUNG</b> .....	<b>13</b>
1.1 DEUTSCH.....	13
1.2 ABSTRACT IN ENGLISH.....	15
<b>2. DIE HAUT*</b> .....	<b>17</b>
2.1 AUFBAU UND FUNKTION DER HAUT* .....	17
2.2 EPIDERMIS* .....	20
2.3 DERMIS (KORIUM)* .....	26
2.4 DERMATOLOGISCHE DIAGNOSTIK** .....	28
<b>3. NICHTMELANOZYTÄRE TUMOREN DER HAUT*</b> .....	<b>32</b>
3.1 EINLEITUNG* .....	32
3.2 GRUNDLAGEN DER KARZINOGENESE DER HAUT* .....	32
3.3 PRÄKANZEROSEN* .....	43
3.3.1 <i>Obligate Präkanzerosen*</i> .....	45
3.3.2 <i>Fakultative Präkanzerosen*</i> .....	51
3.4 PLATTENEPITHELKARZINOM DER HAUT* .....	51
3.5 VERRUKÖSES KARZINOM* .....	58
3.6 KERATOAKANTHOM* .....	60
3.7 BASALZELLKARZINOM* .....	62
<b>4. THERAPIEOPTIONEN**</b> .....	<b>76</b>
4.1 IMMUNMODULIERENDE SUBSTANZEN** .....	76
4.1.1 <i>Kontaktsensibilatoren**</i> .....	77
4.1.2 <i>Imidazoquinoline**</i> .....	78
4.2 PHOTODYNAMISCHE THERAPIE** .....	78
4.3 DERMATOCHIRURGIE** .....	79
4.3.1 <i>Anästhesietechniken**</i> .....	80
4.4 DERMATOCHIRURGISCHE VERFAHREN** .....	82
4.4.1 <i>Operationsplanung**</i> .....	82
4.4.2 <i>Probe-Exzision**</i> .....	83
4.4.2 <i>Tangentiale Exzision**</i> .....	83
4.4.3 <i>Kurretage**</i> .....	84
4.4.4 <i>Dermabrasion**</i> .....	84
4.4.5 <i>Elektrokausik**</i> .....	84
4.4.6 <i>Kryochirurgie**</i> .....	84
4.4.7 <i>Exzision**</i> .....	85
4.4.8 <i>Keratinozytentransplantation**</i> .....	86
4.5 CHEMOTHERAPIE** .....	87
4.6 RADIOTHERAPIE** .....	88

<b>5. GRUNDLAGEN DER IMMUNOLOGIE*</b>	<b>89</b>
5.1 BEGRIFFE UND STRUKTUREN**	89
5.2 DIE ABWEHRFUNKTION DER HAUT UND MÖGLICHE STÖRUNGEN*	91
5.2.1 Zellsysteme des Immunsystems**	95
5.2.2 Natürliche Immunität*	100
5.2.3 Erworbene Immunität*	108
5.2.4 Typen der Immunantwort**	109
5.2.5 Das System der Dendritischen Zellen*	110
5.2.6 Th <sub>1</sub> -Immunantwort**	111
5.2.7 Th <sub>2</sub> -Immunantwort**	112
5.3 DIE AUFGABEN VON ANTIKÖRPERN, MAKROPHAGEN UND T-ZELLEN, TUMORENTSTEHUNG*	113
<b>6 RISIKOFAKTOREN UND EPIDEMIOLOGIE**</b>	<b>116</b>
6.1 SCHÄDIGUNG DURCH UV STRAHLUNG**	116
6.1.1 Akuter UV-Schaden*	119
6.1.2 Chronischer UV-Schaden*	120
6.2 SCHÄDEN DURCH IONISIERENDE STRAHLEN**	123
6.3 ALKOHOL**	123
6.4 TABAK ALS RISIKOFAKTOR**	128
6.5 SONSTIGE RISIKOFAKTOREN**	133
6.5.1 Diätetische Risikofaktoren**	133
6.5.2 Geschlecht**	134
6.5.3 Berufliche Risikofaktoren**	137
6.5.4 Medikamentöse Dauertherapie als Risikofaktor**	140
<b>7. FRAGESTELLUNG°</b>	<b>152</b>
<b>8. MATERIAL UND METHODEN°</b>	<b>153</b>
8.1 DURCHFÜHRUNG	153
8.2 DATENSAMMLUNG	153
8.2.1 Fälle	153
8.2.2 Kontrollen	153
8.3 DER FRAGEBOGEN	154
8.4 STATISTISCHE METHODEN	154
<b>9. AUSWERTUNG°</b>	<b>156</b>
9.1 DESKRIPTIVER TEIL	156
9.2 INTERPRETATION	172
<b>10. DISKUSSION°</b>	<b>231</b>
10.1 DISKUSSION DER METHODIK	231
10.2 BEURTEILUNG DER ERGEBNISSE	231
10.3 SCHLUSSFOLGERUNG	242
<b>11 LITERATURVERZEICHNIS</b>	<b>245</b>
<b>12 APPENDIX</b>	<b>258</b>
FRAGEBOGEN	258

\* Verfasst von Paul Friesenbichler

\*\* Verfasst von Sven Kattner

° Gemeinsam verfasst

## ABBILDUNGSVERZEICHNIS

- Abb 1      Histologischer Schnitt normaler Haut \*
- Abb 2      Cornu cutaneum\*
- Abb 3      Aktinische Keratose\*
- Abb 4      Plattenepithelkarzinom\*
- Abb 5      Exulzeriertes Plattenepithelkarzinom\*
- Abb 6      knotiges Basalzellkarzinom\*
- Abb 7      Sklerodermiformes Basalzellkarzinom\*
- Abb 8      Ulcus terebrans\*
- Abb 9      Abwehrfunktion der Haut, spezifische Immunantwort\*\*
- Abb 10     NK-Zelle\*\*
- Abb 11     Natürliche Immunität\*\*
- Abb 12     Komplementsystem\*\*
- Abb 13     T-Zell Reifung\*\*
- Abb 14     Elastosis cutis\*
- Abb 15     Cutis rhomboidalis nuchae\*
- Abb 16     Aktinische Comedonen\*

\*      Das Bildmaterial ist Eigentum der Medizinischen Universität Graz

\*\*     Das Bildmaterial ist Eigentum von Sven Kattner

## TABELLENVERZEICHNIS

Tab 1	Wichtige chronische Karzinogene [120,96]
Tab 2	Präkanzerosen [118,119]
Tab 3	Immunmodulierende Substanzen [108]
Tab 4	Ästhetische Einheiten im Gesichtsbereich [107,108]
Tab 5	Histaminwirkungen [111,113]
Tab 6	Entzündungsmediatoren [111,113,114]
Tab 7	Folgen des chronischen Alkoholabusus [78]
Tab 8	Systemische Folgen des Tabakkonsums [77]
Tab 9	Berufsagenzien [118]
Tab 10	Berufsgruppen [87]
Tab 11	Medikamente, die die Lichtempfindlichkeit erhöhen [112,134]
Tab 12	Mineralcorticoide Potenz [121]

## ABKÜRZUNGEN

II	Interleukin
EGF	Epidermal growth factor
EGFR	Epidermal growth factor receptor
TGF- $\alpha$	Transforming growth factor alpha
FGF (basisch und sauer)	Fibroblast growth factor
TNF- $\alpha$	Tumornekrosefaktor alpha
MHC	Major Histocompatibility Complex, Haupthistokompatibilitätskomplex
CD	Cluster of designation
FACS	Fluorescence activated cell sorting
HLA	Humanes Leukozytenantigen
MHz	Megahertz
DCC	Deleted in colorectal cancer gene
NF-1	Neurofibromatose 1 Gen
RB	Retinoblastom Gen
KW	Kohlenwasserstoff
et al.	Et alii
SCC	Spinozelluläres Karzinom
LOH	loss of heterocycosity
CDLE	Chronisch-diskoider Lupus erythematodes
PTD	Photodynamische Therapie
INF- $\alpha$	Interferon Alpha
CK	Zytokeratin
PUVA	Psoralen UV-A Therapie
Gy	Gray
DNCB	Dinitrochlorbenzol
DCP	Diphencypron
QDBE	Quadratsäuredibutylester
SLE	Systemischer Lupus erythematodes
HIV	Human immunodeficiency virus

MIP	Makrophagen inflammatorisches Protein
Ig	Immunoglobulin
NK	Natural Killer Zellen
DZ	Dendritische Zellen
CTL	CD <sub>8</sub> <sup>+</sup> -zytotoxische T-Zellen
PAF	Plättchen aktivierender Faktor
MBP	Major Basic Protein
ECP	Eosinophiles kationisches Protein
PRR	Pattern-recognition receptors
TLR	Toll-like Receptors
PAMP	Pathogen-associated molecular patterns
SRS-A	Slow reacting substance of anaphylaxis
CAM	Cellular adhaesion molecule
VCAM	Vascular adhaesion molecule
DTH	Delayed Type of Hypersensitivity
TSLP	Human thymic stromal lymphopietin
CCL	Chemokin CCL
CCR	Chemokin CCL Rezeptor
GM-CSF	Granulozyten-Makrophagen koloniestimulierender Faktor
ADCC	Antibody-dependent cellular cytotoxicity
MED	Minimale Erythemdosis
MPO	Myeloperoxidase
COX	Cyclooxygenasen
LOX	Lipoxygenasen
PGH2	Prostaglandin-Endoperoxid
NMSC	Non-melanoma skin cancer
GCSF	Granulozyten koloniestimulierender Faktor
cAMP	Zyklisches Adenosinmonophosphat
IP3	Inositoltrisphosphat
GABA	Gamma-Amino-Buttersäure
ACTH	Adrenocorticotrophes Hormon

# 1 ZUSAMMENFASSUNG

## 1.1 Deutsch

Unter der weißen Bevölkerung sind bösartige Hauttumore die am häufigsten auftretenden Neubildungen. Nichtmelanozytäre Hauttumoren – v.a. das Plattenepithelkarzinom und das Basalzellkarzinom – sowie das maligne Melanom machen 90% der bösartigen Hauttumoren aus. Glücklicherweise sind die nichtmelanozytären Hauttumore mit einer niedrigen Mortalitätsrate behaftet, aber deren steigende Inzidenzrate stellt doch eine Belastung für das Gesundheitssystem dar.

Sonnenlicht, hier v.a. der UV-B-Anteil, und chronische Lichtschäden stellen die Hauptrisikofaktoren für die Entwicklung nichtmelanozytärer Hauttumore dar.

Bis jetzt weiß man wenig über eventuelle andere Risikofaktoren, welche die Entwicklung eines nichtmelanozytären Hauttumors begünstigen können. Rauchen und Alkohol werden immer wieder als Kokanzerogene diskutiert, ebenso wie spezielle Medikamente, Hormone oder Ernährungsfaktoren.

Der Zweck unserer Umfrage war es, bei Patienten mit bekanntem Plattenepithelkarzinom oder Basalzellkarzinom, Risikofaktoren retrospektiv ausfindig zu machen, und so bereits bestehende Hypothesen bestätigen oder widerlegen zu können.

**MATERIAL UND METHODEN:** Wir befragten jeweils 50 Patienten mit bekanntem Plattenepithelkarzinom, 50 mit Basalzellkarzinom sowie 50 Kontrollpatienten an der Universitätsklinik für Dermatologie und Venerologie Graz. Anhand eines standardisierten, anonymen Fragebogens erhielten wir in persönlichen Patientengesprächen wertvolle Informationen über die für uns relevanten Risikofaktoren. Die erhobenen Daten wurden mit dem Statistikprogramm SPSS ausgewertet.

**ERGEBNIS:** Für das Plattenepithelkarzinom ergaben sich folgende statistisch signifikante Risikofaktoren: männliches Geschlecht, chronischer Lichtschaden (tägliche Sonnenexposition, Sonnenbrände oder chronische Lichthaut) sowie Alkoholabusus können mit der Tumorentstehung assoziiert werden. Für das Basalzellkarzinom sowie für die Gruppe der nichtmelanozytären Hauttumoren insgesamt gilt vor allem der chronische Lichtschaden als wichtigster Risikofaktor. Die Rolle medikamentöser Dauertherapie bleibt in allen Gruppen fraglich. Für

chronischen Nikotinabusus konnte kein Zusammenhang aufgezeigt werden, jedoch neigten die Patienten dazu, Fragen zu Alkohol und Nikotin zu verneinen.

**KONKLUSIO:** Der chronische Lichtschaden stellt bei allen Entitäten den wichtigsten Risikofaktor dar. Für das Plattenepithelkarzinom konnte noch Alkohol als Begleitfaktor identifiziert werden. Medikamentöse Dauertherapie sowie Nikotin konnten in unserem Patientengut nicht als Kanzerogene ausgemacht werden.

## 1.2 Abstract in English

Among the white population skin cancers are the most common malignant tumours. On the one hand cutaneous squamous cell carcinoma and basal cell carcinoma, together usually called nonmelanoma skin cancers, and malignant melanoma on the other hand, account for more than 90% of all cutaneous tumours.

Although the mortality rate from nonmelanoma skin cancers is relatively low, these tumours present a significant and costly health problem due to their high prevalence.

Sunlight, especially its UV-B-rays, is generally considered to be the most important risk factor for the development of cutaneous squamous cell carcinoma. The effects of smoking and alcohol on the development of these types of skin cancer, however, have often been suspected to be additional risk factors, but little is known about their influence. Some medicines, hormone-replacement treatment or nutrition factors are considered to be further risk factors but have not been proved yet.

The purpose of this study was to confirm the association between these risk factors and the different types of skin cancer in a well-defined group of patients.

**PATIENTS AND METHODS:** We performed a hospital-based case-control study that included 50 patients with squamous cell carcinoma, 50 with basal cell carcinoma and 50 controls. Information on risk factors – so as smoking history, alcohol consumption, medical treatment or risk behaviour – was collected in personal interviews. Relative risks were estimated using the statistic program SPSS.

**RESULTS:** Male sex, chronic UV-damage and alcohol are statistically significant risk factors for the development of cutaneous squamous cell cancer. We observed the chronic UV-damage as the main risk factor for the development of basal cell cancer and the group of nonmelanoma skin cancer. Medical treatment could not be associated with the cancerogenesis possibly because of the higher age of the patients. Additionally we assume that patients denied questions concerning alcohol consumption and smoking habits which might explain that we were not able to identify smoking as an individual risk factor.

**CONCLUSION:** Chronic UV-damage remains the most important risk factor for the development of nonmelanoma skin cancer. In addition significant positive

associations were observed between total alcohol intake and the development of cutaneous squamous cell carcinoma. Medical treatment or smoking could not be proven as individual risk factors among our patients.

## 2. DIE HAUT

### 2.1 Aufbau und Funktion der Haut

Die Haut ist das größte Organ des Menschen und stellt die Barriere zwischen Organismus und Umwelt dar. Das Erscheinungsbild der Haut ist durch Furchen und Falten sowie durch Felder und Leisten geprägt. Die Furchen teilen die Haut in polygonale Felder, in deren Schnittpunkten die Haarfollikel liegen – daher die Bezeichnung Felderhaut. Die Anordnung dieser Felder ist genauso individuell wie auch die Anordnung der Papillarleisten der Leistenhaut von Handinnenflächen und Fußflächen.

Die Hautspaltlinien sind ebenso von klinischer Bedeutung, da sie durch Struktur und Anordnung der Kollagen- und elastischen Fasern in der darunter liegenden Dermis verursacht sind. Auch ordnen sich die Effloreszenzen vieler Dermatosen entlang dieser Linien an.

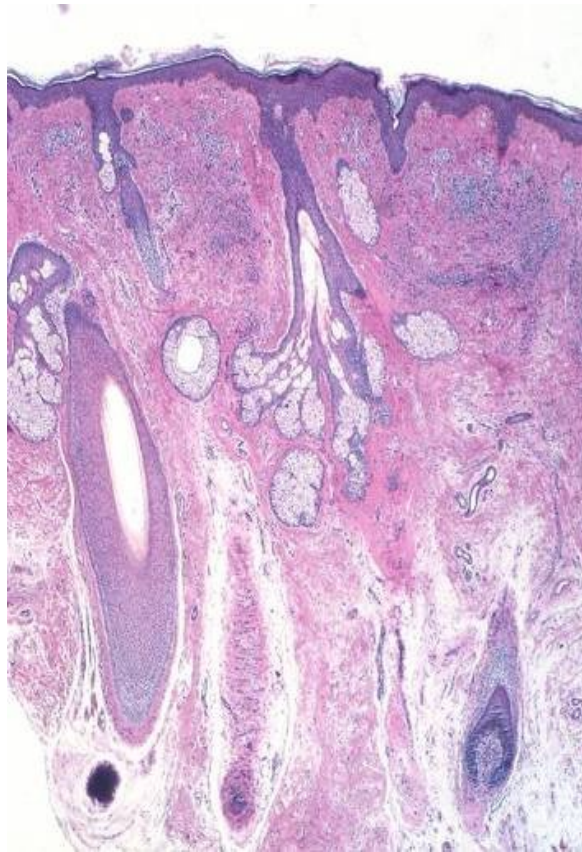
Hingegen folgen viele Genodermatosen und Nävi den Blaschko-Linien, die weder mit Nerven- noch Gefäßverläufen der Haut übereinstimmen.

Die Haut besteht, von außen nach innen, aus 3 Schichten:

- Die Epidermis, Oberhaut, ist ein verhornendes Plattenepithel.
- Die Dermis, Lederhaut, stellt einerseits das bindegewebige Gerüst dar, ist andererseits auch Träger der Gefäße und Nerven.
- Die Subkutis ist ein Fettgewebspolster und liegt den Faszien auf.

Hautanhangsgebilde wie Haare, Nägel, Talg- und Schweißdrüsen sind zwar epidermaler Herkunft, sind jedoch in die Dermis eingebettet [89,90].

### **Abbildung 1: Histologischer Schnitt normaler Haut**



Die Haut des Erwachsenen ist etwa 2m<sup>2</sup> groß, und ihre Dicke schwankt regional zwischen 1,5 und 4mm, wovon etwa 0,1mm auf die Epidermis entfallen.

Das Hautorgan hat neben der Aufnahme von Sinnesreizen auch Kontakt- und Schutzfunktionen. Die Sinnesreize werden über bestimmte Sinnesrezeptoren für Wärme-, Schmerz- und Tastempfindungen vermittelt.

Die Schutzfunktionen sind mannigfaltig und komplex:

- Die **Barrierefunktion**, also die weitgehende Unterbindung des Stoffaustausches zwischen Organismus und Umwelt, ist vor allem Leistung der Hornschicht, die die Haut sozusagen nach außen abdichtet. Sie verhindert neben dem Austrocknen der Haut auch das Eindringen schädlicher Substanzen. Ohne den Schutz der Epidermis würde die tägliche Wasserverdunstung etwa 20 Liter betragen, weshalb bereits bei relativ kleinflächigen Hautläsionen eine Flüssigkeitssubstitution notwendig ist.

- Der **mechanische Schutz** ist Aufgabe der Dermis, deren Fasergeflecht die Haut vor schlagenden oder scherenden Kräften schützt. Hierbei schützt die dermo-epidermale Junktionszone vor Friktionstraumen, während die Fettpölster der Subkutis als Stoßdämpfer bei stumpfer Gewalteinwirkung wirken.
- Die Haut **reflektiert** den größten Teil des **Lichtes**, während nur ein kleiner Teil absorbiert wird und photochemische Reaktionen verursacht, die die Haut in unterschiedlicher Weise schädigen. Die Melaninpigmentierung schützt vor UV-Licht. Die weiteren Schutzmechanismen bestehen in Akanthose und Hyperkeratose der Epidermis (Lichtschwiele), sowie in der Reparatur der lichtbedingten DNA-Schäden.  
Der individuelle Hauttyp des Menschen bestimmt die unterschiedliche Hautreaktion auf Sonnenlicht.
- **Schutz gegen Hitze oder Kälte.** Das Haarkleid und die Fettpölster wirken isolierend, während die Gefäßplexus und die Schweißdrüsen zur Wärmeabgabe dienen. Die Wärmeabgabe an die Umgebung ist notwendig, um die Körpertemperatur aufrechtzuerhalten, und ist somit die wichtigste Austauschfunktion der Haut. Dabei ist der Wärmeabstrom durch Verdunstung von Schweiß der effektivste Mechanismus. Die trockene Wärmeabgabe durch Leitung, Konvektion oder durch Strahlung ist deutlich geringer. Die Strahlung kann bei sehr kalten Lufttemperaturen und Sonnenbestrahlung auch umgekehrt in das Körperinnere gerichtet sein.
- Die Hornschicht als mechanische Barriere bietet **Schutz gegenüber Mikroorganismen**; das trockene und saure Milieu der Hautoberfläche vermindert die Besiedlung von Anflugkeimen, begünstigt aber gleichzeitig das Gedeihen einer symbiontischen Hautflora.
- Die Haut ist ebenso ein „**Immunorgan**“, da sie mit den Langerhans-Zellen eigene antigenpräsentierende Zellen in der Epidermis und zahlreiche andere immunologisch relevante Zelltypen in der Dermis besitzt.
- Die Haut ist in der Lage, verschiedene **Empfindungen** durch bestimmte Nervenfasern (C-, A $\gamma$ -Fasern) zu vermitteln. Man unterscheidet Tastsinn (Mechanorezeptoren), Temperatursinn (Thermorezeption) und Schmerzsinn (Nozizeption). Spezialisierte Endkörperchen (Meissner-

Körperchen, Pinkus-Haarscheiben, Pacini- und Ruffini-Körperchen) dienen dem **Tastsinn** und zeigen neben verschiedenen Lokalisationen auch ein unterschiedliches Zeitverhalten (sehr rasch, rasch, langsam adaptierend).

- Die **Temperatur-Rezeption** erfolgt durch freie Nervenendigungen. Es gibt Kälte- und Wärmerezeptoren in der Haut, wobei deren Aktivität neben der absoluten Temperatur auch von der Änderungsgeschwindigkeit der Temperatur abhängt.
- Der **Schmerzsinn** ist die Wahrnehmung aller auf den Körper einwirkenden Noxen (Nozizeptoren). Unterschiedliche Schmerzrezeptoren sprechen auf die verschiedensten Reize (chemische, mechanische oder thermische) oder nur auf spezifische Reize an. Alle diese Stimulationen führen zu Schmerzen. Im Erleben lässt sich wiederum ein heller, gut lokalisierbarer und ein dumpfer, mehr diffuser Schmerz unterscheiden. Die zwei Schmerzarten sind mit verschiedenen Nervenfasern verknüpft. Charakteristisch für Nozizeptoren ist ihre geringe Fähigkeit zur Adaptation, was dem Schutz des Körpers vor Schädigung dient.
- Auch die Sinnesfunktion beinhaltet eine Schutzrolle: z.B. kommt es bei Parasitenbefall zu spezifischen Juck- bzw. Kitzelempfindungen.

Zur Erfüllung dieser spezifischen Aufgaben zeigt die Haut regionale Unterschiede, die sich in der Beschaffenheit und Dimensionierung einzelner Schichten, sowie dem Vorhandensein und der Dichte von Anhangsgebilden, Nerven oder Rezeptoren widerspiegeln [89,90].

## 2.2 Epidermis

Die Epidermis ist ein geschichtetes, verhornendes Plattenepithel, das zu 90% aus Keratinozyten besteht und einer Basallamina aufsitzt. Die Dicke der Epidermis ist abhängig von der Körperregion, dem Alter sowie dem Geschlecht und variiert zwischen 30 und 300µm.

Weiters finden sich in der Epidermis Langerhans-Zellen, Merkelzellen und Melanozyten. Zusätzlich kommen Nervenfasern vor, jedoch findet man keine Gefäße. Die Versorgung der Epidermis erfolgt durch Diffusion aus der gefäßreichen Dermis.

Die Epidermis ist ständig Erneuerungsprozessen unterworfen: Die Keratinozyten entstehen in Stammzellen der Basalschicht und durchlaufen dann einen streng regulierten Differenzierungsweg, der in funktionstragenden, toten Keratinozyten endet. Die Grenzschicht zwischen Epidermis und Dermis wird als dermo-epidermale Junctionszone bezeichnet. Die Fortsätze der Epidermis in die Dermis werden Reteleisten genannt, die dazwischen liegenden Ausstülpungen der Dermis sind die dermalen Papillen.

Die Epidermis ist aus vier horizontalen Zellschichten aufgebaut, von denen jede ihre besonderen morphologischen und funktionellen Charakteristika besitzt:

- Das **Stratum basale** sitzt der Basalmembran auf und ist eine einlagige Schicht kubischer Zellen.
- Es folgt das 2-5 Zellschichten umfassende **Stratum spinosum**, Stachelzellschicht, in welchem die Keratinozyten zwar größer werden, sich dabei aber auch abflachen und eine polygonale Form annehmen. Untereinander sind die Keratinozyten durch multiple „stachelartige“ Interzellularbrücken, die Desmosomen, verbunden, die dieser Schicht zu ihrem Namen verhelfen. Eine vornehmliche Verbreiterung des Stratum spinosum nennt man **Akanthose**.
- Das **Stratum granulosum**, Körnerschicht, umfasst 1-3 Zellschichten und ist durch basophile Keratohyalinkörper gekennzeichnet. Im oberen Stratum granulosum laufen verschiedene Differenzierungsschritte rapide ab: Abplattung der Zellen, Verlust des Zellkerns und der Zellorganellen, Dehydratation und schließlich die Verhornung. Die Zellen werden starr, immobil und sind in einer bestimmten Anordnung aneinander fixiert. Die Verbreiterung des Stratum granulosum wird als **Hypergranulose** bezeichnet.
- Das Stratum granulosum geht in das **Stratum corneum** Hornschicht, über, welches gleichzeitig die Barriere zwischen Organismus und Umwelt bildet. Die fest kohärenten, plättchenartigen und kernlosen Keratinozyten bilden eine 10-20 Zellschichten umfassende Schicht, die ineinander überlappend oder verzahnt annähernd säulenartig angeordnet sind.

Die Hornzellen sind mit einem Durchmesser von etwa 30µm die größten Zellen des Körpers. Die Keratinozyten sind somit das Parenchym der Epidermis. Sie

wandeln im Laufe ihrer terminalen Differenzierung ihre Gestalt (Basalzelle, Stachelzelle, Körnerzelle, Hornzelle), um schließlich im Stratum corneum kernlose Zellfragmente zu werden. Diese Art der Verhornung nennt man orthokeratotische Verhornung, im Gegensatz zur parakeratotischen Verhornung, die unter manch pathologischen Bedingungen vorkommt.

Das Keratin, als wesentlicher Bestandteil des Stratum corneum, entsteht nicht in den toten Zellen dieser Schicht, sondern ist bereits in den Basalzellen in Form der Tonofilamente (oder Keratinfilamente) vorhanden und wird im Laufe der terminalen Differenzierung lediglich biochemisch verändert. Im elektronenmikroskopischen Bild erkennt man die Tonofilamente als netzartiges Geflecht durch das Zytoplasma der Keratinozyten, weshalb man sie auch als Zytoskelett bezeichnet. Chemisch bestehen die Tonofilamente aus Polypeptiden, den sogenannten (Zyto)Keratine. Die niedermolekularen Keratine Nr. 5 und 14 sind typisch für die basalen Zellen, während die höhermolekularen Keratine Nr. 1 und 10 erst im Stratum spinosum synthetisiert werden.

Die Keratinozyten sind untereinander durch Desmosomen (Maculae adhaerentes) und Adhärenzkontakte (Zonulae adhaerentes) verbunden.

Die Tonofilamente sind an den Desmosomen verankert. Die Anhaftung an die Basalmembran wird durch Hemidesmosomen gewährleistet.

Adhärenzorganellen sind generell plattenartige Verdickungen an der Innenseite der Zellmembran, die einander gegenüber liegen und voneinander nur durch den Interzellularraum getrennt sind. Im Interzellularraum liegen die Adhärenzmoleküle. Adhärenzstrukturen sind keine permanenten Gebilde, sondern werden laufend erneuert und abgebaut, da sonst keine aktive Zellbewegung möglich wäre.

Die dermo-epidermale Junctionszone ist eine komplex aufgebaute Grenzfläche zwischen Epidermis und Dermis. Sie gewährleistet die Verbindung zwischen den beiden Schichten und ist folglich auch mechanisch sehr beansprucht. Ihr Aufbau besteht aus drei Schichten:

- Lamina lucida
- Lamina densa
- Sublaminärer Raum (unterhalb der Lamina densa)

Generell kontrolliert eine Basalmembran den Austausch von Molekülen zwischen Zellen verschiedener Gewebe. Daher spielt sie auch eine bedeutende Rolle bei Wundheilungsprozessen sowie bei der Tumorinvasion und -metastasierung.

Verankerungsfibrillen und Mikrofibrillenbündel verbinden die Lamina densa mit der Dermis. Die Lamina lucida wird von den Verankerungsfilamenten mit der Plasmamembran der Basalzellen verbunden, die mittels Hemidesmosomen haften [89,90].

Wie bereits erwähnt unterliegen die Keratinozyten einer ständigen Erneuerung. Es herrscht ein Fließgleichgewicht zwischen Zellneubildung, Differenzierung und schlussendlich auch Apoptose. Mitosen finden prinzipiell nur in der Basalschicht statt, wobei die Fähigkeit zur Zellteilung auch noch im Stratum spinosum erhalten bleibt. Die Fähigkeit zur Mitose geht erst mit dem Eintritt der terminalen Differenzierung im Stratum granulosum verloren. Zwar erfolgt die Loslösung der Zellen aus der Basalschicht und ihre Wanderung in das Stratum spinosum einzeln, während die terminale Ausdifferenzierung und ihr weiterer Aufstieg in die oberen Zellagen synchron verläuft. Die Transitzeit eines Keratinozyten durch die Stachelzellschicht beträgt zwei Wochen. Für die Erneuerungszeit des Stratum corneum wird ebenfalls zwei Wochen angenommen. Die durchschnittliche Zeit zwischen Loslösung aus dem Stratum basale bis zur Abschilferung vom Stratum corneum beträgt somit einen Monat. Dieser Prozess kann in Synthese-, Transformations- und Terminalstadium eingeteilt werden. Am Anfang des **Synthesestadiums** der Keratinozyten steht eine deutliche Zunahme des Zytoplasmavolumens und der Zahl der Organellen im unteren Stratum spinosum, was als Ausdruck einer intensiven Syntheseleistung zu sehen ist.

Lipide und Proteine, die für die keratinisierte Epidermis nötig sind, werden ebenfalls synthetisiert: Zytokeratine, Filaggrin, Loricrin und Involucrin. Auch die typischen epidermalen Differenzierungsprodukte – Tonofilamente, Desmosomen, membrane coating granules, Keratohyalin granula und marginales Band – entstehen. Mit Fortschreiten der Differenzierung entwickeln sich die basophilen **Keratohyalin granula**. Am Ende des Synthesestadiums bildet sich zuletzt das so genannte **marginale Band**, das sich der Plasmamembran innen anlegt und wesentlich an der Abdichtung der Zellen beteiligt ist.

Es schließt sich das **Transformationsstadium** an, in welchem die Umwandlung von lebenden in tote Keratinozyten, die Hornzellen, stattfindet. Dieser Prozess wird durch Ca-Ionen und Enzymfreisetzung eingeleitet, wodurch alle Organellen lysiert werden. Das marginale Band wird durch Transglutaminasen dicht vernetzt

und bildet zusammen mit der Plasmamembran die stabile Hülle der Hornzellen (cornified envelope).

Nach weiteren Umbauprozessen folgt letztlich das **Terminalstadium**. Aus den Hornzellen bildet sich das äußere Stratum corneum, welches nun Filament- und Zellhüllenreste der Hornzellen und amorphe Substanzen beinhaltet [90].

Die normale epidermale Erneuerung reagiert auf jegliche Art von Reizung mit einer Erhöhung der Proliferationsrate. Die Regulierung und die Hierarchie dieses Mechanismus sind komplex – zahlreiche Zytokine sind jedenfalls in der Lage, das Wachstum der Keratinozyten direkt oder indirekt, positiv wie negativ, zu beeinflussen. Wachstumsstimulierend wirken Il-1, Il-6, EGF, TGF- $\alpha$ , basischer und saurer FGF sowie KGF; wachstumshemmend wirkt der TNF- $\alpha$ . Ein weiterer Mechanismus zur Steigerung der Proliferationsrate ist eine Verkürzung einzelner Zellzyklusphasen (v.a. der G<sub>1</sub>-Phase).

Lange galten die Keratinozyten nur als Gerüst der Epidermis, sowie auch als Produzenten von Keratin und Lipiden, den „Instrumenten“ der Barrierefunktion. Heute gilt als gesichert, dass die Keratinozyten eine Vielzahl biologisch bedeutsamer Mediatoren produzieren, die an vielen entzündlichen und immunologischen Reaktionen mitwirken. Solche wären Zytokine und deren Rezeptoren, Adhäsionsmoleküle, MHC-Antigene, Wachstumsfaktoren, Hormone, Neuropeptide, Arachidonsäurederivate und Enzyme (Kollagenase, Proteasen, Plasminogenaktivator etc.). In Zeiten homöostatischer Proliferation verhält sich ein Keratinozyt zwar neutral, legt jedoch Reserven biologisch relevanter Stoffe an (z.B. Il-1), ist aber entzündlich und immunologisch inaktiv. Wirkt jedoch eine Noxe ein, wird eine Kaskade von Immun- und Entzündungsreaktionen initiiert. Gleichzeitig leiten einige Mediatoren auch schon während der Elimination der Noxe die Gewebsregeneration ein [89,90].

Neben den Keratinozyten, die das Grundgerüst bilden, leben aber noch andere Zelltypen „in Symbiose“: Melanozyten, Langerhans-Zellen und Merkelzellen.

**Melanozyten** sind dendritische Zellen, die das Pigment Melanin produzieren, welches hauptverantwortlich für die Eigenfarbe der Haut ist. Die Melanozyten sind

ektodermaler Herkunft, liegen im Stratum basale und synthetisieren Melanin als Antwort auf physiologische oder pathologische Stimuli. Außerdem kommen sie in der äußeren Wurzelscheide und im Bulbus des Haarfollikels vor. Die Dichte an Melanozyten ist individuell und lokalisationsabhängig stark variabel; durchschnittlich beträgt sie 1100–1500 pro mm<sup>2</sup>. Vereinzelt findet man Melanozyten auch in der Dermis.

Die Pigmentierung der Haut wird durch den Transfer von Melanosomen in benachbarte Keratinozyten bewerkstelligt. Die strukturelle und funktionelle Einheit aus einem Melanozyten und der mit ihm verbundenen Keratinozyten heißt epidermale Melanineinheit. Durchschnittlich versorgt ein Melanozyt 36 Keratinozyten.

Melanin entsteht aus der Aminosäure Tyrosin; die Synthese erfolgt als Polymerisationsprodukt in den Melanosomen. Während der Reifung wandern die Melanosomen in die Peripherie, um schließlich voll melanisiert in den Dendritenspitzen anzukommen. Von dort werden sie an die Keratinozyten abgegeben. Die wichtigste Aufgabe des Melanins ist der UV-Schutz, welcher durch Absorption von Photonen und deren Umwandlung in Wärme geschieht.

**Langerhans-Zellen** sind ebenfalls dendritische Zellen, die suprabasal liegen und eine zentrale Rolle in der Immunantwort der Haut spielen. Langerhans-Zellen entstammen aus dem Knochenmark und besiedeln die Epidermis gleichmäßig. Außerdem findet man sie auch in der äußeren Wurzelscheide des Haarfollikels oberhalb des Ansatzes des Musculus arrector pili. Ihre Dichte ist sehr variabel und beträgt im Mittel 500 pro mm<sup>2</sup> Haut. Langerhans-Zellen werden elektronenmikroskopisch anhand ihrer eingekerbten Kerne und der charakteristischen Granula, den Birbeck-Granula, identifiziert, die tennisschlägerartig geformt und etwa 1µm lang sind. Des Weiteren sind sie nicht mit benachbarten Keratinozyten durch Desmosomen verbunden.

Ihre wesentliche Funktion ist es, T-Helferzellen zu aktivieren. Sie spielen somit bei der Entstehung von allergischen Typ-IV-Reaktionen durch Antigenpräsentation an das Immunsystem eine bedeutende Rolle. Langerhans-Zellen verlassen nach Kontakt mit Antigenen die Epidermis und durchlaufen einen Reifungsprozesses, um über die afferente Lymphe in die Lymphknoten zu gelangen.

**Merkel-Zellen** sind einzelne oder als Aggregate angelegte neuroendokrine Sinneszellen. Sie sind über die ganze Haut, wenn auch ungleichmäßig, verteilt. Ihre Dichte variiert zwischen 20 und 300 pro mm<sup>2</sup>, wobei sie in den Fingerbeeren und Zehenballen besonders zahlreich vorkommen. Charakteristisch sind ihre neurosekretorischen Granula, die die elektronenmikroskopische Identifizierung dieser Zellen erlauben. Die Merkel-Zellen sind mit benachbarten Keratinozyten durch Desmosomen verbunden. Viele sind auch mit einem Neuriten synapsenartig assoziiert. Dieser Merkel-Zell-Axon-Komplex könnte eine Perzeptionsfunktion haben. [89,90,91,92,93]

### 2.3 Dermis (Korium)

Die Dermis ist das unter der Epidermis gelegene Bindegewebe, welches sich in die Tiefe bis zum subkutanen Fett erstreckt. Sie ist ein fibroelastisches Gewebe, gewährleistet Reißfestigkeit und Elastizität der Haut, und sie ist Träger der die Haut versorgenden Nerven und Gefäße.

Die dominierenden Zellen sind die **Fibroblasten** (ihre inaktive Form wird Fibrozyt genannt). Sie sind spindelförmige Zellen mit langen Zellfortsätzen, die ein Netz bilden und die Fasern sowie die Grundsubstanz synthetisieren. In größerer Anzahl kommen auch **Histiozyten** vor; deren Vorläufer, die Monozyten, wandern vom Knochenmark über die Blutbahn ein und differenzieren schließlich in der Dermis. Die aktive phagozytierende Form des Histiozyten stellen die Makrophagen dar. Sie phagozytieren und speichern abgestorbene Zellen, Abbaustoffe wie Melanin, Fette, Proteine und auch Antigene. Außerdem produzieren sie Interferon und nehmen an immunologischen Reaktionen teil. **Mastzellen** sind in der gesamten Dermis verstreut. Ihre charakteristischen Granula enthalten vor allem Histamin, Heparin und Serotonin, welche eine wichtige Rolle bei der Entstehung allergischer und anderer entzündlicher Prozesse in der Dermis spielen.

Die Dermis besteht überwiegend aus Kollagen und Elastin; sie enthält 10 Typen von Kollagenen, die in miteinander vernetzten Bündeln vorwiegend parallel angeordnet sind. Im Stratum papillare der Dermis sind die Kollagenfasern lockerer gelagert als im tieferen Stratum reticulare; die Elastinfasern zeigen ein dazu umgekehrtes Verhalten. Zwischen den Fasern liegen Mastzellen, Fibroblasten und

andere Gewebszellen. Diese Fasern und Zellen sind in eine Grundsubstanz aus Proteoglykanen eingebettet.

Reißfestigkeit und Elastizität sind fast ausschließlich Leistung der retikulären Dermis. Die Kollagenfasern sind in Form eines lockeren Netzwerkes ausgerichtet; bei Dehnung folgt zunächst eine Straffung und Parallelausrichtung der Fasern, bei zunehmenden Zug werden immer mehr Fasern rekrutiert. Bleibt der Zug bestehen (z.B. Schwangerschaft), kommt es zu einem „Fließen“ der Fasern; im Zusammenspiel mit hormonellen Veränderungen an der Grundsubstanz sei das Entstehen der Striae gravidarum erwähnt.

Straffheit und Dehnbarkeit sind daher Funktion der Kollagenfasern, während das Verstreichen von Falten hingegen Aufgabe der Elastinfasern ist. Die **elastischen Fasern** sind neben den Kollagenfasern, mit denen sie häufig verbunden sind, die wichtigsten Fasern. Sie sind im gesamten Corium verteilt. Sie bilden subepidermal ein feines Netz, während sie in der tieferen Dermis hingegen als gewellte Bänder verlaufen. Elastische Fasern sind besonders zahlreich im Gesicht und im Nacken. Die elastischen Fasern sind für die Festigkeit und Elastizität der Dermis wesentlich verantwortlich. Ab dem 30. Lebensjahr werden sie reduziert, was die schlaffe Altershaut mitbedingt.

Als letzte Faserart seien noch die Verankerungsfibrillen (anchoring fibrils) erwähnt, die von der Lamina densa der Basalmembran zu Kollagenfasern in der obersten Dermis ziehen. Ihre Hauptfunktion ist die Verankerung der Epidermis in der Dermis.

Die Dermis enthält ein ausgedehntes System von Blutgefäßen in Form von zwei parallel zur Hautoberfläche gelegenen Plexus; ein tiefer dermaler und ein oberflächlicher subpapillärer Plexus. Der tiefe dermale Plexus verläuft an der Grenze zur Subkutis und besteht aus kleinen bis mittelgroßen Arterien und Venen. Er gibt viele Arteriolen ab, die zur Oberfläche verlaufen. Diese Arteriolen versorgen auch den subpapillären Plexus, aus welchem Schlingen in jede Dermispapille ziehen. Zusätzlich findet man in der Dermis (vermehrt im Bereich der Akren) noch arteriovenöse Anastomosen, die eine Umgehung der Kapillaren ermöglichen und somit den Blutdurchfluss regulieren können. Neben der metabolischen Versorgung von Dermis und Epidermis dient dieses Gefäßsystem auch der Temperatur- und Blutdruckregulation des Körpers.

In der Haut treten weit verzweigt sensible und vegetative Nerven auf, die in der Epidermis und oberen Dermis vornehmlich marklos, in der tieferen Dermis dagegen markhaltig sind. [89,90]

## 2.4 Dermatologische Diagnostik

Die dermatologische Diagnostik beruht allgemein auf klinisch-morphologischen Kriterien, da bei vielen Dermatosen erfahrungsgemäß nur die Haut betroffen ist, ohne dass weitere Organsysteme pathologische Veränderungen aufweisen. Hauterkrankungen als Teilerscheinung von systemischen Krankheiten erfordern die Zusammenarbeit mit anderen Fachdisziplinen.

Ziel der dermatologischen Anamnese ist die Charakterisierung der vorliegenden Hautkrankheit: Vorgeschichte und Dauer, frühere Episoden, Begleitumstände und Trigger, subjektive Symptomatik, Systemzeichen und schon erfolgte Behandlungen müssen erfragt werden.

Die klinische Untersuchung gliedert sich in eine Übersichtsuntersuchung und in die eingehende Beurteilung der Hauptläsion.

Die Übersichtsuntersuchung hilft bei der Abklärung von

- Anzahl der Läsionen,
- Lokalisation von Exanthenen (lokal oder generalisiert), Verteilungsmuster (regellos oder Prädilektionsstellen) und Anordnung (gruppiert, in Mustern, diskret oder konfluent),
- Befall von Schleimhäuten oder
- Lymphknotenschwellung.

Im nächsten Schritt erfolgt die Klassifizierung der vorliegenden Läsion durch folgende Parameter:

- Lokalisation
- Anordnung
- Größe
- Bestimmung der Effloreszenz (Macula, Papel, Nodus etc.)
- Farbe
- Form
- Kontur

- Begrenzung
- Konsistenz
- Oberflächenbeschaffenheit.

Wichtig ist ebenfalls die Erfassung von Sekundäreffloreszenzen wie Schuppen, Nekrosen oder Narben.

Einfache manuelle und apparative Untersuchungen, Histologie und Laborbefunde helfen von Fall zu Fall die richtige Diagnose zu stellen [94,95].

Manuelle Untersuchung. Durch Palpation kann die Konsistenz einer Läsion geprüft werden, ebenso kann man eine Fluktuation oder Ödeme durch Tasten feststellen. Zartes Darüberstreichen einer Läsion mit der Fingerkuppe gibt Rückschlüsse auf die Oberflächenbeschaffenheit und lässt erkennen, ob sich die Läsion im, unter oder über dem Niveau der Haut befindet. Durch Abtasten der Basis einer oberflächlichen Läsion lässt sich feststellen, ob diese mit der Unterlage fixiert ist; ähnlich wird so die Adhärenz dermalen oder subkutaner Knoten an der Haut oder Faszien bestimmt.

Apparative Untersuchungsmittel. Das einfachste Mittel zur Betrachtung oberflächlicher Läsionen ist die Handlupe; größere Auflösung bietet das Auflichtmikroskop. Die Auflichtmikroskopie hat besondere Bedeutung in der differentialdiagnostischen Beurteilung pigmentierter Hauttumoren (v.a. malignes Melanom); auch die Beurteilung von Blutgefäßen, Fremdkörpern und Parasiten wird durch die Auflichtmikroskopie wesentlich erleichtert. Die oberflächlichen Hautschichten lassen sich mit einer bis zu hundertfachen Vergrößerung beurteilen.

Bei der exfoliativen Zytologie wird mit einem Plastiklebestreifen ein Abriss von der Hautoberfläche entnommen und nach entsprechender Färbung und Aufbringung auf einen Objektträger unter dem Mikroskop beurteilt. Der Tzanck-Test wiederum ist ein Ausstrichpräparat vom Blasengrund bullöser Dermatosen.

Invasive Untersuchungstechnik. Allen voran steht die Biopsie, die bei gegebener Indikation in Lokalanästhesie unter sterilen Kautelen durchgeführt wird. Bei kleineren Läsionen genügt eine Stanzung. Mit der runden Stanze wird ein kleiner Hautzylinder bis in die Subkutis ausgeschnitten, und die Wunde wird mit einer Einzelknopfnahm versorgt. Größere Biopsien erfolgen als ovaläre Exzisionen mit dem Skalpell. Entscheidend ist die richtige Stelle der Probenentnahme; nur

typische und frische Läsionen sollen biopsiert werden. Das Präparat sollte des Weiteren auch ein Stück gesunde Haut enthalten.

Die Dermatohistopathologie ist ein wichtiges Hilfsmittel in der Dermatologie. Die Immunfluoreszenz wiederum ist eine Routinemaßnahme bei Autoimmundermatosen. Sie wird an unfixierten Schnitten durchgeführt und dient dem Zweck, bestimmte Immunglobuline und Komplementkomponenten mit Hilfe von fluoreszinmarkierten Antikörpern festzustellen. Eine wichtige Ergänzung der Dermatohistopathologie sind enzym- und immunhistochemische Methoden geworden. Mit ihrer Hilfe gelingt der Nachweis zellulärer Differenzierungsmarker wie Intermediärfilamente (Keratin, Vimentin, Desmin, Neurofilamente), Oberflächenmarker (CD-Nomenklatur), zellspezifischer Moleküle oder Enzyme. Sie werden besonders in der Diagnostik von Tumoren oder Lymphomen eingesetzt. Elektronenmikroskopische Techniken spielen in der Routinediagnostik hingegen eine untergeordnete Rolle.

Labor- und apparative Diagnostik. Viele klassische Hautkrankheiten können durch visuelle morphologische Analyse diagnostiziert werden, bei manchen Krankheiten der Haut spielen Labortests hingegen die Hauptrolle:

- (Auto)Immunkrankheiten. Vordergründig stehen hier der Nachweis von zirkulierenden Antikörpern gegen Bestandteile der Haut, antinukleäre Antikörper, zirkulierende Immunkomplexe, FACS-Analyse der peripheren mononukleären Zellen oder die HLA-Typisierung.
- Systemkrankheiten.
- Infektiöse Hautkrankheiten.
- Allergologische Krankheiten.
- Lichtdermatosen.

Durch hochfrequente Sonographie (20-100 MHz) kann die Auflösung der dargestellten Hautstrukturen soweit verbessert werden, dass damit die Eindringtiefe von Hauttumoren oder die Ausdehnung und Beschaffenheit subkutaner Strukturen beurteilt werden können.

Die Lymphknotenultraschallsonographie wird zur Entdeckung von Lymphknotenmetastasen eingesetzt.

Bildgebende Verfahren wie Laserprofilometrie, Interferometrie und Thermographie dienen vor allem topographischen Analysen; mit Hilfe des Laser-Doppler-Scannings kann die Blutperfusion der Haut dargestellt werden. [94,95]

## 3. NICHTMELANOZYTÄRE TUMOREN DER HAUT

### 3.1 Einleitung

Die Haut hat als größtes Organ des Menschen auch die größte Inzidenz und Vielfalt an Tumoren. Unter all diesen Varietäten ist das Melanom zugleich auch einer der aggressivsten Tumoren des Menschen. Die Plattenepithelkarzinome der Haut und die Tumoren der Hautanhangsgebilde sind meist weniger aggressiv als die analogen Tumore innerer Organe. Glücklicherweise ist die Mehrzahl der Hauttumoren benigner Dignität.

Durch die Größe der Haut, ihre komplexe Struktur und ihre exponierte Lage gegenüber karzinogenen Noxen besteht ein großer Tumorreichtum, wobei das (kurzwellige) UV-Licht das bedeutendste Karzinogen ist. Die vermehrte Sonnenbelastung hat in den letzten Jahren die Inzidenz mancher Tumoren drastisch steigen lassen.

Jeder Baustein der Haut ist potentiell Ausgangspunkt eines Spektrums von Tumoren, das von harmlosen Fehlbildungen bis zu bösartigen Neubildungen reicht.

Die Therapie der Hauttumoren ist meist die einfache Exzision; Chemotherapie ist fast nur bei metastasierten Karzinomen, fortgeschrittenen Melanomen und bei manchen kutanen Lymphomen indiziert. Die Strahlentherapie hat indes an Bedeutung verloren, besitzt aber bei manchen Entitäten noch ihre Daseinsberechtigung [96,99,110,131].

### 3.2 Grundlagen der Karzinogenese der Haut

Epitheliale Tumoren umfassen Neubildungen der Epidermis und der Anhangsgebilde (Adnexe). Plattenepithelkarzinome sind von den Keratinozyten der Epidermis bzw. der hautnahen Schleimhäute ausgehende maligne Tumoren. Das Basalzellkarzinom und das Keratoakanthom werden nicht zu den Plattenepitheltumoren gezählt [110,131].

Karzinogenese der Haut:

Neoplastische Zellen zeichnen sich durch den Verlust ihrer normalen Funktion und Form, sowie durch unkontrollierte Proliferationsfähigkeit aus. Zusätzlich bilden neoplastische Zellklone neue Eigenschaften aus, die für ihr weiteres Überleben vorteilhaft sind: Proteasen, Neoantigene, Escape-Mechanismen und Invasivität sichern die Fähigkeit, Organgrenzen durchbrechen zu können. Diese Fähigkeiten basieren auf einer Veränderung des Genoms und sind Ausdruck vieler molekularer Konstellationen, die auf vielen Entwicklungsschritten beruhen.

Die Transformation einer normalen Zelle in eine neoplastische Zellform ist ein schrittweiser Prozess, der meist von langer Dauer ist und viele Zwischenstufen durchläuft. Die Transformation wird meist durch Karzinogene verursacht, die eine Mutation initiieren und sich in einer Selektion immer autonomerer Zellklone fortsetzt. Erst durch die vollkommene Umkehr der Zelle in einen neoplastischen Phänotyp ist die Transformation abgeschlossen. Das Genom der transformierten Zelle bleibt instabil; Mutation und klonale Selektion setzen sich fort und führen zur Entstehung immer aggressiverer Zellklone. Kennzeichen dieser aggressiven Zellklone ist ihre Invasivität, die auch gleichzeitig Grundlage ihres „chaotischen“ Erscheinungsbildes ist. Die aggressiven Zellklone verdrängen die weniger aggressiven und bestimmen somit auch die Prognose; die klonale Selektion ist somit auch Ursache der Resistenzbildung gegenüber Zytostatika [96,110,124,131].

Die Stadien der Karzinogenese laufen wie folgt ab:

- **Initiation:** Die Tumorinitiation ist ein irreversibler zellulärer Vorgang, bei dem Mutationen in der DNA induziert werden [1,2]. Von besonderer Bedeutung sind hierbei Mutationen, die Onkogene oder Tumorsuppressorgene betreffen [3]. Unter Onkogenen versteht man Strukturen, die normale Zellen zu einer Tumorzelle transformieren können [4,5], während Tumorsuppressorgene dagegen das neoplastische Wachstum unterdrücken. DNA-Schädigungen in solchen Tumorsuppressorgen sind deswegen von besonderer Relevanz, da diese Proteine normalerweise als physiologische Barriere gegen klonale Expansion und genomische Mutabilität dienen. Außerdem verhindern sie das durch Onkogene hervorgerufene unkontrollierte Wachstum einer Zelle. Der Verlust dieser Tumorsuppressorfunktion kann durch genomische Mutationen, chromosomale Rearrangements, Genkonversionen oder

mitotische Rekombinationen hervorgerufen werden. In vielen epithelialen Neoplasien scheint die Inaktivierung von Tumorsuppressorgenen häufiger stattzufinden als die Aktivierung von Onkogenen [4].

Mit diesem ersten Mutationsschritt vollzieht die Zelle eine irreversible Transformation, die aber nur selten sofortige Konsequenzen nach sich zieht. Phänotypisch scheint die Zelle unverändert, doch die Fähigkeit zur terminalen Differenzierung ist schon beeinträchtigt, und die Möglichkeit der Zelle zur Apoptose ist bereits gestört oder gar nicht mehr möglich [99,124,131].

- **Promotion:** Maligne transformierte Zellen reagieren auf Differenzierungsreize nicht mehr mit Reifung, sondern mit Proliferation. Promotoren, d.h. chronisch entzündliche, chemische oder mechanische Noxen, fördern die Promotion. Die Promotion ist somit notwendige Voraussetzung des weiteren Fortschreitens der Kanzerogenese [99,124,131].
- **Prä-maligne Progression:** sie verläuft meist spontan, d.h. ohne Promotoren, und ist durch das Entstehen mehrerer neuer Zellklone durch chromosomale Defekte (Punktmutationen, Deletionen, Duplikationen etc.) gekennzeichnet. Die neuen Klone stehen untereinander im Konkurrenzkampf, und der Prozess der klonalen Selektion setzt ein [99,124,131].
- **Maligne Konversion:** neuerliche Mutationen bringen den neoplastischen Phänotyp zur vollen Entwicklung. Die Zellklone entwickeln die Fähigkeit zum invasiven Wachstum und zur Metastasierung [99,124,131].

#### Schutzmechanismen gegen die Karzinogenese

Gegen die Entstehung von Tumoren ist eine Reihe von wirksamen Schutzmechanismen eingerichtet, die im Rahmen der Karzinogenese überwunden werden müssen:

- **Richtiger Ort und ausreichende Zahl von Mutationen:** Mutationen können nur karzinogen wirksam sein, wenn sie an Stellen der DNA entstehen, die für die Proliferationsfähigkeit bedeutend sind (z.B. Protoonkogene und Tumorsuppressorgene). Außerdem müssen diese

Mutationen im Sinne der „two hit“ Theorie nach Knudsen zumindest zweifach vorhanden sein (siehe unten) [131].

- **DNA-Reparaturmechanismen:** verschiedene Reparaturmechanismen exzidieren und ersetzen DNA-Schäden, die durch Noxen entstanden sind.
- **Apoptose:** Sollte ein DNA-Schaden nicht reparabel sein, wird in der Zelle das Selbstmordprogramm durch p53 indiziert. Erst wenn ein DNA-Fehler beide Kontrollschranken unbemerkt passiert hat, kann dieser an die Tochterzellen weitergegeben werden: ein transformierter Klon entsteht.
- **Immunreaktion:** Tumoren exprimieren häufig modifizierte Oberflächenantigene, die vom Immunsystem als fremd erkannt werden und zur Entzündungsreaktion führen. Diese Immunreaktion führt häufig zur spontanen Rückbildung des Tumors. Leider können Tumoren jedoch Escape-Mechanismen gegen die Immunreaktion ausbilden [99,124,131].

### Mutation durch Karzinogene

Karzinogene sind exogene Faktoren, die mutagen wirksam sind, zu umschriebenen und spezifischen DNA-Schäden führen, und den Prozess der Karzinogenese in Gang setzen. Karzinogene können physikalische (UV-, Röntgenstrahlen), chemische (z.B. Arsen) oder virale (HPV, EBV) Noxen sein. Um ihre karzinogene Wirkung zu entfalten, müssen die Noxen Protoonkogene oder Tumorsuppressorgene treffen.

Protoonkogene sind im Normzustand Gene, die die Zellproliferation positiv steuern und gemeinsam mit Tumorsuppressor- und anderen modulierenden Genen die Homöostase der Gewebsproliferation regulieren. Ihre Genprodukte sind somit Rezeptoren für Wachstumsmodulatoren, Proliferationsignale oder Proteine, die die Zellteilung beeinflussen. Mutationen führen zur Umwandlung der Protoonkogene in Onkogene mit der dauernden Überexpression derer Genprodukte. Für Hauttumoren bedeutende Onkogene sind ras, erb, myc und fos.

Tumorsuppressorgene kodieren für wachstumshemmende Proteine bzw. Moleküle. Als Beispiel seien die Gene für TGF- $\beta$ , DCC, NF-1, oder RB angeführt. Mutationen dieser Gene führen zum Verlust der Wachstumsbremse. Früher wurde auch das p53 zu den Tumorsuppressorgenen gezählt; es ist tatsächlich aber ein negativer Regulator der Zellproliferation und spielt in der Tumorgenese der Haut eine herausragende Rolle (weiteres siehe unten) [99,124,131].

## Karzinogene der Haut

**Chemische** Karzinogene haben durch den verbesserten Arbeitsschutz zwar an Bedeutung abgenommen, aber dennoch sind manche Berufsgruppen noch einem erheblichem Risiko ausgesetzt. Chemische Karzinogene binden kovalent an DNA-Regionen und erzeugen Addukte, die bei der Replikation der DNA zu Fehlern führen. Die Wirksamkeit der Karzinogene hängt somit von der Bindungsaffinität und dem Bindungsort ab. Manche Substanzen wirken erst nach ihrer Metabolisierung als Karzinogen; sie sind daher Prokarzinogene [131].

**Tabelle 1: Wichtige chronische Karzinogene**

Wichtige chronische Karzinogene	
Arsen	Dimethylbenzanthracen
Polyzyklische KW	Benzpyren
Aromatische Amine	Methylcholanthren
Nitrosamine	Tabakteer
Alkylierende Agentien	Azetylaminfluoren
Urethane	Nitrosurea
Dinitropyren	Cisplatin

Besonders von Bedeutung sind aromatische Kohlenwasserstoffe, vorwiegend Teerinhaltsstoffe, die auch bei der Entstehung von Mundschleimhautkarzinomen bei Rauchern eine wichtige Rolle spielen. Arsen ist ein weiteres wichtiges chemisches Karzinogen, das nach jahrelanger Latenz zum Auftreten multipler Hauttumore mit einer sehr charakteristischen Morphologie führt. Unter ihnen finden sich Arsenkeratosen, multiple oberflächliche Basalzellkarzinome oder Morbus Bowen-Herde am Rumpf. Ein weiteres Charakteristikum ist die Arsenmelanose, die durch eine gesprenkelte schmutzig-braune Pigmentierung am Rumpf gekennzeichnet ist. Arsenbedingte Hautveränderungen weisen oft auch auf Tumoren innerer Organe hin [99,124,131].

Unter den **viralen** Karzinogenen sind die humanen Papillomviren mit einer Reihe von Hauttumoren assoziiert. Außerdem sind manche HPV-Subtypen an der Entstehung genitoanaler Karzinome beteiligt. Virusproteine (E<sub>6,7</sub>) binden an das

Retinoblastom- bzw. das p53 Gen und bilden Komplexe, die schnell zerfallen und so zur Depletion der Tumorsuppressorgene führen. Bei manchen Mundschleimhautkarzinomen können auch HPV-Subtypen nachgewiesen werden. Außerdem besitzen das Hepatitis-B und das EBV-Virus karzinogenes Potential; bestimmte Lymphome oder das nasopharyngeale Karzinom können in ihrer Entstehung mit Viren in Verbindung gebracht werden [124,131].

Unter den **UV-Strahlen** ist das kurzwellige UV-B-Licht (280-320nm) das häufigste und wichtigste Karzinogen der Haut. Die Inzidenz spontaner Hauttumoren erreicht ihr Maximum, wo die kumulative UV-Belastung am höchsten ist. Diese Feststellung gilt vollkommen für aktinische Keratosen und Plattenepithelkarzinome, während das Verteilungsmuster für Basalzellkarzinome, Keratoakanthome und Melanome abweichend ist.

Die meisten Plattenepithelkarzinome der Haut treten an sonnenexponierten Regionen der Haut auf und geben ein genaues Spiegelbild der kumulativen Sonnenbelastung ab: Gesicht, Handrücken oder Unterarme sind die am meisten sonnenexponierten Stellen.

Die Inzidenz ist von der Hautfarbe abhängig; Afrikaner entwickeln fast nie Hautkarzinome, während man bei Ostasiaten selten Hauttumore findet. Bei den Weißen korreliert die Inzidenzrate mit dem Pigmentierungstyp. Außerdem steigt die Inzidenz mit der pro Jahr eingestrahltten Sonnenenergie linear an; die Häufigkeiten sind in tropischen Regionen vielfach höher als in gemäßigten Breiten, und in wolkenfreien Regionen höher als in bedeckten.

UV-induzierte Mutationen manifestieren sich meist als spezifische Punktmutationen, sogenannte C→T-Transversionen, die ein Resultat von UV-induzierten Pyrimidin-Dimeren sind. UV bricht die Verbindung zweier benachbarter Pyrimidinbasen, und es entsteht unter Ausbildung einer Ringbindung eine Pyrimidin-Dimerbindung. Bei der Zellteilung können die geschädigten Basen nicht mehr an die Komplementärbasen andocken und binden stattdessen an ein Adenin. Bei der folgenden Zellteilung bindet dann das Adenin des Komplementärstrangs an ein Thymin; das Resultat ist ein Austausch zweier benachbarter Cytosin- gegen Thyminbasen. Diese Punktmutation ist permanent, wenn sie nicht im Rahmen der Reparaturmechanismen erkannt und exzidiert wird.

Erfolgt diese Mutation in relevanten DNA-Abschnitten, wird die Karzinogenese in Gang gesetzt.

Sind DNA-Reparatur oder andere Reparaturmechanismen intakt, wird der Schaden entweder effektiv repariert, und die Zelle wieder in den Pool der gesunden Keratinozyten integriert, oder die geschädigte Zelle wird der Apoptose zugeführt [99,124,131].

Sind die Reparaturmechanismen dagegen nicht intakt, resultiert eine dauerhafte Veränderung im Erbgut der Zelle.

Ziegler et al. beschreiben, dass für diese Weichenstellung hauptsächlich das für die Zellzyklusregulation zuständige Tumorsuppressorgen p53 verantwortlich ist [6].

Bei der UV-Karzinogenese spielt das p53-Gen somit den wichtigsten Ansatzpunkt; bei über 90% aller Plattenepithelkarzinome und Präkanzerosen finden sich die typischen C→T-Transversionen. Bei einer Vielzahl von Tumoren korreliert eine erhöhte Expression von mutiertem p53 mit einem aggressiveren Wachstumsverhalten oder einer erhöhten Metastasierungstendenz. In der Karzinogenese nichtmelanozytärer Hauttumore treten p53-Mutationen schon frühzeitig auf [7]. Das p53 ist bei ruhenden Zellen nicht nachweisbar und wird erst unter der Einwirkung kanzerogener Noxen aufreguliert. Die Hauptfunktion des p53 ist die Arretierung der Mitose, bis die Reparaturvorgänge abgeschlossen sind. Erweisen sich die Schäden als irreparabel, wird die Apoptose eingeleitet. Mutationen im p53-Gen führen zur Herstellung eines inaktiven Proteins mit verlängerter Halbwertszeit. Der Funktionsverlust bewirkt, dass weder genug Zeit für Reparaturvorgänge zur Verfügung steht, noch dass die Apoptose eingeleitet werden kann. Die mutierten Zellen können so ungehindert proliferieren und einen Klon ausbilden.

Tsao fand heraus, dass etwa 80% der aktinischen Keratosen eine p53-Mutation aufweisen, die damit die häufigste genetische Veränderung in dieser Präkanzerose darstellt [8]. Zusätzlich fanden sich bei aktinischen Keratosen an verschiedenen Stellen im Genom Chromosomenaberrationen an den Chromosomen 7, 9 und 18. Entwickelt sich im weiteren Verlauf ein invasives Plattenepithelkarzinom, ist dies Folge weiterer Mutationen von ras-Genen, und es kommt zu Chromosomenaberrationen von 3q, 9q und 11q oder, was aber noch nicht hinreichend belegt ist, von 3p und 9p. Eine genetische Instabilität kann auch

bei dem Chromosomenarm 8q nachgewiesen werden, welche über das Vorhandensein des Protoonkogens c-myc wirksam wird; dies ergab sich bei 50% der Plattenepithelkarzinome von Patienten mit einer Organtransplantation [10]. Dlugosz et al. beschreiben eine zusätzliche häufige Aktivierung des epidermalen Wachstumsfaktorrezeptors (EGFR) bei SCCs, die entweder durch eine Amplifikation des EGFR-Gens oder durch eine verstärkte Expression seines Liganden, des epidermalen Wachstumsfaktors (EGF), bedingt ist [11]. Weitere Untersuchungen von Shimizu et al. erbrachten Hinweise, dass die Aktivierung des EGFR-Systems möglicherweise zum Metastasierungspotenzial der Tumoren beiträgt [12].

Ähnlich den UV-Strahlen besitzen auch ionisierende Strahlen (Röntgen-, Gammastrahlen) eine karzinogene Wirkung. Röntgenkarzinome sind zwar selten, treten aber in zwei typischen Konstellationen auf:

- Chronische Radiodermatitis nach Tumorbestrahlung und
- Röntgenkeratosen und –karzinome beim Radiologen und dessen Personal (wegen der jahrelangen Latenz der Röntgenbestrahlung treten auch heute noch vereinzelt Fälle auf) [124,131].

**Genetische Faktoren** sind in der Karzinogenese der Haut insofern von Bedeutung, als dass der Pigmentierungsgrad genetisch bestimmt ist. Genetische Disposition zur Entwicklung von Hauttumoren bestehen bei einigen seltenen Krankheitsbildern [131].

**Die Bedeutung von p53 in der Karzinogenese.** Wie bereits oben erwähnt, spielt das p53-Gen in der UV-induzierten Karzinogenese eine bedeutende Rolle. Wegen seiner zentralen Funktion in der Regulation des Zellzyklus wird das Tumorsuppressorgen p53 auch als Wächter des Genoms bezeichnet [6]. Das p53-Gen ist auf dem kurzen Arm des Chromosoms 17 lokalisiert und besteht aus 11 Exons.

Nach heutigem Verständnis sind Tumoren genetische Erkrankungen, die schrittweise entstehen und nach Akkumulation mehrerer Mutationen in verschiedenen Genen klinisch manifest werden. Dabei können sowohl Onkogene aktiviert als auch Tumorsuppressorgene inaktiviert werden. Typischerweise sind

Tumorsuppressorgene infolge ihrer Inaktivierung oder des Verlustes ihrer Expression an der Entstehung von Tumoren beteiligt. Die Knudson-Hypothese besagt, dass zum Ausbruch eines Tumors immer beide Allele im Tumorsuppressorgen inaktiviert sein müssen. Dabei können aber durchaus verschiedene Mutationen auf beiden Allelen zu finden sein, oder es reicht nur eine Mutation auf einem einzelnen Allel aus, wenn das andere bereits durch Allelverlust nicht mehr kodieren kann [13]. Dies nennt man auch loss of heterozygosity (LOH). So nimmt intrazelluläres p53-Protein nach DNA-Schädigung zu und führt zu einem Proliferationsblock in der G1-Phase des Zellzyklus [14]. Dadurch wird der Zelle Zeit zur DNA-Reparatur gegeben, d.h. Mutationen können am Genom entfernt werden, bevor sie in der S-Phase des Zellzyklus dupliziert und später an die Tochterzelle weitergegeben werden können. Besteht eine zu umfangreiche bzw. irreversible Schädigung der Zelle, wird durch p53 der programmierte Zelltod, die Apoptose, induziert [15]. Hierbei aktiviert das p53-Protein die Expression weiterer Gene, die in die Kontrolle des Zellzyklus und der Apoptose involviert sind, und reguliert dadurch die Zellteilung negativ. Somit kann es die Progression einer mutierten Zelle zu einem malignen Zellklon und letztendlich zum invasiven Tumor verhindern [18,19].

Unter den Tumorsuppressorgen nimmt p53 aber insofern eine Sonderstellung ein, als dass es durch Mutationen nicht nur inaktiviert wird (loss of function), sondern mutante Formen auch neue Fähigkeiten zeigen (gain of function). Während die Wildtypform von p53 das Tumorstadium unterdrücken kann, haben viele mutante Formen diese Funktion verloren.

Zudem sind mutante Formen des p53-Proteins äußerst stabil und zeigen eine im Vergleich zum Wildtyp-Protein auch verlängerte Halbwertszeit. So besitzt das "normale" p53, auch Wildtyp p53 genannt, eine Halbwertszeit von 5 bis 20 min [17]. Dem gegenüber hat mutiertes p53 eine Halbwertszeit von 2 bis 12 Stunden. Dies führt zu einer Akkumulation von mutiertem p53 in der Zelle [7,16]. Dadurch können sie die Transformation der Zelle noch beschleunigen. Dies steht in starkem Kontrast zu anderen Tumorsuppressorgen, bei denen mutante Formen häufig instabil sind [18,19].

Im Falle von UV-induzierten Karzinomen der Haut sind die p53-Punktmutationen typischerweise C→T-Transversionen an Pyrimidin-Dimeren, wobei die CC→TT-Transversion hochspezifisch für UV-Einwirkung ist und auch als "molecular

fingerprint of UV-radiation" bezeichnet wird [10,20]. Im Gegensatz zu Tumoren innerer Organe, bei denen der Verlust der p53-Tumorsuppressor-Funktion ein spätes, mit zunehmender Invasivität des Tumors einhergehendes Ereignis ist, treten bei nichtmelanozytären Hauttumoren p53-Mutationen frühzeitig und dem invasiven Stadium vorausgehend auf [21].

Die von Mutationen am häufigsten betroffenen Aminosäuren unterscheiden sich auch wie ersichtlich zum Teil zwischen Tumoren innerer Organe und Tumoren der Haut [22].

In den letzten Jahren wurde eine Vielzahl von Mutationen in völlig verschiedenen Bereichen des p53 Gens gefunden, am häufigsten jedoch in den Exons 5 bis 8 [23,24]. Zum überwiegenden Teil handelt es sich um Punktmutationen, seltener um eine Deletion mehrerer DNA-Basen. Das Ergebnis aller dieser Mutationen ist gleich. Es kommt zum Verlust der tumorsuppressiven Eigenschaften von p53. Einige mutante p53-Proteine zeigen darüber hinaus proliferationsfördernde Eigenschaften, d.h. sie beschleunigen sogar die Teilung von Zellen mit genetischen Fehlinformationen [25,26]. Neben Genmutationen können auch Interaktionen mit Virusproteinen, wie z.B. mit HPV oder Adenoviren die biologischen Eigenschaften von p53 ändern [4,12].

In malignen menschlichen Tumoren konnten sehr häufig p53-Mutationen nachgewiesen werden [24].

#### p53 Nachweis bei anderen epithelialen Hauttumoren

Auch bei anderen epithelialen Hauttumoren wurden vielfach positive p53 Immunreaktionen nachgewiesen [27,16,28]. Immunhistochemische Untersuchungen zum Nachweis von p53 in Plattenepithelkarzinom erbrachten den bei Basalzellkarzinomen ermittelten Befunden vergleichbare Ergebnisse. So waren bei Ro et al. [29] 56% der untersuchten Plattenepithelkarzinome p53-positiv, bei Oram et al. [28] zeigten ca. 67% der Plattenepithelkarzinome aus sonnenexponierter Haut und 55% aus nicht sonnenexponierter Haut eine p53-positive Reaktion. Auch Nagano et al. [16] konnten bei 54% der untersuchten Plattenepithelkarzinome aus sonnenexponierter Haut eine positive p53-Immunreaktion finden. Allerdings zeigten nur 19% der nicht-sonnenexponierten Plattenepithelkarzinome p53-positive Reaktionen.

Die Zahlen in der Literatur über die p53 Mutationshäufigkeit bei Basalzellkarzinom sind uneinheitlich. Sie reichen von 10% bis zu 56% [69].

Während bei Plattenepithelkarzinomen zumeist der Verlust des einen p53-Allels und Mutationen auf dem anderen Allel zu finden sind, weisen Basalzellkarzinome p53-Mutationen auf beiden Allelen auf [20,22]. Außerdem zeigen epitheliale Tumoren der Haut sehr häufig eine Überexpression von p53. So wird in bis zu 65% der Basalzellkarzinome eine p53-Überexpression gefunden, wobei zumeist eine Assoziation mit dem Grad der Entdifferenzierung der Zellen und somit der Aggressivität der Tumoren nachweisbar ist. Allerdings ist auch in frühen Stadien der Karzinogenese epithelialer Hauttumoren, d.h. in Präkanzerosen, schon eine abnorme p53-Expression zu finden. Nur in einem Teil dieser Tumoren beruht die Erhöhung der intrazellulären p53-Spiegel auf der Expression von mutanten Formen mit verlängerter Protein-Halbwertszeit, bei anderen Tumoren mit Überexpression von Wildtyp-p53 ist der Grund bisher nicht geklärt. Leider haben sich anfängliche Hoffnungen nicht bestätigt, dass eine Überexpression von p53 als Hinweis auf eine p53 Mutation oder als Marker für eine maligne Transformation dieser Zelle gewertet werden kann [30]. So zeigte sich, dass eine p53-Überexpression auch schon in normaler Haut nach UV-Exposition als normale Antwort auf UV-induzierte DNA-Schädigung auftritt.

Auch beim Keratoakanthom lässt sich p53 immunhistochemisch nachweisen [31]. Es konnte gezeigt werden, dass sich dieser Tumor hinsichtlich Verteilung und Ausprägung von p53-Protein nicht von einem Plattenepithelkarzinom der Haut unterscheidet, und dass das Protein im Keratoakanthom auch in der Regressionsphase noch nachweisbar ist. Dies unterstreicht die enge verwandtschaftliche Verbindung der beiden Tumoren.

Zu einem ähnlichen Ergebnis kamen auch Borkowski et al. [32]. Sie konnten bei 77% der untersuchten Keratoakanthome einen positiven p53 Nachweis führen.

#### Weitere Regulationsmechanismen

Neben dem p53 Protein sind für die Regulation des Zellzyklus, der Initiierung und dem Ablauf der Apoptose auch eine Anzahl weiterer Faktoren von Bedeutung, deren Zusammenspiel mehr und mehr erkannt wird. So ist die Blockierung einer Anzahl von Apoptoseprogrammen auf die Anwesenheit des Protoonkogens bcl-2

zurückzuführen [9]. Dieses Protoonkogen fungiert als potenter Apoptosessuppressor [33,34]. Es verwundert daher nicht, dass vor allem langlebige, stark proliferierende Zellen – so auch Stammzellpopulationen – bcl-2 exprimieren. Auch bei der Entstehung von Hauttumoren scheint bcl-2 eine wichtige Rolle zu spielen.

Basarab et al. [33] zeigten mit ihren Untersuchungen, dass aggressiver wachsende Basalzellkarzinome einen geringeren Prozentsatz an bcl-2 positiven Zellen aufweisen, als klinisch weniger aggressive Wuchsformen. Das Protein wird in den Basalzellen der normalen menschlichen Epidermis exprimiert, nicht aber in den suprabasalen Keratinozyten.

Verhaegh et al. [34] untersuchten die bcl-2 Expression in normaler Haut, in Basalzellkarzinomen und in Plattenepithelkarzinomen. Sie zeigten, dass eine positive bcl-2-Immunreaktion in der Basalzellschicht der normalen Haut zu finden war. Alle untersuchten Basalzellkarzinome waren bcl-2 positiv, dagegen konnte in den untersuchten Plattenepithelkarzinomen kein bcl-2 nachgewiesen werden. Diese Ergebnisse unterstützen somit die Hypothese, dass Basalzellkarzinome von den basalen Schichten der Epidermis ausgehen.

Eine vergleichende Untersuchung der p53- und der bcl-2-Expression wurde von Wikonkal et al. [35] publiziert. Sie zeigten, dass 29% der Basalzellkarzinome und 50% der Plattenepithelkarzinome zwar eine p53-positive Reaktion aufwiesen, während 76% der Basalzellkarzinome und nur 27% der Plattenepithelkarzinome bcl-2-positiv waren. Auch hier zeigten somit deutlich mehr Basalzellkarzinome als Plattenepithelkarzinome eine positive bcl-2-Immunreaktion. In diesem Zusammenhang ist der Hinweis von Bedeutung, dass die Anzahl apoptotischer Zellen in Tumoren mit hoher bcl-2 Expression (über 20%) insgesamt niedriger ist, als bei Tumoren mit geringer bcl-2 Expression [36].

### **3.3 Präkanzerosen**

Plattenepithelkarzinome entwickeln sich meist nach jahrzehntelanger Latenz aus typischen Vorläuferläsionen. Man unterscheidet obligate und fakultative Präkanzerosen.

Der Begriff Präkanzerose umfasst eine Reihe von Hauterkrankungen, die mit einer über dem Durchschnitt liegenden Regelmäßigkeit und einer Latenz von einigen Jahren maligne entarten und invasiv werden können. Demzufolge ist der Begriff Präkanzerose zunächst ein rein klinischer Begriff.

Histopathologisch liegt den Hauterkrankungen jeweils ein unterschiedliches Substrat zugrunde, das ein Spektrum von entzündlichen Veränderungen mit Epitheldysplasien bis hin zum Carcinoma in situ umfasst [96,124,131].

**Tabelle 2: Präkanzerosen**

Präkanzerosen	
Obligate	Fakultative
Aktinische Keratosen	Chronische Entzündungen
Aktinische Cheilitis	(Pyodermien, Osteomyelitis, Acne
Arsenkeratosen	conglobata, Lupus vulgaris, Fisteln)
Röntgenkeratosen	Chronische Ulzera
Verruköse Leukoplakie	Lichen sclerosus
Mb. Bowen	CDLE
Bowenoide Papulose	Lichen ruber mucosae
Erythroplasie	

Obligate Präkanzerosen sind präinvasive Plattenepithelkarzinome, deren Zellklone zur Gänze intraepithelial liegen. Fakultative Präkanzerosen hingegen sind Zustandsbilder, in denen karzinogene Stimuli wirksam sind; in ihnen ist die Karzinomentstehung selten.

Bei der Genese von Präkanzerosen sind folgende Faktoren von Bedeutung:

- Individuelle und genetische Faktoren wie Pigmentierungsgrad und Hornschichtdicke der Haut,
- Umweltfaktoren,
- die Einwirkung karzinogener Faktoren sowie
- chronische pathologische Veränderungen an der Haut [96,124,131].

### 3.3.1 Obligate Präkanzerosen

Dies sind örtlich begrenzte Läsionen der Haut, in denen ein maligne entarteter Zellklon oder mehrere transformierte Keratozytenklone die normale Epidermis ersetzt haben, ohne jedoch dabei die Basalmembran zu durchbrechen und invasiv zu wachsen. Alle oben beschriebenen karzinogenen Faktoren können zu obligaten Präkanzerosen führen [96,124,131].

Grundsätzlich kann man zwei morphologische Grundformen unterscheiden:

- den exophytisch, warzigen Typ („Keratose“):
  - aktinisch bedingt: Keratosis actinica, Lichen-planus-artige aktinische Keratose, Cheilitis abrasiva praecancerosa, Röntgenkeratosen;
  - chemisch bedingt: Arsen- und Teerkeratosen; sowie
- einen flächigen Typ (Mb. Bowen).
- Ferner: Cornu cutaneum, Erythroplasie Queyrat, Morbus Paget (intraepitheliales Karzinom darunter liegender Drüsen), Leukoplakie, Lentigo maligna (von Melanozyten ausgehend).

Die Übergänge sind fließend. Trotzdem kann man folgende gemeinsame Eigenschaften zusammenfassen:

- klinisch und histologisch scharfe Begrenzung von der normalen Haut,
- häufig multiples Auftreten in einer Region,
- Differenzierungsstörung in der Ausreifung: Hyperkeratose oder Atrophie, Aufhebung der normalen Stratifizierung der Epidermis,
- Zelltypen der Keratinozyten, erhöhte Kern-Plasma-Ratio, vermehrte Mitosen,
- peripheres Wachstum der Zellklone und
- Entzündung.

Die aufgezählten Anomalien sind bei den jeweiligen Krankheitsbildern unterschiedlich ausgebildet; insgesamt besteht ein fließender Übergang von der normalen Haut bis zum voll ausgebildeten Plattenepithelkarzinom. Sie sind in der Regel nicht rückbildungsfähig und sollten daher nicht unbehandelt bleiben. [96,97,98,103]

### 3.3.1.1 Aktinische Keratose

**Epidemiologie.** Die sogenannte „senile Keratose“ ist die häufigste Präkanzerose; sie entsteht in Abhängigkeit von der kumulativen UV-Dosis sowie dem Hauttyp etwa ab dem 50. Lebensjahr besonders auf chronisch lichtgeschädigter Haut. Bei dunkel pigmentierten Menschen werden sie faktisch nicht beobachtet. Männer sind häufiger betroffen. Disponiert sind Menschen, die berufsbedingt über längere Zeiträume direkt der Sonne ausgesetzt sind – so Bauern, Seeleute oder Bergführer. Bei Albinismus und bei immundefizienten Personen können aktinische Keratosen und Plattenepithelkarzinome früh auftreten und sehr aggressiv verlaufen [96,124,131].

**Ätiologie und Pathogenese.** Bei aktinischen Keratosen handelt es sich um Veränderungen, die durch chronische Lichteinwirkung, insbesondere UV-B Strahlen, ausgelöst werden. Gewöhnlich kommt es erst nach einer Latenzzeit von 10-20 Jahren zur Entwicklung von aktinischen Keratosen. In der Regel entstehen sie nur auf degenerativ veränderter, chronisch lichtexponierter Altershaut. Infolge der UV-Bestrahlung kommt es zu einer Degeneration des genetischen Materials epithelialer Zellen, was in der Folge zu einer Umwandlung in atypische Zellen führt. Diese atypischen Zellen durchwandern langsam die normale Epidermisstruktur und führen dabei zur Verhornungsstörungen. Brechen die transformierten Zellen durch die Basalmembran ins Korium durch, hat sich ein spinozelluläres Karzinom entwickelt [96,124,131]..

**Klinik.** Prädilektionsstellen sind Gesicht (v.a. Stirn, Glatze, Ohrmuschel, Wange, Oberlippe) und Handrücken. Subjektive Symptome fehlen meist. Oft sind nur Zeichen der chronisch-lichtexponierten Altershaut nachweisbar: aktinische Elastose, Hyperpigmentierung, Depigmentierung oder Teleangiektasien.

Die aktinischen Keratosen beginnen als punktförmige, besser tast- als sichtbare Rauigkeiten der Haut. Ihre Oberfläche ist matt, im Kolorit hautfarben bis rötlich-braun. Im Wachstumsverlauf vergrößern sich die Läsionen nach peripher, werden erhabener und wandeln sich in höckrige, weißliche oder missfarbige, warzige Läsionen um und fühlen sich palpatorisch rau und hart an. Man spricht von „Kalkspritzern im Gesicht“; die Läsionen sind festhaftend und bei gewaltsamer Entfernung kommt es zu Blutungen: keratotischer Typ.

Im Laufe ihres Wachstums können diese Läsionen in dorn- bis hornartige Höcker von einigen Zentimetern Länge auswachsen; Cornu cutaneum. An der Basis solcher Cornua infiltrieren die Tumorzellnester gewöhnlich schon die Dermis; in diesem Fall sind die Tumoren in der Tiefe schlecht abgrenzbar und mangelhaft verschieblich [96,124,131].

**Abbildung 2: Cornu cutaneum**



### Abbildung 3: Aktinische Keratose



**Sonderformen.** Die bowenoide Keratose ist wenig hyperkeratotisch, flach, rötlich, relativ groß und zeigt charakteristische Kernatypien.

Die Lichen-planus-artige aktinische Keratose bevorzugt die Streckseite der Unterarme und das Gesicht. Das histologische Korrelat erinnert an das entzündliche Infiltrat eines Lichen ruber.

Die pigmentierte aktinische Keratose imponiert mit keratotisch-bräunlichen Herden vor allem im Gesicht und am Handrücken. Die raue Oberfläche hilft bei der Abgrenzung gegenüber einer simplen Alterswarze. Die spreitende Form der pigmentierten aktinischen Keratose muss von der Lentigo maligna differenziert werden [96,124,131].

**Histologie.** Unter dem Mikroskop zeigen sich eine massive Orthohyperkeratose, fokale Parakeratosen, und das Fehlen eines regulären Stratum granulosum; ferner finden sich dyskeratotische Zellen und Kernatypien in der Basalzellschicht oder gar in der ganzen Epidermis. Auffallend ist die Überfüllung der Basalzellschicht und der unteren Epidermisschichten mit atypischen Zellen und deren stärkere Anfärbbarkeit aufgrund einer erhöhten Kern-Plasma-Ratio. Die Anordnung der

Reteleisten ist gestört und unregelmäßig; außerdem zeigen diese oft Atypien und dyskeratotische Veränderungen. Insofern handelt es sich um ein Carcinoma in situ. Man unterscheidet einen hypertrophischen, einen atrophischen und einen bowenoiden Typ. Im Korium findet sich neben einer aktinischen Elastose auch oft ein chronisch-entzündliches Infiltrat, meist mit vielen Plasmazellen [96,124,131].

**Prognose.** Ca. 20% der aktinischen Keratosen werden im Verlauf zu invasiven Plattenepithelkarzinomen; durch adäquaten Lichtschutz und regelmäßige Therapie kann das Risiko aber minimal gehalten werden. Aus aktinischen Keratosen hervorgegangene Plattenepithelkarzinome haben nur eine geringe Metastasierungstendenz.

**DD.** Verruca seborrhoeica, Lentigo simplex und CDLE.

Den aktinischen Keratosen ähneln in morphologischer und biologischer Form jene Keratosen, die aus Infrarot- und Röntgenstrahlung hervorgegangen sind, sowie auch die Arsenkeratosen.

Die aktinische Cheilitis ist das Analogon der aktinischen Keratose am Lippenrot; sie ist aber gefährlicher, da die Lippenkarzinome häufiger zur Metastasierung neigen als die Plattenepithelkarzinome der Körperhaut. Als Risikofaktoren erweisen sich UV-Licht-Exposition, oft in Kombination mit Tabaktee bei Rauchern. Die präkanzeröse Leukoplakie ist eine analoge Läsion der Mundschleimhaut und zeigt sich klinisch als umschriebene, meist solitäre, relativ scharf und unregelmäßig begrenzte weißliche Verfärbung der Schleimhaut mit rauher, papillärer Oberfläche. Ursächlich kann meist Tabaktee genannt werden. Zeigen sich in den Leukoplakien rötliche Areale, ist dies als Zeichen erhöhter Aggressivität zu werten, oder deutet schon auf invasives Wachstum hin. Differentialdiagnostisch muss hier auch an die reaktive Leukoplakie, den Lichen ruber, Narben oder an CDLE gedacht werden. [96,97,98,110,124,131]

### 3.3.1.2 Mb. Bowen

Der Mb. Bowen ist eine relativ häufige obligate Präkanzerose vom flächigen Typ und tritt meist ab dem 60. Lebensjahr auf. Die Läsion ist in der Regel solitär und

nicht an lichtexponierte Regionen gebunden; Prädilektionsstellen sind Rumpf und distale Extremitäten. Ätiologisch spielen neben UV-Licht chemische Karzinogene und wahrscheinlich auch das HPV-Virus eine Rolle [97,124,131].

**Klinik.** Der Mb. Bowen imponiert als scharfer und unregelmäßig begrenzter, meist hellroter Herd mit samtiger, teilweise schuppender Oberfläche. Subjektive Beschwerden sind meist nicht vorhanden. Das Wachstum verläuft jahrelang langsam und flächig, um dann plötzlich als schnell und invasiv wachsender Knoten auffällig zu werden. Sonderformen sind der hyperkeratotische und der pigmentierte Mb. Bowen.

**Histologie.** Die Epidermis scheint verbreitert mit Verlust der normalen Zellschichtung; weiters zeigen sich starke Zellkernpolymorphien, reichlich Mitosen und Einzelzellverhornung.

**DD.** Chronische Ekzemplaques, Psoriasis, superfizielles Basalzellkarzinom und extramammärer Mb. Paget. Der Mb. Bowen wird meist als Ekzem fehlinterpretiert und jahrelang erfolglos behandelt.

Die bowenoide Papulose wird durch high-risk-HPV hervorgerufen und ähnelt morphologisch dem Lichen ruber der Genitoanalregion. Sie findet sich vor allem bei jungen Erwachsenen und zeigt ein multiples, aber wenig dysplastisches Wachstum. Der Übergang in Genital- bzw. Analkarzinome ist nach jahrelanger Latenz möglich.

Die Erythroplasie ist eine dem Mb. Bowen analoge, flächige Läsion an der Glans penis oder dem Präputium, seltener hingegen an den Labien oder bei Personen höheren Alters. Hier kann ebenfalls in den meisten Fällen das HPV nachgewiesen werden. [97,98,110,124]

#### Therapie der obligaten Präkanzerosen

Grundsätzlich sollte die (knappe) operative Entfernung angestrebt werden; für multiple oder ausgedehnte Läsion kommen folgende Therapieoption in Frage:

- Kryotherapie. Durch oberflächliches Einfrieren der Epidermis kommt es zur Nekrose und in Folge zur blasigen Abhebung im Bereich der Lamina lucida

der Basalmembran; epitheliale Läsionen können so entfernt werden, und es kommt vom Rand her zu einer Restitutio ad integrum.

- Lokale Chemotherapie. Bei sehr ausgedehnten Läsionen erfolgt eine Chemotherapie (z.B. mit 5-Fluorouracil) unter Okklusivverbänden; die Keratosen werden unter einer heftigen Entzündungsreaktion abgestoßen. Als Alternative steht Imiquimod zur Verfügung.
- PDT (Photodynamische Therapie).

Langfristige Nachsorge ist stets obligat [97,98,110,124].

### 3.3.2 Fakultative Präkanzerosen

Chronische Entzündungen und Narben können selten Ausgangspunkt für die Entstehung von Plattenepithelkarzinomen sein. Typische Beispiele sind:

- Verbrennungsnarben
- Infektiöse Prozesse wie Lupus vulgaris
- Chronische Eiterungen und Fisteln
- CDLE
- Lichen sclerosus
- Jahrelang bestehende Ulcera cruris.

Aus fakultativen Präkanzerosen hervorgegangene Karzinome verlaufen in der Regel sehr aggressiv [96,110,124,131].

## 3.4 Plattenepithelkarzinom der Haut

**Synonyme.** Epithelioma spinocellulare, „Spinaliom“, Stachelzellkarzinom.

**Epidemiologie.** Mit einer Inzidenz von 100/100.000/a (Männer) und 50/100.000/a (Frauen) sind die Plattenepithelkarzinome in den gemäßigten Breiten relativ häufig. An den Übergängen von Haut zu Schleimhaut und an den Schleimhäuten selbst stellen sie sogar die häufigste Form maligner Tumore dar.

Unter den epidemiologischen Charakteristika sind folgende besonders hervorzuheben:

- Linearer Anstieg der Inzidenz mit dem Lebensalter

- Manifestation meist ab dem 40. Lebensjahr, Durchschnittsalter des Erkrankten 70 Jahre
- Prädilektion des männlichen Geschlechts
- 90% Auftreten im Gesicht
- Ausgeprägte Abhängigkeit von individuellem Hauttyp und Pigmentierungsmuster
- Kumulative UV-Belastung [99,110,124,131]

**Ätiologie.** Der wichtigste Entstehungsfaktor ist der chronische Lichtschaden; die Prädilektionsstellen der Plattenepithelkarzinome sind somit ein Spiegelbild der Sonneneinstrahlung. Von den chemischen Noxen spielt vor allem das Rauchen eine wichtige Rolle. Auch den Humanen Papillomviren wird in der Entstehung von Plattenepithelkarzinomen steigende Bedeutung zugeschrieben.

**Strahlung.** Neben Sonnenlicht sind auch andere Strahlungsarten in der Entstehung des spinözellulären Karzinoms von Bedeutung. So können Plattenepithelkarzinome nach dem Einwirken ionisierender Strahlung aus Röntgenkeratosen entstehen. Ebenfalls gilt chronische Hitzeeinwirkung, auch in Abwesenheit von Licht, als pathogenetischer Faktor. In asiatischen Ländern ist das Kangri-Ulkus des Abdomens, das durch das Halten von Behältnissen mit glühenden Kohlen gegen die Haut entsteht, als ein solches Beispiel zu nennen.

Ein weiteres Beispiel sei das spinözelluläre Karzinom der Beine mit Erythema ab igne, das als Folge chronischer Einwirkung von offenem Feuer entsteht, genannt. Auch die Einwirkung von Infrarotstrahlung auf die Haut kann neben dem Hautalterungsvorgang bei der Entstehung von Plattenepithelkarzinomen eine Rolle spielen.

**Chronisch-degenerative und chronisch-entzündliche Hautveränderungen.**

Ein wichtiger Begleitfaktor in der Karzinogenese sind chronisch-entzündliche Hautveränderungen. Besonders straffe Narben und Hautatrophien stellen Risikofaktoren dar. Häufig zeigen sich spinözelluläre Karzinome auf Verbrennungs- und Verbrühungsnarben, auf straffen sklerosierten Lupus-vulgaris-Narben, und seltener auch auf atrophischen Lupus-erythematodes-Herden oder bei Acrodermatitis chronica atrophicans. Gelegentlich beobachtet man mit einer Inzidenz von etwa 1:5000 das Auftreten eines Karzinoms in lange bestehenden

Unterschenkelgeschwüren oder in langjährig sezernierenden Fisteln. Bei jahrzehntelang bestehenden Narben nach Acne inversa werden ebenfalls spinozelluläre Karzinome beschrieben. Chronische Entzündungen an den Schleimhäuten begünstigen ebenso Karzinome, so wie ein langfristiger Lichen ruber erosivus mucosae, eine Glossitis interstitialis syphilitica und ein Lichen sclerosus et atrophicus der Vulva oder des Penis.

**Chemische Kanzerogenese.** Eine ständige Einwirkung bestimmter kanzerogener Substanzen begünstigt die Karzinomentwicklung an der Haut. Besonders karzinomgefährdet sind bestimmte Berufsgruppen: Arbeiter in Erdölraffinerien, in der Steinkohlenteerindustrie, im Straßenbau, sowie in der Arsengewinnung und Arsenverarbeitung.

**Onkogene Viren.** Onkogene humane Papillomaviren – meist die Subtypen 5,8,16 und 18 – sind mit einem höheren Risiko für ein Plattenepithelkarzinom vergesellschaftet. Es gibt viele Hinweise für die Virusinduktion von Tumoren an Penis, Skrotum, Vulva, Zervix, Zunge, Blase und Nagelapparat.

**Immunsuppression.** Organtransplantierte Patienten weisen wegen der notwendigen medikamentösen Immunsuppression eine höhere Rate an malignen Tumoren auf, wobei besonders das Risiko von spinozellulären Karzinomen bis zu 200fach erhöht ist. Die gleiche Beobachtung wird bei Patienten gemacht, die aus anderen Gründen immunsupprimiert sind, beispielsweise durch eine AIDS-Erkrankung. Außerdem sind Immunsuppression und Virusinfektionen oft miteinander kombiniert.

**Individuelle Faktoren.** Die Kombination von Alkoholabusus, insbesondere von hochkonzentrierten Spirituosen und Rauchen erhöht das Risiko für spinozelluläre Karzinome an Mundschleimhaut, Rachen, Trachea und Bronchus um ein Vielfaches. Häufig können auch onkogene HPV in diesen malignen Neoplasien nachgewiesen werden [99,110,124,131].

**Klinik.** Plattenepithelkarzinome entwickeln sich meist aus Präkanzerosen, nur selten de novo. Je nach Ätiologie variiert auch das klinische Erscheinungsbild des Carcinoma in situ. Eine der Läsion eventuell aufsitzende Hyperkeratose lässt sich kaum ablösen, und bei einem solchen Versuch stellt sich leicht eine Blutung ein. Invasives Wachstum zeigt sich klinisch durch eine Verdickung des Herdes sowie durch fingerförmiges Einwachsen in die Umgebung mit einem entzündlichem

Randsaum und einer fast immer vorhandenen zentralen Ulzeration. Das Karzinom ist bereits frühzeitig hart und weitgehend schmerzlos. Mit wachsender Tumorgröße kann man gelegentlich gelbliche, fadenartige Massen auspressen, die histologisch aus verhornten Tumorzellen oder Hornperlen bestehen.

Primär ist oft ein derber, manchmal glatter, oft verrukös hautfarbener bis rötlicher Knoten innerhalb der Präkanzerose auffällig. Der Tumor wächst langsam peripher und vertikal an, um schlussendlich geschwürig zu zerfallen.

Somit unterscheidet man flächige, knotig-exophytische, flach diffus infiltrierende, oberflächlich oder tief exulzerierte Verlaufsformen. Den meisten Verlaufsformen sind eine sehr derbe Konsistenz, brettharte Infiltration der Unterlage, eine unregelmäßige Oberfläche, leichte Verletzlichkeit und geringe bis fehlende subjektive Beschwerden gemein. Die Läsionen sind meist polyzyklisch begrenzt und weisen insbesondere bei Exulzerationen einen derben Randwall auf. Häufig kann man weißliche bis missfarbene verruköse keratotische Anteile in der Läsion beobachten. Zwischen all den Typen und Verlaufsformen bestehen fließende Übergänge.

Die Metastasierung erfolgt spät und selten (in ca. 6% der Fälle) und verläuft über den lymphogenen Weg. Die regionären Lymphknotenmetastasen sind sehr groß und bretthart; aus diesen können benachbarte vitale Strukturen infiltriert werden. Fernmetastasen sind nur ganz selten zu beobachten. Bakterielle Infekte können lokal, später systemisch hinzutreten. Nicht beherrschbare Arrosionsblutungen oder eine Meningitis nach Destruktion der Schädelkalotte führen zum Tode. Plattenepithelkarzinome der Haut sind viel weniger aggressiv als solche der hautnahen Schleimhäute oder innerer Organe. Bei Immunsuppression verlaufen auch Plattenepithelkarzinome der Haut viel aggressiver [99,110,124,131].

#### Abbildung 4: Plattenepithelkarzinom



**Klassifikation.** Es existieren eine TNM-Klassifikation und eine Stadieneinteilung nach UICC; sie spielen aber im Klinikalltag eine geringe Rolle, da die meisten Karzinome noch im Primärstadium entdeckt werden. Prognostisch kommt der Tumordicke eine wesentliche Bedeutung zu: bei einer Tumordicke von 6mm vertikal steigt das Metastasierungsrisiko auf über 40% [131].

**Sonderformen.** Eine seltene Verlaufsform ist das dedifferenzierte Plattenepithelkarzinom. Dieses entwickelt sich nicht aus aktinischen Keratosen, sondern aus einem Mb. Bowen, einer Erythroplasie, aus fakultativen Präkanzerosen oder gar de novo. Es ist eine schnell wachsende, weiche, weißliche, leicht verletzbare und blutende, exophytische und schnell zerfallende Verlaufsform, die früh lymphogen metastasiert und zum Tod führen kann. Histologisch finden sich zahlreiche anaplastische Zellen.

Weitere Sonderformen sind die Plattenepithelkarzinome der hautnahen Schleimhäute (schnelle und aggressive Wuchsweise) und die Gruppe der verrukösen Karzinome [99,110,124,131].

#### **Abbildung 5: Exulzeriertes Plattenepithelkarzinom**



**Histologie.** Plattenepithelkarzinome der Haut sind epidermal differenzierte Tumoren, die das Gewebe in Strängen oder diffus infiltrieren, meist begleitet von einer massiven Entzündungsreaktion. Die Basalmembranzzone wird zerstört. Die Zellen sind groß und zytoplasmareich; die Zellgrenzen und Interzellularbrücken sind wie bei Zellen des Stratum spinosum entsprechend aufgebaut, daher auch die Bezeichnung spinozelluläres Karzinom. Kernpolymorphien, atypische Mitosen oder Kernhyperchromasie (der DNA-Gehalt der Zellkerne ist erhöht) sind morphologische Charakteristika der Tumorzellen.

Die Tumorzellen neigen wie normale Stachelzellen zur Ausbildung eines verhornenden Plattenepithels, wodurch es in den Tumorsträngen zu konzentrisch geschichteten Hornkugeln – den Hornperlen (squamous eddies) – kommt.

Auffallend ist, dass bei orthokeratotischer Verhornung die Hornperlen keratohyalinhaltige Zellen aufweisen, welche bei parakeratotisch verhornenden Hornperlen fehlen. Besonders charakteristisch sind entdifferenzierte Zellen, die in den rasch wachsenden Tumorrändern auftreten.

Die epidermale Differenzierung spiegelt sich somit im Gewebemuster und in der Verhornung wieder; die Differenzierung schwankt beträchtlich zwischen den Tumoren, wobei der Grad der Dedifferenzierung mit höherer Aggressivität verbunden ist. Der Grad der Dedifferenzierung wird in eine vierteilige Skala nach Broders eingeteilt, wobei die Gradeinteilung vom zunehmenden Prozentsatz undifferenzierter Zellen, die keine Verhornungstendenz mehr zeigen, abhängt (Anteil undifferenzierter Tumorzellen bei Grad I <25%, bei Grad II <50%, bei Grad III <75%, bei Grad IV >75%). Heutzutage ist man dazu übergegangen, analog zum malignen Melanom, die Tumordicke in Millimetern anzugeben, da die Prognose wesentlich von der Tiefenausdehnung des Karzinoms abhängt. Der histopathologische Befund wird durch prognostisch relevante Parameter wie Bestimmung des Differenzierungsgrads, die histologisch messbare Tumordicke und den histologischen Tumortyp ergänzt.

Morphologische Spielarten sind pseudoglanduläre Differenzierung (Kohäsionsschwäche neoplastischer Keratinozyten) und die seltenen, aber besonders aggressiven muzinproduzierenden Varianten. Desmoplastische Plattenepithelkarzinome (stark fibrosierende Stromareaktion) erscheinen klinisch diffus infiltrierend; außerdem neigen sie zu Rezidiven und haben zudem eine schlechtere Prognose [99,110,124,131].

**Verlauf.** Dieser hängt von Lokalisation, Größe, Differenzierungsgrad und vertikalem Durchmesser der Tumoren ab. Eine relativ schlechte Prognose haben Zungen-, Vulva- und Peniskarzinome. Plattenepithelkarzinome mit einer Größenausdehnung von 2-3 cm können bei etwa 90% der Patienten geheilt werden, während die Heilungsaussichten mit größer werdender Ausdehnung deutlich absinken. Je eher ein spinözelluläres Karzinom im histologischen Befund der normalen Epidermis ähnelt, desto geringer ist die Metastasierungstendenz. Tumoren mit einer Dicke von <2 mm metastasieren praktisch nie („no-risk“-Tumoren), bei einer Dicke zwischen 2 und 6 mm kommt es bei etwa 6% der Patienten zur Progression („low-risk“-Tumoren) und bei einer Dicke von >6 mm bei etwa 20% („high-risk“-Tumoren). Eine Verschlechterung der Prognose zeigt sich

bei immunsupprimierten Patienten (Organtransplantation, hochdosierte Chemotherapie oder virale Immunsuppression). Auch Lokalrezidive gelten als prognostisch schlechtes Zeichen [99,110,124,131].

**Therapie.** Die Plattenepithelkarzinome werden mit einem Sicherheitsabstand von ca. 1cm exzidiert. Bei kleineren und oberflächlichen Läsionen stellt die Elektrokoagulation eine Alternative dar; Kryotherapie führt zu unsicheren Ergebnissen und ist somit nicht Mittel der Wahl. Die Radiotherapie wird nur in Ausnahmefällen angewandt, wobei die Plattenepithelkarzinome aber strahlensensibel sind. Somit ist die Radiotherapie bei regionären Metastasen in Kombination mit der Chirurgie unentbehrlich. Verruköse Karzinome werden nicht bestrahlt.

Inoperable Karzinome werden zytostatisch mit Methotrexat oder Bleomycin behandelt; beide Verfahren führen zu Remissionsraten von 20-40% und sind nicht kurativ. Polychemotherapien haben gegenüber Monotherapien keinen Vorteil gebracht. Fraglich ist zur Zeit noch der Wert von INF- $\alpha$  in Kombination mit Retinoiden.

**DD.** Unter anderem Basalzellkarzinom, depigmentiertes Melanom, Adnextumoren, Keratoakanthom oder granulomatöse Prozesse. Meist finden sich in der Umgebung von Plattenepithelkarzinomen weitere aktinische Keratosen. [97, 98, 99, 100,103,124]

### 3.5 Verruköses Karzinom

Verruköse Karzinome sind eine Gruppe seltener, chronisch verlaufender und niedrig maligner Plattenepithelkarzinome. Morphologisch fallen sie als exophytische, papillomatös-verruköse Läsionen auf, die eine langsame flächenhafte Ausbreitung aufweisen und durch lokale Destruktion gekennzeichnet sind. Metastasierung kommt nur selten vor.

Verruköse Karzinome sind selten; sie treten meist bei Personen höheren Lebensalters auf und sind oft mit HPV assoziiert. Häufige Kofaktoren in ihrer Entstehung sind chronische Irritationen.

Das verruköse Karzinom ist eigentlich ein Sammelbegriff für verschieden analoge klinische Entitäten:

- Verruköses Karzinom der Mundhöhle (floride orale Papillomatose). Betroffen sind meist Männer; die Erkrankung ist ein jahrelanger Prozess, der stets durch Prothesen und starkes Rauchen getriggert wird. Die verrukösen Karzinome der Mundhöhle beginnen meist als multizentrische, leukoplakische Herde mit rauer, granulärer Oberfläche, die sich langsam ausdehnen und zu papillären Wucherungen, pflastersteinartigen verrukösen Plaques oder karfiolartigen Knoten konfluieren, um schließlich destruierend in die Tiefe zu wachsen. Invasionen in den Kieferknochen können vorkommen.
- Verruköses Karzinom der Haut (Papillomatosis cutis carcinoides, Epithelioma cuniculatum). Diese Läsion besteht meist lange, bevor sie sich in eine erosive, karfiolartige Wucherung umwandelt. Unterschenkel und Narbenareale weisen sich als Prädilektionsstellen aus. Das verruköse Karzinom der Sohlenhaut (Epithelioma cuniculatum) ist eine häufige Variante und wächst aus mechanischen Gründen eher endophytisch und fistulierend.
- Verruköses Karzinom des Genitalbereichs (Buschke-Löwenstein). Ein Prozess vorwiegend an Glans und Präputium, seltener an der Vulva, Vagina und Perineum. Meist entwickeln sie sich aus gewöhnlichen Condylomata acuminata. Rhagadenbildung und Fissuren begünstigen eine bakterielle Superinfektion, die übelriechende Beläge zur Folge haben. Nach jahrelangem Verlauf sind Destruktion und Mutilation präexistenter Strukturen möglich. Typisch ist die Infiltration in tiefe Gewebsschichten bei geringer Metastasierungstendenz.

Verruköse Karzinome können auch in Larynx, Konjunktiven oder im Ösophagus vorkommen [99,110,124,131].

**Histologie.** Plumpe, keulenartige Akanthose und Papillomatose mit breiter teilweise parakeratotischer Hornschicht. Auffallend sind die reife Ausdifferenzierung des Epithels, das weitgehende Fehlen von Kernatypien und die geringe Zahl an Mitosen. Die normale Stratifizierung des Epithels ist erhalten.

**DD.** Viruspapillome, verruköse Leukoplakie und Plattenepithelkarzinom.

**Prognose und Therapie.** Die operative Sanierung ist meist indiziert, wobei häufig ausgedehnte plastische Eingriffe notwendig sind. Bei zu knapper Resektion der Läsion kommt es immer zum Rezidiv. Die Radiotherapie kann als Monotherapie nicht zum Einsatz kommen, da verruköse Karzinome wenig strahlenempfindlich sind; im schlimmsten Fall könnte sich ein verruköses Karzinom unter Strahlentherapie in ein aggressives Plattenepithelkarzinom umdifferenzieren. Kombinationstherapien sind bei ausgedehnten Läsionen Mittel der Wahl [99,110,124,131].

### 3.6 Keratoakanthom

Keratoakanthome sind meist niedrigmaligne Tumoren des Haarfollikels mit Selbstheilungstendenz. Sie weisen eine typische Klinik und Histologie auf.

**Epidemiologie.** Die Inzidenz der Keratoakanthome entspricht der Hälfte der Plattenepithelkarzinome, und man findet sie bei Männern doppelt so häufig wie bei Frauen. Dunkelhäutige Völker sind seltener betroffen. Typisch ist eine Häufung im höheren Alter; eine genetische Disposition wird diskutiert, ist aber nicht bewiesen.

**Karzinogene Faktoren.** Das UV-Licht stellt den größten karzinogenen Faktor dar. Chemische Noxen stehen zur Diskussion, da sie im Tierversuch Keratoakanthome auslösen können; unsicher ist auch die Rolle des HPV, da in einigen Läsionen HPV-DNA extrahiert werden konnte.

**Histogenese.** Keratoakanthome sind Tumoren des Follikelfundibulums und entstehen aus plötzlich einsetzender Proliferation. Es folgt eine sukzessive Differenzierung zu Hornmaterial, und schließlich heilt die Läsion unter Abstoßung des Hornpfropfs spontan ab. Wachstum und Abstoßung werden analog zum Haarzyklus gesehen. Meist sind in einem Areal mehrere Follikel betroffen; außerdem sind manche Keratoakanthome zur horizontalen Ausbreitung befähigt.

**Klinik.** Klassischerweise treten Keratoakanthome in lichtexponierten Regionen auf. Meistens handelt es sich um einen schnell wachsenden, derben, glatten, regelmäßig geformten, halbkugeligen, hautfarbenen bis rötlichen Knoten. Im Zentrum bildet sich ein kleiner Krater aus, in dem ein derber Hornpfropf erscheint. Der Hornpfropf wird spontan abgestoßen und hinterlässt eine schüsselförmige Narbe. Der vollständige Prozess von der Entstehung bis zur Abheilung dauert zwischen sechs Wochen und sechs Monaten [99,110,124,131].

### **Sonderformen.**

- Multiple Keratoakanthome. Diese treten entweder sporadisch oder als Ferguson-Smith-Tumoren auf. Letzere sind Neubildungen im Rahmen einer seltenen autosomalen Erbkrankheit mit Erstmanifestation in der späten Kindheit, wobei Inzidenz und Aggressivität mit steigendem Lebensalter zunehmen. Multiple Keratoakanthome werden auch im Rahmen des Muir-Torre-Syndroms beobachtet.
- Eruptive Keratoakanthome sind zahlreiche, kleine, extrem therapieresistente Varianten.
- Riesen- und multifokale Keratoakanthome sind selten. Typischerweise wachsen sie platten- bis ringförmig, polyzyklisch und weit ausgedehnt.

Sehr selten treten Keratoakanthome auch an unbehaarten Stellen auf (Nagelbett oder Mundschleimhaut). In diesen Regionen sind die Keratoakanthome aber nicht zur Rückbildung befähigt; man bezweifelt somit die Zugehörigkeit zu echten Keratoakanthomen [99,110,124,131].

**Histologie.** Im Regelfall eine gekämmert erscheinende kugelige Hornzyste, in deren Zentrum orthokeratotisches Hornmaterial gespeichert ist. Die Zystenwand wird von einem geschichteten Plattenepithel gebildet, das in der Frühphase allerdings mit mehreren Tumorsträngen in die Umgebung einwuchert. Teilweise findet sich in der Umgebung eine Begleitentzündung. Das Zystendach besitzt einen zentralen Porus, der beidseitig von dünnen „Epidermislippen“ begrenzt wird. Die Unterscheidung zwischen Plattenepithelkarzinom und Keratoakanthom kann mitunter schwierig sein. Deswegen ist die exakte Schnittführung durch die Mittelachse der Läsion besonders wichtig, da die histologische Beurteilung aus dem Tumorrand irreführend ist [99,110,124,131].

**Therapie.** Die Exzision ist immer anzustreben; einerseits zur histologischen Diagnosesicherung, andererseits um die Narbenbildung gering zu halten. Bei großen oder multiplen Läsionen kann eine medikamentöse Therapie mit Etretinat versucht werden.

**Prognose.** Prinzipiell gute Heilungschancen; bei Nichtbehandlung oder Ausbleiben der Selbstheilung ist der Übergang in ein aggressives Plattenepithelkarzinom möglich. [102,124,131]

### 3.7 Basalzellkarzinom

Das Basalzellkarzinom ist der häufigste nicht benigne Tumor der Haut. Das Basalzellkarzinom ist durch ein charakteristisches klinisches und histologisches Erscheinungsbild gekennzeichnet und tritt – vorwiegend im höheren Alter – nur an Haarfollikel-tragenden Körperregionen auf. Die Tumorzellen erinnern wegen der großen, ovalen und stark basophilen Zellkerne, sowie aufgrund ihrer palisadenartigen Stellung an der Peripherie der Tumornester sehr an normale Zellen des Stratum basale bzw. an Zellen der Haarfollikel. Besonderes Merkmal des Basalzellkarzinoms ist seine Fähigkeit zur lokalen Invasion und Destruktion bei äußerst geringer bzw. fehlender Metastasierungsneigung [99,110,125,131].

**Epidemiologie.** Basalzellkarzinome sind die häufigsten Tumoren des Menschen. Patienten mit Hauttyp I oder II sind bevorzugt betroffen, wobei Männer und Frauen einigermaßen in gleicher Häufigkeit erkranken. Die Inzidenzrate nimmt mit steigendem Lebensalter zu, wobei der Häufigkeitsgipfel zwischen dem 6. und 8. Lebensjahrzehnt liegt. Bei jüngeren Menschen sind Basalzellkarzinome relativ selten. Sollten Basalzellkarzinome bereits in der 2.–3. Lebensdekade auftreten, können diese ein Beweis für das Vorliegen einer erblichen Erkrankung – das Gorlin-Goltz-Syndrom – sein. Generell steigt die Inzidenz etwa linear mit dem Lebensalter an.

Auch die geographische Lage hat einen entscheidenden Einfluss auf das Erkrankungsrisiko. In England liegt die Inzidenzrate zurzeit etwa bei 110/100.000

Einwohner, während sie in Australien bis zu 20fach höher ist. Die durchschnittliche Zunahme der Inzidenz liegt bei 3–8%/Jahr. Ein im Jahre 1994 geborener Kaukasier erkrankt mit einer Wahrscheinlichkeit von 28–33% an einem Basalzellkarzinom. Mit dem Auftreten eines Basalzellkarzinoms steigt das Risiko, ein weiteres zu entwickeln, um etwa 50 % [99,110,125,131].

**Terminologie und Dignität.** Im englischen Sprachraum wurden Basalzellkarzinome schon früher als „basal cell carcinoma“ bezeichnet, wobei der einstige deutsche Ausdruck „Basaliom“ den Vorteil hatte, von einem Karzinom durch dessen Fähigkeit zur Metastasierung abgegrenzt zu werden.

Das Basalzellkarzinom hingegen ist ein semimaligner Tumor der Haut, der zwar lokal destruierend wächst, aber selten Metastasen setzt. Durch Zerstörung lebenswichtiger Strukturen kann das Basalzellkarzinom aber dennoch zum Tode führen [131].

**Histogenese.** Da Basalzellkarzinome histologisch der Basalschicht der Epidermis ähneln, war man früher der Auffassung, dass sie vom Stratum basale ausgehen; heute glaubt man, dass sie sich von einer undefinierten Zelle des Basallagers ableiten, welche die Fähigkeit zur Ausdifferenzierung von Adnexstrukturen erhalten hat. Dies könnte das Auftreten dieser Tumoren ausschließlich an der behaarten Haut erklären. Auch bestätigen immunhistochemische Untersuchungen mit Antikörpern gegen verschiedene Zytokeratine diese Hypothese, da eine Expression der Zytokeratine 5 und 14 sowie des Zytokeratin 19, das als epidermaler Stammzellmarker diskutiert wird, bei der Mehrzahl der Basalzellkarzinome nachweisbar ist. Zytokeratine der terminalen Differenzierung (CK 1 und 10) finden sich in den Tumoren hingegen nicht [110,125,131].

**Ätiologie.** Für die Entstehung von Basalzellkarzinomen spielen verschiedene Faktoren eine Rolle. Genetische Disposition zur Entwicklung von Basalzellkarzinomen besteht bei der Mutation des PTCH-1 oder -2 Gens; wichtigstes Mutagen ist aber das UV-Licht; Arsen spielt heutzutage keine Rolle mehr. Das PTCH-Gen ist ein Tumorsuppressorgen, das durch Keimbahnmutationen verändert ist. Das PTCH Gen hat beim Menschen eine wichtige Funktion bei der Entwicklung verschiedener Organsysteme, einschließlich

der Haut, des Skelett- und des Zentralnervensystems, sowie in der Kontrolle des Wachstums. Das Gen konnte aufgrund der Fortschritte in der Gentechnologie auf dem Chromosom 9q22.3 lokalisiert werden. Somatische PTCH-Mutationen konnten ebenfalls in der Mehrheit sporadischer Basalzellkarzinome nachgewiesen werden, allerdings müssen in diesem Fall beide Allele durch Mutation deaktiviert werden, während beim Basalzellnävus-Syndrom, dem eine Keimbahn-Mutation des PTCH-1 Gens zugrunde liegt, eine Veränderung des zweiten verbleibenden Allels genügt. Auch andere genetische Faktoren spielen in der Ätiopathogenese des Basalzellkarzinoms eine Rolle. So ist vor allem der Hauttyp von entscheidender Bedeutung. Patienten mit sonnenempfindlicher Haut sind besonders gefährdet an einem Basalzellkarzinom zu erkranken, während bei Dunkelhäutigen nur selten ein solches auftritt. Es ist bemerkenswert, dass selbst bei dunkelhäutigen Gorlin-Goltz-Patienten Basalzellkarzinome seltener vorkommen. Dies wird durch die wesentlich bessere Protektion schwarzer Haut gegenüber UV-Licht erklärt.

Das individuelle Tumorrisiko wird zudem durch DNA-Sequenzpolymorphismen erheblich mitbestimmt. Es werden Assoziationen zwischen der Suszeptibilität für Basalzellkarzinome und DNA-Polymorphismen in Glutathion-S-Transferase-Genen propagiert, da deren Genprodukte für die Entgiftung von reaktiven Sauerstoffspezies von Bedeutung sind.

Der wesentlichste Risikofaktor für die Entstehung von Basalzellkarzinomen ist aber das UV-Licht, wobei speziell der UV-B-Anteil für die Induktion von DNA-Mutationen verantwortlich ist. Im Zellkern wird durch UV-B-Strahlung die Bildung von Cyclobutan-Pyrimidin-Dimeren sowie von Pyrimidin-Pyrimidon-Photoprodukten in der DNA induziert, welche bei ausbleibender Reparatur in den UV-typischen Transitionsmutationen resultieren. Neben dem natürlichen Sonnenlicht kann auch UV-Strahlung aus künstlichen Bestrahlungsquellen (Sonnenbank, Phototherapie und Photochemotherapie) zur Entstehung von Basalzellkarzinomen beitragen. Eine langdauernde PUVA-Therapie mit hoher kumulativer Gesamtdosis kann nicht nur das Risiko für Plattenepithelkarzinome erhöhen, sondern kann auch in geringerem Maße zur Entwicklung eines Basalzellkarzinoms führen. Dabei muss bis zum Auftreten der Tumoren mit einer langen Latenzzeiten von mehr als 15 Jahren gerechnet werden. Bemerkenswert

und unerklärt bleibt allerdings das Phänomen, dass Basalzellkarzinome an den chronisch sonnenexponierten Handrücken sehr selten auftreten.

Auch Beeinträchtigungen der T-Zell-vermittelten Immunabwehr stellen einen weiteren Risikofaktor für die Entstehung von Basalzellkarzinomen dar, wie das besonders bei Patienten mit Immunsuppression nach Organtransplantation beobachtet wird. Das Auftreten epithelialer Hauttumoren bei Patienten mit CD4<sup>+</sup>-Lymphozytopenie, AIDS oder Haarzelleukämie unterstützt diese Hypothese der pathogenetischen Bedeutung einer T-Zell-Immunsuppression.

Ionisierende Strahlen stellen einen weiteren wichtigen Risikofaktor für die Entstehung von Basalzellkarzinomen dar. Es wird beobachtet, dass Basalzellkarzinome öfters bei einer Fraktionierung hoher Gesamtdosen auftreten, als bei der Verabreichung höherer Einzeldosen. Ungünstig ist leider auch ein jüngeres Alter des Patienten zum Zeitpunkt der Strahlentherapie. Die mittlere Latenzzeit bis zur Tumorentstehung liegt normalerweise bei 20 Jahren, wobei Patienten mit Gorlin-Goltz-Syndrom durch eine stark erhöhte Radiosensitivität gekennzeichnet sind, und daher Basalzellkarzinome bei ihnen besonders rasch nach einer eventuellen Bestrahlung auftreten.

Selten können chronische Wundheilungsstörungen, wie langbestehende Ulzera oder mechanisch beanspruchte Narben (Unfallnarben, Brandnarben und Druckstellen von Prothesen) zur Entstehung von Basalzellkarzinomen führen.

Auch narbige Atrophien bei chronisch entzündlichen Dermatosen stellen ein Risiko für die Tumorentstehung dar.

Zuletzt sei erwähnt, dass auch ein Nävus sebaceus ebenfalls die Entwicklung eines Basalzellkarzinoms begünstigen kann [99,110,125,131].

#### **Klinik:**

- **Verteilung.** Basalzellkarzinome können prinzipiell überall am Körper entstehen; ausgenommen sind die nicht follikeltragenden Hautareale, sowie die Mund- und Genitalschleimhaut. Mit einer Häufigkeit von 80- 90% ist der Kopfbereich bei weitem am häufigsten betroffen, wobei hier wieder die Gesichtsmitte (v.a. die Nase) bevorzugt ist. Mit abnehmender Häufigkeit folgen bei besonders stark sonnenexponierten Personen Rumpf, dann unteres Gesichtsdrittel, sowie das Kapillitium und die übrigen Hautareale.

Im Gegensatz zu den Plattenepithelkarzinomen kommen sie auch an Stellen ohne UV-Belastung oder aktinischer Vorschädigung vor: sie entstehen auf klinisch unauffälliger Haut ohne Vorstufen. Das Verteilungsmuster korreliert somit nicht mit der kumulativen UV-Belastung. Klinisch zeichnen sich Basalzellkarzinome durch eine große Variationsbreite aus, wobei die einzelnen Subtypen zum Teil auch histologisch Unterschiede erkennen lassen [99,125,131].

- **Primäreffloreszenz.** Die Klinik des initialen Basalzellkarzinoms ist sehr diskret.

Das sog. Basalzellkarzinomknötchen ist die diagnostisch wichtige Primäreffloreszenz: ein bis zu mehrere Millimeter großes, halbkugeliges, derbes, hautfarbenes Knötchen von perlmuttartigem Glanz, das von Teleangiektasien umgeben und überzogen ist (weshalb sie auch rötlich erscheinen können). Die Oberfläche ist glatt, und in manchen Knötchen kann man sogar einige Pigmentpünktchen erkennen. Nicht selten wird dieses durch Rasieren oder Kratzen irritiert, sodass eine kleine, blutig tingierte Kruste immer wieder an der gleichen Stelle auftritt und somit das klinische Leitsymptom darstellt. Kleine Basalzellkarzinomknötchen an Nase oder Wange werden außerdem oft als Druckstellen einer Brille fehlgedeutet. Daher sollte bei jeder nicht abheilenden Hautveränderung im Gesicht differenzialdiagnostisch an ein initiales Basalzellkarzinom gedacht werden [125,131].

- **Entwicklung.** Ein Basalzellkarzinom entwickelt sich zunächst aus einem einzelnen, später aus mehreren aggregierten Basalzellkarzinomknötchen in oft kranzförmiger Anordnung. Das Wachstum verläuft langsam über Jahre hinweg; im späten Verlauf kommt es zu zentraler Atrophie und fibrotischer Schrumpfung des umgebenden Gewebes, schlussendlich zur Exulzeration [131].

#### **Unterformen:**

- **Knotiges Basalzellkarzinom.** Das noduläre Basalzellkarzinom ist der häufigste Subtyp und stellt den klassischen Verlaufstyp dar. Es imponiert als ein langsam wachsender, scharf begrenzter, der Haut breitbasig aufsitzender, kuppelartiger Tumor von glasiger Farbe und derber

Konsistenz. Charakteristisch ist ein perlartig aufgeworfener Randsaum, der von Teleangiectasien durchzogen ist. Oft ist der Tumor im Zentrum eingesunken, und im weiteren Verlauf kann es zur Ulzeration mit Krusten kommen, die bei Manipulation auch zu Blutungen neigen. An den Schläfen erscheint es häufig als bogig begrenztes Knötchen mit gerötetem, verkrustetem Zentrum und einem perlartigen, leistenförmigen Randsaum, den man besonders nach Anspannen der Haut gut erkennen kann.

Trichotillobasalzellkarzinome werden in der Regel durch chronische mechanische Reize – wie ständiges Auszupfen der Haare – induziert und sind klinisch zumeist ebenfalls knotig.

Die Differenzialdiagnosen des nodulären Basalzellkarzinoms umfassen Talgdrüsenhyperplasie, Adnextumoren, schwach pigmentierte dermale melanozytäre Nävi sowie Keratoakanthome [125,131].

#### **Abbildung 6: knotiges Basalzellkarzinom**



- **Zystisches Basalzellkarzinom.** Das zystische Basalzellkarzinom ist eine seltenere Verlaufsform, das im Gegensatz zum knotigen Basalzellkarzinom als weicher, bläulich bis weißlich durchscheinender, glasiger, von Teleangiectasien durchzogener Tumor imponiert, der aber der Haut ebenfalls breitbasig aufsitzt. Beim Eröffnen des Knotens kann sich eine seröse Flüssigkeit entleeren. Sie entstehen meist durch muzinöse Degeneration, seltener durch seboglanduläre Differenzierung. Prädilektionsstellen sind der Lid- und obere Wangenbereich.

Differenzialdiagnostisch stehen verschiedene benigne Adnextumoren zur Diskussion, so beispielsweise ein ekkrines oder apokrines Hydrozystem. Deswegen sollte bei Persistenz eines zystischen Prozesses im Lid- oder oberen Wangenbereich stets eine histologische Diagnosesicherung erfolgen [125,131].

- **Pigmentiertes Basalzellkarzinom.** Das pigmentierte Basalzellkarzinom unterscheidet sich vom knotigen Basalzellkarzinom nur durch die bräunliche bis schwarzbraune Farbe und stellt somit eigentlich eine Abart desselbigen dar. Durch die Pigmentierung ist meist der Lappchenaufbau gut erkennbar, während die restlichen Basalzellkarzinomkriterien eher verschleiert werden. Die Differenzialdiagnosen umfassen das maligne Melanom, den Naevus coeruleus, pigmentierte melanozytische Nävi, pigmentierte seborrhoische Keratosen sowie vaskuläre Veränderungen, wie Angiokeratome oder Hämangiome. Zwar ist in Zweifelsfällen die Dermatoskopie bei der Diagnosestellung hilfreich; sie kann aber eine histologische Untersuchung nicht ersetzen [125].

- **Superfizielles Basalzellkarzinom.** (Rumpfhautbasalzellkarzinom oder psoriasiformes Basalzellkarzinom) Superfizielle Basalzellkarzinome unterscheiden sich sowohl klinisch als auch in ihrem biologischen Verhalten von den übrigen Basalzellkarzinomen. Aufgrund ihrer Ähnlichkeit zu einigen entzündlichen Dermatosen werden häufig Fehldiagnosen gestellt.

Es handelt sich um einer eher seltene Verlaufsform, wobei die rötlichen oder rötlich-braunen Herde im Niveau der Haut oder leicht eingesunken liegen. Sie kommen meist multipel am Rumpf vor und sehen Psoriasisherden ähnlich: große, flächige, polyzyklische erythematöse Herde mit Schuppen. Diagnostisch ist der Randwall aus kleinen Knötchen relevant. Sie wachsen langsam und nur sehr oberflächlich, wobei der Durchmesser von wenigen Millimetern bis zu mehreren Zentimetern variiert. Selbst große Tumoren neigen nicht zur Ulzeration. Prädilektionsstellen sind der Rumpf und die Extremitäten. Viele Patienten geben einen Juckreiz an, weshalb superfizielle Basalzellkarzinome am häufigsten als nummuläre Ekzeme fehlgedeutet werden.

Eine Pigmentierung des Tumors ist möglich, aus der sich zudem eine Ähnlichkeit zu seborrhoischen Warzen ergibt. Bei Psoriatikern, die eine

langjährige UV-Therapie erhalten haben, kann die Abgrenzung einer Psoriasisplaque von einem superfiziellen Basalzellkarzinom Schwierigkeiten bereiten. Außerdem ist eine klinische Unterscheidung von einem Mb. Bowen oder einem extramammärem Morbus Paget nicht immer möglich. In allen Zweifelsfällen sind daher Dermatoskopie und Probeexzision indiziert.

Eine spezielle Ausprägung ist das Fibroepitheliom nach Pinkus: klinisch einer seborrhoischen Warze ähnelnd, wobei histologisch ein feines Netzwerk aus Basalzellkarzinomsträngen zu erkennen ist [99,125,131].

- **Sklerodermiformes Basalzellkarzinom.** Die seltenste Variante und zugleich die diagnostisch am schwierigsten zu erkennende Verlaufsform. Das Erkennen dieser Variante ist besonders wichtig, da sie eines radikaleren therapeutischen Vorgehens bedarf. Es handelt sich um flache Herde im Niveau der Haut, die sich lediglich durch sklerodermiforme Infiltration und Schrumpfung auszeichnen; Basalzellkarzinomknötchen und Teleangiektasien sind selten. Breitet sich der Tumor über das Hautniveau aus, kann er ein keloidiformes Aussehen annehmen; bemerkenswerterweise fehlt dieser Variante die Neigung zur Ulzeration selbst bei stetig zunehmender Größe. Generell gilt, dass diese Basalzellkarzinomvariante besser tast- als sichtbar ist. Bevorzugte Lokalisationen des sklerodermiformen Basalzellkarzinoms sind Nase, Stirn oder Wangen. Das klinische Erscheinungsbild ergibt sich aus der ausgeprägten fibromatösen Reaktion des bindegewebigen Stromas, welches die vielen zarten Tumorzellverbände umgibt. Sklerodermiforme Basalzellkarzinome neigen zudem zur Infiltration tiefergelegener Strukturen. Das erklärt nicht nur die Schwierigkeiten bei der klinischen Diagnostik, sondern auch die sich dadurch ergebenden Probleme in der Behandlung. Die Grenzen des Tumors lassen sich oft nicht sicher bestimmen, womit die Exzision mit ausreichendem Sicherheitsabstand und anschließender histologischer Schnittrandkontrolle allen anderen Therapieverfahren vorzuziehen ist. Differenzialdiagnostisch ist an Narben, zirkumskripte Sklerodermie (Morphea), desmoplastisches Trichoepitheliom oder initiales Dermatofibrosarcoma protuberans zu denken [125,131].

**Abbildung 7: Sklerodermiformes Basalzellkarzinom**



- **Exulzerierte Basalzellkarzinome.** Oberflächliche Erosionen sind auch bei kleinen Basalzellkarzinomen häufig, ein geschwüriger Zerfall tritt vorwiegend erst nach jahrelangem Bestehen auf. Leider deuten dies viele Patienten als Erstsymptom („eine Wunde, die nicht abheilt“). Besonders im Gesicht und am Kapillitium kommt es häufig zur Ulzeration des Basalzellkarzinoms. Die Ulzera sind typischerweise schüsselförmig, meist mit sehr steilen Rändern. Sie sind schmerzlos, nässend-krustös und im Rand finden sich noch kleine Basalzellkarzinomknötchen.  
Die weitere Entwicklung ist durch flächige Ausbreitung und/oder Tiefenwachstum gekennzeichnet. Das horizontale Wachstumsmuster imponiert als oberflächliche, polyzyklische exulzerierte Läsion: **Ulcus rodens**. Typisch für das Ulcus rodens sind fehlender Spontanschmerz, Schmerzlosigkeit bei Palpation sowie die Neigung zu hämorrhagischer Verkrustung. Gemeinsames Charakteristikum mit nodulären Basalzellkarzinomen ist der perlartige Randwall mit den typischen Teleangiektasien. Bei vorwiegendem Wachstum in die Tiefe werden bald vitale Strukturen gefährdet: **Ulcus terebrans**. Klinisch imponieren sie als handtellergröße, tief ulzerierende Herde mit roter, glasiger, granulierender

Oberfläche und starker Blutungsneigung. Hier findet man nur noch selten die peripheren Randwalle aus den typischen perlartigen Tumorknötchen. Freigelegter Knorpel, eröffnete Nasen-, Kiefer- oder Stirnhöhlen sowie Destruktionen des Auges können auftreten. Sie sind leider oft die Folge von Verwahrlosung oder Indolenz der Patienten, aber auch von wiederholter, unzureichender Behandlung. Bei Blutungen, Infektionen oder zentralnervösen Komplikationen bei Einwachsen in die Augenhöhle oder Schädelkalotte kann es zu lebensbedrohlichen Zuständen kommen. Trotz dieser massiven lokalen Tumorinvasion kommt es aber dennoch nicht zu lymphogener oder hämatogener Metastasierung [99,110,125,131].

**Abbildung 8: Ulcus terebrans**



Ohne Therapie wachsen alle Basalzellkarzinome schlussendlich in tiefe Schichten ein und können durch Arrosion vitaler Strukturen zum Tode führen.

**Metastasierung.** Prinzipiell kann ein Basalzellkarzinom zur Metastasierung neigen, jedoch kommt eine solche nur sehr selten vor: weniger als 0,1% aller Fälle entwickeln Lymphknoten-, Knochen- oder Lungenmetastasen. Am häufigsten wird eine Metastasierung bei großen, ulzerierten, tief infiltrierenden Tumoren

beobachtet. Früher wurde zwischen Basaliom und Basalzellkarzinom unterschieden, indem man eine metastasierende Läsion als Basalzellkarzinom bezeichnete. Bei metastasierenden Basalzellkarzinomen handelt es sich um histologisch dedifferenzierte, aggressiv wachsende, basaloide Tumoren, die entweder spontan entstehen oder sich aus unzureichend bestrahlten Basalzellkarzinomen entwickeln können. Eine eindeutige Zuordnung zu einem bestimmten histologischen Subtyp konnte bislang nicht bewiesen werden. Eine entscheidende Rolle für das Metastasierungsverhalten scheint die Beziehung zwischen Tumorzellen und den stromalen Blutgefäßen zu sein, da in solchen Fällen eine Möglichkeit zur Tumorinvasion in das Gefäßsystem gegeben ist. Ebenfalls können der Größe des Primärtumors, der Invasion in tiefere Strukturen sowie dem perineuralen Wachstumsmuster eine gewisse Bedeutung zugeordnet werden. Die Metastasierung erfolgt zu etwa 50% in die regionalen Lymphknoten; hämatogene Absiedlung in Lunge und Knochen werden ebenfalls in 50% der Fälle beobachtet. Die Ansprechraten auf Chemotherapie sind sehr gering, sodass die mittlere Überlebenszeit bei etwa 18 Monaten liegt [99,110,125,131].

**Histologie.** Typisch für Basalzellkarzinome sind knötchenförmige, epidermale Tumorzellproliferationen, welche von der Basalzellschicht ausgehen und von einem mesenchymalen Stroma umgeben sind. Die Epidermis über dem Basalzellkarzinom zeigt sich atrophisch, erodiert oder ulzeriert. Typischerweise bestehen Basalzellkarzinome aus gleichförmigen, basaloiden Zellen mit einem zarten basophilem Plasma und hoher Kern-Plasma-Ratio. Kernatypien und Mitosen finden sich selten. Die basaloiden Zellen gehen von der interfollikulären Epidermis oder sogar von den Follikelepithelien aus, die sich in einzelnen, scharf abgegrenzten Zellnestern zusammensetzen, und die lappig, strang- oder fingerförmig angeordnet sind. Charakteristisch sind die Palisadenstellung der äußersten Zelllage und das umgebende mukopolysaccharidhaltige Stroma. Zwischen den Tumorzellen und dem Tumorstroma lässt sich häufig ein Spalt beobachten, der für die Diagnosestellung zielführend ist. Ein meist spärliches, bei ulzerierten Tumoren jedoch dichteres, lymphohistiozytäres Infiltrat umgibt das Tumorgewebe. Die klinischen Subtypen des Basalzellkarzinoms lassen auch histologisch Unterschiede erkennen. Das noduläre Basalzellkarzinom zeigt meist einen asymmetrischen knotigen Aufbau; Mikrozysten können vorkommen, die vor

allem beim zystischen Basalzellkarzinom in den Vordergrund rücken. Um den Tumor ist das Bindegewebe verdichtet; besonders ausgeprägt ist diese schalenartige Verdichtung beim sklerodermiformen Basalzellkarzinom. Pigmentierte Basalzellkarzinome weisen reichlich Melanozyten auf. Das superfizielle Basalzellkarzinom ist durch multifokal auftretende, kleine, knospenförmige Tumorinseln entlang der Junktionszone gekennzeichnet, die aber meist nur bis in das obere Korium dringen. Manche Tumoren zeigen Zeichen der Differenzierung: pseudoglanduläre Strukturen – adenoide Basalzellkarzinome; Hornperlen – keratotische Basalzellkarzinome [99,110,125,131].

**Therapie.** Es steht eine Vielzahl von Methoden in der Therapieauswahl zur Verfügung. Die optimale Behandlungsmethode wird von der Größe, der Lokalisation und dem histologischen Subtyp des Basalzellkarzinoms bestimmt. Die Entscheidung, welche Therapieform durchgeführt wird, hängt zudem auch vom Allgemeinzustand und vom Wunsch des Patienten ab. Bei älteren Menschen wird eher eine Strahlentherapie empfohlen als bei jüngeren Patienten, da bei diesem Patientengut die Gefahr einer erneuten Tumorentstehung (Basalzellkarzinom, aktinische Keratosen oder spinozelluläres Karzinom) aufgrund der Lebenserwartung begrenzt ist. Beim Basalzellkarzinom im Lidbereich kann eine Röntgenweichstrahlentherapie erwogen werden, während sich diese für am Handrücken oder über Gelenken gelegene Basalzellkarzinome wegen der Spätfolgen nicht anbietet. Lichtempfindlichen jüngeren Patienten mit Hauttyp I oder II wird weniger zur Röntgentherapie als zum operativen Vorgehen geraten, da sie aufgrund der zusätzlichen aktinischen Belastung Risikopatienten für weitere Tumoren sind. Goldener Standard ist die Exzision mit angemessenem Sicherheitsabstand (beim sklerodermiformen Basalzellkarzinom größer zu wählen). Der einfachen Exzision sind mikrographisch kontrollierte chirurgische Techniken (MKC) überlegen. Sie sind besonders bei sklerodermiformen Basalzellkarzinomen anzustreben, ebenso bei Tumoren mit einem Durchmesser von >5 mm in Problemlokalisationen (Nase, Augen und Ohr) oder bei großen Tumoren mit einem Durchmesser von >20 mm im übrigen Gesicht, sowie bei Rezidivtumoren. Ausgedehnte ulzerierende Basalzellkarzinome verlangen ebenfalls radikale operative Maßnahmen.

Alternativ bestehen folgende Möglichkeiten:

- **Fraktionierte Kürettage (Mohs-Technik).** Diese Therapie eignet sich besonders für kleine, initiale oder für superfizielle Basalzellkarzinome. Die klinische Diagnose sollte vor Therapiebeginn histologisch gesichert sein, da eine spätere histologische Kontrolle, ob das Tumorgewebe in toto exzidiert wurde, bei diesen Verfahren nicht mehr möglich ist. Das Basalzellkarzinom wird innerhalb mehrerer Sitzungen „ausgekratzt“, histologisch kontrolliert, und die Wunde sollte spontan abheilen. Kosmetisch entstehen schöne Narben; als Nachteil erweist sich die Rezidivneigung bei mangelnder Exaktheit.
- **Röntgenbestrahlung.** Diese kommt bei alten oder nicht operationstauglichen Patienten zum Einsatz. Die Röntgenweichstrahlentherapie stellt insbesondere bei älteren Patienten eine Alternative zur Exzision dar, wobei mit Einzeldosen zwischen 2 und 5 Gy bis zu einer Gesamtdosis von 50–70 Gy bestrahlt wird. Die Strahlentherapie eignet sich besonders bei periorbital oder periorifizial gelegenen Tumoren.  
Basalzellkarzinome sprechen gut auf Röntgenbestrahlung an; dies ist zugleich eine wenig belastende Methode mit guter Akzeptanz der Patienten. Nachteilig erweisen sich die lange Therapiedauer, und die histologische Diagnosesicherung ist nach Therapieende nicht möglich. Eventuell Entwicklung einer Strahlenatrophie nach jahrelanger Latenz. Bei Patienten mit erblichen Basalzellkarzinomen (Gorlin-Goltz-Syndrom) ist Strahlentherapie kontraindiziert.
- **Kryotherapie.** Das Vereisen des Tumorparenchyms durch Einwirkung flüssigen Stickstoffs ist eine weitere Behandlungsmodalität und bietet sich zur Behandlung superfizieller Basalzellkarzinome an. Die vorherige histologische Bestätigung der Diagnose ist dabei erforderlich. Die Nachteile dieser Methode liegen in einer relativ hohen Rezidivrate von 16% und der Gefahr eines kosmetisch nicht zufriedenstellenden Ergebnisses, insbesondere bei der Behandlung jüngerer Patienten.
- **Photodynamische Therapie.** Sie eignet sich zur Behandlung oberflächlicher epithelialer Tumoren wie dem oberflächlichen Basalzellkarzinom. Sie ist selbst bei einer großen flächigen Ausbreitung der Tumoren sinnvoll.

- Zytostatische Therapie. Lokale Zytostatika – wie 5-Fluorouracil – können zur Behandlung superfizieller Basalzellkarzinome eingesetzt werden. Bei der Therapie anderer Subtypen haben sie sich nicht bewährt. Weder die systemische Gabe von Bleomycin oder andere Polychemotherapieschemata haben in der Behandlung des Basalzellkarzinoms Erfolge gebracht.
- Immuntherapie. Interferon- $\alpha$  ist zwar prinzipiell wirksam, erweist sich aber aufgrund der langen Anwendungsdauer, der Nebenwirkungen und auch der Kosten als zu nachteilig. Synthetische Retinoide können beim Baszellnävus-Syndrom prophylaktisch wirken. Die Prophylaxe muss wahrscheinlich lebenslang erfolgen.

Kleine noduläre sowie die superfiziellen Basalzellkarzinome sprechen auf eine intraläsionale Therapie mit Interferonen an, wobei – wie bereits oben erwähnt – diese Therapie mit zum Teil erheblichen systemischen Nebenwirkungen behaftet ist. Mit Imiquimod steht ein lokales Immuntherapeutikum zur Verfügung, wodurch sich unerwünschte systemische Nebenwirkungen vermeiden lassen. Die Applikation von Imiquimod induziert die Bildung verschiedener Zytokine, wodurch das zelluläre Immunsystem in der Haut die Fähigkeit gewinnt, zumindest oberflächliche Tumoren erfolgreich zu eliminieren. Zusätzlich löst Imiquimod apoptotische Signale in der Tumorzelle aus (Genauerer siehe unten) [99,110,125,131].

**DD.** Kleine Basalzellkarzinome müssen von Milien, senilen Talgdrüsenhyperplasien, aktinischen Keratosen oder seborrhoischen Warzen differenziert werden; weitere Differenzialdiagnosen können manche Adnextumoren und dermale Nävi sein.

Pigmentierte Basalzellkarzinome müssen von Histiocyten, Pigmentnävi und Melanomen unterschieden werden; oberflächliche Basalzellkarzinome können nummulären Ekzemen ähneln – wie zystische Basalzellkarzinome manchen Adnextumoren. Exulzerierte Verlaufsformen erinnern morphologisch an andere exulzerierte Tumoren wie z.B. Melanom oder Paget-Karzinom. [99,101,110,125,131]

## 4. THERAPIEOPTIONEN

Die Therapie der beschriebenen Entitäten bedarf je nach Typ, Stadium, Lokalisation, Größe und Allgemeinzustand des Patienten einer individuellen Indikationsstellung.

Die Exzision der Läsion hat bei einer kurativen Zielsetzung Priorität, sowie, falls notwendig, eine systemische, adjuvante Therapie, um eine Generalisation der Erkrankung zu vermeiden. Hier soll auf Therapieoptionen eingegangen werden, die zur Therapie von oberflächlichen Läsionen verwendet werden, wie etwa der Einsatz von immunmodulierenden Substanzen oder die Möglichkeit der photodynamischen Therapie.

### 4.1 Immunmodulierende Substanzen

Unter immunmodulierenden Substanzen versteht man einerseits immunsuppressive Präparate, die laut aktuellen Journals „das Ende des Kortisonzeitalters in der Dermatologie“ einleiten sollen, sowie andererseits immunsteigernden Präparate, die zur gezielten Therapie von oberflächlichen Läsionen verwendet werden. Erwähnenswert sind vor allem die Substanzen Tacrolimus und Pimecrolimus, die als Alternative zur Kortisontherapie Verwendung finden und hier nur der Vollständigkeit halber erwähnt werden. Folgende Tabelle gibt einen Überblick über die zur Anwendung kommenden topischen Immunmodulatoren:

**Tabelle 3: Immunmodulatoren**

Immunverstärker	Immunsuppressoren
Mikrobielle Agentien (z.B. Bacillus Calmette-Guérin, Thymuspeptide)	Tacrolimus Pimecrolimus Sirolimus (Rapamycin)
Obligate Kontaktsensibilisatoren Dinitrochlorobenzol (DNCB) Diphencyprone (DCP) Quadratsäuredibutylester (SADBE) „Toll-like-Rezeptor-Agonisten“ Interferon Imiquimod Resiquimod Immunostimulatorische CpG-DNA	

#### 4.1.1 Kontaktsensibilatoren

Die schon seit 25 Jahren zur Therapie der Verrucae vulgares eingesetzte Substanz DNCB (Dinitrochlorbenzol) wird mittlerweile neben DCP (Diphencypron) und QDBE (Quadratsäuredibutylester) auch zu Behandlung von Alopecia areata, malignen Melanomen, SLE, HIV-Infektionen, Basalzellkarzinomen und Plattenepithelkarzinomen verwendet.

Der Wirkmechanismus ist unbekannt; er scheint jedoch auf der Induktion einer Typ-IV Hypersensitivitätsreaktion zu beruhen, wodurch eine Immunantwort gegen einen Komplex aus dem Kontaktallergen und einem aus viraler RNA gebildeten Protein initiiert wird. Ein weiteres Argument für diese These stellt die fehlende Affektion von gesunder Haut um die behandelten Basalzellkarzinome, aktinischen Keratosen und Plattenepithelkarzinome in einer Versuchsreihe mit 2000 mit Kontaktsensibilatoren behandelten Neoplasien dar, von denen 80% erfolgreich zur Remission gebracht werden konnten.

Eine weitere Hypothese diskutiert einen erhöhten Zytokinspiegel und eine unspezifische, CD<sub>8</sub>-medierte Immunantwort als Grund für die Wirksamkeit, was durch die erhöhte T-Zelldichte in den zur Abheilung gebrachte Effloreszenzen

belegt werden soll. Weiters wurden auch erhöhte Interferon  $\gamma$ , TGF  $\beta$ , IL-1B und IL-2 Spiegel ermittelt [70].

Bei der Therapie von viralen Warzen wurden vor allem bei Kindern als Nebenwirkungen neben einer lokalen Blasenbildung (56%) – im schlimmsten Fall bis zu pemphigoidartigen Effloreszenzen – auch Ekzeme und selten auch Erythema-multiforme-artige Reaktionen beobachtet.

#### 4.1.2 Imidazoquinoline

Die bekanntesten Vertreter der Gruppe der TLR-Agonisten – Imiquimod und Resiquimod – besitzen auch keinerlei antiproliferative oder antivirale Eigenschaften. Sie entfalten Ihre Wirkung durch Bindung an die intrazellulären Toll-like-Rezeptoren 7 und 8. Dies führt zur Produktion von Interferon- $\alpha$ , sowie auch von Interferon- $\gamma$ , Tumornekrosefaktor- $\alpha$ , Interleukin-1, Interleukin-1 $\alpha$  und Interleukin-12 und dem Interleukin-Rezeptor Antagonisten, wodurch eine verstärkte Th<sub>1</sub>-Immunantwort induziert wird. Weiters sollen MIP 1A und 1B (Makrophagen inflammatorisches Protein) und CD40 zusätzlich die Makrophagenaktivierung stimulieren. Von Keratinozyten werden IL-6, IL-8 und Interferon- $\alpha$  gebildet. Hierdurch werden eine gesteigerte Antigenpräsentation, eine forcierte Reifung von Langerhans-Zellen und deren Migration zu regionalen Lymphknoten bewirkt.

Zusätzlich werden die Proliferation der B-Lymphozyten und die Bildung von MHC-II Molekülen auf deren Oberfläche stimuliert.

Neuesten Erkenntnissen zufolge besitzt Imiquimod einen direkt zytotoxischen Effekt über die Verschiebung des Quotienten aus dem antiapoptotischen BCL-2 und dem proapoptotischen BAX zugunsten des BAX, wodurch die Apoptose von Tumorzellen in Basalzellkarzinomen und aktinischen Keratosen ausgelöst werden kann. [104,105,126,127]

#### 4.2 Photodynamische Therapie

Die Indikation der photodynamischen Therapie ist die Therapie von aktinischen Keratosen, oberflächlichen Plattenepithelkarzinomen und Basalzellkarzinomen.

Bei der photodynamischen Therapie wird ein Photosensibilisator (5 δ-Aminolävulinsäure (ALA) oder dessen Methylester) in 10%iger Konzentration für vier Stunden auf die betroffenen Hautareale appliziert, um von den zu behandelnden Läsionen aufgenommen zu werden und schließlich von den Tumorzellen zu Protoporphyrin IX umgewandelt zu werden. Die anschließende 15 minütige Bestrahlung mit einer Gesamtdosis von 70J/cm<sup>2</sup> mit Rotlicht mit einer Wellenlänge von 625-630nm führt zur Absorption eines Photons durch den Photosensibilisator, welcher hierdurch in einen reaktiven, hochenergetischen Singletzustand übergehen kann. Durch Interaktion mit Sauerstoff, welcher grundsätzlich im niederenergetischen Triplet-Zustand vorliegt, kann der Photosensibilisator diesen ebenfalls in einen reaktiven Singletzustand bringen. Das so entstandene Radikal schädigt die umgebenden Zellbestandteile durch Oxidation und führt dadurch entweder zur Nekrose oder durch Interaktion mit Mitochondrien zur Apoptose des Tumorgewebes.

Die Behandlung bedarf einer ausreichenden Analgesie, da sie mitunter starke Schmerzen mit sich bringen kann. [106,128]

### 4.3 Dermatochirurgie

In diesem Kapitel sollen die häufigsten in der Tumorchirurgie besonders relevanten dermatochirurgischen Eingriffe kurz aufgezeigt werden.

Wie vor jedem anderen Eingriff auch, bedarf es neben der vorhergehenden Diagnostik und einer Evaluierung des Nutzen-Risikoverhältnisses selbstverständlich auch einer genauen mündlichen und schriftlichen Aufklärung des Patienten.

Der Patient ist laienverständlich über die Art und den Umfang des Eingriffs, die Wahl der Anästhesie, die allgemeinen Risiken eines Eingriffs (z.B. Blutungsgefahr, Thromboserisiko, Nervenverletzung, Infektionen, Narbenbildung) sowie über gegebenenfalls spezifische Risiken (besondere Komplikationen aufgrund der Lokalisation, Nekroserisiko bei Transplantaten, Tumorrezidiv, mehrzeitiges Vorgehen, Narbendehiszenz) mündlich und schriftlich aufzuklären. Neben der Aufklärung des Patienten sind eine gezielte und gründliche Anamnese sowie die Erfassung von Risikofaktoren unerlässlich. Hierbei werden neben

vorbestehenden Operationen Grundkrankheiten, insbesondere narkose- und operationsrelevante Risikofaktoren erfragt und dokumentiert. Neben internistischen Erkrankungen werden auch Allergien eruiert, insbesondere gegen eventuell eingesetzte Lokalanästhetika, Latex, Verbandsmaterialien, Externa und Analgetika.

Neben den vorbestehenden Risikofaktoren ist eine exakte Medikamentenanamnese unerlässlich. Hier ist besonders auf Antikoagulation zu achten, die ggf. vor dem Eingriff abzusetzen sind (Kumarinpräparate) und durch eine risikoadaptierte Heparin-Gabe zu ersetzen sind.

Thrombozytenaggregationshemmer sollten 1-2 Wochen präoperativ abgesetzt werden, um die peri- und postoperative Blutungsneigung zu reduzieren. Neben der Anamnese ist eine genaue körperliche Untersuchung essentiell, um eventuell vorbestehende Hautveränderungen, sowie Größe, Begrenzung, Lokalisation und Konfiguration der zu entfernenden Entität zu dokumentieren. Zusätzlich ist vor jedem größeren Eingriff neben den obligaten Labortests ein internistischer sowie ein neurologischer Status erforderlich.

#### **4.3.1 Anästhesietechniken**

Ein Großteil aller dermatochirurgischen Eingriffe kann in lokaler bzw. regionaler Anästhesie durchgeführt werden. Die Vorteile liegen hier neben der geringeren kardialen Belastung, dem geringeren Thromboembolierisiko und der ambulanten Durchführbarkeit auch in der Akzeptanz der Patienten.

##### **4.3.1.1 Topische Lokalanästhesie**

Die als Okklusivpflaster applizierte Creme (Emla-Creme/Okklusivpflaster), welche zu gleichen Teilen aus Lidocain und Prilocain (2,5% Lidocain und 2,5% Prilocain) besteht, wird zur Anästhesie kleiner Haut- und Schleimhautareale verwendet. Die Applikationszeit beträgt zwischen 45 und 60min und erreicht damit eine ausreichende Schmerzfreiheit, die beispielsweise für die Abtragung von kleineren Läsionen wie seborrhoischen Warzen reicht, oder Farbstofflasereingriffe unter Schmerzfreiheit ermöglicht. Zu beachten ist, dass bei Kindern unter 12 Monaten nicht mehr als 2g Creme auf 16cm<sup>2</sup> Hautoberfläche aufgetragen werden sollten,

da es durch die Resorption der Anästhetika zur Methämoglobinbildung kommen kann.

#### **4.3.1.2 Kryo-Anästhesie**

Die Kryo-Anästhesie ermöglicht eine kurzzeitige Betäubung kleinerer Areale, wodurch sich entweder minimalste Eingriffe oder die schmerzfreie Injektion eines Lokalanästhetikums durchführen lassen.

Meistens wird ein Chlorethyl-Spray eingesetzt, welcher für 5-10 Sekunden appliziert wird und eine Anästhesie für 20-30 Sekunden ermöglicht.

#### **4.3.1.3 Infiltrations-Anästhesie**

Diese häufig angewandte, auch als Ringwallanästhesie bezeichnete Infiltrationsform ermöglicht eine rasche Betäubung des Operationsgebiets. Hierbei wird das zu exzidierende Gebiet ringförmig über zwei oder mehr Einstiche umspritzt, wobei durch eine vorherige Aspiration eine fälschliche intravasale Injektion des Anästhetikums vermieden werden sollte.

#### **4.3.1.4 Tumescenz-Anästhesie**

Dieses regionale Verfahren eignet sich besonders zur Anästhesie von größeren Operationsarealen bei gleichzeitiger Separation einzelner Hautschichten. Durch die Vasokonstriktion im anästhesierten Areal wird des Weiteren ein sparsamer Umgang mit Lokalanästhetika ermöglicht.

Das Anästhetikum, Adrenalin und Natriumbicarbonat werden mit isotonischer Kochsalzlösung stark verdünnt und mittels spezieller Pumpen in das subkutane Fettgewebe des entsprechenden Areals eingebracht. Hierdurch werden eine Schwellung und damit gleichzeitig die Kompression der Gefäße und eine Hydrodissektion des Fettgewebes bewirkt, was man sich insbesondere bei der Liposuktion zu Nutze macht.

Ein maßgeblicher Vorteil dieser Technik ist die Anästhesie großer Areale ohne die maximale resorbierbare Tagesdosis an Lokalanästhetika überschreiten müssen. Zwar wird das Vier- bis Fünffache der erlaubten Maximaldosis in Lösung injiziert,

aber diese wird einerseits größtenteils wieder abgesaugt und andererseits wird sie aufgrund der Pharmakokinetik der Lösung ohnehin sehr schlecht resorbiert. Hauptanwendungsgebiete sind die angesprochene Liposuktion, Phlebochirurgie, Dermabrasionen, Lappenplastiken, Ulcuschirurgie, Laserchirurgie und Exzisionen. [107]

#### **4.3.1.5 Regionalanästhesie**

Bei der Regionalanästhesie wird das Operationsareal durch temporäre Ausschaltung des Innervationsgebietes durch gezielte Umspritzung des Nervenstammes schmerzfrei gehalten. Durch die gleichzeitige Sympathikolyse kommt es zur Vasodilatation, weswegen meistens ein Vasokonstriktor in Form von Adrenalin zugesetzt wird. Diese Technik bietet sich besonders bei Eingriffen in akralen Bereichen an, jedoch darf hier kein Vasokonstriktor aufgrund der Nekrosegefahr zugesetzt werden.

### **4.4 Dermatochirurgische Verfahren**

#### **4.4.1 Operationsplanung**

Je nach Dignität der zu entfernenden Läsion ist die Wahl des entsprechenden Sicherheitsabstands, um die Läsion im Gesunden entfernen zu können, zu wählen. Limitierender Faktoren und die eventuelle Notwendigkeit einer plastischen Deckung sind prinzipiell zu berücksichtigen. Hierbei ist letztendlich der kosmetische Aspekt nicht außer Acht zu lassen. Schnitte entlang der Hautspannungslinien, sowie besonders im Gesicht im Verlauf der mimischen- und altersbedingten Falten, die senkrecht zur mimischen Muskulatur verlaufen, ermöglichen ein kosmetisch und funktionell besseres Ergebnis. Weiters ist bei einer geplanten Deckung eines Defekts im Gesichtsbereich durch ein Vollhauttransplantat die Einhaltung der ästhetischen Einheiten [Tab 4.4.1.1] ein funktionell und ästhetisch relevanter Aspekt. Innerhalb einer ästhetischen Einheit verhalten sich die Oberflächenstruktur und Textur, Behaarungsmuster, Porengröße, Pigmentierung und vaskuläre Reaktion auf autonome Reize gleich.

Tabelle 4: Ästhetische Einheiten im Gesichtsbereich

Ästhetische Einheiten im Gesichtsbereich	
Hals	periorale Region
Kinn	periorbitale Region
Kopfhaut	Schläfe
Lippen	Stirn
Nase	Wangen
Ohren	

#### 4.4.2 Probe-Exzision

Dieser rein diagnostische Eingriff dient zur Beurteilung einer suspekten Hautveränderung anhand eines 2-8mm großen Stanzzyinders, welcher dann histologisch aufbereitet wird. Hierbei ist zu beachten, dass der Stanzzyylinder nicht traumatisiert wird und in einem geeigneten Medium zwischengelagert wird (z.B. Formaldehyd oder flüssiger Stickstoff), um ihn später korrekt histologisch aufarbeiten zu können. Die spindelförmige Exzision mittels Skalpell und anschließendem Defektverschluss durch Hautnähte ermöglicht im Gegensatz zur Stanzbiopsie eine Beurteilung tiefer liegender Läsionen. [107]

Die Shave-Biopsie, bei der mittels Skalpell ein flaches Gewebstück abgetragen wird, soll nur der Vollständigkeit halber erwähnt werden, da die Beurteilbarkeit aufgrund des flachen Biopsats sehr eingeschränkt ist. [108]

#### 4.4.2 Tangentiale Exzision

Diese auch als Shave-Exzision bezeichnete Technik eignet sich zur oberflächlichen Abtragung von exophytischen epidermalen Gewebsanteilen. Die Läsion wird entweder mit dem Skalpell, welches tangential zur Hautoberfläche geführt wird, einem Dermatome oder mit einem Thiersch-Messer abgetragen. Der Vorteil des Thiersch-Messers liegt in der Möglichkeit, größere Areale in gleicher Dicke abzutragen.

Indikationen für dieses Verfahren sind die Ulkuschirurgie, epidermale Nävi und andere exophytische Hautveränderungen.

#### 4.4.3 Kurretage

Bei diesem Verfahren werden gutartige Hautveränderungen, z.B. seborrhoische Keratosen, Mollusca contagiosa, plane Warzen, Condyloma acuminata, aktinische Keratosen oder Nävi oberflächlich mithilfe eines scharfen Löffels, eines Ringskalpells oder einer scharfen Kürette abgetragen. [107]

#### 4.4.4 Dermabrasion

Bei der Dermabrasion werden, zumeist in Vollnarkose, neben Tätowierungen, Fremdkörpereinsprengungen, Talgdrüsenhyperplasien auch gutartige Nävi (vorwiegend kongenitaler Riesennävuszellnävus) durch eine Diamantfräse mit zwischen 20.000 und 50.000 Umdrehungen pro Minute oberflächlich abgetragen. Hier bedarf es besonderer Sorgfalt, um eine gleichmäßige Abtragung zu erreichen. Es besteht die Gefahr, Hautanhangsgebilde versehentlich einzurollen und sie damit traumatisch zu amputieren.

Außerdem muss während des Eingriffs das behandelte Areal gekühlt werden, um eine thermische Schädigung zu verhindern. [107,108]

Die Indikationen für dieses Verfahren sind kongenitale Nävi, Rhinophym, Adenoma sebaceum, Lentigines simplices, Narben und seborrhoische Warzen.

#### 4.4.5 Elektrokausik

Dieses Verfahren, welches über hochfrequenten Strom durch Hitzeentwicklung an der applizierten Stelle entweder zur Koagulation oder Ablation führt, eignet sich neben der intraoperativen Blutstillung besonders zur Entfernung von hypervaskularisierten Läsionen, beispielsweise von Angiomen, vaskulärer Läsionen wie Spider naevi und Teleangiektasien, oberflächlichen Hauttumoren und Condyloma acuminata.

#### 4.4.6 Kryochirurgie

Durch schnelle Vereisung des Gewebes (-100°C/min) mit flüssigem Stickstoff (N<sub>2</sub>), wird eine lokale Gewebsnekrose induziert, was zur Entfernung von kindlichen

Hämangiomen, Basalzellkarzinomen, Plattenepithelkarzinomen, Keloiden, Verrucae vulgares, aktinischen Keratosen und Kaposi-Sarkomen eingesetzt wird. Durch die Bildung von Eiskristallen scheint eine Elektrolytverschiebung und Alteration von Membranlipoproteinen induziert zu werden, wodurch es nach dem langsamen Auftauen (10°C/min) zum Zellödem und dem konsekutiven Zelltod zu kommen scheint.

Die Applikation des N<sub>2</sub> mittels Krysonde eignet sich mehr zur Behandlung von glatten Effloreszenzen, jedoch weniger bei Läsionen mit unregelmäßiger Oberfläche oder zur Entfernung von Läsionen an Schleimhäuten, da hier kein gleichmäßiger Durchfrierungsgrad gewährleistet werden kann. Hier wird mit Sprayverfahren gearbeitet, um eine gleichmäßige Vereisung zu gewährleisten. Die Applikationszeit hängt vom Tumordurchmesser, der Tumordicke und der biologischen Reaktion des Gewebes ab. Generell kann man von Vereisungszeiten zwischen 15 Sekunden für aktinische Keratosen und 60 Sekunden für Basalzellkarzinome ausgehen.

Dieser Eingriff wird aufgrund der Schmerzhaftigkeit in Lokal- oder Allgemeinanästhesie durchgeführt.

Als Kontraindikationen gelten Tumore in Problemlokalisationen und/oder mit großer Invasionstiefe, Raynaud-Syndrom, Kryoglobulinämie und Kälteurtikaria. [129]

#### 4.4.7 Exzision

Die operative Entfernung einer Läsion durch Ausschneidung, typischerweise in Form einer spitzwinklig zulaufenden Ellipse, optimaler Weise entlang der Hautspaltlinien und anschließendes Mobilisieren und Adaptieren der Wundränder, ermöglicht zumeist eine vollständige und kosmetisch adäquate Entfernung von kleinen Läsionen. Bei größeren Läsionen kann die Notwendigkeit einer Deckung des Resektionsfeldes notwendig werden. Vorwiegend werden Verschiebe- und Rotationsplastiken, sowie Transpositionsflappenplastiken, V-zu-Y Plastiken, H- und U- Lappenplastiken verwendet, welche sich allesamt durch Erhaltung der vaskularisierten Basis auszeichnen. Sollte die Lappenplastik nicht möglich sein, da z.B. nicht genügend Gewebe mobilisiert werden kann, kommen Vollhaut- oder Spalthauttransplantate zum Einsatz. Im Gegensatz zum Vollhauttransplantat,

welches aus Epidermis und Dermis besteht, enthält das Spalthauttransplantat nur Epidermis und die oberste Dermissschicht. Zur Deckung von größeren Substanzdefekten an weniger exponierten Arealen wird in der Regel – sofern der Untergrund nicht bradythroph ist – das Mesh-Graft bevorzugt. Hierbei wird an einer geeigneten Stelle, zumeist am Oberschenkel bzw. der Glutealregion (stärker pigmentiert und daher seltener verwendet) mittels eines Dermatoms ein flächiges, 0,3-0,8mm dickes Transplantat entnommen, welches anschließend entweder zur Gänze (im Größenverhältnis 1:1) oder durch sogenanntes Meshen (auf bis zu 1:6 aufgedehnt) auf den Wundgrund aufgebracht werden kann. Bei Verwendung eines Meshgrafts wird die zuvor entnommene Spalthaut mittels einer Messerwalze mit einem rautenförmigen Schnittmuster versehen, wodurch die spannungsfreie Adaptation und der Größengewinn realisiert werden können. Das Transplantat wird mittels Fibrinkleber, Nähten oder Klammern möglichst spannungsfrei adaptiert und anschließend fixiert. In der Regel ist eine resorbierende Wundauflage mit leichter Kompression ausreichend, jedoch kann bei starker Sekretion und/oder suboptimalen Wundgrundverhältnissen eine Vakuum-Versorgung angestrebt werden, um die Granulation weiter anzuregen, und um für einen effizienten Abtransport des Wundsekrets zu sorgen. Hierbei kommen Vakuumsysteme zum Einsatz, welche durch intermittierenden Unterdruck (~50mmHg) gleichzeitig auch die Perfusion und die Granulation fördern. [108]

Um ein kosmetisch ansprechendes Ergebnis zu erzielen, sollte insbesondere im Gesichtsbereich auf die Verwendung von einem Mesh-Graft verzichtet werden, und stattdessen ein Vollhauttransplantat verwendet werden.

#### **4.4.8 Keratinozytentransplantation**

Sollte aufgrund eines schlecht vaskularisierten Untergrundes die Deckung durch ein freies Transplantat nicht möglich sein, bietet sich die Möglichkeit der autologen Keratinozytentransplantation an.

Hierfür werden dem Patienten Keratinozyten aus Haaren oder Haut entnommen und für ca. 3 bis 4 Wochen auf entsprechenden Nährböden kultiviert. Diese werden anschließend in einer Fibrinmatrix auf dem Wundgrund, welcher zuvor

durch gründliches Debridement und beispielsweise durch Vakuumsysteme zur Granulation angeregt wurde, aufgebracht. [108]

#### 4.4.9 Sentinel-Lymphknoten Extripation

Bei der Exzision eines malignen Melanoms, welches eine Tumordicke von mehr als 1mm aufweist, hat sich die Entfernung und histologische Aufarbeitung des Sentinel-Lymphknotens, dem ersten Lymphknoten im Abflussgebiet der vom Tumor betroffenen regionären Lymphknotenstation, etabliert, um das weitere therapeutische Vorgehen planen zu können. Vor Entfernung des Lymphknotens, muss dieser identifiziert werden. Dies erfolgt mittels eines radioaktiven Tracers (<sup>99m</sup>Technetium), der um den Tumor injiziert wird, sowie durch einen intraoperativ, peritumoral injizierten Farbstoff (Patentblau). Der Lymphknoten kann damit sowohl farblich, als auch mittels Gamma-Sonde identifiziert werden. Dieser wird exziiert und anschließend histologisch mittels Schnellschnittdiagnostik aufgearbeitet. Sollte der Lymphknoten tumorös verändert sein, hat dies eine radikale Ausräumung des entsprechenden Abflussgebietes zur Folge. [129]

#### 4.5 Chemotherapie

Die Chemotherapie gilt als Therapieoption bei metastasierenden und inoperablen Plattenepithelkarzinomen. Das Standardtherapieschema sieht eine Monotherapie mit Methotrexat (40ml/m<sup>2</sup> Körperoberfläche) vor. Bei fortgeschrittenen Tumorstadien kommt eine (palliative) kombinierte, 3 Zyklen umfassende Radio-Chemotherapie zum Einsatz, welche aus Cisplatin (20mg/m<sup>2</sup> Körperoberfläche), 5-Fluorouracil (200mg/m<sup>2</sup> Körperoberfläche) und Radiatio (2Gy pro Tag, Gesamtdosis 60Gy) besteht. Eine reine Chemotherapie unter palliativer Zielsetzung ist in folgenden Kombinationen möglich:

- **Methotrexat-Monotherapie**
- **Cisplatin/Doxorubicin** (Guthrie,1990)
- **Cisplatin/5-Fluorouracil** (Khansur,1990)
- **Cisplatin/5-Fluorouracil/Bleomycin** (Sadec,1990)
- **Cisplatin/5-Fluorouracil/Radiatio** (Merlano,1992)

Eine weitere Therapieoption, die hier einzugliedern ist, ist die topische, sechswöchige Chemotherapie mittels 5-Fluorouracil bei kleinen Plattenepithelkarzinomen. [110]

#### **4.6 Radiotherapie**

Die Indikation für die Radiatio bilden in erster Linie inoperable oder non in sano resezierte Plattenepithelkarzinome, Rezidive, Lymphknotenmetastasen, Lymphangiosis carcinomatosa oder sehr ausgedehnte Karzinome der Hautanhangsgebilde.

Bei inoperablen Basalzellkarzinomen, insbesondere bei perioralen oder periorbitalen Tumoren, die aufgrund der Lokalisation keine Exzision ermöglichen, sowie bei Patienten mit schlechtem Allgemeinzustand, besteht die Möglichkeit einer lokalen Radiatio der entsprechenden Läsionen. Hierbei wird die Läsion mittels Röntgenweichteilstrahlung fraktioniert mit 4 bis 5 Gy bis zu insgesamt 60Gy bei einem Sicherheitsabstand von 0,5 bis 1,0 cm bestrahlt, um Rezidive zu vermeiden.

## 5. GRUNDLAGEN DER IMMUNOLOGIE

Immunreaktionen beeinflussen entscheidend den Verlauf von zahlreichen Erkrankungen der Haut. Ein funktionierendes Immunsystem wird für die physiologische Homöostase der Haut benötigt. Die normale Immunantwort schützt gegen Krankheitserreger wie Parasiten, Pilze, Bakterien, Viren sowie vor Tumoren oder Giften. Durch Infektionen, insbesondere durch das HI-Virus, oder im Verlauf einer medikamentösen Immunsuppression kann die physiologische Immunabwehr blockiert oder verfälscht werden. Solcherlei verfälschte oder fehlgeleitete Immunantworten sind für die verschiedenen Autoimmunkrankheiten und für allergische Reaktionen verantwortlich. Durch Impfungen, Glucocorticoidtherapie, Immunsuppressiva, Photo- und Photochemotherapie sowie durch andere immunmodulatorischen Medikamente wird in die Regulation des Immunsystems eingegriffen [90,91,93].

### 5.1 Begriffe und Strukturen

#### **Antigen**

Antigene sind Glykoproteine, die von Rezeptoren der T-Lymphozyten sowie der von Immunglobulinen erkannt werden können. Sie werden in

- Fremdantigene, Glykoproteine eines anderen Lebewesens, und
- Selbstantigene, Glykoproteine des eigenen Körpers, unterteilt.

Von den T-Zell-Rezeptoren werden 9–20 Aminosäuren lange Polypeptidbruchstücke dieser Glykoproteine erkannt. Die Rezeptoren der Immunglobuline können des Weiteren auch bestimmte Zucker (z.B. Dextrane) erkennen [132].

#### **Cluster Designation**

Dieser Begriff ist unter der Abkürzung CD bekannt und bezeichnet eine auf internationaler Ebene festgelegte Nummerierung von molekularen Zellstrukturen. Jede Nummer definiert eine funktionelle Molekulareinheit, sodass homologe Moleküle bei allen Spezies die gleiche Nummer tragen [132].

#### **Hapten**

Diese kleinen Moleküle können vom Immunsystem nur dann erkannt werden, wenn sie an ein körpereigenes Protein gebunden sind. Fast alle Kontaktallergene sind Haptene [132].

### **Haupthistokompatibilitätskomplex**

Der Haupthistokompatibilitätskomplex (MHC; major histocompatibility complex) oder auch humanes Leukozytenantigen (HLA) kann in verschiedene Gruppen von Oberflächenmolekülen unterteilt werden. Die wichtigsten Gruppen sind die MHC-Klasse-I- (HLA.A, HLA.B) und Klasse-II-Moleküle (HLA.D). MHC-Moleküle definieren die immunologische Individualität. MHC-Klasse-I-Moleküle werden auf allen Zellen exprimiert, während MHC-Klasse-II-Moleküle nur auf Antigen-präsentierenden Zellen konstitutiv exprimiert werden. Auf anderen Zellen können MHC-Klasse-II-Moleküle nur nach bestimmten Aktivierungsvorgängen an der Oberfläche nachgewiesen werden [132].

### **Immunglobuline**

Immunglobuline sind von B-Lymphozyten gebildete Antikörper. Ihre Aufgabe ist es, Fremdartigene zu erkennen, zu binden und somit spezifische Aufräumvorgänge einzuleiten. An ihrer variablen Region besitzen Immunglobuline eine jeweilige individuelle Aminosäuresequenz, welche die Antigen-spezifität der Immunglobuline bestimmt und funktionell dem spezifischen Rezeptor entspricht. Am gegenüberliegenden Ende des Antikörpers befindet sich die konstante Region, welche den Isotyp (IgA, IgD, IgE oder IgG) charakterisiert. Damit wird die biologische Funktion des Antikörpers bestimmt und weiters seine Lokalisation im Gewebe und die Art des Aufräumvorgangs festgelegt, mit der das gebundene Antigen beseitigt wird [132].

### **Toleranz**

Toleranz bedeutet, dass gegen ein bestimmtes Antigen keine Abstoßungsreaktion eingeleitet werden kann. Sie besteht grundsätzlich gegen die körpereigenen Antigene und beruht entweder auf der Elimination potenziell autoaggressiver Lymphozyten oder deren funktioneller Inaktivierung [132].

### **T-Zell-Rezeptor**

Der T-Zell-Rezeptor ist eine Immunglobulinähnliche Struktur, die aus der  $\alpha$ - und der  $\beta$ -Kette zusammengesetzt ist und die Antigenspezifität der T-Lymphozyten bestimmt. Der konstante Teil des T-Zell-Rezeptors ist in der Zellmembran verankert. Ein Signalsystem steuert die antigenspezifische Aktivierung der T-Lymphozyten. Im Gegensatz zu Immunglobulinen, die auch freie Antigene erkennen können, erkennt der T-Zell-Rezeptor nur an MHC gebundene Antigene [132].

### **Zytokine, Lymphokine, Interleukine**

Hierbei handelt es sich um biologisch hochaktive Glykoproteine, die Wachstum, Funktion und Differenzierung von Zellen regulieren, und die außerdem die Abläufe von Immunantworten und Entzündungen steuern. Sie werden in verschiedene funktionelle oder morphologische Familien eingeteilt. Zytokine können nicht nur von Immunzellen, sondern von jeder Zelle gebildet werden, wobei jede Zelle nur bestimmte Zytokine bilden kann. Die Zusammensetzung der gebildeten Zytokine hängt von ihrer Differenzierung und dem Stimulus ab. Insbesondere spielen Zytokine von Makrophagen und T-Lymphozyten bei der Regulation von Immunantworten eine besondere Rolle. Sie können Immunantworten einleiten, verstärken oder hemmen. Zu den proinflammatorischen Zytokinen werden in erster Linie Interleukin-1, der Tumornekrosefaktor (TNF), Interferon- $\alpha$  und Interferon- $\gamma$  gerechnet. Wichtige von T-Lymphozyten gebildete Zytokine sind die proentzündlich wirkenden Zytokine Interferon- $\gamma$ , TNF und Lymphotoxin, der Wachstumsfaktor Interleukin-2 und die anti-entzündlich wirkenden Interleukine 4, 9, 10, 11 und 13 [91,92,93,132].

## **5.2 Die Abwehrfunktion der Haut und mögliche Störungen**

Das Immunsystem bietet dem Organismus die Möglichkeit, sich vor eindringenden Noxen zu schützen. Die natürliche (angeborene) Immunität kann Pathogene („non-self“), Gewebsschäden und durch Gewebsschäden verursachte Veränderungen an Zelloberflächen („altered-self“) erkennen, und als Folge Effektormechanismen aktivieren. Wesentliche Bestandteile dieser Effektormechanismen sind Defensine, Interferone, Lysozym, das

Komplementsystem, Phagozyten, Basophile, Mastzellen, Eosinophile und die Natural Killer-Zellen (NK).

Bei höheren Organismen steht zusätzlich das System der adaptiven (erworbenen) Immunität zur Verfügung. Zwar kann dieses System bei Erstkontakt mit einem fremden Antigen seine Mechanismen (T- und B-Lymphozyten sowie deren Produkte – Zytokine und Antikörper) erst nach einigen Tagen zur Verfügung stellen, entwickelt aber gleichzeitig das für dieses System charakteristische Antigen-spezifische immunologische Gedächtnis. Bei Reinfektion ermöglicht das immunologische Gedächtnis eine rasche adaptive Antwort, die über eine Aktivierung von T- Lymphozyten (besonders T-Helferzellen) gesteuert wird. Die T- Lymphozyten werden selbst wiederum von antigenpräsentierenden Dendritischen Zellen (DZ) stimuliert, womit die DZ die Schlüsselrolle des erworbenen Immunsystems spielen. Nach Aktivierung der DZ geben sie eine Menge von (proinflammatorischen) Zytokinen und Chemokinen ab, wodurch u.a. NK-Zellen aktiviert und Entzündungszellen stimuliert werden. Zusätzlich bewirkt die Aktivierung der DZ auch noch die Auslösung der Einleitungsphase („afferenter Schenkel“) der erworbenen Immunantwort: in ihrem Reifungsprozess durchlaufen die Gewebs-DZ eine Entwicklung zu immunstimulatorischen Zellen (Übergang vom „antigen-processing-mode“ zum „T cell-sensitizing mode“). Im Zuge ihrer Ausreifung regulieren sie für die T Zell-Stimulation notwendige Moleküle auf und wandern in das T-Zell-Areal der regionären Lymphknoten. Dort stimulieren sie als Retikulumzellen diejenigen T-Zellen, die spezifisch für das in der Peripherie aufgenommene Antigen sind. Die so aktivierten T-Zellen gelangen dann über den „efferenten Schenkel“ der Immunantwort (das Blut) in die Peripherie, um das Antigen zu eliminieren.

Eine effektive Immunantwort erfordert ebenso die gezielte Wanderung aller Leukozyten in bestimmte Kompartimente, was durch Chemokine und Chemokinrezeptoren bewerkstelligt wird.

Die Reifung der DZ ist nicht nur wesentlich für die Aktivierung der adaptiven Immunantwort, sondern auch wesentlich für ihre Regulation: die  $CD_4^+$ -Helfer-T-Zellen werden in  $Th_1$  oder  $Th_2$ -Zellen polarisiert.  $Th_1$ -Zellen produzieren das  $INF-\gamma$ ; ihre Reifung wird durch  $IL-12$ -Ausschüttung der DZ provoziert.  $Th_2$ -Zellen produzieren  $IL-4$ ; die Aktivierung von  $Th_1$  oder  $Th_2$  bestimmt also wesentlich das Ergebnis der Immunantwort. Die Balance zwischen  $Th_1$  und  $Th_2$  ist auch

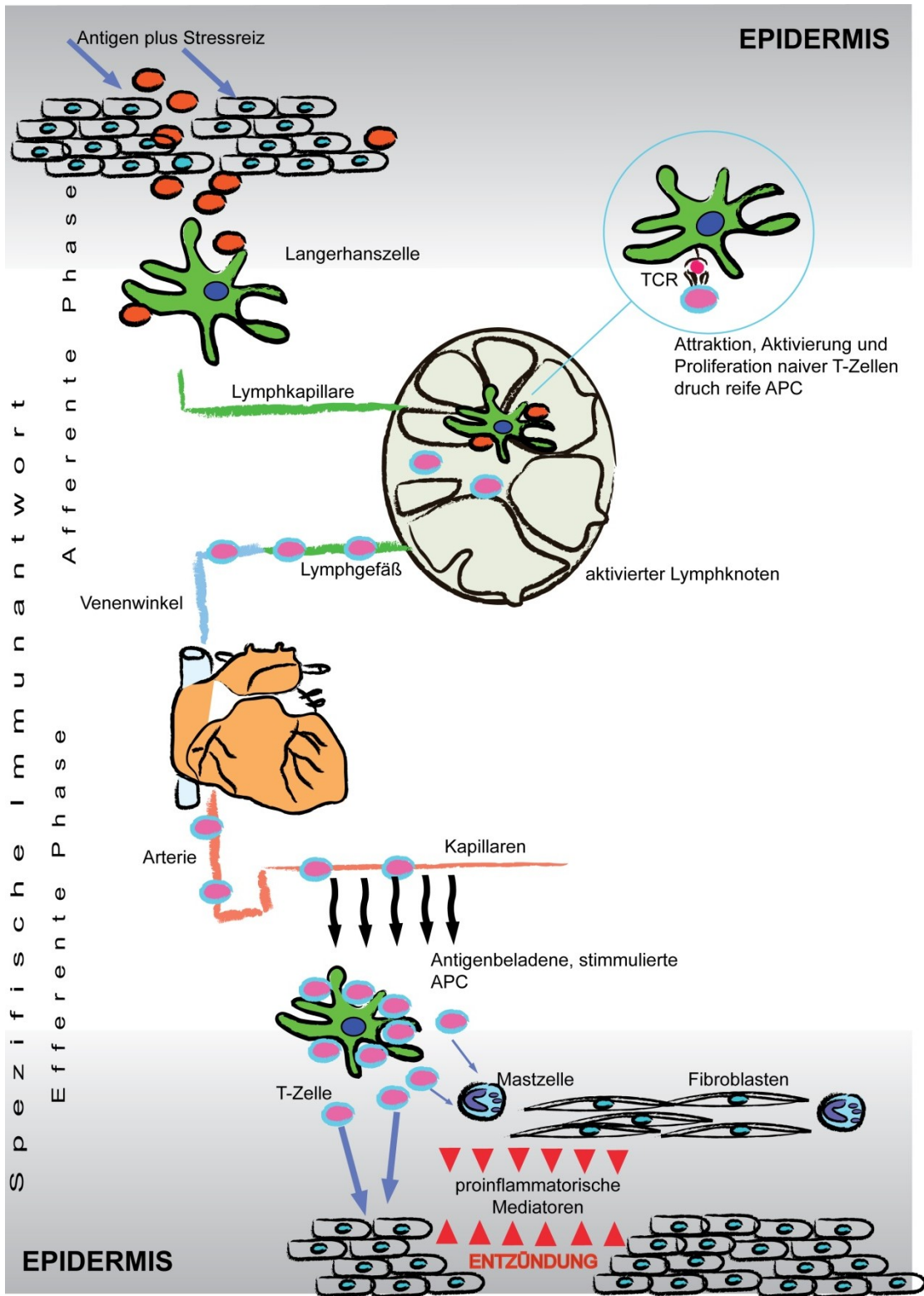
Bestandteil immuntherapeutischer Bemühungen; viele Infektions- und Autoimmunerkrankungen werden Th<sub>1</sub> oder Th<sub>2</sub>-Zellen mediert.

Die DZ sind auch für die Induktion der CD<sub>8</sub><sup>+</sup>-zytotoxischen T-Zellen (CTL) notwendig; die CTL können Zielzellen antigenspezifisch abtöten, produzieren ebenso Zytokine und spielen auch eine Rolle bei einigen Autoimmunerkrankungen.

Die Präsentation eines Antigens auf gereiften DZ führt zur Immunität, während die Präsentation durch unreife DZ Toleranz bewirkt, speziell durch Aktivierung regulatorischer T-Zellen (früher T-Suppressorzellen).

Gestörte Funktion des Immunsystems hat Erkrankungen zur Folge, und zwar entweder Autoimmunität (Zerstörung oder ungenügende Toleranz von „Selbst“) oder Immundefizienz (mangelnde Zerstörung von „Nicht-Selbst“). Auch ein normales Funktionieren des Immunsystems kann zur Krankheit führen, wobei die Allergien als klassisches Beispiel angeführt werden sollen.  
[89,90,91,92,114,115,132]

**Abbildung 9: Abwehrfunktion der Haut, spezifische Immunantwort**



## 5.2.1 Zellsysteme des Immunsystems

### **Antigen präsentierende Zellen**

Antigen präsentierende Zellen haben die Aufgabe, Fremdkörper aufzunehmen, zu prozessieren und in kleine Polypeptide, die Antigene, zu zerlegen. Im Anschluss an die Prozessierung werden die Antigene an die Zelloberfläche befördert, wo sie an ein MHC-Molekül gebunden werden. Dadurch können sie von den antigenspezifischen Rezeptoren der T-Lymphozyten erkannt werden und führen zur Aktivierung oder Inaktivierung der T-Lymphozyten. Die Präsentation eines Antigens an T-Lymphozyten steht am Anfang einer spezifischen Immunantwort. Neben den Langerhans-Zellen können auch Makrophagen und B-Lymphozyten als Antigen präsentierende Zellen fungieren. Diese leiten jedoch nur dann wirklich eine Immunantwort ein, wenn sie neben dem Antigen auch kostimulatorische Signale liefern, die die spezifischen T-Lymphozyten aktivieren [89,132].

### **Langerhans-Zellen**

Langerhans-Zellen sind dendritische Zellen, die von Makrophagen abstammen. Sie kommen besonders zahlreich in lymphoiden Organen und Grenzorganen wie der Haut vor. Sie sind dort ortsständige Zellen und nehmen die Antigene auf. Sie werden durch Traumen oder toxische Reize aktiviert, wandern dann in die regionalen Lymphknoten und leiten dort die spezifische Immunantwort gegen die aufgenommenen Antigene ein. Sie sind somit die wichtigsten Antigen präsentierenden Zellen [89,132].

### **Lymphozyten**

Die Lymphozyten bilden eine sehr heterogene Gruppe mononukleärer Zellen, deren gemeinsames Merkmal ist, dass sie immer nur spezifisch mit einem einzigen Antigen interagieren können:

**B-Lymphozyten** können zwei grundlegend unterschiedliche Funktionen übernehmen: die Bildung und Sekretion von Immunglobulinen sowie die Aufnahme von und deren Präsentation an T-Lymphozyten. B-Lymphozyten werden aktiviert, indem sie in lymphatischen Organen mit dem relevanten Antigen in Kontakt kommen, und sie differenzieren unter dem Einfluss aktivierter T-

Lymphozyten zu langlebigen Gedächtniszellen oder zu Immunglobulinproduzierenden Plasmazellen.

**T-Lymphozyten** sind dadurch gekennzeichnet, dass sie auf ihrer Oberfläche den T-Zell-Rezeptor exprimieren, der ihre Spezifität festlegt. Jeder T-Lymphozyt trägt nur eine T-Zell-Rezeptor-Struktur, welche die Spezifität einer jeden Zelle bestimmt. T-Lymphozyten werden aufgrund der akzessorischen Oberflächenantigene CD<sub>4</sub> und CD<sub>8</sub> funktionell in 2 Familien aufgeteilt:

- CD<sub>4</sub><sup>+</sup>-T-Lymphozyten, die nur mit MHC-Klasse-II-Molekülen (HLA.DQ, HLA.DP und HLA.DR) und
- CD<sub>8</sub><sup>+</sup>-T-Lymphozyten, die nur mit MHC-Klasse-I-Molekülen (HLA.A, HLA.B und HLA.C) interagieren.

Allen T-Lymphozyten ist gemein, dass sie – im Gegensatz zu anderen Zellen des Immunsystems – Antigene nicht allein erkennen können, sondern diese erst über deren Präsentation mittels des Haupthistokompatibilitätskomplexes erfassen können.

**CD<sub>4</sub><sup>+</sup>-T-Lymphozyten** werden auch Th-Zellen genannt und erkennen nur Antigene, die durch MHC-Klasse-II-Moleküle präsentiert werden. Sie haben bei der Steuerung der Immunantwort eine zentrale Rolle inne, da sie nicht nur als Effektorzellen fungieren, sondern auch durch die Sekretion von Zytokinen den gesamten Ablauf der Immunantwort regeln. Im Zuge der Immunantwort differenzieren sich CD<sub>4</sub><sup>+</sup>-T-Lymphozyten in Effektorzellen, die ganz bestimmte Muster von Zytokinen sezernieren. Mit diesen Zytokinen regulieren T-Lymphozyten ihre eigene Funktion und Entwicklung sowie die Immunglobulinproduktion der B-Lymphozyten. Auch die Fähigkeit der Antigen präsentierenden Zellen Fremdkörper aufzunehmen, zu prozessieren und zu präsentieren wird durch diese Zytokine beeinflusst. Weiters steuern die Zytokine Makrophagen und andere Zellen der angeborenen Immunantwort beim Reagieren auf Gefahren und Beseitigen von Schadstoffen.

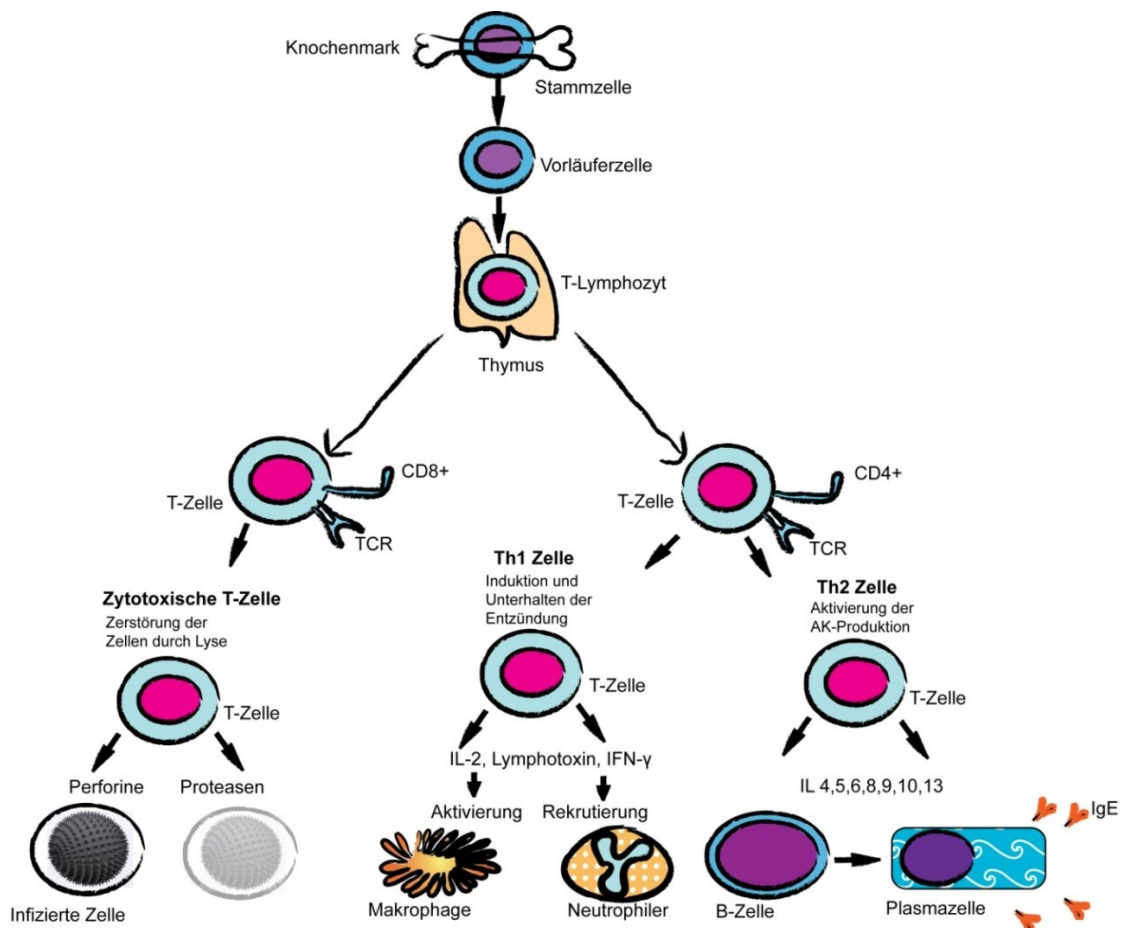
**CD<sub>8</sub><sup>+</sup>-T-Lymphozyten** werden in zytotoxische T-Lymphozyten und T-Suppressor-Zellen eingeteilt und sind die zentralen Effektorzellen bei der Abwehr von intrazellulären Krankheitserregern und von Tumoren. Sie erkennen Fremdproteine, die von krankhaft veränderten Zellen auf den MHC-Klasse-I-Molekülen präsentiert werden und lysieren diese mit Hilfe von zytotoxischen Proteinen.

T-Suppressor-Zellen werden direkt durch das Antigen oder durch Anti-Idiotyp-Interaktionen stimuliert.

Zytotoxische T-Lymphozyten werden über HLA-I-Moleküle stimuliert und entfalten ihre zytotoxische Wirkung mit Hilfe sogenannter Perforine [89,90,132].

**Natürliche Killerzellen** sind lymphoide Zellen, die keinen spezifischen Antigenrezeptor besitzen und insbesondere virusinfizierte Zellen sowie auch Tumorzellen lysieren, die ihre Identifikation verloren haben. Sie können HLA-unabhängig Zielzellen zerstören. So kommt ihnen neben Tumorerkrankungen auch bei zahlreichen infektiösen Krankheiten eine bedeutende Funktion zu [115].

**Abbildung 13: T-Zell Reifung**



## Granulozyten

Mit einer Größe von 12µm und einem mengenmäßigen Anteil von 40-60% aller Leukozyten, machen sie den Großteil der unspezifischen, zellulären Antwort aus.

Die neutrophilen Granulozyten werden täglich in einem Umfang von bis zu  $10^{11}$  Zellen im Knochenmark gebildet und ins Blut abgegeben, wo sie bei einer mittleren Lebensdauer von acht Stunden permanent zirkulieren und letztendlich als Teil des mononukleären Phagozytosesystems abgebaut werden.

Die Zellen enthalten azurophile Granula, die Lysozym, Defensine, Kathepsin, saure Hydrolasen und Myeloperoxidase enthalten, sowie auch die sekundären (B) Granula. Letztere enthalten neben alkalischer Phosphatase auch Laktoferrin, Gelatinase, Plasminogenaktivator, Histaminase, Cytochrom B und Kollagenase. Die tertiären Granula vervollständigen das bakterizide Arsenal durch weitere saure Hydrolasen und Gelatinasen.

Die azurophilen sowie die sekundären B-Granula können nur in Phagosomen abgegeben werden, wo sie durch Bildung von Sauerstoffradikalen zur Lyse von Bakterien beitragen, während die tertiären Granula sezerniert werden, um die Migration durch Bindegewebe zu ermöglichen. Hier sei die Abszessbildung erwähnt, die nahezu ausschließlich durch die tertiären Granula ermöglicht wird.

Chemotaxis und Aktivierung werden einerseits durch das Komplementsystem, PAF (Plättchen aktivierender Faktor), aber auch durch Peptide und Lipide getriggert.

Im Sinne einer positiven Feedback-Reaktion kommt es nach Aktivierung der Granulozyten zur weiteren Sezernierung von PAF, Leukotrien  $B_4$  und weiteren Arachidonsäuremetaboliten [89,114,115].

Ein Extravasat von eosinophilen Granulozyten wird vor allem bei parasitären oder allergischen Reaktionen beobachtet.

Eosinophile verfügen im Gegensatz zu den neutrophilen Granulozyten über die zytotoxischen Substanzen MBP (Major Basic Protein), ECP (eosinophiles kationisches Protein) und Eosinophilen-Peroxidase [114,115].

### **Monozyten**

Die 10-11 $\mu$ m großen, als Promonozyten aus den Stammzellen des Knochenmarks hervorgehenden Monozyten zirkulieren ein bis drei Tage im Blut, bevor sie ins Gewebe übertreten und dort ausdifferenziert als gewebständige Makrophagen mehrere Wochen bis Monate überleben können.

Vor der Extravasation enthalten die Monozyten nur wenig Granula, jedoch zahlreiche Lysosomen, die Myeloperoxydase, Esterase und Protease zur Lyse von Pathogenen enthalten.

Erst nach der Extravasation und der Ausdifferenzierung zu Gewebsmakrophagen entwickeln sie die Fähigkeit zur aktiven Phagozytose über ihre Oberflächenrezeptoren. Ihre Größe beträgt jetzt je nach Funktionszustand zwischen 15 und 80  $\mu\text{m}$ .

Nach ihrer Aktivierung durch bakterielle Bestandteile oder Zytokine kann eine erstaunliche Bandbreite von Substanzen zur Abwehr sezerniert werden.

Je nach Differenzierung und Aktivierungszustand können Wachstumsfaktoren, Angiogenesefaktoren, Sauerstoff und Stickstoffmetaboliten, Interleukine, TNF  $\alpha$ , Arachidonsäurederivate, Enzyme und deren Inhibitoren gebildet werden.

Auch die Lymphozyten entstammen wie die Monozyten als Teil der mononuklären Defensive dem Knochenmark und unterscheiden sich im Besonderen dadurch, dass sie im Gegensatz zu den Makrophagen mit nur einem einzigen spezifischen Antigen interagieren können (siehe oben) [89,114,115,132].

### **Immunologisches Gedächtnis**

Wird der Körper erstmals mit einem Antigen konfrontiert, benötigt er nach Alarmierung durch Gefahrensignale mehrere Tage, bis er gegen dieses Antigen eine wirksame Immunantwort etablieren kann. Durch diesen ersten Kontakt erwirbt das Immunsystem die Fähigkeit, bei einem Zweitkontakt auf dasselbe Antigen wesentlich schneller und ohne Alarmierung durch Gefahrensignale zu reagieren. Dieses wird als immunologisches Gedächtnis bezeichnet und ist auch das Prinzip der Impfung. Genaueres siehe oben [89].

### **Immunität, Allergie und Autoimmunität**

Wird ein Antigen durch Antigen präsentierende Zellen den spezifischen T-Lymphozyten in den Lymphknoten präsentiert, beginnen die T-Lymphozyten Zytokine zu produzieren, neue Oberflächenmoleküle zu exprimieren und sich zu teilen. Dies führt innerhalb einiger Tage zu einer tausendfachen klonalen Expansion. Außerdem entwickeln sich die T-Lymphozyten entweder zu den Th<sub>1</sub>- oder zu den Th<sub>2</sub>-Phänotypen, die den Ablauf der Immunantwort festlegen.

Th<sub>1</sub>-Zellen sind die Träger der zellvermittelten Immunität, die vor intrazellulären Krankheitserregern und Tumoren schützen kann.

Bei der Th<sub>2</sub>-Antwort hingegen kommt es zur Differenzierung von Th<sub>2</sub>-Lymphozyten, die über Interleukin-4, 9, 10 und 13 zellvermittelte Immunantworten hemmen und für die Abwehr von extrazellulären Parasiten, insbesondere Nematoden, benötigt werden.

Immunreaktionen vom Th<sub>1</sub>- oder Th<sub>2</sub>-Typ können auch schädlich werden, wenn sich die Immunität gegen Umweltsubstanzen richtet, mit denen ein regelmäßiger Kontakt gewünscht wird. Dann wird allgemein die Immunität als **Allergie** bezeichnet. Folgende zwei Eigenschaften charakterisieren eine Allergie:

- Die Immunantwort richtet sich gegen einen nicht als pathogen einzustufenden Umweltstoff.
- Die Immunantwort verläuft ungewöhnlich vehement.

Eine Immunantwort kann auch schädlich werden, wenn sie ineffizient ist und die Krankheitserreger oder Antigene persistieren können.

Eine Immunantwort gegen Autoantigene mit resultierender Entzündungsreaktion leitet eine Autoimmunreaktion ein [89,91,92,93].

### 5.2.2 Natürliche Immunität

Die erste Barriere der natürlichen Immunität sind antimikrobielle Peptide, die von Epithelzellen teils konstitutiv, teils induziert, produziert werden. Diese Peptide regulieren Zusammensetzung und Wachstum der normalen Hautflora.

Durchdringen Bakterien dennoch die Epidermis, so werden sie von den Phagozyten (Makrophagen, neutrophilen Granulozyten oder Monozyten) aufgenommen. Die Neutrophilen und die Monozyten müssen erst aus den Gefäßen angelockt werden, was durch Freisetzung diverser Zytokine ermöglicht wird. Folge ist die Ansammlung aktivierter Phagozyten im Gewebe um die eingedrungenen Bakterien; dies führt zwar zu deren Bekämpfung, stellt aber auch eine Gefahr für die umgebenden Zellen dar, da in den Granula der Neutrophilen eine Reihe von Effektormolekülen vorhanden sind. Der Inhalt dieser Granula hat zerstörerisches Potential und kann zur Nekrose des umliegenden Gewebes führen.

Die natürliche Immunität ist ein phylogenetisch alter Mechanismus; bei der Aktivierung spielen die sogenannten „pattern-recognition receptors“ eine wesentliche Rolle, die auf vielen Effektorzellen des angeborenen Immunsystems exprimiert sind und sich funktionell in drei Gruppen gliedern:

- Sezernierte PRR dienen als Opsonine für das Komplementsystem und die Phagozyten
- Endozytose-assoziierte PRR sind auf Phagozyten exprimiert und vermitteln die Aufnahme von Mikroben in saure Organellen
- Signaltransduktions-vermittelnden PRR („Toll-like Receptors“, TLR), als wichtigste Gruppe, erkennen sogenannte „Pathogen-associated molecular patterns“, PAMP. PAMP sind mikrobielle Oberflächenprodukte, die für die Pathogenität von Mikroben essentiell sind und auf Vertebratenzellen nicht vorkommen. Die Bindung von PAMP an PRR löst nun eine Signaltransduktion aus, die dem Organismus über das Eindringen von „Nicht-Selbst“ informiert und somit eine Reihe von immunologischen Prozessen nach sich zieht: Freisetzung proinflammatorischer Zytokine und Chemokine, Produktion von Akutphaseproteinen und verstärkte Zellproduktion im Knochenmark.

Das angeborene Immunsystem kann daher nur auf Antigene antworten, die von diesem selbst über die PRR erkannt werden; dieser Effektormechanismus überbrückt nicht nur die Zeit bis zur Aktivierung des erworbenen Immunsystems, sondern entscheidet auch, ob letzteres überhaupt aktiviert werden muss.

Das angeborene Immunsystem verfügt über zwei Strategien, um „Nicht-Selbst“ erkennen zu können. Erstere wurde oben beschrieben, der zweite Mechanismus ist bei der Erkennung von „Altered-Self“ von Bedeutung. NK-Zellen können körpereigene Zellen abtöten, die durch verschiedenste Ursachen verändert wurden. NK-Zellen ähneln zytotoxischen T-Lymphozyten; beide unterscheiden sich durch ihre Granula und ihre Rezeptoren. NK-Zellen töten vorwiegend körpereigene Zielzellen mit herabregulierten MHC Klasse I-Molekülen ab; sie attackieren auch allogene Zellen, da diese MHC-Moleküle tragen, die von den eigenen inhibierenden NK-Rezeptoren größtenteils nicht erkannt werden.

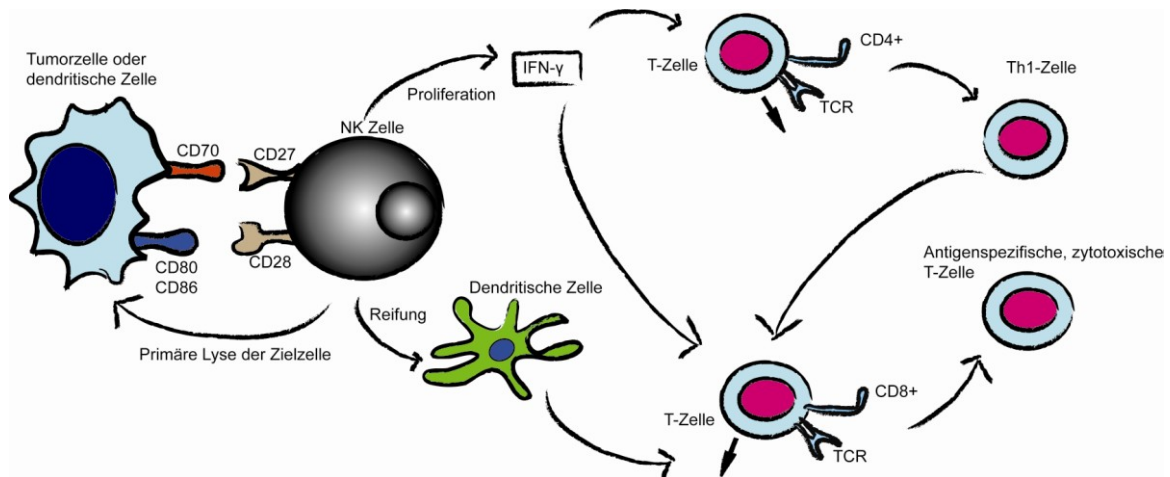
NK-Zellen sind auch in der frühen Abwehr von intrazellulären Parasiten von Bedeutung, bevor sich die erworbene Immunität gebildet hat. Sie produzieren auch nach Stimulation durch IL-12 große Mengen von IFN- $\gamma$ , das wiederum

Makrophagen aktiviert; außerdem können sie auch bei Zielzellen durch Interaktion mit ihrem Fc-Rezeptor das entsprechende Antigen abtöten.

Die Möglichkeiten der intakten Epidermis, sich durch Fettsäuren, Lysozym, Defensine, Speichel und Schleimhautflüssigkeiten vor Schädigungen durch Viren, Bakterien, Pilzen oder Fremdkörpern zu schützen, reichen je nach zugrundeliegendem Pathogen nur für eine beschränkte Zeit aus.

Sollten diese mehr oder weniger passiven Maßnahmen der Körperabwehr nicht ausreichend sein, kommt in nächster Instanz die „aktive“ Phase, sprich die Entzündungsreaktion über die Aktivierung mehrerer Zellsysteme und Mediatorokaskaden zum Tragen [89,90,114,115,120,132].

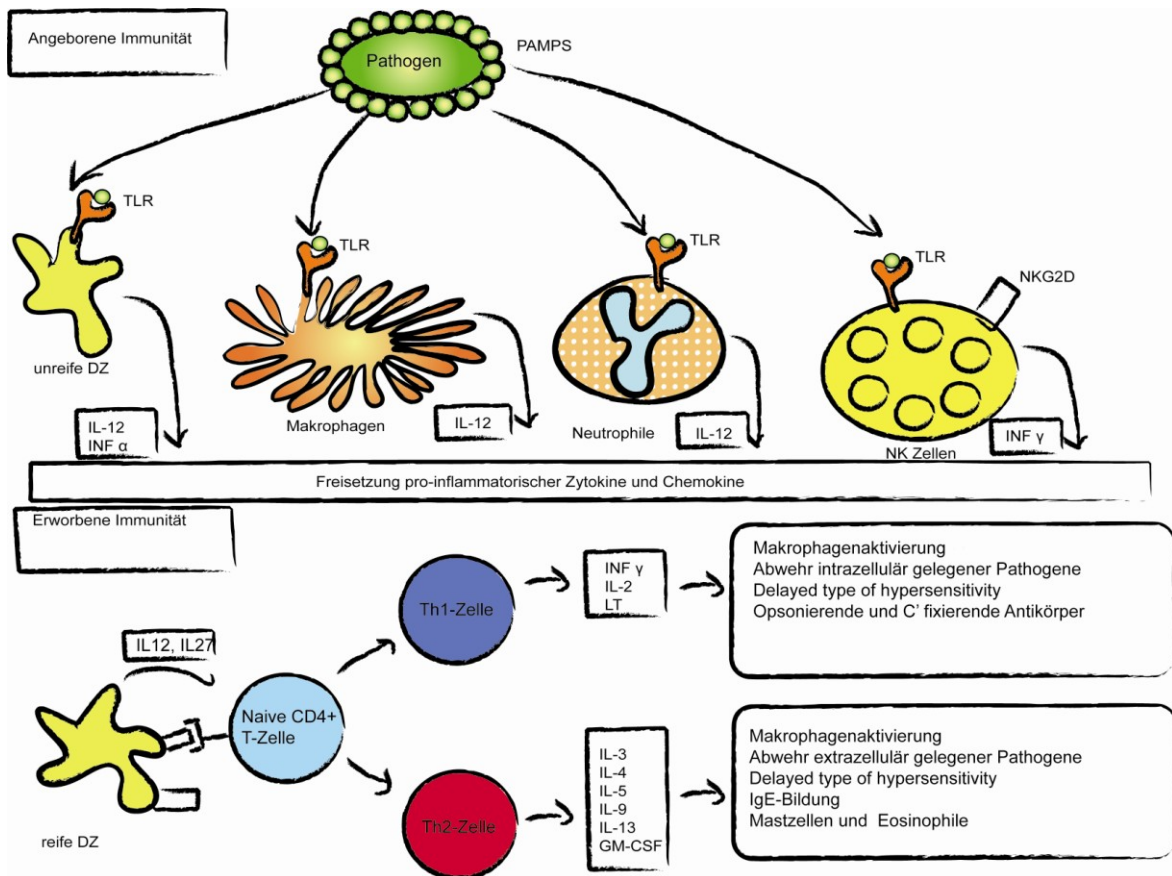
### Abbildung 10: NK-Zelle



Das Ausmaß und der Charakter der Entzündungsreaktion, welche durch individuelle Faktoren, Art und Intensität des zugrunde liegenden Pathogens bzw. der auslösenden Noxe und daraus resultierende Aktivierung von verschiedenen Systemen bestimmt wird, beschränkt sich in der Regel auf die Kardinalsymptome „Rubor, Tumor, Calor und Dolor“ [89,113].

Am Beginn jeder Entzündung steht die akute vaskuläre Entzündungsreaktion, welche durch entsprechende Mediatoren zur Vasodilatation und gesteigerten Gefäßpermeabilität führt. Damit wird die chronische, zelluläre Phase, welche durch die Adhäsion und Migration der beschriebenen Elemente der zellulären Abwehr charakterisiert ist, ermöglicht.

**Abbildung 11: Natürliche Immunität**



### 5.2.2.1 Mediatoren der natürlichen Immunität

Histamin, welches in erster Linie in Mastzellen und weiters in basophilen Leukozyten, Thrombozyten und in der Magenschleimhaut gebildet wird, wird in Folge einer IgE-medierten Antikörper-Antigen-Reaktion freigesetzt und gilt als wichtigster Mediator der allergischen Reaktion vom Soforttyp.

Nicht-immunologisch vermittelte Histaminfreisetzungreaktionen werden bei anaphylaktoiden Reaktionen beobachtet, welche nicht näher abgehandelt werden.

Die vom Histamin vermittelten Wirkungen werden über Gewebsrezeptoren, in erster Linie H1, H2 und H3 (ZNS) vermittelt.

**Tabelle 5: Histaminwirkungen**

**Wirkung am H1-Rezeptor**

Vasodilatation

↑ Gefäßpermeabilität

Schleimsekretion im oberen Respirationstrakt

Kontraktion glattmuskulärer Elemente (Darm, Bronchien)

Chemotaxis (eosinophile Granulozyten, neutrophile Granulozyten)

**Wirkung am H2-Rezeptor**

Vasodilatation

↑ Gefäßpermeabilität

Schleimsekretion im oberen Respirationstrakt

Kardiale Effekte

Chemotaxis (eosinophile Granulozyten, neutrophile Granulozyten, zytotoxische Lymphozyten)

↑ Magensäure Sekretion

**Wirkung am H3-Rezeptor**

Neuroregulatorische Effekte

Eicosanoide, die Stoffwechselprodukte der Arachidonsäure, welche über das Schrittmacherenzym Phospholipase A<sub>2</sub> gebildet und freigesetzt werden, zeichnen sich durch ihre enorme biologische Aktivität aus. Der aus einem Membranphospholipid gebildete zelluläre Entzündungsmediator wird bei jeglicher Schädigung zellulärer Elemente gebildet und freigesetzt.

Die freigesetzte Arachidonsäure wird anschließend über die Zyklooxygenase zu den Prostaglandinen Prostaglandin E<sub>2</sub>, Prostaglandin D<sub>2</sub>, Prostaglandin F<sub>2</sub>, Thromboxan und Prostazyklin umgewandelt.

Wird die Arachidonsäure durch die Lipoxygenase metabolisiert, so entstehen neben 5- und 12-Hydroxyeicosatetraensäure die Leukotriene B<sub>4</sub>, C<sub>4</sub> und D<sub>4</sub>.

Die Wirkung der Eicosanoide ist der des Histamins recht ähnlich; die biologische Halbwertszeit der Eicosanoide ist jedoch länger als die des Histamins (max. 30 Minuten).

Leukotrien B<sub>4</sub>, sowie auch Hydroxyeicosatetraensäure fördern durch ihre chemotaktische Wirkung auf eosinophile und neutrophile Granulozyten, sowie auch auf Makrophagen, den Übergang in die zelluläre Phase der Entzündungsreaktion.

Dieses Phänomen kann man auch bei der Vasculitis allergica, Psoriasis sowie beim atopischen Ekzem beobachten und in vitro durch intrakutane Injektion von Leukotrien B<sub>4</sub> provozieren.

Die Bildung einer Akanthose, sowie das Extravasat eines dichten, perivaskulären Entzündungsinfiltrats, ähnlich dem Bild einer leukozytoklastischen Vasculitis, sind den Effekten dieses Mediators zuzusprechen.

Weitere Metaboliten der Arachidonsäure, die als SRS-A (**s**low **r**eacting **s**ubstance of **a**naphylaxis) bezeichneten Leukotriene C<sub>4</sub> und D<sub>4</sub> führen neben ihrer bronchokonstriktorischen Komponente zur Steigerung der Gefäßpermeabilität und damit zum Ödem. [111,112]

### **5.2.2.2 Aktivierungswege der natürlichen Immunität, Komplementsystem**

Paul Ehrlich führte 1890, in der Annahme, dass das Immunsystem aus zwei Zellarten bestehe und diese sich gegenseitig ergänzten, den Begriff des Komplementsystems ein.

Auch Jules Bordet prägte diesen Begriff, jedoch basierend auf der These, dass Bakterien in frischem Serum nach einiger Zeit degradiert werden: einerseits durch Immunglobine und andererseits durch einen Faktor, der jedoch ab 56°C seine Wirkung verliert.

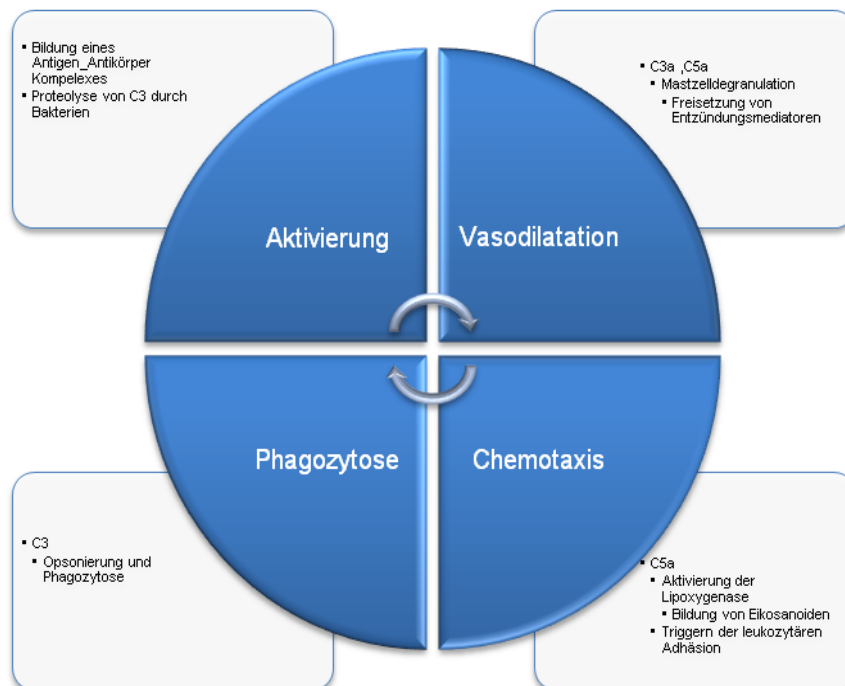
Letzteren Faktor bezeichnete er als Komplement, da er das Immunsystem komplettiert, jedoch auch ohne Immunglobine wirken kann.

Nach der heute geltenden Definition ist das Komplementsystem eine kontrolliert ablaufende, enzymatische Kaskade, die die Abwehrfunktion der Antikörper komplettiert.

Die Aktivierung des Komplementsystems kann über drei verschiedene – sich teilweise überschneidende – Wege ablaufen.

Die einzelnen Faktoren-Bruchstücke entfalten unterschiedliche, für den Ablauf der Entzündungsreaktion unerlässliche Wirkungen. C3a, C3b und C5a werden aufgrund ihrer Wirkungsweise und ihrer Rolle beim anaphylaktischen Schock auch als Anaphylatoxine bezeichnet.

### Abbildung 12: Komplementsystem



Der klassische Aktivierungsweg, welcher als Ausgangspunkt einen Antigen-Antikörper Komplex voraussetzt, setzt durch die Bindung von C1 an den Antigen-Antikörper Komplex C1A frei, welcher C4 und C2 neben C2b und C4a in die C3-Konvertase C4bC2a spaltet. Diese Konvertase spaltet C3 in C3a und C3b, wobei letzteres zusammen mit der C3 Konvertase (C4bC2a) die C5 Konvertase C4bC2aC3b bildet. Die C5 Konvertase bildet aus C5 C5a und C5b, wobei C5b zusammen mit C6, C7, C8 und C9 den Lysekomplex darstellt. Der alternative Weg, der entwicklungsgeschichtlich älteste, kommt ohne einen Antigen-Antikörper Komplex aus und beginnt durch die Proteolyse des Faktors C3

durch (bakterielle) Proteasen, Enzyme oder Bestandteile der sekundären Granula aus neutrophilen Granulozyten.

Der Faktor C3 wird durch oben genannte Wege in C3b und C3a gespalten, wobei C3b mit den Faktoren B, D und P (Properdin) und Mitwirkung von Magnesium<sup>2+</sup> den C5 Konvertase Komplex C3bBbP bildet. Die C5 Konvertase spaltet dann, analog zum klassischen Weg, C5 in C5a und C5b, woraus dann in Kombination mit C6, C7, C8 und C9 der Lysekomplex gebildet wird. Der Lysekomplex bewirkt neben der Steigerung der Phagozytosefähigkeit auch Membrandefekte in den Zielzellen, welche zum intrazellulären Ödem und damit zum Tod der Zielzellen führen. [113]

### 5.2.2.3 Akute Entzündung

Wie bereits erwähnt, läuft diese Reaktion auf eine auftretende Gewebeschädigung, je nach zugrunde liegendem Pathogen, trotz dem mannigfaltigen Erscheinungsbild der Entzündungsreaktion recht stereotyp ab.

Den Beginn der akuten Entzündung leitet die vaskuläre Reaktion ein, welche durch verschiedene, bereits erwähnte, vasoaktive Substanzen ermöglicht wird.

**Tabelle 6: Entzündungsmediatoren**

vasodilatorisch	permeabilitätssteigernd
Histamin	Histamin
Prostaglandine	Leukotrien C <sub>4</sub>
Kinine	Leukotrien D <sub>4</sub>
Plättchenaktivierender Faktor	Kinine
	Zytokine (Tumornekrosefaktor, Il-1)
	Faktor C3a
	Faktor C5a
	Plättchenaktivierender Faktor

Die vaskuläre Phase kann, je nach Ätiologie, auch durch eine kurzzeitige arterioläre Kontraktion im Endstromgebiet des betroffenen Areals (und daraus resultierender Minderperfusion) eingeleitet werden.

Wenige Minuten später wird unter Einfluss der erwähnten vasoaktiven Entzündungsmediatoren die zweite, hyperämische Phase eingeleitet, welche sich durch die bis um das zehnfach gesteigerte Dilatation des kapillaren Endstromgebietes und resultierender Hyperämie bei gleichzeitiger gesteigerter Gefäßpermeabilität auszeichnet. Kennzeichnend hierfür sind die tiefrote Färbung und Überwärmung des Entzündungsareals.

Das sowohl durch den gesteigerten hydrostatischen Druck, als auch durch die gesteigerte Permeabilität entstehende Ödem ist primär ein zellarmes Transsudat und wandelt sich später in ein entzündliches Exsudat um.

Als Folge dessen geht die Entzündungsreaktion nach circa zwei Stunden in die dritte vaskuläre geprägte Phase, die Stase, über.

Durch die erwähnte Permeabilitätssteigerung tritt Blutplasma in das entzündlich veränderte Gewebe aus. Endothelkontraktionen und/oder strukturelle Endothelschädigungen in diesem Gebiet führen zu Strömungsverlangsamung des Blutes und somit zu Prä-Stase und letztendlich zur Stase durch Erythrozyten- und Thrombozytenaggregation. Der Übergang zur zentralen Phase der Entzündung, der zellulären Phase mit der Auswanderung von Leukozyten, ist fließend.

Die zelluläre Phase beginnt mit der Margination, dem Wechsel von der zentralen, schneller fließenden Blutsäule in den langsamen Randbereich der Kapillaren, was zur zunehmenden Anlagerung der Leukozyten an den Gefäßwänden führt.

Die Zellen interagieren über L-Selectine mit entsprechenden Rezeptoren am Gefäßendothel, was zur primären Adhäsion führt.

In weiterer Folge kommt es durch CAM (cellular adhaesion molecule) und VCAM1 (vascular adhaesion molecule 1) zur kompletten Stase der Leukozyten, anschließend durch positive Chemotaxis zum Durchdringen der Basalmembran der Gefäßwand und letztendlich zur Phagozytose. [112,113]

### **5.2.3 Erworbene Immunität**

Die erworbene Immunität ist ein durch B- bzw. T-Lymphozyten medierter Mechanismus, der eine vorhergehende Sensibilisierung des Organismus benötigt. Die primäre Immunantwort, also die Expansion einer großen Anzahl an antigenspezifischen T-Lymphozyten, erfolgt aus dem naiven Pool der T-Zellen. Die Schlüsselrolle spielen hier die Dendritischen Zellen, die mikrobielle Proteine

verdauen oder enzymatisch prozessieren und auf MHC Klasse II-Moleküle aufladen. Die entstehenden Komplexe bilden dann Liganden für die  $CD_4^+$ -Helfer T-Zellen. Auf MHC Klasse I-Moleküle werden wiederum prozessierte Virusantigene geladen, die von den DZ selbst produziert wurden. Diese Komplexe sind Liganden für  $CD_8^+$ -CTLs. Die Trennung in Klasse I- und II-Antigen-Prozessierung ist nicht strikt, da es unter Umständen auch zu Kreuzpräsentationen kommen kann. Die Kreuzpräsentation erklärt die Tatsache, dass eine DZ auch CTL gegen Antigene induzieren kann, die sie nicht selbst in ihrem Zytoplasma produziert hat.

Die klonalen, frisch produzierten Effektor-T-Zellen gelangen über das Blut zum Entzündungsherd und werden dort von lokalen antigenpräsentierenden Zellen weiter stimuliert. Da die Effektor-T-Zellen kurzlebig sind, wandelt sich ein Teil von ihnen in Memory-T-Zellen um; sie gewährleisten bei neuerlichem Antigenkontakt eine schnelle und starke sekundäre Immunantwort [114].

#### 5.2.4 Typen der Immunantwort

Für fast alle Immunreaktionen und deren Aufrechterhaltung ist die Aktivierung von T-Helferzellen bedeutsam, da diese die weiteren Reaktionsschritte steuern. Die Aktivierung naiver T-Zellen erfolgt – wie oben erwähnt – durch die Bindung von prozessierten Antigenen an MHC Klasse II-Moleküle (HLA-D und Untergruppen), wodurch eine Vielzahl von Liganden für die  $\alpha/\beta$  T-Zell-Rezeptoren der  $CD_4^+$ -Helfer T-Zellen geschaffen werden. Die mit immunogenen Peptiden beladenen DZ der Haut wandern über die afferente Lymphe in die T-Areale der regionären Lymphknoten (die DZ parenchymatöser Organe wandern in die Milz), wobei sie im Zuge ihrer Wanderung massiv kostimulatorische Moleküle produzieren. Nach der Aktivierung der Th-Zellen durch die DZ entwickeln sie sich zu  $Th_1$ - oder  $Th_2$ -Zellen. Die beiden Subtypen produzieren unterschiedliche Zytokine und bewirken folglich komplett unterschiedliche Effektorreaktionen. T-Lymphozyten, die in den Lymphknoten stimuliert wurden, exprimieren den hautspezifischen Homing-Rezeptor CLA und treten daher bevorzugt in die Haut aus. Die Emigration der Zellen in den Entzündungsbereich spielt sich dabei nicht im Kapillarbereich ab, sondern im Bereich der postkapillären Venolen, um den Sauerstoffaustausch nicht zu gefährden. Die Auswanderung ist ein komplexer mehrstufiger Prozess. Zuerst halten sich die Lymphozyten am Endothel fest, beginnen dann an diesen entlang

zu rollen, werden schließlich durch Chemokine angelockt und aktiviert, um anschließend durch Integrine am Endothel arretiert zu werden. Erst nach der Arretierung erfolgt die Emigration zwischen dem Endothel hindurch ins Gewebe. Die Blockade dieser Chemokine und Adhäsionsmoleküle bzw. deren Rezeptoren wirkt folglich antiinflammatorisch; als Beispiel sei die Blockade der TNF- $\alpha$  Antikörper aufgezeigt, die bereits bei rheumatoider Arthritis, Mb. Crohn und auch bei der Psoriasis vulgaris therapeutisch zum Einsatz kommt [89,90,91,132].

### 5.2.5 Das System der Dendritischen Zellen

Die DZ sind ein komplexes System von Zellen unterschiedlicher Herkunft und unterschiedlichen Reifungs- und Funktionszuständen. Es ist bemerkenswert, dass die Aktivierung und Reifung der DZ und somit die Induktion einer Immunantwort auch bei Entzündungen ohne Beteiligung von Mikroorganismen zustande kommen kann, wobei proinflammatorische Zytokine (v.a. Il-1) und extrazelluläre Matrixproteine als „danger signals“ wirken. Il-1 Rezeptoren benutzen zum Teil dieselben Signaltransduktionskomponenten wie die TLR, so wie auch Matrixkomponenten als endogene Liganden an TLR binden können. Als weiterer molekularer Vermittler dient die Gewebnekrose: einerseits durch freigesetzte Nukleotide, andererseits mittels Hitzeschockproteinen.

Dies erklärt auch das spontane Auftreten von tumorspezifischen T-Zellen bei fortgeschrittenem, nicht initial metastasierten Krebsleiden, da nur bei hypoxisch bedingtem nekrotischem Zerfall großer Metastasen eine Aktivierung von DZ eintritt. Apoptotischer Zerfall von Zellen führt zwar zur Aufnahme apoptotischer Körperchen, nicht aber zur Aktivierung von DZ.

DZ spielen bei der angeborenen Immunreaktion eine wichtige Rolle, indem sie nach ihrer Aktivierung eine große Menge an Zytokinen und (inflammatorischen) Chemokinen produzieren. Die sogenannten DZ<sub>1</sub>-Typen produzieren im unreifen Stadium Il-12, die plasmazytoiden DZ hingegen INF- $\alpha$ . Il-12 aktiviert NK-Zellen, die wiederum INF- $\gamma$  produzieren, um das phagozytäre System zu aktivieren.

Die plasmazytoiden DZ wiederum können im Blut zirkulieren, exprimieren das CD<sub>62</sub>L Homing-Molekül und können somit in die Lymphknoten austreten. Ihre massive INF- $\alpha$  Produktion spielt wahrscheinlich in der Virusabwehr eine wichtige

Rolle; in den Lymphknoten wird ihnen eine antigenpräsentierende und immunmodulatorische Rolle zuteil.

Da sich die verschiedenen Subtypen von DZ aus Vorläuferzellen der myeloischen und der lymphoiden Reihe entwickeln, wird sichergestellt, dass immer bestimmte DZ-Linien für spezielle Aufgaben bzw. Gewebe zur Verfügung gestellt werden [89,114,120].

### 5.2.6 Th<sub>1</sub>-Immunantwort

Die Th<sub>1</sub>-Immunantwort kommt vor allem durch Kontakt mit Bakterien, Viren oder Kontaktallergenen zustande, wird durch DZ angestoßen und überwiegend durch IL-12 reguliert. T-Zellen können entweder antigenspezifisch über ihren T-Zell-Rezeptor oder kostimulatorisch aktiviert werden, sodass sie den CD<sub>40</sub>-Liganden hochregulieren, der mit den CD<sub>40</sub>-Molekülen auf den DZ interagiert. Diese CD<sub>40</sub>-Interaktion bewirkt eine längere Lebensdauer der DZ, sowie auch die Induktion der IL-12 Produktion.

Th<sub>1</sub>-Zellen sezernieren INF- $\gamma$ , IL-2 und TNF- $\beta$ . INF- $\gamma$  aktiviert unter anderem die Makrophagen und führt zur DTH, welche für die Abwehr intrazellulärer Organismen entscheidend ist. Weitere Effekte sind die Hemmung der Virusreplikation und eine verstärkte Expression von MHC-Klasse I und Klasse II-Molekülen.

Dermatologisch führt die Th<sub>1</sub>-Immunantwort zur Kontaktallergie. Sie erfolgt nach epikutaner Applikation und eventueller Penetration kontaktsensibilisierender Substanzen (Haptene). Durch die DZ werden antigenspezifische T-Zellen aktiviert, und bei erneuter Applikation des Allergens treten die Th<sub>1</sub>-Zellen im Rahmen eines lokalen Entzündungsreizes ins Gewebe aus. Diese Kontaktallergen-spezifischen T-Zellen werden weiters durch lokale antigenpräsentierende Zellen stimuliert; folglich proliferieren diese und produzieren Zytokine, die die Entzündung der Kontaktdermatitis medieren. Die Entzündung sistiert bei Antigenkarenz, tritt aber bei erneutem Kontakt sofort wieder auf. Auslösereiz für die Aktivierung der T-Zellen ist die Bindung der Haptene an MHC Klasse II-Moleküle; allergene Substanzen können jedoch auch an MHC Klasse I-Moleküle der DZ binden, was folglich zu einer Aktivierung zytotoxischer T-Zellen führt. Diese CTL können somit auch bei der Kontaktallergie eine wesentliche Rolle spielen. Auch Medikamente

können – meist erst nach deren Metabolisierung – an MHC-Moleküle binden und eine T-Zell Reaktion auslösen [89,132].

### 5.2.7 Th<sub>2</sub>-Immunantwort

Naive Th-Zellen differenzieren sich zu Th<sub>2</sub>-Zellen, wenn bei der Primärstimulation durch die DZ keine Il-12 Produktion erfolgt. Vielmehr produzieren die Th-Zellen Il-4, das als autokriner Wachstumsfaktor für die Th<sub>2</sub>-Zellen dient. Th<sub>2</sub>-medierte Immunantworten treten v.a. bei Wurminfektionen auf, da für deren Abwehr IgE und eosinophile Granulozyten vorteilhaft sind. Physiologischerweise dürfte die Th<sub>2</sub>-Antwort eine gegenregulatorische Rolle zur Th<sub>1</sub>-Antwort haben.

Kann keine Th<sub>1</sub>-Antwort generiert werden, kommt es bei entsprechender Exposition von bestimmten Allergenen zur Aktivierung allergenspezifischer Th<sub>2</sub>-Zellen und damit zu Erkrankungen des atopischen Formenkreises. Charakteristisch für die atopische Allergie sind IgE-Erhöhung, Mastzellen, eosinophile Granulozyten und eben auch T-Zellen. Th<sub>2</sub>-Zellen produzieren vorwiegend Il-4 und Il-5; Il-4 wirkt als Wachstumsfaktor für Mastzellen, während Il-5 zur Differenzierung, Aktivierung und verlängertem Überleben von Eosinophilen führt. Th<sub>2</sub>-Zellen können über die Il-4 Produktion auch die IgE-Produktion durch B-Zellen veranlassen. Zudem können Th<sub>2</sub>-Zellen auch ins Gewebe auswandern und dort ihre inflammatorischen Zytokine freisetzen, wenn ihnen die Allergene in immunogener Form präsentiert werden.

Wie genau die Th<sub>2</sub>-Antwort induziert wird, ist noch Teil der Forschung, aber man nimmt an, dass Epithelzellen das TSLP (human thymic stromal lymphopoietin) produzieren, welches DZ aktiviert und ihnen die Fähigkeit zur Induktion von Th<sub>2</sub>-Zellen verleiht. Unter dem Einfluss von TSLP sezernieren die DZ massiv CCL<sub>17</sub> und CCL<sub>22</sub>, welche beide Liganden für CCR<sub>4</sub> darstellen und Th<sub>2</sub>-Zellen anlocken können. Allergene werden von den entsprechenden Zellen aufgenommen, prozessiert und in geeigneter Form den Th<sub>2</sub>-Zellen präsentiert.

Bei der initialen Th<sub>2</sub>-medierten Entzündung kommt aber im weiteren Verlauf auch eine Th<sub>1</sub>-Komponente zum Tragen. Man nimmt an, dass Il-4 bei noch unreifen DZ eine Il-12 Produktion massiv stimuliert und so gegenregulatorisch eine Th<sub>1</sub>-Antwort begünstigt. Wahrscheinlich entstehen unter dem Einfluss von GM-CSF und Il-4 aus Monozyten die „monocyte-derived dendritic cells“, die dann ebenso eine Th<sub>1</sub>-

Antwort fördern, und auch dazu beitragen, dass gegen intrazelluläre Antigene von Keratinozyten Autoimmunreaktion entstehen können, die zu besonders therapieresistenten Formen der atopischen Dermatitis führen. [89,115,132]

### 5.3 Die Aufgaben von Antikörpern, Makrophagen und zytotoxischen T-Zellen, Tumorentstehung

Das Immunsystem muss

- „Nicht Selbst“ bzw. Antigene/Pathogene erkennen und eliminieren,
- die sich als intrazelluläre Parasiten in Vakuolen von Zellen verstecken, und schließlich
- Abnormitäten in der intrazellulären Proteinzusammensetzung erkennen.

Aktivierte T-Helferzellen sind bei all diesen Aufgaben beteiligt.

Extrazelluläre Antigene/Pathogene können durch Bindung von Antikörpern neutralisiert werden oder durch Komplement-aktivierende Isotypen (IgM, IgG<sub>1</sub> und IgG<sub>3</sub>) lysiert werden. Neutrophile und Makrophagen werden überwiegend durch Bindung opsonierter Pathogene an deren Fc-Rezeptoren aktiviert.

IgG beladene Zellen werden durch NK-Zellen zerstört; NK-Zellen erkennen über ihren Fc-Rezeptor IgG<sub>1</sub> und IgG<sub>3</sub> und setzen nach deren Bindung Perforine und Granzyme frei. Der Vorgang einer antigenspezifischen Erkennung durch keinen antigenspezifischen Rezeptor nennt man ADCC (antibody-dependent cellular cytotoxicity). Auch Antikörper gegen Tumorzellen können die ADCC nutzen, zusätzlich zur Komplement medierten Tumorlyse und/oder der Apoptose-Induktion.

Auch die nicht-phagozytischen Mastzellen, Basophilen und Eosinophilen spielen eine wesentliche Rolle in der Elimination von Pathogenen, die für die Phagozytose zu groß sind.

Mastzellen binden mittels ihres FcεRI Rezeptors freie monomere IgE, die selbst wiederum an eingedrungene Pathogene binden. Bindet der FcεRI Rezeptor an das IgE, führt das zur Freisetzung von Histamin und anderen Mediatoren, die den Blutfluss erhöhen und somit weitere Antikörper und Effektorzellen anlocken.

Die Erkennung und Bekämpfung intrazellulärer Pathogene wird vor allem von Th<sub>1</sub>-Zellen bewerkstelligt. Th<sub>1</sub>-Zellen produzieren IFN- $\gamma$ , das die Makrophagen aktiviert und zur Abtötung intrazellulärer Mikroorganismen führt. Bei der Th<sub>2</sub>-Immunantwort bleibt dieser Vorgang aus (siehe oben). Ein weiterer Mechanismus zur Eliminierung intrazellulärer Mikroorganismen ist die Lyse der befallenen Zellen durch CTL. CTL können sogar Mykobakterien über die Sekretion von „Granulolysin“ abtöten. Zu den weiteren Effektorzellen zählen  $\gamma/\delta$ -T-Zellen und NK-Zellen.

Befallene Körperzellen können auch durch ADCC abgetötet werden, indem NK-Zellen mit ihrem Fc-Rezeptor an Antikörpern binden; alternativ können diese befallenen Zellen auch durch Komplementaktivierung lysiert werden.

Die Erkennung und Bekämpfung abnormer Proteinzusammensetzung im Zellinneren ist vor allem Aufgabe der CD8<sup>+</sup>-zytotoxischen T-Zellen (CTL).

Das CD<sub>8</sub>-Molekül bindet seitlich an den MHC Klasse I-Molekülkomplex und erleichtert somit die Interaktion mit den antigenpräsentierenden Zellen.

Zwar können DZ durch die CTL induziert werden, aber eine gleichzeitige Aktivierung von Th-Zellen stimuliert die Induktion der CTL nochmals massiv.

Normale wie auch abnormale Proteine werden zu kleinen Peptiden abgebaut und im Endoplasmatischen Retikulum in neu gebildete MHC Klasse I-Moleküle eingelagert. MHC Klasse-I Moleküle gelangen im Rahmen des „intracellular traffic“ physiologischerweise an die Zelloberfläche, exprimieren dort die eingelagerten Peptide und stellen somit einen Art Fingerabdruck der Zelle dar. Peptide, die aus normalen Proteinen stammen, werden von  $\alpha/\beta$ -T-Zell Rezeptoren nicht erkannt, da autoreaktive T-Zellen im Rahmen ihrer Reifung negativ selektiert werden. Anders ist dies jedoch bei abnormen Proteinen, d.h. Proteinprodukte von mit viraler oder neoplastisch transformierter zelleigener DNA. Für diese entarteten Proteine stehen hochaffine T-Zell Rezeptoren zur Verfügung; die abnorme Zelle wird durch CTL zerstört. Dies geschieht nicht durch Lyse, sondern vielmehr durch Induktion zur Apoptose der Zelle. Dass CTL Tumorantigene erkennen können, ist eine große Hoffnung in der Tumorthherapie. Doch tumorspezifische Antigene sind in erster Linie Peptide in der MHC Klasse I-Molekülgrube und werden daher vor allem von CD<sub>8</sub><sup>+</sup>-T-Zellen erkannt. Diese Peptide leiten sich von intrazellulären

Tumorantigenen ab und werden nur von Antikörpern erkannt, wenn sie intakt freigesetzt werden.

Aus Tumoren isolierte Lymphozyten enthalten zum Teil spezifische CTL, die Tumorantigene erkennen können. Darin besteht die Hoffnung in der Tumorthherapie eine große Zahl tumorspezifischer CTL zu induzieren, doch nach einer gewissen Zeit können einige CTL keine Tumorzellen mehr erkennen und zerstören: das Phänomen des „tumor escape“ [89,114,115,116,120,132].

## 6 RISIKOFAKTOREN UND EPIDEMIOLOGIE

Zur Entstehung eines Plattenepithelkarzinoms oder Basalzellkarzinoms bedarf es neben den bereits beschriebenen Risikofaktoren auch des Versagens der epidermalen Reparaturmechanismen. Gesicherte Risikofaktoren, die unter anderem zum qualitativen und zum quantitativen Versagen der epidermalen Reparaturmechanismen führen, sowie die Proliferation der mutierten Zellklone fördern, sind UV- und Röntgenstrahlung. Insbesondere chronisch Sonnenlicht-exponierte Menschen (Straßenarbeiter, Landwirte oder Forstarbeiter) sowie auch Radiologen und deren Personal zeigen ein vermehrtes Auftreten von Plattenepithelkarzinomen im Bereich der dauerhaft exponierten Areale.

Ein weiterer Risikofaktor scheinen chronisch entzündliche und degenerative Hautprozesse zu sein. So wird bei Patienten mit chronisch venösen Unterschenkelulzerationen ein vermehrtes Auftreten von Plattenepithelkarzinomen beobachtet.

Auch Infektionen durch HPV, Autoimmunerkrankungen (Lichen sclerosus et atrophicus, Lupus vulgaris) oder rezidivierende mechanische Traumata fördern die Entstehung dieser Entität.

Außerdem wurden in diversen Studien weitere Risikofaktoren untersucht, wie etwa der Einfluss von Geschlechtshormonen, Alkohol und Tabak, sowie ein möglicher Einfluss von Medikamenten auf die Tumorentstehung und Progression.

### 6.1 Schädigung durch UV Strahlung

Entgegen der weit verbreiteten Meinung hat UV-Strahlung durchwegs auch negative Effekte auf die Haut. Wie in Kapitel 5.2 beschrieben, besitzt die Haut zwar ein Repertoire an Reparaturmechanismen und Adaptationsmechanismen, wie beispielsweise die Exzisionsreparatur von UV-bedingten Strahlenschäden oder die Melaninpigmentierung, jedoch sind diese Kapazitäten mit zunehmender Intensität und Frequenz der Schädigung erschöpflich.

Im Bereich der möglichen Schädigungen durch UV-Strahlung werden die chronischen (und damit für das Plattenepithelkarzinom maßgeblichen)

Lichtschäden, sowie die akuten (Sonnenbrand) und abnormen Lichtreaktionen (wie z.B. die Photodermatosen) unterschieden.

Das Spektrum des Sonnenlichts reicht von 100nm bis 200nm als ultrakurzwelliges UV-Licht, bis 290nm als kurzwelliges UV-C Licht, von 290nm bis 320nm als UV-B und bis 400nm als langwelliges UV-A Licht, und schließlich bis 760nm als sichtbares Licht.



Das Diagramm zeigt ein 3D-Blockdiagramm des Sonnenlichtspektrums, unterteilt in fünf Bereiche:

Wellenlänge	UV-Typ
100-200nm	Ultrakurzwellig
200-290nm	Kurzwellig UVC
290-320nm	UVB
320-400nm	Langwellig UVA
400-760nm	Sichtbares Licht

Generell ist zu sagen, dass mit der Abnahme der Wellenlänge der Strahlung die Energiedichte steigt und gleichzeitig die Absorption zunimmt. So ist UV-C hoch energetisch und wird beispielsweise zur Sterilisation verwendet, vermag jedoch kein Glas zu durchdringen. Selbiges gilt für UV-B; im Gegensatz zu UV-A kann es weder Wasser noch Fensterglas durchdringen.

Bei der Entstehung von Strahlenschäden an der Haut ist die Absorption dieser elektromagnetischen Wellen die Grundvoraussetzung. Durch die Aufnahme der elektromagnetischen Wellen und den daraus folgenden photochemischen Reaktionen werden, je nach Wellenlänge und betroffener Struktur, unterschiedliche Zellkompartimente zur Produktion von freien Radikalen und Pyrimidindimeren sowie die Alteration von Proteinen und Membranphospholipiden angeregt.

Die verursachten Zellschäden münden meist in Apoptose oder Nekrose. Die Expression von Mediatoren, Zytokinen, Adhäsionsmolekülen oder Störung der Mitose und Proteinsynthese sind weitere Schädigungsmuster. Das Ausmaß der Schädigung hängt, wie bereits erwähnt, einerseits von den Möglichkeiten der Reparatur und der Adaptation, sowie andererseits von der Art der Strahlung und dem betroffenen Gewebe ab. So ist das Ausmaß der Schädigung unter UV-B Exposition wesentlich größer, als unter UV-A Einfluss.

Weiters beeinflusst die Zusammensetzung des betroffenen Gewebes die Absorption und damit die Wirkung der auftreffenden Strahlung.

So werden allein durch ein normal dickes Stratum corneum bereits 10% der UV-A- und 50% der UV-B-reichen Strahlung absorbiert und reflektiert. Nur etwa 20% der UV-B Strahlung erreichen das Stratum spinosum, währenddessen 30-50% der UV-A Strahlung bis in das Korium durchdringen. Weitere Faktoren, die zur Streuung, Reflektion und Absorption der Strahlung beitragen, sind hauptsächlich das Melanin und weiters auch Lipide, Proteine, Karotenoide, Blut und Nukleinsäuren.

Die Reparationsvorgänge der Haut spiegeln sich auch in einer makroskopisch beobachtbaren Reaktion wieder: Sonnenbrandreaktion mit Vasodilatation, Melaninsynthese (Bräunung) und Schuppung.

Die essenziellen Reparaturvorgänge sollen hier kurz aufgeführt werden.

**Exzisionsreparatur:** Dieser auch als „dark repair“ bezeichnete Vorgang, der ohne Lichtzufuhr vonstatten geht, läuft in vier Schritten ab. Die bekannteste Störung in diesem Reparaturmechanismus wird als Xeroderma pigmentosum bezeichnet. Diese Erkrankung zeichnet sich einerseits durch eine erhöhte Lichtempfindlichkeit als Sofortreaktion auf UV-Strahlung und andererseits durch die Entstehung von multiplen Lichtschäden – wie Pigmentverschiebungen, epidermaler Atrophie oder aktinischer Elastosis – aus. Melanom-, Plattenepithelkarzinom- und Basalzellkarzinomentstehung sind das Endresultat dieser Reparaturstörung, die mit einer Latenzzeit von Monaten bis Jahren auftritt.

- 1) Erkennung des Defekts (recognition)
- 2) „Incision“ – Einschnitt in die Helix mittels spezifischer Endonuklease und „Excision“- Entfernung des geschädigten Abschnitts
- 3) Einfügen des neu synthetisierten Teilstücks
- 4) Verbinden des neu eingefügten Abschnitts mittels einer Polynukleotidligase

Bei der Postreplikationsreparatur wird der DNA-Schaden ignoriert, und der fehlerhafte Bereich mit den daraus resultierenden fehlenden/fehlerhaften Informationen durch andere Mechanismen kompensiert. Der fehlerhafte Abschnitt wird dann nach der Replikation der Reparatur zugeführt, was jedoch mit einer hohen Fehler- und Mutationsrate behaftet sein kann.

Neben der akuten Zellschädigung durch das UV Licht wird auch gleichzeitig das Immunsystem im Rahmen einer Suppression beeinträchtigt. Langerhans-Zellen

verlieren vorübergehend die Fähigkeit ein Antigen zu präsentieren; die Stimulierbarkeit von Lymphozyten wird verringert, und T-Suppressorzellen werden stimuliert, was zur Toleranzentwicklung führen kann. Gleichzeitig werden zahlreiche Zytokine freigesetzt, die u.a. Allgemeinsymptome wie Fieber verursachen können. Auch die Zahl der T-Lymphozyten (vorwiegend CD<sub>4</sub>) fällt ab. [117,118,119,120]

### 6.1.1 Akuter UV-Schaden

Das wohl bekannteste Beispiel für einen akuten, vorwiegend durch UV-B Strahlen verursachten Schaden ist das UV-Erythem – auch schlichtweg als Sonnenbrand bezeichnet.

Dieser vorwiegend im Sinne einer Entzündungsreaktion verursachte Hautschaden wird in 75% der schweren Fälle vor dem 20. Lebensjahr erworben, und ist ein maßgeblicher Risikofaktor für die Entwicklung eines malignen Melanoms. Prädisponiert für die Entwicklung eines Sonnenbrandes sind insbesondere Menschen mit einem „keltischen“ Hauttyp. Der Eumelaningehalt der Haut, durch den eine effektive Absorption sämtlicher Wellenlängen des UVs und sichtbaren Lichts gewährleistet wird, ist bei diesem Hauttyp vermindert und erklärt daher die UV-Empfindlichkeit.

Das bereits erwähnte „Agens“ dieses Lichtschadens, in erster Linie UV-B (die UV-A-Dosis muss 1000mal höher sein, um ein Erythem verursachen zu können), bewirkt eine Schädigung der epidermalen Chromophore und führt zu einer gesteigerten Aktivität der COX-2. Das wiederum hat die Bildung von proinflammatorischen Substanzen, wie Serotonin, Histamin, Prostaglandinen (insbesondere PGE<sub>2</sub>) und oben genannten Interleukinen, wodurch eine Inflammation in der Epidermis und der oberen Dermis ausgelöst wird, zur Folge. Das histologische Bild einer akut UV-B geschädigten und inflammierten Haut ist geprägt von einem entzündlichen Infiltrat (neutrophile Granulozyten), apoptotischen Keratinozyten (sunburn-cells), Vasodilatation und einer eventuellen epidermalen Blasenbildung bei schweren Verlaufsformen.

### 6.1.2 Chronischer UV-Schaden

Die Lichtalterung ist eine geschlechtsunabhängige und etwa ab dem fünften Lebensjahrzehnt auftretende, irreversible Folge von intensiver UV-B und UV-A Exposition, die scharf auf die dauerhaft exponierten Hautareale beschränkt ist. Sie resultiert durch eine Alteration der Melanozyten, Fibroblasten und Keratinozyten. Betroffen sind insbesondere lichtempfindliche und hellhäutige Personen, wohingegen dunkelhäutige Menschen seltener unter diesen strahlungsbedingten Alterungsprozessen leiden.

Die als Elastosis cutis bezeichnete Alteration, die sich durch eine Vermehrung und grobscholliger Ablagerung von Elastin-ähnlichem Material, insbesondere der Dermis auszeichnet, führt zu einer makroskopisch schlaffen, faltigen, grob gefelderten und pflastersteinartig imponierenden Haut, die gelegentlich elefenbeinfarbene und streifige Einlagerungen aufweisen kann.

Ätiopathogenetisch liegt eine Schädigung des Bindegewebes bzw. dessen Strukturproteinen zugrunde, die sich durch die Freisetzung von O<sub>2</sub> Radikalen bei gleichzeitiger Schwächung der antioxidativen Kapazität und Triggerung einer Entzündungsreaktion erklären lässt.

**Abbildung 14: Elastosis cutis**



Die im Nacken bei chronisch lichtexponierten Personen als grobe, tiefe Felderung bzw. Furchung auftretende *Curtis rhomboidalis nuchae* ist eine besondere Manifestation der Elastosis cutis dar und tritt insbesondere bei lichtempfindlichen Menschen auf, bei Frauen hingegen seltener als bei Männern, was sich u.a. durch die Haarlänge erklären lässt. Die Haut erscheint verdickt, gelblich und grob rautenförmig gefurcht.

**Abbildung 15: Cutis rhomboidalis nuchae**



Ein weiteres Erscheinungsbild der chronischen Lichtschädigung, welches auch wieder hauptsächlich bei älteren Männern zu beobachten ist, ist die als Morbus Favre-Racouchot (Erstbeschreibung 1951 von Favre und Racouchot) bezeichnete noduläre Elastose mit Zysten und Komedonen.

**Abbildung 16: Aktinische Commedonen**



Prädilektionsstellen sind insbesondere die Schläfen, Jochbogen und die periorbitale Haut. Es finden sich neben den bereits bei der Elastosis cutis

erwähnten Einlagerungen auch gelbliche Follikelzysten, die in der Regel mit einer hornartigen Masse gefüllt sind, was als Follikelkeratose bezeichnet wird. Im Bereich der Extremitäten und der Brust wird die Haut pergamentpapierartig ausgedünnt und von Teleangiektasien durchsetzt, wodurch sie besonders bei Frauen im Bereich der Brust durch das Durchscheinen der Follikel, die als weiße Tüpfelchen in Erscheinung treten, das typische Bild des lichtgealterten Dekolletés ergeben. Weiters kann es im Bereich der Extremitäten neben den Teleangiektasien auch zu Hypopigmentierungen, der sogenannten Hypomelanosis guttata kommen, die wie narbenähnliche, depigmentierte Areale imponieren. Die Folgen des chronischen Lichtschadens können neben den kosmetisch störenden Erscheinungen auch das Auftreten von aktinischen Keratosen und Plattenepithelkarzinomen im Bereich der chronisch geschädigten Haut sein. [117,130]

## **6.2 Schäden durch ionisierende Strahlen**

Da die chronische Exposition gegenüber ionisierenden Strahlen, wie z.B. Röntgenstrahlung, auch als Risikofaktor für die Entwicklung eines Plattenepithelkarzinoms gilt, soll diese hier kurz Erwähnung finden. Ähnlich der chronisch lichtgeschädigten Haut imponiert das chronische – durch Röntgenstrahlen geschädigte - Hautareal atroph, hyper- oder hypopigmentiert, trocken und von Teleangiektasien durchzogen. Im späteren Verlauf können sich Röntgenkeratosen bilden, die sowohl morphologisch, als auch im Risiko ein Karzinom zu entwickeln, den aktinischen Keratosen ident sind. Sollte es im Rahmen dieser Schädigung zu einer Malignombildung kommen, sind dies meist gut differenzierte Plattenepithelkarzinome. [118,130]

## **6.3 Alkohol**

Alkohol ist ein potentes Zellgift, weshalb der Körper den aufgenommenen Alkohol abbauen muss, um Folgeschäden zu begrenzen.

Die Wirkungen des Alkohols auf den Organismus zeigen ein mannigfaltiges Spektrum. So hemmt Alkohol in der Hypophyse die Ausschüttung des antidiuretischen Hormons Vasopressin, was in der Kombination mit einer

erheblichen Flüssigkeitsüberladung, besonders bei Bierkonsum, zu einem gesteigerten Harndrang führt. Außerdem induziert Alkohol die Bildung von Harnsäure, einem Abbauprodukt der Purine, was als Folge eine Anlagerung von Harnsäurekristallen in den Gelenken mit sich ziehen kann. Da die Leberzellen nach Alkoholgenuss vor allem mit dem Abbau des aufgenommenen Alkohols beschäftigt sind, geraten andere Stoffwechselprozesse aus dem Redox-Gleichgewicht. Besonders betroffen ist hierbei die Bereitstellung von Glukose für die übrigen Organe des Körpers, besonders für das Gehirn. Alkohol verursacht auf diese Weise eine Hypoglykämie, deren Folgen Kopfschmerzen und im Extremfall auch Bewusstlosigkeit und Koma sein können. Die Verschiebung des Redox-Gleichgewichtes in den Leberzellen, aber auch die Wirkung des giftigen Zwischenprodukts Acetaldehyd aus dem Alkoholabbau, bewirken eine vermehrte Bildung von Fetten, die die Leberzellen nicht mehr ausschleusen können. Die Leberzirrhose mit folgendem totalem Ausfall der Leberfunktionen sowie im schlimmsten Fall die Entstehung eines hepatozellulären Karzinoms zeichnen das Endstadium eines chronischen Alkoholmissbrauchs aus.

Alkoholabusus, akut oder chronisch, wirkt sich somit praktisch auf alle Organsysteme des Körpers negativ aus. Dabei bildet die Haut keine Ausnahme. Es kann zwischen den Folgen einer Einzeldosis Alkohol und des chronischen Alkoholkonsums sowie den kutanen Folgen der äthylischen Leberschädigung unterschieden werden:

**Tabelle 7: Folgen des chronischen Alkoholabusus**

Ekzematischer Formenkreis
ekzematoide Dermatitis
Kontaktdermatitis
Neurodermitis
seborrhoidisches Kopfekzem
nummuläres Ekzem
seborrhoidische Dermatitis

### Talgdrüsenstörungen

Akne  
Seborrhoe  
Rhinophym

### Vaskulopathien

Gesichtserythem  
Flush  
Teleangiektasien  
Spider-Naevi

### Störungen der Infektabwehr

Folikulitis  
Tinea pedis  
Tinea corporis  
Onychomykose

### Sonstige Hauterscheinungen

Xerosis cutis  
Pellagra  
Psoriasis  
Lacklippen  
ichthyosiforme Erythrodermie  
verstärkter Dermogaphismus

### (Kutane) Manifestation der Leberzellschädigung

Ikterus  
Caput medusa  
Porphyria cutanea tarda  
Leukonchie

Die Abgrenzung gegen die nicht-alkoholbedingten Hauterscheinungen ist allerdings nicht immer eindeutig. Eine alkoholisch bedingte ichthyosiform-

ekzematöse Erythrodermie z.B. lässt sich klinisch nicht mit Sicherheit von einer Erythrodermie anderer Genese (z.B. Arzneimittelexanthem) unterscheiden. Dennoch sollte bei Patienten mit Erythrodermie an Äthylabusus als auslösendes oder beteiligtes Agens gedacht werden.

Das Ausmaß und der Schweregrad der Symptome hängen von der Menge des Äthylkonsums ab, andererseits scheinen noch andere Faktoren daran beteiligt zu sein. Man vermutet, dass genetische Faktoren, wie auch die körperliche Konstitution, einen Einfluss haben. [66]

Die These, dass Alkohol zur Malignomentstehung beiträgt, wurde bereits im 19. Jahrhundert vom französischen Pathologen Lamu aufgestellt, der ein gehäuftes Auftreten von Karzinomen im Bereich des Oropharynx bei Absinthtrinkern beobachtete.

Klinische Studien und Laboruntersuchungen lassen die Schlussfolgerung zu, dass massiver Alkoholkonsum zu einer negativen Auswirkung auf das Immunsystem führt. Eine solche Immunsuppression ist ein bedeutender Risikofaktor in der Pathogenese nichtmelanozytärer Hauttumore, was man auch aus Beobachtungen mit Transplantationspatienten rückschließen kann. Man vermutet die Ausbildung von DNA-Addukten, welche die normale DNA-Funktion stören und unter Umständen auch zu einer exzessiven Zellproliferationsrate führen können. Außerdem führt Alkohol auch zu einer Störung der zellvermittelten wie auch der humoralen Immunabwehr.

In zahlreichen Labor- und Tierersuchen konnte aufgezeigt werden, dass Alkohol tumorfördernde Eigenschaften besitzt und auch die Bildung freier Radikale induzieren kann [67].

Bisher sind leider noch keine konkreten Zahlen vorhanden, ob ein übermäßiger Alkoholkonsum die Entwicklung und Progression eines kutanen Plattenepithelkarzinoms beeinflusst, oder nicht. Daten und Studien zur Entwicklung von Karzinomen im Oropharynx, der weiblichen Brust, der Leber und im Bereich des Colons sind vorhanden und sprechen für die prokarzinogene Wirkung von Alkohol. Die Arbeitsgruppe der WHO sowie des World Council Research Fund und des American Institute for Council Research haben in Ihren Untersuchungen (The World Health Report Geneva, WHO, 1990) belegen können, dass bereits 20g Ethanol pro Tag die Karzinomentstehung im Oropharynx und

Larynx fördern. Ein Zusammenhang zwischen Alkoholkonsum und der Entstehung von Malignomen im Bereich des Brustdrüsengewebes wird als sehr wahrscheinlich angesehen; es wird daher bei positiver Familienanamnese zur Alkoholabstinenz geraten. Faktisch widerlegt ist der Zusammenhang zwischen der Entstehung eines Prostata-, Blasen-, Magen und Pankreaskarzinoms und einem gesteigerten Alkoholkonsum.

Pathogenetisch gibt es einige Thesen und Untersuchungen, die Alkohol per se jedoch nicht als Karzinogen sondern eher als Kofaktor der Tumorentstehung interpretieren.

Alkohol vermag als Lösungsmittel die Bioverfügbarkeit von lipophilen Stoffen zu steigern und erleichtert die Penetration von organischen, kanzerogenen Substanzen im Darmlumen und in den Alveolen. Weiters wirkt Alkohol ab einer Konzentration von 1 bis 2 Promille im Leberparenchym nach der regenerations- und proliferationshemmenden Phase stimulierend auf die Zellproliferation. Die Störung des Immunsystems durch eine Hemmung der natürlichen Killerzellen, der T-Lymphozyten, einer verminderten Bildung von Interferon- $\gamma$ , Herabsetzung der Phagozytoseleistung und einer verstärkten Bildung von Sauerstoffradikalen wurde beschrieben [37]. Das aus dem Ethanol durch Zytochrom P450 gebildete Acetaldehyd wird mitochondrial bis zu einer Sättigungsgrenze weiter zu Acetat verstoffwechselt. Acetaldehyd kann bei Erreichen dieser Sättigungsgrenze akkumulieren und kovalente Bindungen mit Makromolekülen eingehen, was zur Autoantikörperbildung und damit zur Störung von Zellfunktionen und Proteinen führen kann [38]. Weiters wurde die Möglichkeit der mutagenen Wirkung von Acetaldehyd durch kovalente Bindung an die DNA untersucht, was zu Strangbrüchen in CaCO<sub>2</sub>-Zellen (kultivierte Zellen eines Adenokarzinoms des Colons, die den regulären Mucosazellen im Colon ähneln) führen kann, zur Einstufung als Karzinogen durch die WHO führte [39]. Eine weitere These beschreibt die Interferenz zwischen Ethanol- und dem Retinoidstoffwechsel. Durch die übermäßige Sättigung des Enzymsystems rund um das Cytochrom P450 (CYP2E1, CYP1A2, CYP3A4, CYP2C8) wird der Metabolismus von Retinol über Retinal zu Retinsäure und schließlich zu all-trans-Retinsäure und 9-cis-Retinsäure, die für die Zelldifferenzierung essentiell ist, kompromittiert. Eine Entdifferenzierung und damit die Malignomentstehung kommen in der Folge in Frage. Laut einer

Publikation aus dem Jahr 2000 kommt es bereits bei 0,5% zur Hemmung dieses Metabolismus [40].

Ein weiterer wesentlicher Faktor in der Malignomentstehung ist eine durch Alkoholismus bedingte Mangelernährung mit konsekutivem Vitaminmangel. Zu erwähnen wären hier das Versagen der DNA Methylierung, welche als Kontrollfunktion fungiert (Mangel an Folsäure, Vitamin B<sub>12</sub> und B<sub>6</sub>), sowie die verminderte antioxidative Kapazität durch den Mangel an Vitamin E und C, sowie an Magnesium, Zink und Mangan, die für die Funktion der Superoxiddismutase und Glutathionperoxidase essentiell sind.

Für die Entstehung des Basalzellkarzinoms hingegen existieren konkrete Zahlen, die einen statistischen Zusammenhang zwischen Alkoholkonsum und der Entstehung dieser Entität in der untersuchten Kohorte bestätigen. So wurden in den Jahren 1986 bis 1994 aus den 3060 Fällen der „Nurse's Health Study“ und den 3028 Fällen der „The Health Professionals Follow-Up Study“ eine Korrelation zwischen dem Konsum von hochprozentigeren Spirituosen und der Entstehung von Basalzellkarzinomen beschrieben. Es konnte aufgezeigt werden, dass in der Gruppe derjenigen, die mehr als 30g Alkohol pro Tag konsumierten, um 25% mehr Basalzellkarzinome auftraten.

Rotwein scheint zumindest bei Frauen einen protektiven Effekt zu besitzen, wogegen Weißwein bei den männlichen Teilnehmern ab einem Konsum von mehr als 15g zu einem signifikant erhöhten Auftreten dieser Entität zu führen scheint. Interessanterweise konnte für Bier keinerlei Korrelation aufgezeigt werden.

#### **6.4 Tabak als Risikofaktor**

Der Tabakkonsum hat sich zu einem bedeutenden sozioökonomischen Risikofaktor in unserer Gesellschaft entwickelt. In den vergangenen Jahren konnte eine deutliche Zunahme des Zigarettenrauchens, vor allem unter der weiblichen Bevölkerung, beobachtet werden. Weltweit wird die auf das Rauchen bezogene Mortalitätsrate auf vermutlich 10 Millionen im Jahr 2030 ansteigen.

In der Tabakpflanze sind nach heutigem Wissen mehr als 4000 Inhaltsstoffe enthalten. Zahlreiche Schadstoffe in Form von Kohlenmonoxid, N-Nitrosoverbindungen, polyzyklischen und aromatischen Kohlenwasserstoff-

Verbindungen sowie anderen Schwermetallen werden beim Rauchen einer Zigarette inhaliert. Durch das Rauchen werden ca. 30% des Nikotins einer Zigarette freigesetzt und fast vollständig bei der tiefen Inhalation in den Körperkreislauf resorbiert. Die Wirkung des Nikotins im Zentralnervensystem wird durch die nikotinergeren Acetylcholinrezeptoren vermittelt.

Rauchen gilt als Risikofaktor für kardiovaskuläre Erkrankungen und erhöht auch die Rate zahlreicher Neoplasien. Die schädigende Wirkung des Rauchens auf die Haut ist hingegen weniger bekannt und wird gerne von der Tabakindustrie verschwiegen [64].

Die schädigende Potenz des Zigarettenrauchens wird über das Blut, das Gefäßsystem, den Kollagenstoffwechsel und die Interaktionen auf immunologischer Ebene vermittelt. Präzisiert stellen veränderte rheologische Eigenschaften des Blutes, eine erhöhte Vasokonstriktion und Schäden des Gefäßwandendothels bei Wundheilungsstörungen (sowie bei der Thrombangiitis obliterans) wichtige Faktoren in der Krankheitsentstehung dar. Bei der Wundheilung und Hautalterung spielen zusätzlich Interaktionen mit dem Kollagenstoffwechsel eine besondere Rolle. Die immunologischen Auswirkungen, wie z.B. die Induktion einer Entzündungsreaktion, sind bei der Pustulosis palmoplantaris, Psoriasis, atopischen Dermatitis, Acne vulgaris, Acne inversa und der Thrombangiitis obliterans von Bedeutung. Eine mögliche Immunsuppression durch Nikotinkonsum wird bei der Pathogenese von HPV-Infektionen, bei malignen Melanomen und epithelialen Tumoren der Haut und angrenzenden Schleimhäuten vermutet. Bei der malignen Transformation einer HPV-Infektion wirken die Inhaltsstoffe des Tabaks als Kokarzinogene. Die antiöstrogene Wirkung des Tabakrauchs scheint bei der Hautalterung und den anogenitalen Tumoren der Frau einen weiteren Faktor darzustellen.

Folgende Tabellen fassen die systemischen Folgen des Tabakkonsums zusammen. [68]

**Tabelle 8: Folgen des chronischen Tabakkonsums**

<b>Hautalterung</b>	
<b>Blut- und Gefäßsystem</b>	Vasokonstriktion ↑
<b>Kollagenstoffwechsel</b>	Synthese ↓ Elastinabbau ↓ Kollagen- Degeneration ↑
<b>Sonstiges</b>	Östrogenhydroxylierung ↑

<b>Wundheilung</b>	
<b>Blut- und Gefäßsystem</b>	Endothelialisierung ↓ Sauerstoffsättigung ↓ Blutviskosität ↑ Plättchenaggregation ↑ Vasokonstriktion ↑
<b>Kollagenstoffwechsel</b>	Kollagensynthese ↓

<b>Psoriasis</b>	
<b>Immunsystem</b>	Entzündung ↑

<b>Atopische Dermatitis</b>	
<b>Immunsystem</b>	Entzündung ↑ (Dysbalance der T-Helferzell-Subpopulation)

<b>Acne vulgaris</b>	
<b>Immunsystem</b>	Mögliche entzündungshemmende Wirkung

<b>Acne inversa</b>	
<b>Blut- und Gefäßsystem</b>	Vasokonstriktion ↑

	Sauerstoffsättigung ↓
<b>Immunsystem</b>	Entzündung ↑ Immunantwort ↓

<b>Thrombangitis obliterans</b>	
<b>Blut- und Gefäßsystem</b>	Vasokonstriktion ↑ Arteriolenspasmus ↑ Prokoagulative Bereitschaft ↑
<b>Immunsystem</b>	Zirkulierende Immunkomplexe TNF- $\alpha$ -Sekretion ↑ Antikörper ↑
<b>Melanom</b>	
<b>Immunsystem</b>	Immunantwort ↓

<b>Epitheliale Tumoren</b>	
<b>Immunsystem</b>	Direkte Immunsuppression
<b>Sonstiges</b>	Direkter karzinogener Einfluss

Treffen exzessive Sonnenbestrahlung (> als 2 h/Tag) und starkes Rauchen (>35 Zigaretten/Tag) aufeinander, so ist das Risiko, Falten zu entwickeln, 11,4-mal größer als bei Nichtrauchern und gleichaltrigen Probanden, die sich weniger lange der Sonne aussetzen. Dabei wirkt ein durchschnittlicher Konsum von 20 Zigaretten pro Tag wie ein vorzeitiger Alterungsprozess der Haut um circa 10 Jahre. Viele Raucher und Raucherinnen lassen sich weniger durch das erhöhte Krebsrisiko, sondern eher durch die Furcht, mehr Falten zu entwickeln, vom Rauchen abhalten.

Bei den epithelialen Tumoren scheint das Rauchen eine begleitende ätiologische Rolle zu spielen, wobei der Einfluss der schädlichen Inhaltsstoffe je nach Manifestationsort unterschiedlich stark ausgeprägt ist.

Verschiedene Studien diskutieren einen signifikanten Zusammenhang des Rauchens mit Plattenepithelkarzinomen der Haut, einschließlich der Anogenitalregion, der Mundschleimhaut und der Lippen.

Das Risiko, ein Plattenepithelkarzinom der Haut zu entwickeln, scheint von Nichtrauchern über Exraucher bis zu gegenwärtigen Rauchern kontinuierlich anzusteigen. Die Anzahl der täglich konsumierten Zigaretten sowie die Gesamtdauer der Raucheranamnese müssen hierbei besonders berücksichtigt werden [64].

Das relative Risiko ein Plattenepithelkarzinom zu entwickeln, beträgt für gegenwärtige Raucher 3,3 und für Exraucher 1,9 [65].

Schon 1985 wurde in diversen Studien [41,42] der Zusammenhang zwischen dem Konsum von Tabak in Form von Zigaretten, Pfeifen und Zigarren und der Entstehung von kutanen nichtmelanozytären Karzinomen untersucht. Hierbei konnte zwar keine Korrelation zwischen der Basalzellkarzinomentstehung und dem Tabakkonsum aufgezeigt werden, jedoch konnte Tabak als unabhängiger Risikofaktor für die Entstehung von kutanen Plattenepithelkarzinomen identifiziert werden.

Für die Pathogenese gibt es, wie auch beim Alkohol, mehrere Thesen. Eine These erklärt die kanzerogene Wirkung durch die direkte Interaktion der im Tabakrauch enthaltenen kanzerogenen Substanzen (Nitrosamine, polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe, aromatische Amine, ungesättigte Aldehyde und Phenole) mit dem Gewebe und der systemischen prokanzerogenen Wirkung. Die systemische prokanzerogene Wirkung würde die Entstehung von tabakbedingten Blasen-, Pankreas- und Zervixkarzinomen erklären. Insbesondere der aromatische Kohlenwasserstoff Benzo-A-Pyren, der zu Benzo-A-Pyren-Diol-Epoxid metabolisiert wird, bindet kovalent an die DNA, wodurch DNA-Addukte ausgebildet werden. Damit wird die regelrechte Zellteilung gestört, was als Hauptfaktor in der Kanzerogenese diskutiert wird. Weiters wird eine p53-Mutation durch den Einfluss von Tabakrauch diskutiert [43,44,45]. Hier werden im Gegensatz zu den durch UV-Strahlung verursachten p53 Mutationen durch CC→TT Transitionen Mutationen durch G→T Transversionen beobachtet. Eine weitere Komponente stellt die in diversen Studien diskutierte [46,47,48,49,50] Immunsuppression dar. Im Tiermodell konnte bereits 1980 ein immunsuppressiver Effekt von Tabak bewiesen werden. So wurden einerseits eine Dezimierung insbesondere der T-Lymphozyten und der gesamten leukozytären Zellreihe und andererseits eine fehlende Stimulierung von B-Lymphozyten und Makrophagen beobachtet. Die fehlende Stimulierung ist auf die fehlende Möglichkeit auf ein Antigen zu reagieren

und dies zu prozessieren zurückzuführen. Gleichzeitig wurde insbesondere bei immunsupprimierten Patienten eine hohe Prävalenz des HPV-Virus in Plattenepithelkarzinomen nachgewiesen [51]. Da die Inzidenz von Zervixkarzinomen, für die HPV bekanntermaßen der ausschlaggebende Risikofaktor darstellt, insbesondere bei Raucherinnen erhöht ist, soll auf einen Zusammenhang zwischen HPV, Tabakkonsum und der Entstehung von Plattenepithelkarzinomen hingewiesen werden [52].

## **6.5 Sonstige Risikofaktoren**

In der Tumorphathogenese spielen neben den oben angeführten Risikofaktoren auch ernährungsbedingte (diätetische), hormonelle und berufsbedingte Risikofaktoren eine entscheidende Rolle.

### **6.5.1 Diätetische Risikofaktoren**

Laut einem Review, welches an der University of Queensland durchgeführt wurde, [131] wurde in drei Studien untersucht, ob eine Korrelation zwischen der Gesamtfettaufnahme und der Entstehung nichtmelanozytärer Tumore feststellbar ist.

Diesen Studien zufolge soll die Aufnahme von einfach ungesättigten Fettsäuren einen protektiven Effekt in Zusammenhang mit der Basalzellkarzinomentstehung haben, wohingegen langkettige Fettsäuren die Entwicklung dieser Entität fördern sollen. Außerdem sollen ungesättigte Fettsäuren keinerlei Einfluss auf das Auftreten von Plattenepithelkarzinomen haben.

Zwei weitere Studien zeigen, dass eine reduzierte Fettaufnahme mit einem verringerten Risiko für nichtmelanozytäre Tumore einher geht, wobei anzumerken ist, dass in diesen Interventionsstudien auch über eine erhöhte  $\beta$ -Caroten, Vitamin C und Ballaststoff-Aufnahme berichtet wurde, was auf einen höheren Frucht- und Gemüsekonsum schließen lässt, der wiederum auch einen kanzeroprotektiven Effekt besitzen soll.

Ein Zusammenhang zwischen der Retinolaufnahme, den Retinolspiegeln im Plasma und der Entstehung von Plattenepithel- und Basalzellkarzinomen konnte nicht eindeutig bewiesen werden. Es bestehen zwar Daten, die dem Vitamin A

einen protektiven Effekt zusprechen, jedoch existieren auch Studien, die keinen Zusammenhang zwischen dem Spiegel im Plasma und der Tumorentstehung darstellen.

Die Zufuhr von  $\beta$ -Carotinoiden wurde anhand von fünfzehn Studien auf schädliche und protektive Effekte untersucht. Es konnte auch hier gezeigt werden, dass sich die Zufuhr von  $\beta$ -Carotinoiden negativ auf die Inzidenz der nichtmelanozytären Tumore auswirkt. Ähnliche Resultate ergaben auch die Untersuchungen zur Vitamin E Aufnahme. Teilweise wurde keinerlei Effekt festgestellt, während in zwei Studien ein protektiver Effekt in Bezug auf die Basalzellkarzinomentstehung und keinerlei Effekt in Bezug auf die Plattenepithelkarzinomentstehung beschrieben wurde. Auch verglichen mit der Nahrungsergänzung mit Vitamin C kam man wiederum zu einem derartigen Ergebnis. Zwei Fall-Kontroll-Studien [55,56] konnten einen protektiven Effekt von Vitamin C in Form von Nahrungsergänzungsmitteln belegen, vier weitere konnten keinerlei Korrelation finden.

Trotz dieser unschlüssigen Ergebnisse ist jedoch bemerkenswert, dass Kune et al. eine signifikante Reduktion des Auftretens von Plattenepithelkarzinomen und Basalzellkarzinomen bei gleichzeitiger  $\beta$ -Caroten und Vitamin C Supplementierung belegen konnten.

### **6.5.2 Geschlecht**

Die American Cancer Society [71] veröffentlichte einen Report, wonach Männer doppelt so häufig an Basalzellkarzinomen erkranken als Frauen. Außerdem besitzen sie auch ein dreimal so hohes Risiko, an einem Plattenepithelkarzinom zu erkranken, als Frauen. Daher ist davon auszugehen, dass hier ein Unterschied auf hormoneller Ebene vorliegen muss. Außerdem vermutete man Lifestylefaktoren, wie eine vermehrte Sonnenexposition mit geringerem UV-Schutz als Ursache für das gehäufte Auftreten dieser Tumoren bei Männern.

Bis dato gab es keine Untersuchungen, die das Geschlecht als Risikofaktor in der Karzinogenese diskutierten. Deswegen wurde die Auswirkung von UV-B im Tierversuch getestet und nach Geschlechtern stratifiziert.

Nach „Bereinigung“ der verzerrenden Faktoren, wie der intensiveren Sonnenexposition und der weniger häufigen Verwendung von Sonnenschutzmitteln, blieb dieser Geschlechtsunterschied bestehen. [57]

Experimente an SKH-1 Mäusen (haarlos, UV-B-empfindlich und der Reaktion auf UV-B dem Menschen äquivalent) zeigten bei weiblichen Tieren eine um 40% stärkere Verdickung der Epidermis nach UV-B Exposition als bei männlichen Versuchstieren. Immunhistochemische Untersuchungen ergaben eine erhöhte Expression von p53 in den Präparaten der männlichen Mäuse, welches als Marker für DNA-Schäden herangezogen werden kann. Eine erhöhte Expression von p53 führt über „zellulären Arrest“ zum Proliferationsstopp und somit zur verringerten Hyperplasie der Epidermis.

Im Rahmen dieser Versuchsreihe wurden neben der Hyperplasie der Epidermis auch Wundheilungsgeschwindigkeit, MED (minimale Erythemdosis), PGE<sub>2</sub>-Spiegel und Anstieg, sowie Myeloperoxidase-Aktivität gemessen. Im Bereich der MED gab es keinerlei Unterschiede zwischen den Versuchsgruppen, jedoch scheint die Entzündungsreaktion auf UV-B Schäden bei männlichen Versuchstieren schwerer zu verlaufen (erhöhte PGE<sub>2</sub> Spiegel, erhöhte p53-Expression), während stattdessen eine erhöhte MPO-Aktivität, sowie eine stärkere Verdickung der Epidermis in weiblichen Präparaten nachgewiesen werden konnte. Ähnliche Erkenntnisse wurden auch in weiteren Studien [58] publiziert. Es konnte gezeigt werden, dass Verletzungen bei Frauen schneller verheilen als bei Männern, und dass eine exogene Östrogenzufuhr bei postmenopausalen Frauen die Entzündungsreaktion abschwächen und die Wundheilung beschleunigen kann. Dies wird unter anderem durch das Vorhandensein von Östrogenrezeptoren auf Fibroblasten, Makrophagen und Endothelien erklärt.

Untersuchungen zur geschlechtsspezifischen Karzinogenese wurden ebenfalls anhand von SKH-1 Mäusen durchgeführt. Hierzu wurden die Versuchstiere 16 Wochen lang dreimal täglich der MED ausgesetzt und nach 25 Wochen getötet und histologisch aufbereitet.

Im Schnitt konnten nach 10 Wochen bei den männlichen, nach 12 Wochen bei den weiblichen und nach 16 Wochen bei allen Tieren Tumore nachgewiesen

werden. Sowohl die Tumorgröße, als auch die Tumorprogression waren bei den männlichen Tieren signifikant erhöht.

Die genaue Pathogenese dieser geschlechtsspezifischen Tumorentwicklung nach UV-B Exposition ist nicht genau geklärt, jedoch legt dieser geschlechtsspezifische Unterschied einen möglichen Einfluss der Geschlechtshormone nahe. Die Haut ist zwar nicht primär das Zielorgan der Gonadotropine und der Sexualhormone, jedoch besitzen sie, wie sich anhand der Hautveränderungen bei postmenopausalen Frauen zeigen lässt, einen signifikanten Einfluss auf die Hauttextur, Wundheilung, Pigmentierung und letztendlich Faltenbildung.

Es existieren diverse Thesen zu diesem Sachverhalt, angefangen bei einer verminderten MPO-Aktivität, erhöhtem Sauerstoffradikal-Preload oder verminderter OGG1 (8-Oxoguanin-DNA-Glycosylase), welche die durch UV-B Strahlung verursachten 8-oxo-dG Schäden in der DNA exzidieren soll [59]. Letztendlich wird der These der insgesamt größeren antioxidativen Kapazität des weiblichen Organismus, welche für die geschlechtsspezifischen Unterschiede bei der Entstehung von nichtmelanozytären Hauttumoren verantwortlich sein soll, der Vorzug gegeben.

Es wurde zwar nicht unmittelbar mit dem Thema der geschlechtsspezifischen Karzinogenese, jedoch in der gleichen Versuchsanordnung, die Rolle der Coxibe untersucht.

Wie bereits in Kapitel 5.2.2.3 abgehandelt, werden Eicosanoide von gereiztem Gewebe vorübergehend im Rahmen einer akuten Entzündung sezerniert. Eine dauernde Überproduktion von Eicosanoiden findet sich jedoch auch bei chronisch-degenerativen Prozessen, sowie auch bei Tumoren.

Die Oxidation der Arachidonsäure findet hauptsächlich über die Cyclooxygenasen (COX) und die Lipoxygenasen (LOX) statt. Die Autoren untersuchten die Rolle von COX und LOX in normalen Epithelien und bei der Tumorentwicklung in Haut, Kolon, Brustdrüse, Blase und Pankreas von Mäusen. Die durch Oxidation aus der Arachidonsäure gebildeten Substanzen, in erster Linie Prostaglandin-Endoperoxid (PGH<sub>2</sub>), welches dann weiter zu Prostacyclin und Thromboxan umgewandelt wird, sind entscheidend an der Tumorprogression beteiligt, indem sie die terminale Differenzierung und Apoptose hemmen und die Zellproliferation, Angiogenese und

Metastasierung fördern. Gleichzeitig konnte ein immunsuppressiver Effekt nachgewiesen werden.

Eine konstitutive Expression von COX-2 im Tierversuch in der Basalzellschicht der Epidermis führt zu einer Störungen der Haarfollikelentwicklung, einer starken Talgdrüsenhyperplasie und einer massiven epidermalen Hyperplasie als Folge einer gestörten epidermalen Differenzierung. Die auftretenden Alterationen der Epidermis gleichen den Läsionen der chemisch induzierten Maushautkarzinogenese und den seborrhoischen Keratosen des Menschen.

Weitere Versuche, in welchen eine erhöhte COX-2 Expression induziert wurde, führten erwartungsgemäß zu einer erhöhten Zahl von Karzinomen bei veränderten Tieren, wodurch ein Kausalzusammenhang zwischen COX-2 Expression und Tumorpromotion belegt wird [60]. In weiteren Untersuchungen wurde in fast allen untersuchten epithelialen Neoplasien des Menschen und der Maus eine COX-2 Überexpression beobachtet.

Hieraus ergibt sich die Möglichkeit einer pharmakologischen Intervention mittels Coxiben, die selektiv die COX-2 hemmen und so die Tumorprogression nach chronischer UV-B Schädigung verhindern sollen. In Versuchsreihen wurde hierzu topisch Celecoxib appliziert, was zu einer reduzierten Tumorprogression nach chronischem UV Schaden unter diesen Studienbedingungen im Tiermodell führte [61].

### **6.5.3 Berufliche Risikofaktoren**

Neben überaus sonnenexponierten Berufsgruppen wie Bauern, Briefträgern, Straßen- und Bauarbeitern, weisen auch Berufsgruppen, die künstlichen Strahlenquellen ausgesetzt sind, wie RTAs, Radiologen und deren Mitarbeiter, eine höhere Inzidenz an Plattenepithelkarzinomen auf. Weiters besteht ein erhöhtes Risiko für Arbeiter in der Automobilindustrie, insbesondere durch Schneid- und Trennöl, durch Gips-, Zement- und Kohlenstaub in der Bauindustrie sowie Arsen, Ethylen-Glykol und Petroleum in entsprechenden Industriezweigen, wie auch für Arbeiter in der Kunststoffherstellung. Folgende Tabelle fasst die in Studien bereits untersuchten und relevanten Berufsagencien zusammen.

**Tabelle 9: Berufsagenzien**

<b>Chemikalien</b>
Polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe
7,12-dimethylbenz[ $\alpha$ ]anthracene (DMBA)
Schneidöle
Vinylchlorid-Monomere
Polyvinylchlorid
Polychlorierte Biphenyle
Kohlenwasserstoffhaltige Lösungsmittel
Asbest
Arsen
Metallstaub
Pharmazeutika
Teeröl
Gips-, Zement- und Kohlenstaub
Formaldehyd

<b>Physikalische Faktoren</b>
UV-Licht (auch künstliche Strahlungsquellen)
Ionisierende Strahlung
Traumata

<b>Andere</b>
Zigarettenrauch

Einer deskriptiven Studie zufolge, in der die Fälle von Basalzellkarzinomen und anderen NMSC anhand der Daten des finnischen Krebsregisters nach Berufsgruppen, Geschlecht und Alter ausgewertet wurden, wurde eine für die Entstehung dieser Entitäten bemerkenswerte Häufung im Bereich der „höheren, akademischen“ Schichten festgestellt [62]. Da wie bereits besprochen, die Sonneneinstrahlung der Hauptrisikofaktor für diese Entitäten darstellt, sollte man

davon ausgehen können, dass chronisch sonnenexponierte Berufsgruppen eher an diesen Tumorentitäten erkranken, als weniger exponierte.

Im Einzelnen konnte eine signifikante Häufung der Erkrankungen für akademische Tätigkeiten, Büroangestellte und Einzelhandelskaufleute festgestellt werden. Das niedrigste Risiko wiesen Bauern, Forstarbeiter und Bedienstete im Bergbau auf. Die folgende Tabelle wurde aus der Studie übernommen:

**Tabelle 10: Berufsgruppen**

Berufsgruppe	Männer		Frauen	
	beobachtet	SIR (95% CI)	beobachtet	SIR (95% CI)
“akademische Tätigkeit”	2964	1.4 (1.4-1.5)	2634	1.3 (1.2-1.3)
Administration und Bürotätigkeit	1734	1.4 (1.3-1.4)	2363	1.2 (1.1-1.2)
Einzelhandel	1076	1.1 (1.0-1.2)	1392	0.9 (0.9-1.0)
Dienstleistung	845	1.1 (1.0-1.1)	3060	0.9 (0.9-0.9)
Transport und Logistik	1910	1.0 (1.0-1.1)	542	1.0 (0.9-1.1)
Arbeitslos	2469	1.0 (0.9-1.0)	13 388	1.0 (1.0-1.0)
Baugewerbe	6726	1.0 (1.0-1.0)	2575	0.9 (0.9-1.0)
Forst- und Landwirtschaft	4911	0.8 (0.8-0.9)	3466	0.9 (0.9-0.9)
Bergbau	81	0.8 (0.6-1.0)	5	1.0 (0.3-2.3)

Dieses Ergebnis wird in erster Linie auf die bessere medizinische Vorsorge, die größere „Aufmerksamkeit für suspekte Läsionen“ und die häufigere Konsultation eines Arztes bei Entdeckung einer solchen der „höheren Bildungsschichten“

zurückgeführt. Ein weiterer Erklärungsversuch ist das unterschiedliche Freizeit- und Urlaubsverhalten der höheren Bildungsschichten, auf das jedoch nicht näher eingegangen wird.

#### **6.5.4 Medikamentöse Dauertherapie als Risikofaktor**

Eine der zentralen Fragestellungen unseres Fragebogens ist, ob eine medikamentöse Dauertherapie, sei es mit Corticoiden, Hormonpräparaten oder anderen Medikamenten, insbesondere durch solche, die die Lichtempfindlichkeit steigern können, die Entstehung von nichtmelanozytären Tumoren initiieren bzw. beschleunigen kann. Wie in Tabelle 6.5.4.1 ersichtlich, gibt es eine Vielzahl von Medikamenten, die die Lichtempfindlichkeit der Haut im Rahmen einer photoallergischen bzw. phototoxischen Lichtreaktion beeinflussen. Die Photosensibilisierung hat im Gegensatz zu sonstigen photoallergischen Reaktionen keinen immunologischen Hintergrund und tritt schon nach dem Erstkontakt mit der sensibilisierenden Substanz auf. Bei der Photosensibilisierung nimmt ein Molekül des auslösenden Medikaments durch Absorption von UV Strahlung (meist UV-A) einen höheren (Singlet) Energiezustand an, wodurch es zur Dissoziation von O<sub>2</sub>-Radikalen kommen kann. Anschließend kehrt das Molekül unter Wärmeabgabe wieder in den niedrigeren Energiezustand zurück, wobei es entweder mit oder ohne Sauerstoffbeteiligung zur Reaktion mit Lysosomen, Lipiden, Proteinen, DNA und der Zellmembran kommen kann. Bei der photoallergischen Reaktion bindet dieses reaktive Molekül an ein Protein und wird somit zum Allergen. Zur Auslösung einer allergischen Reaktion bedarf es in der Regel einer weiteren Exposition gegenüber dem Medikament. Die Antwort kann dann systemisch in Form einer allergischen Reaktion oder lokal in Form einer Kontaktdermatitis verlaufen. Die Schwere der Reaktion und die Erscheinungsform hängen neben patientenspezifischen Faktoren auch von der Art und der Verabreichungsform, sowie von Hilfsstoffen, Konzentration, physikalischen und chemischen Eigenschaften sowie der Pharmakokinetik des Medikaments ab.

- Soforterythem: Hautrötung und Ödembildung während UV-Exposition. z.B. durch Hydrochlorothiazid, Chlorpromazin, Amiodaron oder Farbstoffe.

- Sonnenbrand: nach 8 bis 24 Stunden auftretender, verstärkter Sonnenbrand, der mit brennenden Schmerzen und Blasenbildung einher gehen kann. z.B. durch NSAR, Dacarbazin, 5-Fluoruracil, Hydrochlorothiazid, Chlorpromazin, Tetracycline, Flurorchinolone.
- Verzögertes Erythem: wie der starke Sonnenbrand, jedoch mit größerer Latenz.
- Lang anhaltende Pigmentierung: sonnenbrandartige Hautrötung mit melanozytärer Hyperpigmentierung, z.B. durch Amiodaron, Tetrazycline, Psoralen
- Pseudoporphyrie: Phototoxische Reaktion mit Blasenbildung. z.B. durch Amiodaron, Furosemid, Tetracycline, Naproxen und Nalidixinsäure.
- Photokarzinogenese: die langfristige Einnahme von phototoxischen Medikamenten wie Psoralen oder Amiodaron kann zur Entwicklung von Plattenepithelkarzinomen, Basalzellkarzinomen und Melanomen führen [63].

**Tabelle 11: Medikamente, die die Lichtempfindlichkeit erhöhen [134]**

<b>Analgetika, Antirheumatika</b>
Diclofenac, Difunisal, Etodolac, Goldsalze, Sulindac, Indometacin, Ibuprofen, Naproxen, Ketoprofen, Phenylbutazon, Mefenaminsäure, Piroxicam, Tiaprofensäure

### Diuretika

Amilorid, Azetazolamid, Bendroflumethiazid, Bendroflumethiazid-Nadolol, Chlorthiazid, Etacrynsäure, Furosemid, Hydrochlorothiazid, Hydroflumethiazid, Spironolacton, Triamteren, Xipamid, Benzthiazid, Methylclothiazid, Metolazon, Polythiazid, Quinethazon, Triamteren Chlorthiazid, Etacrynsäure, Furosemid, Hydrochlorothiazid, Hydroflumethiazid, Spironolacton, Triamteren, Xipamid, Benzthiazid, Methylclothiazid, Metolazon, Polythiazid, Quinethazon, Triamteren

### Antibiotika

Demeclocyclin, Doxycyclin, Enoxacin, Gentamicin, Griseofulvin, Hexachlorophen, Isoniazid, Lomefloxacin, Minocyclin, Nalixidinsäure, Nitrofurantoin, Norfloxacin, Ofloxacin, Oxytetracyclin, Sulfamethoxazol/Trimethoprim, Sulfadoxin-Pyrimethamin, Sulfamethoxazol, Sulfasalazin, Tetracyclin, Trimethoprim Ciprofloxacin

### Antimalaria Mittel

Chinin, Chloroquin, Hydroxychloroquin, Mefloquin, Pyrimethamin

### Antipsychotika

Chlorpromazin, Chlorprothixen, Fluphenazin, Haloperidol, Perazin, Perpenazin, Prochlorperazin, Promazin, Promethazin, Thioridazin, Thiothixen, Trifluoprazin

### Antidepressiva

Amitriptylin , Amoxapin, Clomipramin, Desipramin, Doxepin, Imipramin, Isocarboxazid, Nortriptylin, Protryptilin, Sertralin, Trimipramin

### Kardiovaskulär wirksame Substanzen

Amiodaron, Captopril, Chinidin, Atenolol-Chlorthalidon, Disopyramid, Enalapril, Fosinopril, Quinidin, Hydralazin, Nifedipin, Ramipril

### Lipidsenker

Simvastatin, Pravastatin, Lovastatin

### Antiepileptika

Carbamazepin, Lamotrigin, Phenobarbital, Phenytoin, Topiramate, Valproinsäure

### Antihistaminika

Cyproheptadin, Diphenhydramin, Loratadin

### Chemotherapeutika

Azathioprin, Dacarbazin, Fluorouracil, Methotrexat, Procarbazine, Vinblastin, Interferon  $\alpha$ -2b, Interferon  $\alpha$ -n3

### Hormone

Corticosteroide, Östrogene, Progesterone, Spironolacton

### Systemische Dermatika

Isotretinoin, Methoxsalen, Tretinoin

### Andere

Goldsalze, Hämatoporphyrin

#### 6.5.4.1 Cortison

Cortison wurde in den Jahren 1936–1940 von mehreren Arbeitsgruppen isoliert und unterschiedlich bezeichnet: als „compound F“ von Wintersteiner, als „Substanz Fa“ durch Reichstein und als „compound E“ von der Arbeitsgruppe um Kendall. Das spätere Cortisol oder Hydrocortison wurde 1937/38 von Reichstein hergestellt. Später stellte sich heraus, dass Cortison eine Vorstufe des eigentlichen Hormons Cortisol (Hydrocortison) ist. Synthetische Glukocorticoide sind u.a. das Prednison, Prednisolon, Methylprednisolon, Betamethason, Dexamethason, Triamcinolon, Paramethason und Fludrocortison. Prednison und Prednisolon können im Körper ineinander umgewandelt werden und sind

wirkungsgleich. Ihre Wirkung entspricht etwa dem Fünffachen der Cortisonwirkung.

In erster Linie wirken Corticosteroide intrazellulär, wo sie je nach Substanz, mehr oder weniger ausgeprägt, genomische Effekte haben.

Glucocorticoide entfalten ihre antiinflammatorische Wirkung durch die Unterdrückung der Bildung von Zytokinen (u.a. Il-1, 3, 4, 5, 6, 8, GCSF, TNF- $\alpha$ ) und deren entsprechenden Rezeptoren, sowie der Bildung von Entzündungsmediatoren (Leukotriene, PAF, Prostaglandine) durch Hemmung der Cyclooxygenase-2 und der Phospholipase-A<sub>2</sub>. Hierdurch wird gleichzeitig die Freisetzung der Arachidonsäure vermindert. Somit wird ein hemmender Effekt in jeder Phase der Entzündung ermöglicht. Die Wirkung der Corticosteroide findet auf zellulärer Ebene durch Interaktion mit transkriptionsregulierenden Rezeptoren statt, indem sie im Zellinneren des Zielorgans mit den Rezeptorproteinen paarweise Steroid-Rezeptor-Komplexe bilden, die sich wiederum in Form homodimerer Komplexe an DNA Abschnitte binden und somit die mRNA Transkription regulieren. Je nach Gen verstärkt oder vermindert sich die Proteinsynthese; der Steroid-Rezeptor-Komplex fungiert also als Transkriptionsfaktor. Dieser Komplex ist jedoch durchaus in der Lage, auch die Expression von Genen zu beeinflussen, die keinen Steroid-Rezeptor besitzen. Hier besteht einerseits die Möglichkeit des Steroid-Rezeptor-Komplexes an Rezeptoren zu binden, die nicht über entsprechende „response elements“ verfügen, was wiederum in die Reihe der genomischen Effekte einzureihen ist, oder andererseits die Bindung der Steroide an spezifische Oberflächenrezeptoren, was über Transduktionswege wie cAMP oder IP<sub>3</sub> einen – im Gegensatz zur genomischen Wirkung – sehr raschen Wirkungseintritt bewirkt.

Als Beispiel wäre hier der neuromodulierende Effekt von Pregnenolon zu nennen, welcher die Empfindlichkeit des GABA<sub>A</sub> Rezeptors verringert, was binnen kürzester Zeit zu Sedierung und antikonvulsiven Effekten führt. Dies sei nur am Rande erwähnt, um die Vielfältigkeit der Wirkungsweise der Cortison-Derivate zu illustrieren.

In sehr hohen Dosierungen beeinflussen die Steroide u.a. die Fluidität von Plasmamembranen und dazugehörigen Rezeptoren und Kanalproteinen, was die

rasche antiallergische Wirkung erklären könnte. Letztere Wirkungsweisen beschreiben die nicht-genomischen Effekte der Steroide, welche bis auf letztere in der Dermatologie keine Rolle spielen.

Die unterschiedliche Potenz der verschiedenen Derivate bedarf einer entsprechenden Einteilung um eventuell unerwünschte Effekte, Langzeitschäden oder fehlende Wirksamkeit zu verhindern.

Um die Präparate anhand ihrer gewünschten Effekte und Wirkstärke einteilen zu können, werden sie seit 1962 anhand ihrer vasokonstriktorischen Aktivität klassifiziert.

Die vasokonstriktorische Aktivität scheint durch die verminderte Perfusion und Permeabilität und durch die Stabilisierung von lysosomalen Membranen auch gleichzeitig einen Effekt auf die Aktivität der B- und T-Lymphozyten zu haben. Die Präparate werden anhand der relativen Wirksamkeit im Abblassungstest in vier Gruppen eingeteilt, wobei die erste Gruppe die schwach wirksamen und die vierte Gruppe die potentesten Glukokortikoide beinhaltet.

- Gruppe I (schwach wirksame Corticosteroide)
  - Nur antiinflammatorische Wirkung, keine Proliferationshemmung
    - Bsp.: Hydrocortison, Prednisolon, Dexamethason
- Gruppe II (mittelstark wirksame Corticosteroide)
  - Bsp.: Clobetasonbutyrat, Flumetasonpivalat, Triamcinolonacetonid, Fluprednidenacetat, Hydrocortisonbutyrat
- Gruppe III (stark wirksame Corticosteroide)
  - Bsp.: Betamethasonvalerat, Betamethasondipropionat, Fluocortolon, Fluocinolonacetonid, Amcinonid, Difluocortolonvalerat, Methylprednisolonaceponat, Mometasonfuroat
- Gruppe IV (sehr stark wirksame Corticosteroide)
  - Bsp.: Fluocinolonacetonid, Diflucortonvalerat, Clobetasolpropionat

## **Anwendungsmöglichkeiten**

Die Hauptindikationen von Glucocorticoiden sind corticoidempfindliche, nicht infektiöse Hauterkrankungen.

Es steht eine breite Palette von Präparaten zur Verfügung. Diese unterscheiden sich in erster Linie, neben der Darreichungsform, durch die enthaltenen Corticosteroide, deren Konzentration und nicht zuletzt durch deren galenische Eigenschaften. Eine schnelle Penetration wird durch den Zusatz von Harnstoff oder Salizylsäure ermöglicht. Auch die Applikation in Form eines Okklusivverbandes kann in Erwägung gezogen werden, um die Penetration zu verbessern.

Die Galenik ist besonders dann von Relevanz, wenn eine systemische Belastung vermieden werden soll, was durch eine schnelle Elimination (eigentlich durch eine schnelle Inaktivierung) durch Biotransformation gewährleistet werden sollte. Generell gilt bei der Therapie mit Steroiden, dass sie generell symptomatisch und nicht kausal wirksam sind. Insbesondere bei Ekzemen sind topische Corticosteroide die erste Therapie der Wahl.

Bei schwach ausgeprägten Ekzemformen sind Corticoide der ersten Gruppe (Hydocortison, Desonid) das Mittel der Wahl. Sie eignen sich auch für die Anwendung in intertriginösen Bereichen wie Leisten und Achseln, sowie für die Therapie der Dermatitis ammoniacalis bei Säuglingen.

Bei entzündlichen Dermatosen sollte gleich zu Beginn ein potentes und hoch dosiertes Steroid verwendet werden und anschließend nach initialer Besserung auf eine Erhaltungsdosis reduziert werden. Die Vorteile dieser „forsch“ erscheinenden Therapie liegen unter anderem in der Vermeidung einer eventuellen Tachyphylaxie sowie der Geringhaltung der später geschilderten Nebenwirkungen.

Corticosteroide der Gruppe II und III finden beispielsweise bei lichenifizierten Plaques Verwendung.

In der vierten Gruppe sind nichthalogenierte Doppelester, wie Methylprednisolonaceponat, Hydrokortisonbuteparat, Hydrokortisonaceponat und

Mometasonfuroat zu betonen, die ein wesentlich geringeres Risiko für die corticoidbedingte Hautatrophie aufweisen.

## **Nebenwirkungen**

Die typischen Nebenwirkungen werden in der Regel bei der einmaligen, hochdosierten Glucocorticoidgabe nicht beobachtet. Diese treten normalerweise nur dann auf, wenn die Präparate über einen längeren Zeitraum verabreicht werden. Die Nebenwirkungen sind üblicherweise ähnlich den Symptomen, wie sie bei der endogenen Cortisol-Überproduktion, dem Cushing-Syndrom, auftreten.

Die Symptome, die sich aufgrund der verstärkten glucocorticoiden Stoffwechselwirkung präsentieren, sind Muskelatrophie, Frakturneigung, Wachstumshemmung bei Kindern, Striae distensae und Hautatrophie. Durch die für die gesteigerte Gluconeogenese benötigte Bereitstellung von Aminosäuren entsteht ein kataboles Zustandsbild, was zum Abbau von Skelettmuskelmasse führt, was insbesondere zu den als „überaus schlank“ imponierenden Extremitäten führt. Gleichzeitig wird durch ein renales Calciumverlust-Syndrom vermehrt Calcium aus dem Knochen mobilisiert, was zu einer vorzeitigen Osteoporose und gesteigerter Frakturneigung an den prädestinierten Stellen (Schenkelhals, Radius oder Humerus) führt. Die eingangs erwähnte gesteigerte Gluconeogenese und die daraus resultierende überproportionale Bereitstellung von Glucose führt bei erhaltener Insulin-Inkretion zur vermehrten Triglyceridsynthese und prägt den Cushing-Phänotyp durch Stammfettsucht, Vollmondgesicht und Büffelnacken. Ist die Glucocorticoid-induzierte Hyperglykämie nicht durch die endogene Insulin-Inkretion ausreichend beherrschbar, spricht man vom Steroid-Diabetes.

Weitere Nebenwirkungen, insbesondere bei der Therapie mit Cortisol ergeben sich durch die mineralcorticoiden Effekte der Substanz. Wasserretention (eigentlich Natriumretention mit konsekutiver Wasserretention), Hypertonie, Ödeme und renaler Kaliumverlust beschränken sich auf die systemische Therapie mit Cortisol und seien daher hier nur der Vollständigkeit halber erwähnt. Die

nachfolgende Tabelle zeigt die unterschiedliche mineralocorticoide Potenz zwischen den Substanzen:

**Tabelle 12: Mineralcorticoide Potenz**

	Relative antiphlogistische Wirkung	Relative Natrium-Retention
Cortisol	1	1
Cortison	0,8	0,8
Prednisolon	4	0,8
Triamcinolon	5-10	0
Betamethason	25	0
Dexamethason	25	0
Aldosteron	0	3000

Die Wirkung auf zentrale Regelkreise, genauer gesagt, die Wirkung auf die ACTH-Freisetzung, kann bei langfristiger Therapie zur gefürchteten Nebennierenrindenatrophie führen.

Dies ist durch die ständige Überschreitung des physiologischen Plasmaspiegels an Glucocorticoiden und die daraus resultierende fehlende Notwendigkeit der endogenen Produktion und der Atrophie dieser „Produktionsstätte“ zu erklären. Die Atrophie ist zwar durchaus reversibel, jedoch bedarf es einer Wochen- bis Monate-langen Regenerationsphase, währenddessen die Therapie – dann jedoch als Substitutionstherapie – weiter geführt werden muss.

Die Wechselwirkungen, die durch die eigentlich gewünschten immunsupprimierenden Effekte eintreten können, wie die gesteigerte Infektionsneigung und Wundheilungsstörungen, werden auch bei lokaler Therapie beobachtet.

Neben der Infektneigung (oder Reaktivierung einer klinisch nicht manifesten Tuberkulose) ist auch die Reaktivierung von Magen-Darm-Ulcera nicht zu unterschätzen. Daher ist bei der Therapie mit Glucocorticoiden jedenfalls ein adäquater Magenschutz mit zu verordnen.

Nebenwirkungen, die bei topischer Therapie beobachtet werden, werden fast ausschließlich bei Therapien über längere Zeiträume manifest.

**Cutis:** Als Nebenwirkung werden hier neben einer Atrophie und Hypervulnerabilität der Epidermis die Hypertrichose und die Steroidakne beobachtet.

**Bindegewebe:** Neben der Atrophie der Epidermis kann es auch zu einer gleichzeitigen Atrophie des Hautbindegewebes kommen. Die Bildung der irreversiblen *Striae rubrae distensae* wird insbesondere in den Regionen, die auch beim Cushing-Syndrom oder bei der Schwangerschaft als Prädilektionsstellen gelten, also den Achseln sowie den Oberschenkelinnenseiten, beobachtet. Eine weitere corticoidbedingte Erscheinung wird als *strippled-skin* bezeichnet. Hierbei handelt es sich um eine zu sternförmigen Narben führende Prominenz der Haarfollikel, wie sie auch bei chronisch lichtgeschädigter Haut beobachtet werden kann. Bei versehentlicher subkutaner Injektion kann es infolge einer lokalen Lipodystrophie zu einer kosmetisch störenden Dellenbildung kommen.

**Pigmentierung:** Die Pigmentierungsstörung in Form eines Leukoderms wird sehr selten bei fluoridierten Glucocorticoiden, die in Pflasterform appliziert werden, beobachtet.

**Gefäßsystem:** Das Auftreten von multiplen Teleangiektasien in Kombination mit einer atrophisch verdünnten Haut wird als *Rubeosis steroïdica* bezeichnet. Als weitere teilweise irreversible Veränderung ist das Dauererythem mit konsekutiven Einblutungen, die als Steroidpurpura bezeichnet wird, zu erwähnen.

**Dermatosen:** Bei der Therapie der *Dermatitis ammoniacalis* bei Säuglingen kann es bei der Verwendung von hochpotenten fluoridierten Präparaten über einen langen Zeitraum zum Auftreten des

Granuloma glutealae infantum kommen. Dieses imponiert als blau-rote, papulöse und knotenförmige Granulome,. Diese Effloreszenz ist jedoch nach Absetzen der Medikation voll reversibel.

Ulzerationen: Die schon eingangs erwähnte gestörte Wundheilung kann sich auch bei der Behandlung von venösen Stauungsulcera manifestieren. Der hier eingangs eventuell beobachtete positive Effekt auf die Remission des Ulkus kann nach einiger Zeit zur Bildung eines Steroidulkus führen, welches die ursprüngliche Größe des vorbestehenden Ulkus übertreffen kann.

Sonstige: Bei der lokalen Therapie im Augenbereich ist gelegentlich die Entstehung bzw. Verschlimmerung eines vorbestehenden Glaukoms zu beobachten. Der Einfluss auf das Immunsystem und die daraus resultierende Infektanfälligkeit kann sich durch ein Auftreten von Eczema herpeticatum, molluscatum, verrucatum und vaccinatum präsentieren. Weiters wird bei der inhalativen Therapie des Asthma bronchiale mit Glucocorticoiden eine Soor-Mucositis im Oropharynx beobachtet.

Bei der topischen Therapie kommt es neben der Dosierung, der Potenz und der Größe der Anwendungsfläche auch auf die Verbandstechnik an; resorptiv-systemische Nebenwirkungen werden eher bei einer großflächigen Anwendung unter einem Okklusivverband als unter nicht penetrationsfördernden Materialien beobachtet.

Weiters ist die Wahl der Applikationsgrundlage eine weitere Quelle für potenzielle Nebenwirkungen. Hier wäre als Beispiel die Anwendung einer glucocorticoidhaltigen Fettsalbe bei intertriginösen Hauterscheinungen zu erwähnen, die sich letztendlich als toxische oder allergische Kontaktdermatitis manifestieren kann. Die Ursache ist hier nicht das Corticoid, sondern die

Bestandteile der Grundlage, wie Konservierungsstoffe, Wollwachsalkohole oder weitere beigefügte Arzneimittel.[121,122,123,126,127]

## 7. FRAGESTELLUNG

Anhand der vorliegenden Fall-Kontroll-Studie sollen Risikofaktoren für die Entstehung von Basalzellkarzinomen und Plattenepithelkarzinomen ermittelt werden. Ziel dieser Befragung ist es, klinische, demografische und verhaltensrelevante Merkmale, die mit der Entstehung dieser Tumorentitäten in Verbindung stehen könnten, zu erkennen und miteinander zu vergleichen.

## **8. MATERIAL UND METHODEN**

### **8.1 Durchführung**

Diese Fall-Kontroll-Studie begann im März 2009 und endete im April 2009. Es wurden ausschließlich Personen mit fachärztlich diagnostizierten und histologisch verifiziertem Basalzellkarzinom oder Plattenepithelkarzinom ausgewählt. Die Auswahl der Kontrollpatienten orientierte sich am Durchschnittsalter der Patienten in den Fallgruppen.

Die Befragung wurde an der Universitätsklinik für Dermatologie und Venerologie Graz durchgeführt.

### **8.2 Datensammlung**

#### **8.2.1 Fälle**

In die Fallgruppe wurden Patienten der Universitätsklinik für Dermatologie und Venerologie Graz, bei denen die Diagnose Basalzellkarzinom oder Plattenepithelkarzinom histologisch und klinisch gesichert war, konsekutiv eingeschlossen. Diese Patienten wurden anhand eines anonymen und standardisierten Fragebogens befragt. Eine Einverständniserklärung wurde den Patienten zur Unterschrift vorgelegt und von jedem Studienteilnehmer unterschrieben.

#### **8.2.2. Kontrollen**

Die Kontrollpatienten wurden aus der Ambulanz der Universitätsklinik für Dermatologie und Venerologie Graz ausgewählt. Nachdem der behandelnde Arzt durch eine klinische Untersuchung ein Basalzellkarzinom oder ein Plattenepithelkarzinom ausschließen konnte, bekamen diese Patienten den gleichen Fragebogen wie die Tumorpatienten vorgelegt.

Alle gesammelten Daten sowohl von den Patienten als auch von den Kontrollpersonen wurden anonym verwaltet. Die Teilnahme an der Umfrage war freiwillig. Die Eingabe der Daten erfolgte in einem gängigen Datenbankformat.

### 8.3 Der Fragebogen

Die Datengrundlage bildete ein anonymisierter dreiseitiger Fragebogen. Für die Fallgruppen-Patienten bestand dieser Fragebogen aus 30 Items und war für die Kontrollpatienten gleich.

Dabei bezogen sich die Fragen im Einzelnen auf folgende Bereiche:

- Angaben zur Person mit Berücksichtigung von Geschlecht, Alter, Bildungsstatus und Wohnort, gegebenenfalls stattgehabte Schwangerschaften und Fehlgeburten.
- Anamnese der Sonnenexposition mit Berücksichtigung von chronischer Sonnenexposition und übermäßiger Exposition gegenüber UV-A Strahlung durch die Filterwirkung von Autofensterglas, sowie die Anamnese der Urlaubsgewohnheiten mit Untergliederung in Sommer- und Winterurlaub, sowie in Alpin-, Städte- und Strandurlaub.
- Weitere Fragen bezogen sich auf bekannte Risikofaktoren für eine Hautkrebserkrankung, wie etwa die Häufigkeit der Sonnenbrände in der Kindheit und den Gebrauch von Sonnenschutzmitteln.
- Weiters wurden Angaben zu den sonstigen Lebensgewohnheiten der Patienten erfragt, wie etwa über den Alkohol- und Nikotinkonsum und bestehende Medikation.
- Ein weiterer Punkt befasste sich mit fraglichen Risikofaktoren wie etwa einer Cortisontherapie, Hormontherapie, chronischen Entzündungen, Varicosis, Autoimmunerkrankungen, vorbestehenden Tumorleiden oder deren Therapie.
- Abschließend wurde gegebenenfalls das Vorhandensein von chronischer Lichthaut vermerkt.

### 8.4 Statistische Methoden

Nach Abschluss der Datenerhebung wurden die aus den Fragebögen gewonnenen Daten in SPSS 16 anhand von 55 Variablen erfasst.

Für eine Basisstatistik haben wir im ersten Schritt die absoluten und relativen Häufigkeiten unserer binären Daten mittels Häufigkeitsbeschreibungen und unsere

numerischen Daten mittels T-Test untersucht, um einen ersten Trend hinsichtlich Häufigkeit, Geschlechterverteilung, Bildungsverteilung, Konsumverhalten und mittleren Zeitspannen gewinnen zu können.

Weiters wurden die Daten mittels benutzerdefinierter Tabellen in Relation zueinander untersucht, um prozentuelle Aussagen treffen zu können.

Anschließend wurden die erhobenen binären Daten in Kreuztabellen einer Signifikanzprüfung mittels Chi-Quadrat-Test und die numerischen Daten wiederum einem T-Test unterzogen, um die Abhängigkeiten zwischen den Faktoren in den Tumorgruppen und der Kontrollgruppe eruieren zu können. Die hierbei errechneten Signifikanzwerte ermöglichten uns, die Testergebnisse quantitativ zu vergleichen, wobei ein p-Wert von unter 0,05 als signifikant und damit als wesentlicher Zusammenhang interpretiert wurde.

Um die Richtung einer möglichen Korrelation beschreiben zu können kam für binäre Daten der exakte Test nach Fischer und für numerische Daten die Korrelationsanalyse nach Pearson zum Einsatz.

Für die weitere Verarbeitung der errechneten Werte und die Diagrammerstellung wurde Microsoft Excel 2007 verwendet.

## 9. AUSWERTUNG

### 9.1 Deskriptiver Teil

Diese Auswertung beruht auf insgesamt 152 Fragebögen, 101 von Patienten und 51 von Kontrollen.

Die Auswertung der Fragebögen zeigte folgende Aufteilung der Fälle:

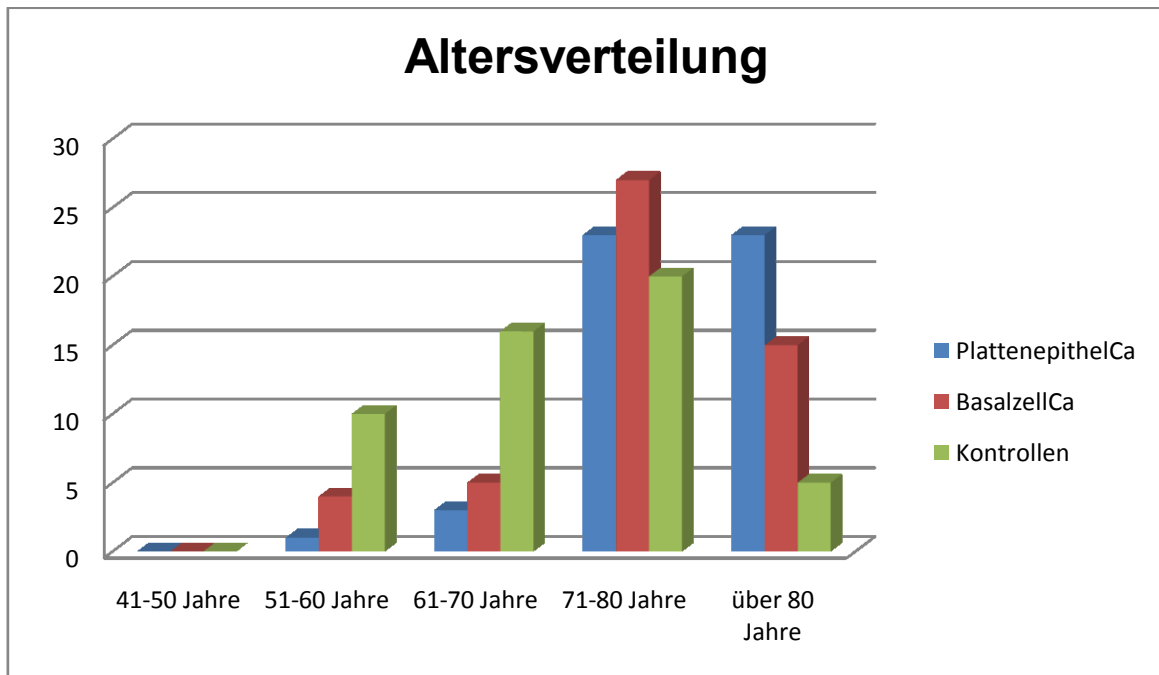
	PlattenepithelCa	BasalzellCa	Kontrollen
Fälle gesamt	50	51	51
davon männlich	32	23	21
davon weiblich	18	28	30

Es fällt auf, dass bei den Plattenepithelkarzinomen mehr Männer betroffen sind; bei den Basalzellkarzinomen scheint die Geschlechteraufteilung hingegen gleichmäßiger, dennoch konnten wir mehr weibliche Patientinnen mit Basalzellkarzinom befragen, als Männer. Erklärend müssen wir jedoch anmerken, dass vor allem einige Patienten mit Basalzellkarzinom die Teilnahme an der Umfrage verweigerten, und sich das auf das Resultat ausgewirkt haben könnte.

Bezüglich der Altersverteilung zeigte sich folgendes Bild:

	PlattenepithelCa	BasalzellCa	Kontrollen
41-50 Jahre			
davon männlich	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
davon weiblich	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
51-60 Jahre			
davon männlich	1 (3,125%)	2 (8,70%)	4 (19,05%)
davon weiblich	0 (0,0%)	2 (7,14%)	6 (20,00%)
61-70 Jahre			
davon männlich	1 (3,125%)	2 (8,70%)	8 (38,10%)
davon weiblich	2 (5,56%)	3 (10,71%)	8 (26,67%)
71-80 Jahre			
davon männlich	14 (43,75%)	10 (43,18%)	8 (38,10%)
davon weiblich	9 (44,44%)	17 (60,71%)	12 (40,00%)
>80 Jahre			
davon männlich	16 (50%)	9 (39,13%)	1 (4,76%)
davon weiblich	7 (33,33%)	6 (21,43%)	4 (13,33%)

Für beide Geschlechter zusammengefasst ergibt sich für die Altersverteilung folgendes Bild:



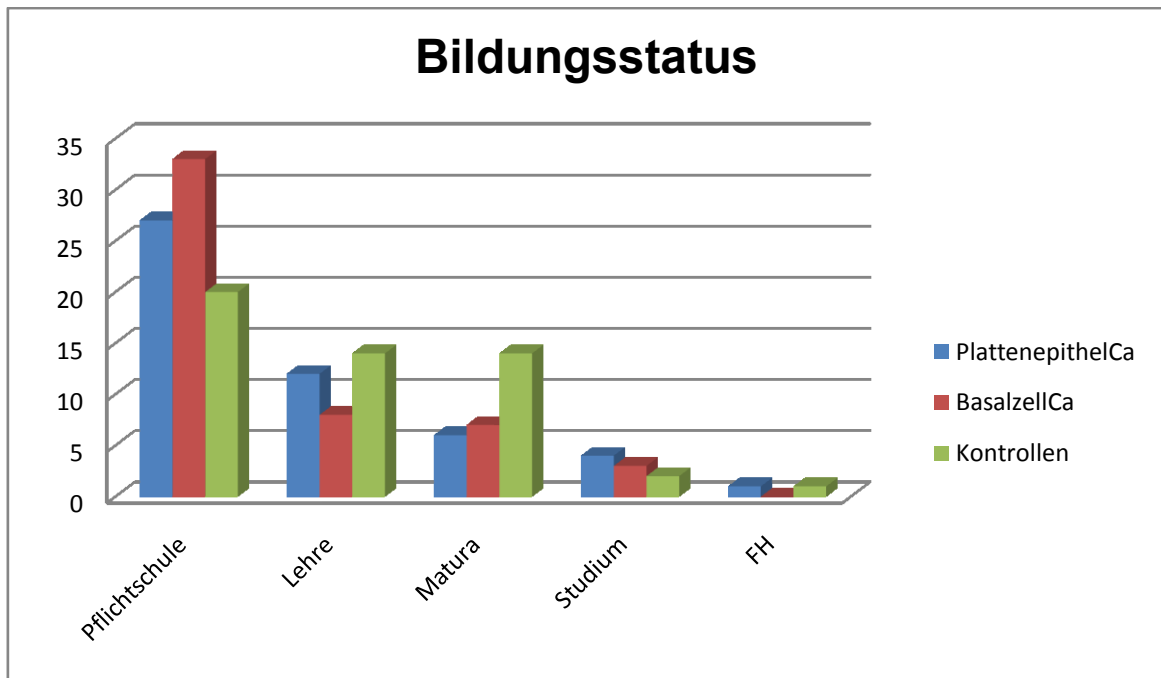
Hierbei ist bemerkenswert, dass wir keinen Patienten unter 40 Jahren angetroffen haben, und dass die meisten Fälle in den Altersgruppen 61-70 Jahre, 71-80 Jahre und über 80 Jahre zu verzeichnen waren. Die Kontrollen wurden zwar möglichst altersentsprechend zu den Fällen ausgesucht, dennoch waren hier 10 Patienten der Altersgruppe von 51-60 Jahren zuzuordnen (Plattenepithelkarzinom: 1 Fall, Basalzellkarzinom 4 Fälle).

Die Bildung und Herkunft der Patienten war größtenteils „einfach“ (v.a. ländliche Herkunft und Pflichtschulabschluss); wir nehmen außerdem an, dass das Gros der Karzinompatienten aufgrund der schlechten Vergütung der Krankenkassen nicht von niedergelassenen Fachärzten operiert wurde und deswegen an die Universitätsklinik für Dermatologie verwiesen wurde.

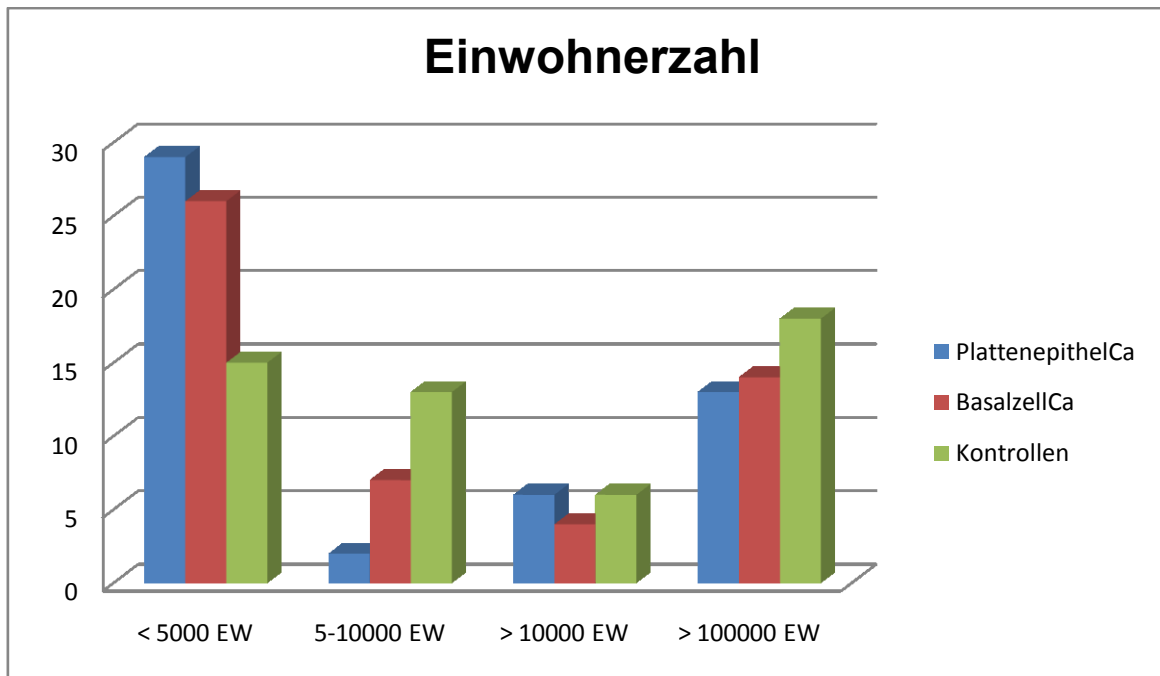
	PlattenepithelCa	BasalzellCa	Kontrollen
Pflichtschule	27	33	20
davon männlich	14 (43,75%)	12 (52,17%)	8 (38,10%)
davon weiblich	13 (72,22%)	21 (75,00%)	12 (40,00%)
Lehre	12	8	14
davon männlich	9 (28,13%)	5 (21,74%)	4 (19,05%)
davon weiblich	3 (16,67%)	3 (10,71%)	10 (33,33%)
Matura	6	7	14
davon männlich	5 (15,63%)	3 (13,04%)	7 (33,33%)
davon weiblich	1 (5,56%)	4 (14,29%)	7 (23,33%)
Studium	4	3	2
davon männlich	4 (12,50%)	3 (13,04%)	1 (4,76%)
davon weiblich	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (3,33%)
FH	1	0	1
davon männlich	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (4,76%)
davon weiblich	1 (5,56%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)

Die meisten befragten Patienten hatten entweder einen Pflichtschulabschluss oder eine Lehre absolviert; nur wenige Befragte hatten im Vergleich höhere Bildungswege abgeschlossen. Zudem kamen die meisten Befragten aus ländlichen Gegenden; berücksichtigt man das Alter der Patienten muss auch betont werden, dass Infrastruktur und Schulwesen am Land keine höhere Bildung zuließen.

Die folgenden Diagramme stellen dies noch einmal anschaulicher dar:



	PlattenepithelCa	BasalzellCa	Kontrollen
< 5000 EW			
davon männlich	15 (46,88%)	8 (34,78%)	6 (28,57%)
davon weiblich	14 (43,75%)	18 (64,29%)	9 (30,00%)
5000-10000 EW			
davon männlich	2 (6,25%)	3 (13,04%)	4 (19,05%)
davon weiblich	0 (0,0%)	4 (14,29%)	9 (30,00%)
> 10000 EW			
davon männlich	5 (15,63%)	0 (0,0%)	3 (14,29%)
davon weiblich	1(5,56%)	4 (14,29%)	3 (10,00%)
> 100000 EW			
davon männlich	10 (31,25%)	12 (52,17%)	8 (38,10%)
davon weiblich	3 (16,67%)	2 (7,14%)	10 (33,33%)



Hierbei treffen bei Einwohnerzahlen bis 10000 ländliche Umgebung, bei > 10000 Kleinstadt und bei > 100000 Großstadt zu.

Besonderes Augenmerk haben wir auf die Sonnengewohnheiten der befragten Patienten gelegt. Die Fragen hierzu bezogen sich auf die tägliche Sonnenexposition, die Urlaubsgewohnheiten, Sonnenbrände in der Kindheit und den Gebrauch von Sonnenschutzmitteln.

		männlich			weiblich		
		Plattenepithelkarzinom	Basalzellkarzinom	Kontrollgruppe	Plattenepithelkarzinom	Basalzellkarzinom	Kontrollgruppe
>3h im Freien	nein	4 (12,50%)	6 (26,09%)	11 (52,38%)	2 (11,11%)	10 (35,71%)	13 (43,33%)
	ja	28 (87,50%)	17(73,91%)	10 (47,62%)	16 (50,00%)	18 (64,29%)	17 (56,67%)
>4h im KFZ	nein	31 (96,88%)	20(86,96%)	21 (100%)	18 (100%)	28 (100%)	30 (100%)
	ja	1(3,125%)	3(13,04%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Sonnenbrände	nein	23 (71,88%)	12(52,17%)	9 (42,86%)	14 (72,22%)	20 (71,43%)	17 (56,67%)
	ja	9 (28,13%)	11(47,83%)	12 (57,14%)	4 (22,22%)	8 (28,57%)	13 (43,33%)
Urlaubsgewohnheiten	kein Urlaub	3 (9,38%)	7(30,43%)	1 (4,76%)	4 (22,22%)	8 (28,57%)	1 (3,33%)
	Sommer	11 (34,38%)	10(43,48%)	11 (52,38%)	9 (50,00%)	13 (46,43%)	10 (33,33%)
	Winter	5(15,63%)	1(4,35%)	2 (9,52%)	0 (0,0%)	1 (3,57%)	6 (20,00%)
	beides	13 (40,63%)	5 (21,74%)	7 (33,33%)	5 (27,78%)	6 (21,43%)	13 (43,33%)

U

		männlich			weiblich		
		Plattenepithelkarzinom	Basalzellkarzinom	Kontrollgruppe	Plattenepithelkarzinom	Basalzellkarzinom	Kontrollgruppe
Sommerurlaub	kein Sommerurlaub	8 (25,00%)	8 (34,78%)	3 (14,29%)	4 (22,22%)	9 (32,14%)	7 (23,33%)
	Meer	20 (62,50%)	10(43,48%)	9 (42,86%)	5 (27,78%)	10 (35,71%)	14 (46,67%)
	Alpin	2 (6,25%)	2 (8,70%)	5 (23,81%)	5(27,78%)	3 (10,71%)	7 (23,33%)
	Stadt	2 (6,25%)	3 (13,04%)	4 (19,05%)	4 (22,22%)	6 (21,43%)	2 (6,67%)
Winterurlaub	kein Winterurlaub	13 (40,63%)	15(65,22%)	12 (61,90%)	12 (66,67%)	21 (71,43%)	11 (36,67%)
	Meer	1 (3,125%)	1 (4,35%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (3,57%)	(0,0%)0
	Alpin	18 (56,25%)	6 (26,09%)	9 (42,86%)	5 (27,78%)	5 (17,86%)	19 (60,00%)
	Stadt	0 (0,0%)	1 (4,35%)	0 (0,0%)	1(5,56%)	1 (3,57%)	0 (0,0%)

Es zeigt sich, dass der chronische UV-Schaden den wichtigsten Risikofaktor der Kanzerogenese darstellt. Die meisten Patienten kumulierten – v.a. beruflich bedingt – viele Stunden im Sonnenlicht, meist in Kombination mit mangelndem Sonnenschutz. Auch der Chi-Quadrat-Test zeigt einen signifikanten Zusammenhang zwischen UV-Schäden und der Tumorentstehung (siehe dort).

Sonnenschutz	PlattenepithelCa	BasalzellCa	Kontrollen
Regelmäßig			
davon männlich	9 (28,13%)	5 (21,74%)	7 (33,33%)
davon weiblich	3 (16,67%)	7 (25,00%)	6 (20,00%)
Fallweise			
davon männlich	2 (6,25%)	0 (0,0%)	6 (28,57%)
davon weiblich	0 (0,0%)	1 (3,75%)	7 (23,33%)
Selten			
davon männlich	2 (6,25%)	2 (8,70%)	4 (19,05%)
davon weiblich	1(5,56%)	4 (14,29%)	6 (20,00%)
Nie			
davon männlich	19 (59,38%)	16 (69,57%)	4 (19,05%)
davon weiblich	14 (77,78%)	16 (57,14%)	11 (36,67%)

Besonders bei der Frage nach dem regelmäßigen Gebrauch von Sonnenschutzmitteln zeigte sich, dass insbesondere bei den älteren Patienten der Sonnenschutz vorwiegend mit dem Gebrauch von Kopfbedeckungen assoziiert ist. Sonnenschutzcremen wie „Delial Sonnensalbe“ waren damals zwar im Kommen, wurden jedoch aufgrund des mangelnden Risikobewusstseins und sowie auch wegen der fehlenden Bekanntheit nicht angewandt.

Vereinzelt wurde berichtet, dass sich die Befragten mit diversen Körperölen eingerieben haben; dies sollte jedoch weniger dem Sonnenschutz dienen, als vielmehr dem Erscheinungsbild.

Folgende Tabelle stellt diese Aussagen noch einmal übersichtlich dar:

				männlich			weiblich		
				Plattenepithelkarzinom	Basalzellkarzinom	Kontrollgruppe	Plattenepithelkarzinom	Basalzellkarzinom	Kontrollgruppe
Alter	51-60	Sonnenschutz	nie	0 (0,0%)	1 (4,35%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
			selten	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (3,57%)	2 (6,67%)
			fallweise	0 (0,0%)	0 (0,0%)	3 (14,29%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (3,33%)
			regelmäßig	1 (3,13%)	1 (4,35%)	1 (4,76%)	0 (0,0%)	1 (3,57%)	3 (10,00%)
	61-70	Sonnenschutz	nie	1 (3,13%)	1 (4,35%)	1 (4,76%)	2(11,11%)	1 (3,57%)	1 (3,33%)
			selten	0 (0,0%)	1 (4,35%)	3 (14,29%)	0 (0,0%)	1 (3,57%)	3 (10,00%)
			fallweise	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (4,76%)	0 (0,0%)	1 (3,57%)	3 (10,00%)
			regelmäßig	0 (0,0%)	0 (0,0%)	3 (14,29%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (3,33%)
	71-80	Sonnenschutz	nie	12 (37,50%)	7 (30,43%)	2 (9,52%)	6 (33,33%)	11 (39,29%)	6 (20,00%)
			selten	2 (6,25%)	1 (4,35%)	1 (4,76%)	1(5,56%)	2 (7,14%)	1 (3,33%)
			fallweise	0 (0,0%)	0 (0,0%)	2 (9,52%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	3 (10,00%)
			regelmäßig	0 (0,0%)	2 (8,70%)	3 (14,29%)	2(11,11%)	4 (14,29%)	2 (6,67%)
	>80	Sonnenschutz	nie	6 (18,75%)	7 (30,43%)	1 (4,76%)	6 (33,33%)	4 (14,29%)	4 (13,33%)
			selten	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
			fallweise	2 (6,25%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
			regelmäßig	8 (25,00%)	2 (8,70%)	0 (0,0%)	1(5,56%)	2 (7,14%)	0 (0,0%)

Des Weiteren wollten wir untersuchen, ob eventuell ein Zusammenhang zwischen medikamentöser Dauertherapie und der Entstehung von nichtmelanozytären Hauttumoren besteht.

	PlattenepithelCa	BasalzellCa	Kontrollen
Dauertherapie			
davon männlich	30 (93,75%)	22 (95,65%)	16 (71,43%)
davon weiblich	18 (94,44%)	26 (92,86%)	22 (73,33%)

Es ist zu berücksichtigen, dass aufgrund des höheren Alters unserer Patienten dieses Ergebnis durchaus plausibel erscheint.

Da es nicht möglich war, jedes Medikament gesondert zu betrachten, haben wir die Medikamente nach Indikationen gruppiert.

		männlich			weiblich		
		Plattenepithelkarzinom	Basalzellkarzinom	Kontrollgruppe	Plattenepithelkarzinom	Basalzellkarzinom	Kontrollgruppe
Herzmedikation	nein	16 (50,00%)	13(56,52%)	18(85,71%)	12(66,67%)	18(64,29%)	22(73,33%)
	ja	16(50,00%)	10(43,48%)	3 (14,29%)	6(33,33%)	10(35,71%)	8(26,67%)
Blutdruckmedikation	nein	10(31,25%)	8(34,78%)	6 (28,57%)	5(27,78%)	12(42,86%)	19(63,33%)
	ja	22(68,75%)	15(65,22%)	15 (71,43%)	13(72,22%)	16(57,14%)	11(36,67%)
Osteoporosemedikation	nein	32(100%)	21(91,30%)	19(90,48%)	15(83,33%)	23(82,14%)	22(73,33%)
	ja	0 (0,0%)	2(8,70%)	2 (9,52%)	3(16,67%)	5(17,86%)	8(26,67%)
Lipidsenker	nein	14(43,75%)	13(56,52%)	16 (76,19%)	13(72,22%)	22(78,57%)	23(76,67%)
	ja	18(56,25%)	10(43,48%)	5 (28,81%)	5(27,78%)	6(21,43%)	7(23,33%)
Schilddrüsenmedikation	nein	31(96,88%)	19(82,61%)	20(95,24%)	10(55,56%)	19(67,86%)	22(73,33%)
	ja	1 (3,13%)	4(17,39%)	1(4,76%)	8(44,44%)	9(32,14%)	8(26,67%)
Thrombozytenaggregationshemmer	nein	22(68,75%)	15(65,22%)	15(71,43%)	16(88,89%)	27(96,43%)	25(83,33%)
	ja	10(31,25%)	8(34,78%)	6(28,57%)	2(11,11%)	1(3,57%)	5(16,67%)
OAK	nein	30(90,63%)	19(82,61%)	20(90,48%)	18(100%)	25(89,29%)	28(93,33%)
	ja	2(6,25%)	4(17,39%)	1(4,76%)	0 (0,0%)	3(10,71%)	2(6,67%)
NSAR	nein	25(78,13%)	18(78,26%)	20(90,48%)	13(72,22%)	24(85,71%)	26(86,67%)
	ja	7(21,88%)	5(21,74%)	1(4,76%)	5(27,78%)	4(14,29%)	4(13,33%)
Antidepressiva	nein	29(90,63%)	19(82,61%)	19(90,48%)	12(66,67%)	20(71,43%)	18(60,00%)
	ja	3(9,38%)	4(17,39%)	2(9,52%)	6(33,33%)	8(28,57%)	12(40,00%)
Opiate	nein	29(90,63%)	17(73,91%)	21(95,24%)	16(88,89%)	25(89,29%)	29(96,67%)
	ja	2(6,25%)	6(26,09%)	0 (0,0%)	2(11,11%)	3(10,71%)	1(3,33%)
Inhaltliche Corticoide	nein	30(90,63%)	20(82,61%)	18(85,71%)	17(94,44%)	25(89,29%)	28(93,33%)
	ja	2(6,25%)	3(13,04%)	3(14,29%)	1(5,56%)	3(10,71%)	2(6,67%)
Bronchodilatantien	nein	30(90,63%)	17(73,91%)	20(95,24%)	18(100%)	26(92,86%)	29(96,67%)
	ja	2(6,25%)	6(26,09%)	1(4,76%)	0 (0,0%)	2(7,14%)	1(3,33%)
Hormonmedikation	nein	32(100%)	23(100%)	19(90,48%)	18(100%)	27(96,43%)	30(100%)
	ja	0 (0,0%)	0 (0,0%)	2(9,52%)	0 (0,0%)	1(3,57%)	0 (0,0%)

Die verordneten Medikamente sind auch typisch für die Erkrankungen des höheren Alters: KHK, arterieller Hypertonus, COPD oder Osteoporose – um nur einige zu nennen.

Angaben zu Schwangerschaften und Fehlgeburten fielen wie folgt aus:

		männlich			weiblich		
		Plattenepithelkarzinom	Basalzellkarzinom	Kontrollgruppe	Plattenepithelkarzinom	Basalzellkarzinom	Kontrollgruppe
Schwangerschaften	0	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	5(27,78%)	5(17,86%)	8(26,67%)
	1	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	4(22,22%)	7(25,00%)	7(23,33%)
	2	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	2(11,11%)	7(25,00%)	6(20,00%)
	3	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	3(16,67%)	6(21,43%)	4(13,33%)
	4	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	2(11,11%)	1(3,57%)	2(6,67%)
	5	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	2(11,11%)	1(3,57%)	3(10,00%)
Fehlgeburten	0	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	15(83,33%)	20(71,43%)	22(73,33%)
	1	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1(5,56%)	6(21,43%)	5(16,67%)
	2	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	2(11,11%)	1(3,57%)	3(10,00%)

Auch die Frage nach medikamentöser Dauertherapie mit Cortison war ein weiterer wichtiger Bestandteil unseres Fragebogens. Dabei unterschieden wir zwischen systemischer, inhalativer und topischer Anwendung. Leider gaben nur sehr wenige Patienten an, Cortison regelmäßig zu verwenden, bzw. verwendet zu haben; nur Patienten mit bekannter COPD sind auf eine inhalative Therapie mit Kortikoiden angewiesen:

	PlattenepithelCa	BasalzellCa	Kontrollen
Cortison system.			
davon männlich	1 (3,13%)	4 (17,39%)	0 (0,0%)
davon weiblich	0 (0,0%)	2 (7,14%)	0 (0,0%)
Cortison inhal.			
davon männlich	2 (6,25%)	3 (13,04%)	3 (14,29%)
davon weiblich	1 (5,56%)	3 (10,71%)	2 (10,71%)
Cortison topisch			
davon männlich	4 (22,22%)	3 (13,04%)	0 (0,0%)
davon weiblich	2(11,11%)	3 (10,71%)	1 (3,33%)

Fragen nach eventuell vorliegenden Begleit- und Vorerkrankungen wurden auch in einem Block mit „ja“/„nein“-Antworten erfasst:

		Plattenepithelkarzinom		Basalzellkarzinom		Kontrollgruppe	
		männlich	weiblich	männlich	weiblich	männlich	weiblich
Sonstige Erkrankung	keine	20(86,96%)	14(77,78%)	10(43,48%)	11(39,29%)	11(52,38%)	19(63,33%)
	KHK	2(6,25%)	1(5,56%)	3(13,04%)	3(10,71%)	0 (0,0%)	4(13,33%)
	Hypertonus	4(86,96%)	0 (0,0%)	1(4,35%)	10(35,71%)	1(4,76%)	2(6,67%)
	Diabetes Mellitus	1 (3,13%)	0 (0,0%)	4(17,39%)	1(3,57%)	2(9,52%)	0 (0,0%)
	Rheuma	1 (3,13%)	1(5,56%)	0 (0,0%)	1(3,57%)	0 (0,0%)	1(3,33%)
	COPD / Asthma	2(6,25%)	1(5,56%)	3(13,04%)	2(7,14%)	3(14,29%)	2(6,67%)
	Insult	2(6,25%)	1(5,56%)	2(8,70%)	0 (0,0%)	4(19,05%)	2(6,67%)
	Chronische Entzündung	nein	30(93,75%)	14(77,78%)	22(95,65%)	24(82,14%)	21(100%)
Varicosis	ja	2(6,25%)	4(22,22%)	1(4,35%)	4(14,29%)	0 (0,0%)	2(6,67%)
	nein	19(59,38%)	9(50,00%)	5(21,74%)	13(46,43%)	10(47,62%)	18(60,00%)
Ulcus Cruris	ja	13(40,63%)	9(50,00%)	18(78,26%)	15(53,57%)	11(52,38%)	12(40,00%)
	nein	31(93,57%)	15(83,33%)	23(100%)	26(92,86%)	21(100%)	30(100%)
Autoimmune Erkrankung	ja	1 (3,13%)	3(16,67%)	0 (0,0%)	2(7,14%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
	nein	32(100%)	18(100%)	23(100%)	25(85,71%)	21(100%)	26(86,67%)
	ja	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	3(10,71%)	0 (0,0%)	4(13,33%)

Unter den Autoimmunerkrankungen wurden insbesondere die autoimmune Thyroiditis angeführt, während sich unter den sonstigen Erkrankungen insbesondere die Zivilisationskrankheiten und deren Folgen wie KHK, arterieller

Hypertonus, Status post Insult, Diabetes Mellitus, COPD und Asthma bronchiale finden.

Einzelne Fälle der rheumatoiden Arthritis wurden ebenfalls beobachtet. Es bleibt jedoch festzuhalten, dass auf der dermatologischen Universitätsklinik kaum multimorbides Patientengut vorzufinden ist.

Varizen und Ulcera werden wir in unserer Auswertung nicht weiter berücksichtigen, da sich gezeigt hatte, dass kein einziger Patient ein Karzinom auf dem Grund eines abgeheilten Ulcus entwickelt hat.

Erhobene Tumorerkrankungen waren insofern für uns von Bedeutung, da eine Korrelation zwischen schon aufgetretenen Malignomen, deren Therapie und den von uns untersuchten Entitäten bestehen könnte.

		Plattenepithelkarzinom		Basalzellkarzinom		Kontrollgruppe	
		männlich	weiblich	männlich	weiblich	männlich	weiblich
Vorbestehende Tumorerkrankung	Keine	27(84,38%)	15(83,33%)	20(86,96%)	26(92,86%)	19(90,48%)	27(90,00%)
	Melanom	1 (3,13%)	1(5,56%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1(3,33%)
	Osteosarkom	0 (0,0%)	1(5,56%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
	Mamma-CA	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	2(3,33%)
	Basaliom	4(12,50%)	0 (0,0%)	1(4,35%)	1(3,57%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
	GI Tumorleiden	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1(4,35%)	1(3,57%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
	Neo Vesicae	0 (0,0%)	1(5,56%)	1(4,35%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
	Prostata-CA	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	2(9,52%)	0 (0,0%)
Strahlentherapie	nein	31(96,88%)	17(94,44%)	20(86,96%)	27(96,43%)	21(100%)	28(93,33%)
	ja	1 (3,13%)	1(5,56%)	1(4,35%)	1(3,57%)	0 (0,0%)	2(6,67%)

Einige Studien haben sich schon mit dem Zusammenhang zwischen Tabak und der Entstehung nichtmelanozytärer Hauttumore beschäftigt, weswegen wir hier die Ergebnisse mit besonderer Spannung erwartet haben. Leider mussten wir feststellen, dass sich viele Patienten bei der Frage nach Alkohol und Nikotin peinlich berührt fühlten und deswegen diese Fragen negierten oder gar falsche Auskünfte lieferten.

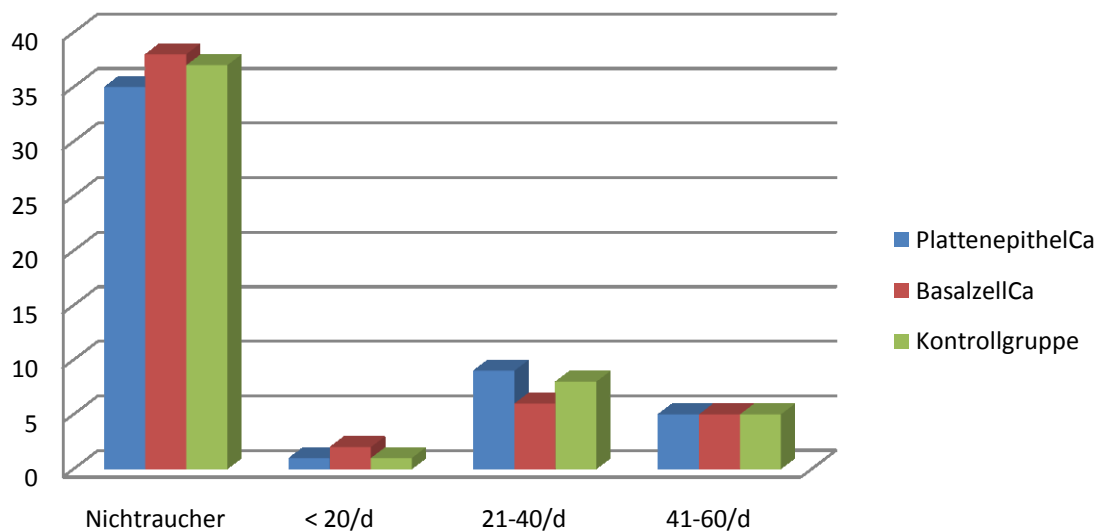
Alkohol ist eine potente Noxe, die viele Organsysteme schädigen kann. Die Auswirkungen von Alkohol auf die Haut sind vielfältig; wir wollten untersuchen, ob ein Zusammenhang zwischen Alkohol und der Tumorentstehung besteht.

		Plattenepithelkarzinom		Basalzellkarzinom		Kontrollgruppe	
		männlich	weiblich	männlich	weiblich	männlich	weiblich
Raucher	Nichtraucher	21(65,63%)	13(72,22%)	13(56,52%)	25(89,29%)	14(66,67%)	23(76,67%)
	Raucher	11(34,38%)	5(27,78%)	10(43,48%)	3(10,71%)	7(33,33%)	7(23,33%)
Zigaretten / Tag	keine	21(65,63%)	14(77,78%)	13(56,52%)	25(89,29%)	14(66,67%)	23(76,67%)
	<20	1(3,13%)	0 (0,0%)	2(8,70%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1(3,33%)
	21-40	5(15,63%)	4(22,22%)	4(17,39%)	2(7,14%)	3(14,29%)	5(16,67%)
	41-60	5(15,63%)	0 (0,0%)	4(17,39%)	1(3,57%)	4(19,05%)	1(3,33%)
	>60	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Alkohol	nein	1(3,13%)	9(50,00%)	2(8,70%)	15(53,57%)	10(47,62%)	11(36,67%)
	ja	31(96,88%)	9(50,00%)	21(91,30%)	13(46,43%)	11(52,38%)	19(63,33%)
Häufigkeit	nie	1(3,13%)	7(38,89%)	1(4,35%)	4(14,29%)	10(47,62%)	11(36,67%)
	selten	9(28,13%)	5(27,78%)	7(30,43%)	10(35,71%)	7(33,33%)	11(36,67%)
	fallweise	14(43,75%)	4(22,22%)	11(47,83%)	2(7,14%)	4(19,05%)	8(26,67%)
	regelmäßig	7(21,88%)	0 (0,0%)	2(8,70%)	1(3,57%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Menge	kein Alkohol	1(3,13%)	7(38,89%)	1(4,35%)	4(14,29%)	10(47,62%)	11(36,67%)
	bis 0,5l	17(53,13%)	8(44,44%)	12(52,17%)	11(39,29%)	8(38,10%)	14(46,67%)
	0,5 -1l	13(40,63%)	1(5,56%)	8(34,78%)	1(3,57%)	3(14,29%)	5(16,67%)
	1-2l	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1(3,57%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
	>2l	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)

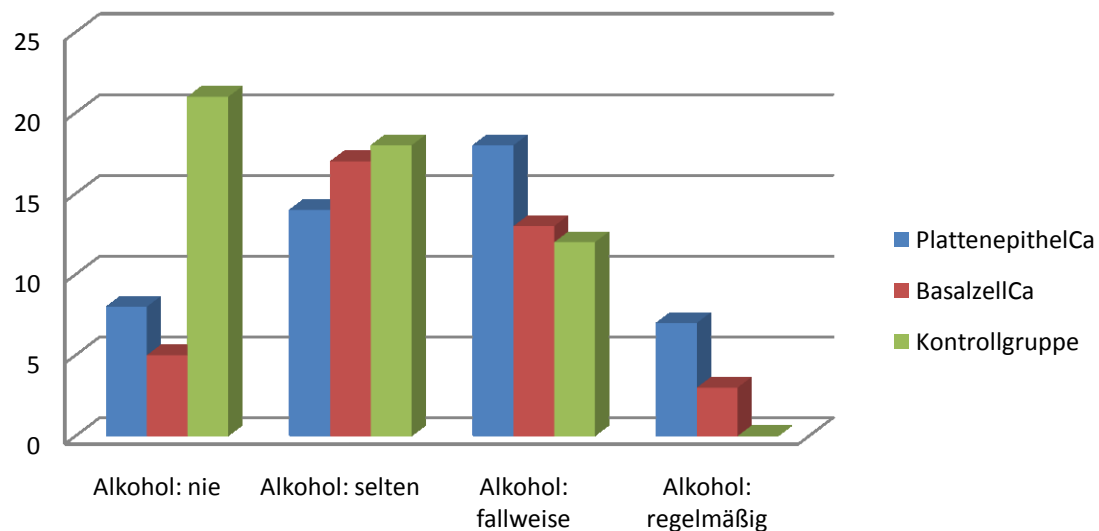
Die folgenden Grafiken stellen die erhobenen Ergebnisse noch einmal übersichtlich dar.

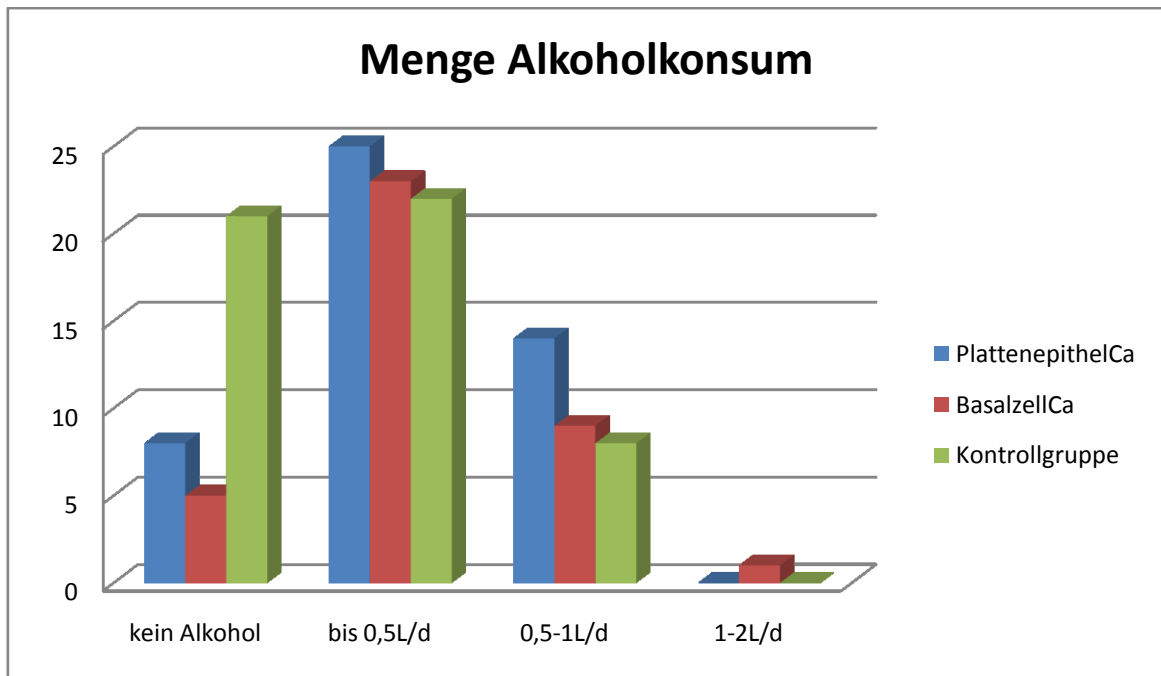
Es ist zu berücksichtigen, dass sich unter den Nichtrauchern auch ehemalige Raucher finden.

## Rauchgewohnheiten



## Häufigkeit Alkoholkonsum



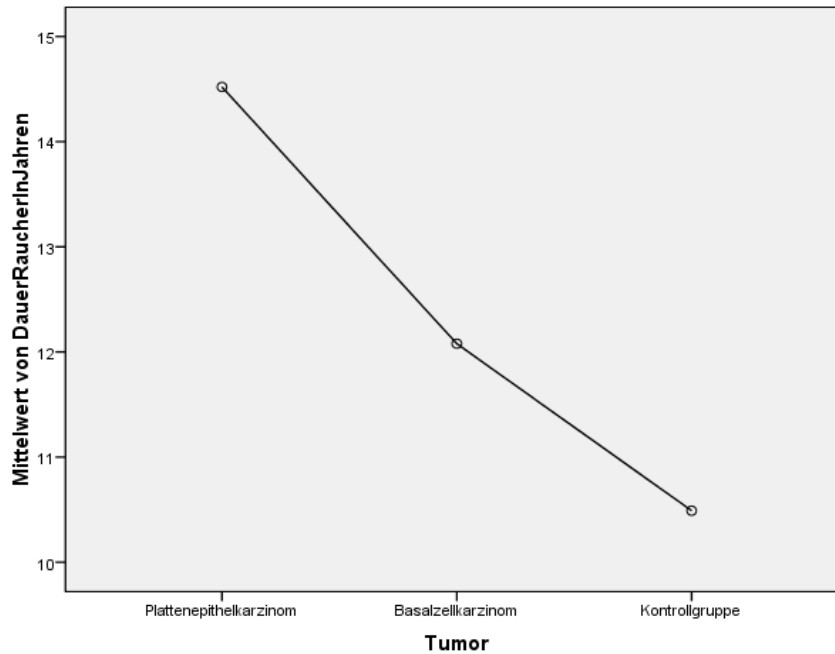


Anzumerken ist hierbei, dass die Patienten eher „verhalten“ auf die Frage bezüglich des Alkoholkonsums reagieren.

Dies spiegelt sich insbesondere in der Häufung der Kombinationen „selten und fallweise“ bis 0,5L/d wieder.

Viele der Befragten verneinten a priori jeglichen Alkoholkonsum und korrigierten sich dann nach weiterer Befragung auf „hier und da eine Mischung“.

Eine weitere Frage zum Rauchverhalten ergibt eine, wenn auch nicht statistisch signifikante, längere Raucheranamnese bei Patienten mit Plattenepithelkarzinomen. Die ehemaligen Raucher sind in der folgenden Graphik nicht berücksichtigt. Auch bei den Rauchern hatten wir das Gefühl, dass manche Angaben zu Menge und Dauer nicht ganz wahrheitsgetreu waren.



Es zeigt sich, dass Patienten mit Plattenepithelkarzinomen im Schnitt 14,52 Jahre, Basalzellkarzinompatienten 12,08 Jahre und die Kontrollgruppe 10,49 Jahre geraucht haben.

Ein letzter Punkt unseres Fragebogens beschäftigte sich mit dem Vorliegen einer chronischen Lichthaut.

		Plattenepithelkarzinom		Basalzellkarzinom		Kontrollgruppe	
		männlich	weiblich	männlich	weiblich	männlich	weiblich
Chronische Lichthaut	nein	5(15,63%)	1(5,56%)	8(34,78%)	16(57,14%)	18(85,71%)	25(83,33%)
	ja	27(84,38%)	17(94,44%)	15(65,22%)	12(42,86%)	3(14,29%)	5(16,67%)
Lichthaut Gesicht	nein	5(15,63%)	1(5,56%)	10(43,48%)	18(64,29%)	19(90,48%)	26(86,67%)
	ja	27(84,38%)	17(94,44%)	13(56,52%)	10(35,71%)	2(9,52%)	4(13,33%)
Lichthaut Nacken	nein	20(62,50%)	14(77,78%)	20(86,96%)	26(92,86%)	21(100%)	29(96,67%)
	ja	12(37,50%)	4(22,22%)	3(13,04%)	2(7,14%)	0(0,0%)	1(3,33%)
Lichthaut Hals	nein	22(68,75%)	8(44,44%)	22(95,65%)	23(82,14%)	21(100%)	27(90,00%)
	ja	10(31,25%)	10(55,56%)	1(4,35%)	5(17,86%)	0(0,0%)	3(10,00%)
Lichthaut Handrücken	nein	12(37,50%)	2(11,11%)	18(78,26%)	22(78,57%)	19(90,48%)	27(90,00%)
	ja	20(62,50%)	16(88,89%)	5(21,74%)	5(17,86%)	2(9,52%)	3(10,00%)

Der Großteil der befragten Patienten hatte Zeichen der chronisch aktinischen Lichtschädigung, was sich auch durch deutlich statistische Signifikanzen bestätigen wird (siehe dort).

## 9.2 Interpretation

Um eventuelle Zusammenhänge zwischen der Tumorentstehung und den zu untersuchenden Risikofaktoren ermitteln zu können, haben wir – basierend auf den zuvor erstellten Kreuztabellen – den Chi-Quadrat-Test durchgeführt. Das Signifikanzniveau wird bei 0,05 angenommen. Bei Werten unter diesem Niveau wird die Unabhängigkeit abgelehnt.

Folgende Tabellen sollen die Ergebnisse überschaubar darstellen.

<b>Plattenepithelkarzinom</b>		
<b>Risikofaktor</b>	<b>Chi-Quadrat nach Pearson</b>	<b>Asymptotische Signifikanz</b>
Geschlecht	<b>5,274</b>	<b>0,022</b>
3h Tageslicht	<b>14,862</b>	<b>0,000</b>
4h am Steuer eines Kfz	<b>1,030</b>	<b>0,310</b>
Urlaubsgewohnheiten	<b>3,590</b>	<b>0,309</b>
Sommerurlaub	<b>1,571</b>	<b>0,666</b>
Winterurlaub	<b>2,564</b>	<b>0,464</b>
Sonnenbrände	<b>5,701</b>	<b>0,017</b>
Sonnenschutz	<b>18,618</b>	<b>0,000</b>
Medikamentöse Dauertherapie	<b>9,220</b>	<b>0,002</b>
Herzmedikation	<b>5,775</b>	<b>0,016</b>
Blutdruckmedikation	<b>3,818</b>	<b>0,051</b>
Osteoporosemedikation	<b>4,169</b>	<b>0,041</b>
Lipidsenker	<b>5,630</b>	<b>0,018</b>
Schilddrüsenmedikation	<b>0,002</b>	<b>0,963</b>
T-ASS	<b>0,085</b>	<b>0,771</b>
OAK	<b>0,190</b>	<b>0,663</b>

NSAR	<b>3,635</b>	<b>0,057</b>
Antidepressiva	<b>1,282</b>	<b>0,257</b>
Opiate	<b>2,024</b>	<b>0,155</b>
Inhalative Corticoide	<b>0,501</b>	<b>0,479</b>
Bronchodilatantien	<b>0,000</b>	<b>0,984</b>
Hormonersatz	<b>2,000</b>	<b>0,157</b>
Hormonersatz abgesetzt	<b>3,031</b>	<b>0,082</b>
Schwangerschaften	<b>0,910</b>	<b>0,969</b>
Fehlgeburten	<b>1,270</b>	<b>0,530</b>
Cortisonhaltige Medika	<b>0,990</b>	<b>0,320</b>
Cortisonhaltiges Asthmaspray	<b>0,501</b>	<b>0,479</b>
Cortisonhaltige Salben	<b>3,945</b>	<b>0,047</b>
Autoimmunerkrankung	<b>4,083</b>	<b>0,043</b>
Sonstige Erkrankung	<b>2,693</b>	<b>0,846</b>
Strahlentherapie	<b>0,000</b>	<b>0,984</b>
Bekanntes Tumorleiden	<b>10,506</b>	<b>0,105</b>
Chronische Entzündung	<b>2,259</b>	<b>0,133</b>
Varicosis	<b>0,012</b>	<b>0,912</b>
Ulcus Cruris	<b>4,248</b>	<b>0,039</b>
Rauchen	<b>0,250</b>	<b>0,617</b>
Menge Tabakkonsum	<b>0,104</b>	<b>0,991</b>
Alkohol	<b>5,322</b>	<b>0,021</b>
Chronische Lichthaut	<b>52,857</b>	<b>0,000</b>
Lichthaut Gesicht	<b>58,699</b>	<b>0,000</b>
Lichthaut Nacken	<b>16,275</b>	<b>0,000</b>
Lichthaut Hals	<b>16,711</b>	<b>0,000</b>
Lichthaut Handrücken	<b>40,500</b>	<b>0,000</b>

Daraus ergeben sich folgende Annahmen: zwischen der Tumorentstehung und 3h pro Tag im Sonnenlicht, den Sonnenbränden in der Kindheit, der Verwendung von Sonnenschutzmitteln, einer medikamentösen Dauertherapie (v.a. mit Herzmedikation, Lipidsenkern und Osteoporosemedikamenten), der Verwendung

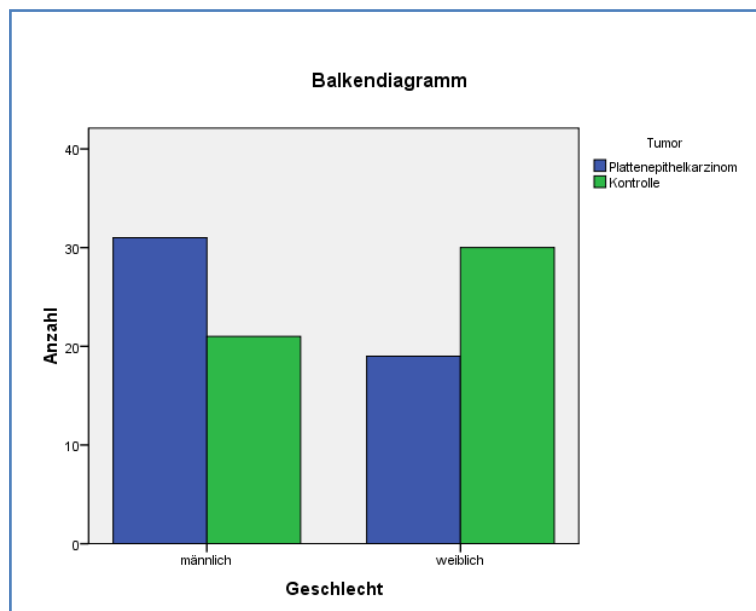
cortisonhaltiger Salben, dem Konsum von Alkohol sowie dem Vorliegen einer chronischen Lichthaut (Gesicht, Nacken, Hals und Handrücken) besteht ein statistisch signifikanter Zusammenhang. Auch das männliche Geschlecht erscheint als statistisch signifikanter Risikofaktor. Zwar wird auch ein Zusammenhang zwischen einem Ulcus cruris und der Tumorentstehung errechnet; wir weisen diese Vermutung aber zurück, da sich kein beobachtetes Karzinom sich auf dem Boden eines Ulcus entwickelt hatte.

Folgende Tabellen stellen die oben aufgezählten relevanten Risikofaktoren zur noch einmal einzeln dar:

	Geschlecht		
	männlich	weiblich	gesamt
<b>Plattenepithelkarzinom</b>	32	18	50
<b>Kontrolle</b>	21	31	51
<b>Gesamt</b>	53	48	101

$\chi^2=5,274$ ,  $p= 0,022$ .

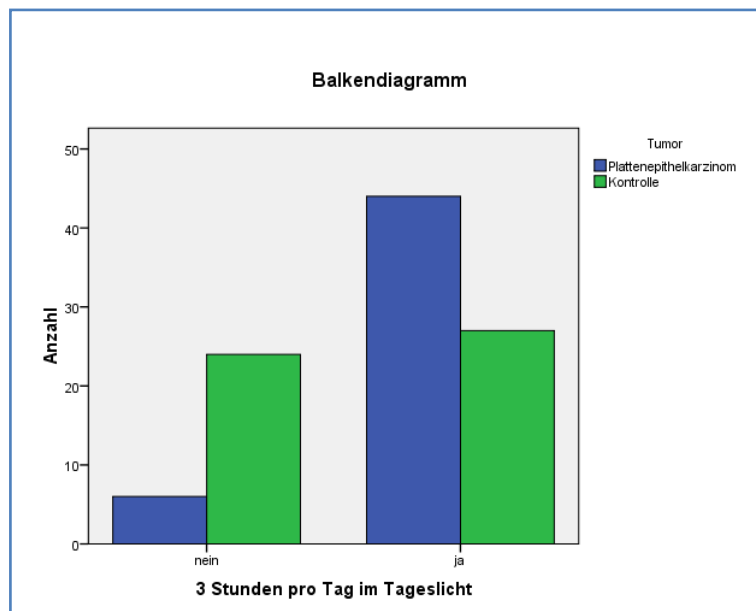
Bei einem angenommenen Signifikanzniveau von  $p=0,05$  kann angenommen werden, dass Männer ein höheres Risiko besitzen, ein Plattenepithelkarzinom zu entwickeln, als Frauen. Mit diesem Ergebnis können wir bisherige Beobachtungen anderer Autoren bestätigen.



	3h/d im Tageslicht		
	nein	ja	gesamt
<b>Plattenepithelkarzinom</b>	6	44	50
<b>Kontrolle</b>	24	27	51
<b>Gesamt</b>	30	71	101

$\chi^2=14,862$ ,  $p=0,000$ .

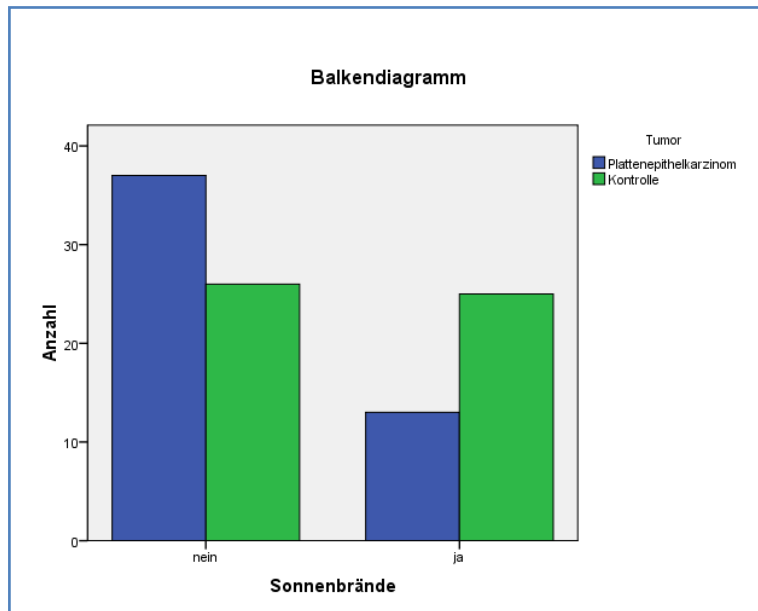
Chronische Sonnenexposition ist ein bekannter relevanter Risikofaktor in der Kanzerogenese. Für unsere Patienten zeigt sich ebenfalls, dass eine tägliche Sonnenexposition von >3h/Tag eine wesentliche Rolle in der Tumorentstehung spielt.. Vor allem berufsbedingte Sonnenexposition zeigt sich hierfür verantwortlich.



	Sonnenbrände		
	nein	ja	gesamt
<b>Plattenepithelkarzinom</b>	37	13	50
<b>Kontrolle</b>	26	25	51
<b>Gesamt</b>	63	38	101

$\chi^2=5,701$ ,  $p=0,017$ .

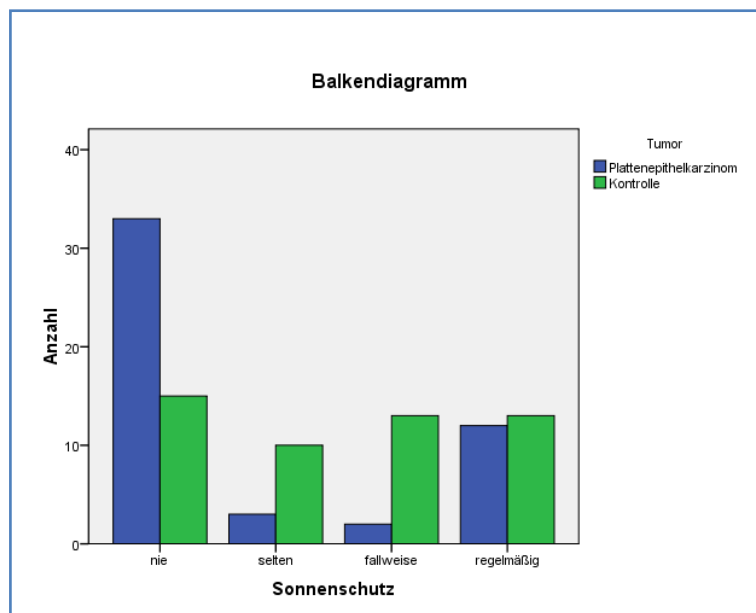
Die Anzahl der durchgemachten Sonnenbrände ist ein relevanter Faktor für die Tumorentstehung. Auch wir konnten dies im statistisch signifikanten Niveau bestätigen.



	Sonnenschutz				
	nie	selten	fallw	regelm	gesamt
<b>Plattenepithelkarzinom</b>	33	3	2	12	50
<b>Kontrolle</b>	15	10	13	13	51
<b>Gesamt</b>	48	13	15	25	101

$\chi^2=18,618$ ,  $p=0,000$ .

66% der Plattenepithelkarzinompatienten gaben an, nie einen Sonnenschutz verwendet zu haben. Auch der Chi-Quadrat-Test hat ergeben, dass die Nichtverwendung von Sonnenschutzmittel einen signifikanten Risikofaktor darstellt.

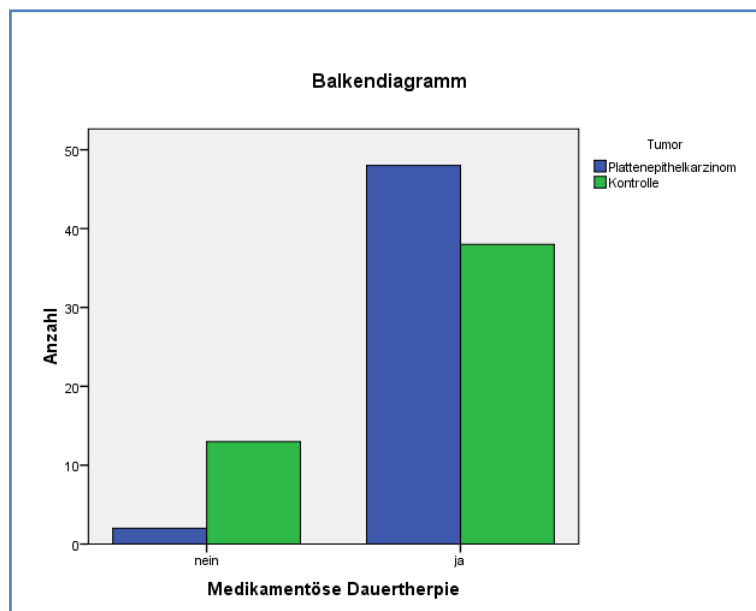


	Medikamentöse Dauertherapie		
	nein	ja	Gesamt
<b>Plattenepithelkarzinom</b>	2	48	50
<b>Kontrolle</b>	13	38	51
<b>Gesamt</b>	15	86	101

$\chi^2=9,220$ ,  $p=0,002$ .

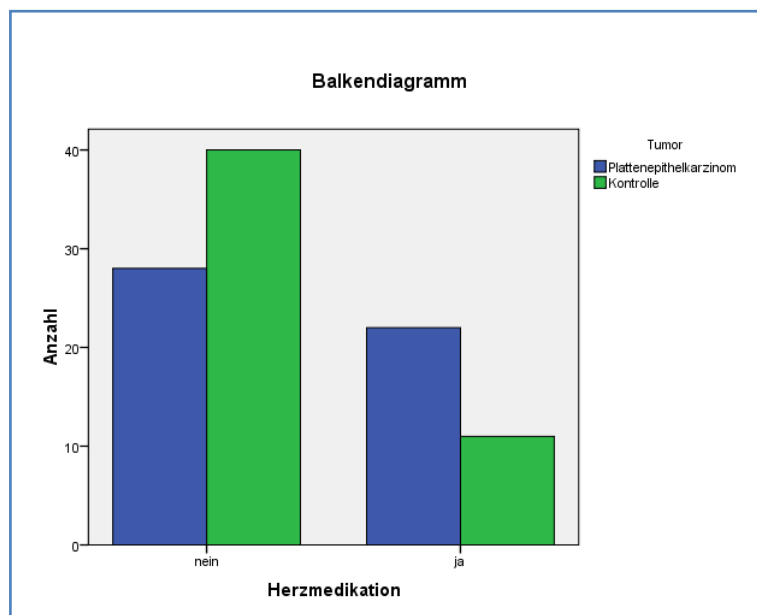
Zwar ergibt der Chi-Quadrat-Test für eine etwaige medikamentöse Dauertherapie einen statistisch signifikanten Risikofaktor, aber wir müssen auf das fortgeschrittene Alter unserer Patienten hinweisen, das auch entsprechende Leiden mit sich zieht, die medikamentös therapiert werden müssen. Die regelmäßige Medikamenteneinnahme ist somit vielmehr Folge der typischen Alterskrankheiten und ist weniger mit einer eventuellen Tumorentwicklung assoziiert. Auch der T-Test für Mittelwertgleichheit für das Durchschnittsalter ergab signifikante Unterschiede zwischen der Tumor- und der Kontrollgruppe (siehe dort).

Der Vollständigkeit halber listen wir die Substanzgruppen auf, für die ein signifikanter Zusammenhang mit der Tumorentstehung errechnet wurde.



	Herzmedikation		
	nein	ja	Gesamt
<b>Plattenepithelkarzinom</b>	28	22	50
<b>Kontrolle</b>	40	11	51
<b>Gesamt</b>	68	33	101

$\chi^2=5,775$ ,  $p=0,016$ .

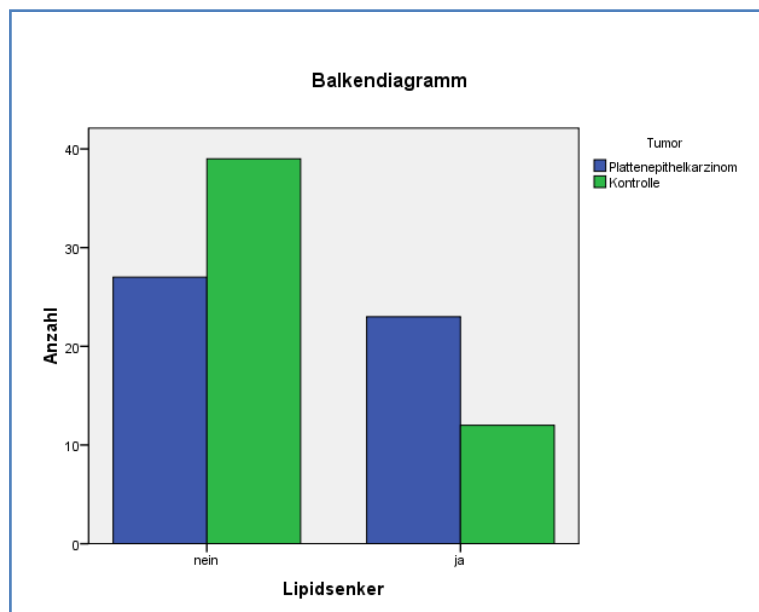


	Osteoporosemedikation		
	nein	ja	Gesamt
<b>Plattenepithelkarzinom</b>	47	3	50
<b>Kontrolle</b>	41	10	51
<b>Gesamt</b>	88	13	101

$\chi^2=4,169$ ,  $p=0,041$ .

	Lipidsenker		
	nein	ja	Gesamt
<b>Plattenepithelkarzinom</b>	27	23	50
<b>Kontrolle</b>	39	12	51
<b>Gesamt</b>	66	35	101

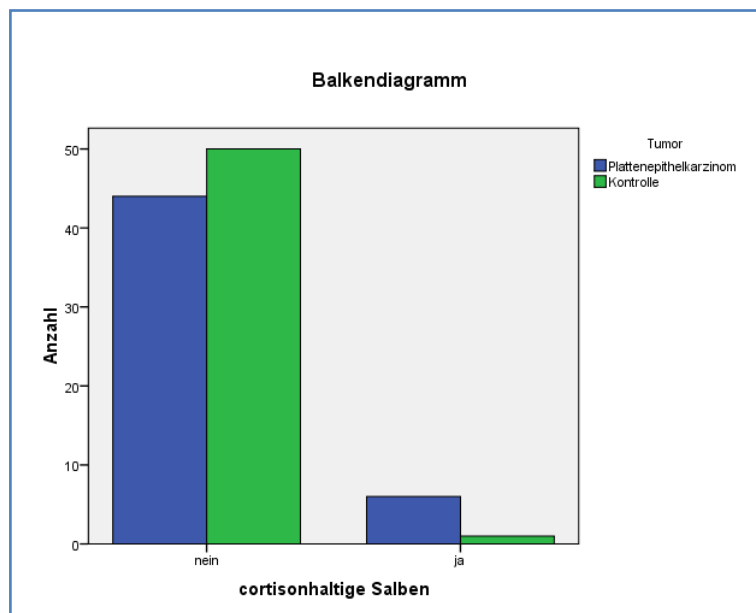
$\chi^2=5,630$ ,  $p=0,018$ .



	Cortisonhaltige Salben		
	nein	ja	Gesamt
<b>Plattenepithelkarzinom</b>	44	6	50
<b>Kontrolle</b>	50	1	51
<b>Gesamt</b>	94	7	101

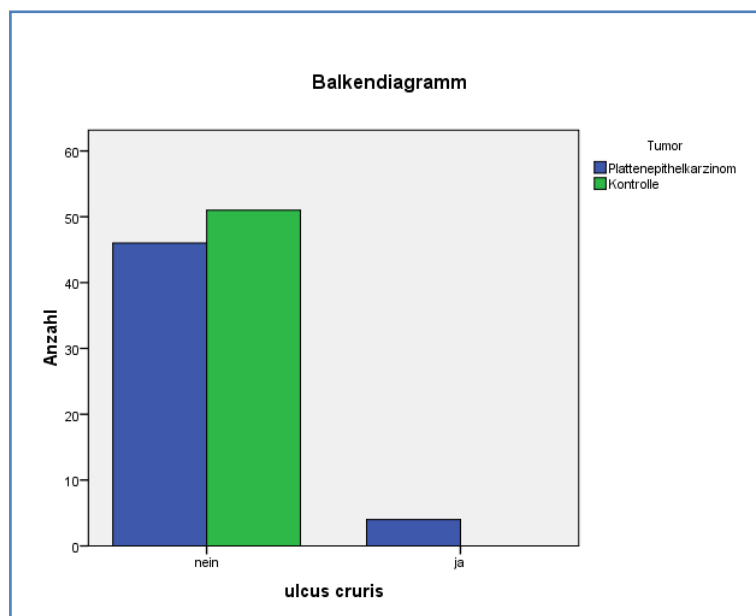
$\chi^2=3,945$ ,  $p=0,047$ .

Der Chi-Quadrat-Test ergibt einen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen der Verwendung von topischen Cortisonpräparaten und der Entwicklung eines Plattenepithelkarzinoms. Wir bezweifeln dieses Ergebnis, da erstens die Lokalisationen der Salbenanwendung (v.a. Ellenbeugen, Kniekehlen oder für Ekzeme am Rumpf) und Ort der Tumorentstehung (v.a. Gesicht und Kapillitium) nicht ident sind. Zweitens gaben die Patienten an, die Salben äußerst selten verwendet zu haben; keiner der Patienten bekräftigte, derartige Präparate regelmäßig verwendet zu haben.



	Ulcus cruris		
	nein	ja	Gesamt
<b>Plattenepithelkarzinom</b>	46	4	50
<b>Kontrolle</b>	51	0	51
<b>Gesamt</b>	97	4	101

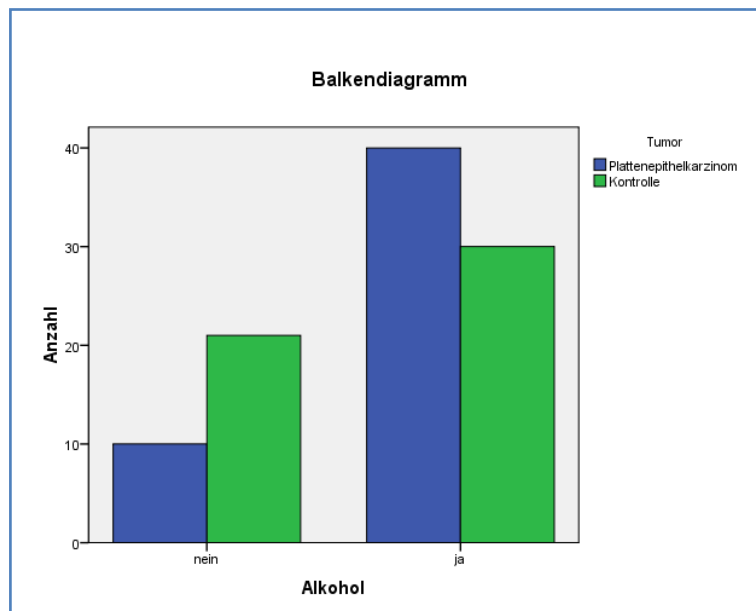
Wie bereits in der Einleitung erwähnt, weisen wir den statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen einem Ulcus cruris und der Entstehung eines Plattenepithelkarzinoms zurück, da sich kein Karzinom auf dem Boden eines abgeheilten Ulcus entwickelt hatte.



	Alkohol		
	nein	ja	Gesamt
<b>Plattenepithelkarzinom</b>	10	40	50
<b>Kontrolle</b>	21	30	51
<b>Gesamt</b>	31	70	101

Alkohol ist ein bedeutendes Kanzerogen, das mit vielen Tumorerkrankungen assoziiert wird (siehe Kapitel 6.3).

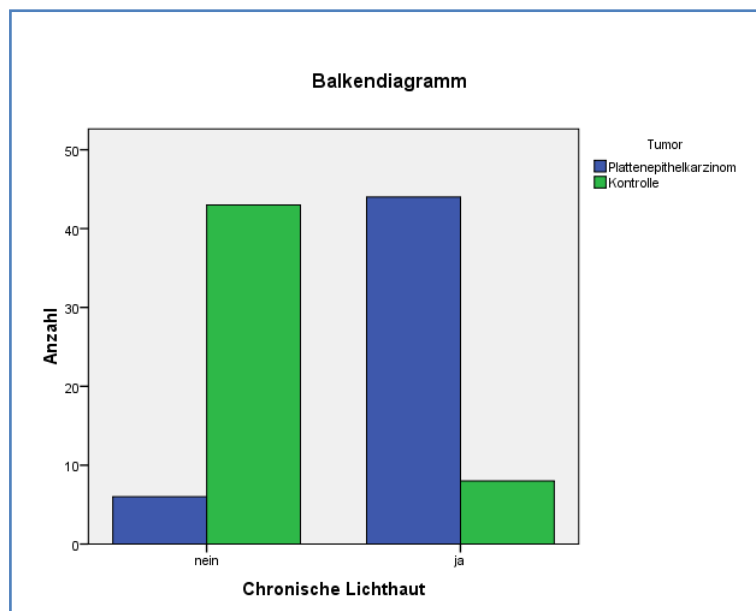
Auch für das Plattenepithelkarzinom scheint Alkohol ein signifikanter Risikofaktor zu sein:  $\chi^2=5,322$   $p=0,021$ . Genaueres siehe Kapitel 10.2.



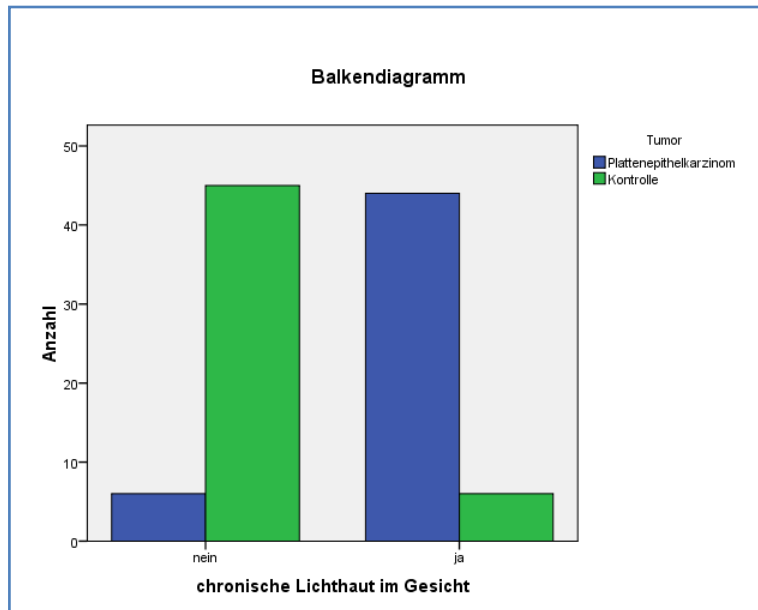
	Chronische Lichthaut		
	nein	ja	Gesamt
<b>Plattenepithelkarzinom</b>	6	44	50
<b>Kontrolle</b>	43	8	51
<b>Gesamt</b>	49	52	101

Der chronische Lichtschaden ist der wichtigste Risikofaktor für die Entwicklung eines Plattenepithelkarzinoms. Auch das Gros unsere Patienten wies deutliche Zeichen der chronischen UV-Schädigung auf.

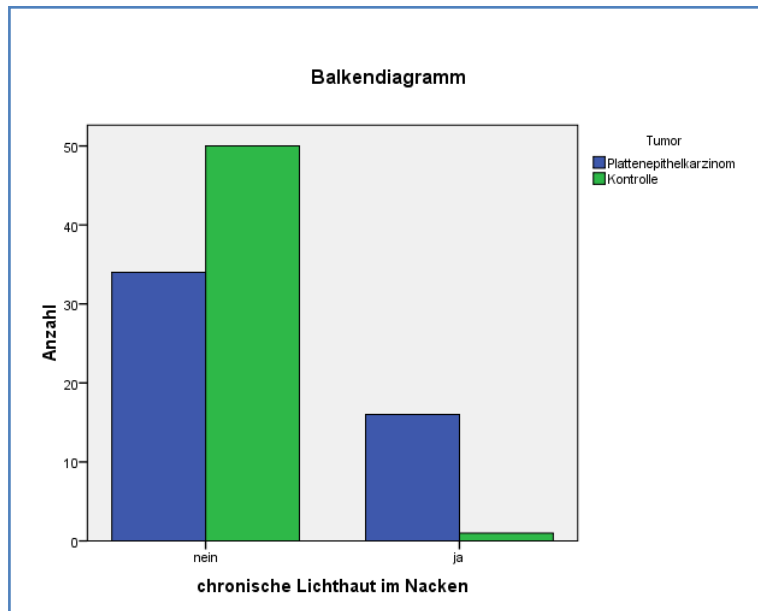
Mit  $\chi^2=52,857$  und  $p=0,000$  ist dies auch statistisch signifikant. Auch für folgende Lokalisationen ergaben sich stets statistische Signifikanzen:



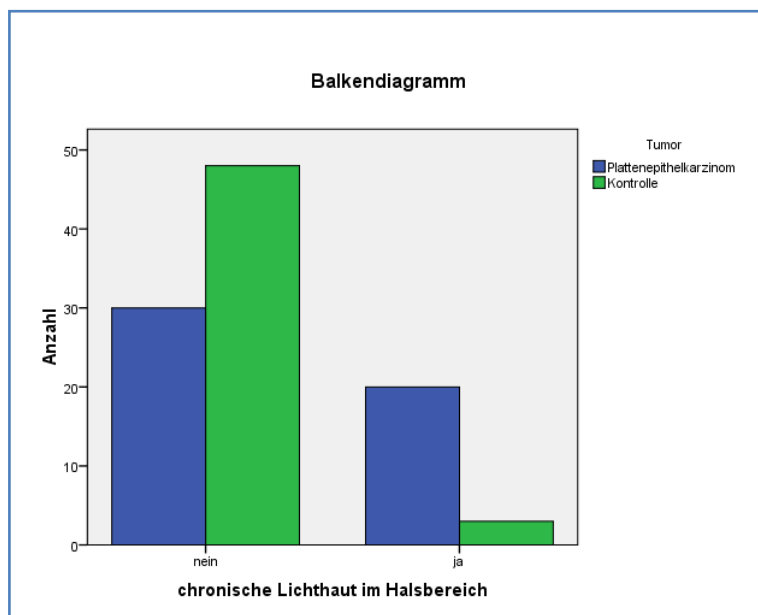
		Chronische Lichthaut Gesicht		
		nein	ja	Gesamt
Plattenepithelkarzinom		6	44	50
Kontrolle		45	6	51
Gesamt		51	50	101



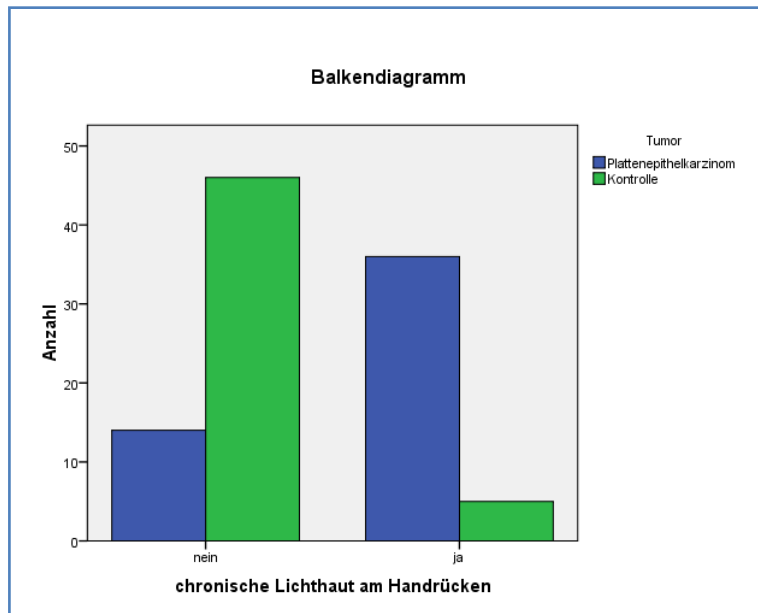
	Chronische Lichthaut Nacken		
	nein	ja	Gesamt
Plattenepithelkarzinom	34	16	50
Kontrolle	50	1	51
Gesamt	84	17	101



Chronische Lichthaut Hals			
	nein	ja	Gesamt
<b>Plattenepithelkarzinom</b>	30	20	50
<b>Kontrolle</b>	48	3	51
<b>Gesamt</b>	78	23	101



	Chronische Lichthaut Handrücken		
	nein	ja	Gesamt
Plattenepithelkarzinom	14	36	50
Kontrolle	46	5	51
Gesamt	60	41	101



Nachfolgend die Ergebnisse für das Basalzellkarzinom:

<b>Basalzellkarzinom</b>		
<b>Risikofaktor</b>	<b>Chi-Quadrat nach Pearson</b>	<b>Asymptotische Signifikanz</b>
Geschlecht	<b>0,160</b>	<b>0,689</b>
3h Tageslicht	<b>2,632</b>	<b>0,105</b>
4h am Steuer eines Kfz	<b>3,091</b>	<b>0,079</b>
Urlaubsgewohnheiten	<b>16,245</b>	<b>0,001</b>
Sommerurlaub	<b>5,506</b>	<b>0,138</b>
Winterurlaub	<b>14,275</b>	<b>0,003</b>
Sonnenbrände	<b>1,439</b>	<b>0,230</b>
Sonnenschutz	<b>17,745</b>	<b>0,001</b>
Medikamentöse Dauertherapie	<b>7,413</b>	<b>0,006</b>
Herzmedikation	<b>3,754</b>	<b>0,053</b>
Blutdruckmedikation	<b>0,994</b>	<b>0,319</b>
Osteoporosemedikation	<b>0,635</b>	<b>0,425</b>
Lipidsenker	<b>0,788</b>	<b>0,375</b>
Schilddrüsenmedikation	<b>0,927</b>	<b>0,336</b>
T-ASS	<b>0,249</b>	<b>0,618</b>
OAK	<b>1,774</b>	<b>0,183</b>
NSAR	<b>1,325</b>	<b>0,250</b>
Antidepressiva	<b>0,206</b>	<b>0,650</b>
Opiate	<b>7,096</b>	<b>0,008</b>
Inhalative Corticoide	<b>0,102</b>	<b>0,750</b>
Bronchodilatantien	<b>3,991</b>	<b>0,046</b>
Hormonersatz	<b>0,343</b>	<b>0,558</b>
Hormonersatz abgesetzt	<b>0,210</b>	<b>0,647</b>
Schwangerschaften	<b>2,351</b>	<b>0,799</b>
Fehlgeburten	<b>1,031</b>	<b>0,597</b>
Cortisonhaltige Medikamente	<b>6,133</b>	<b>0,013</b>

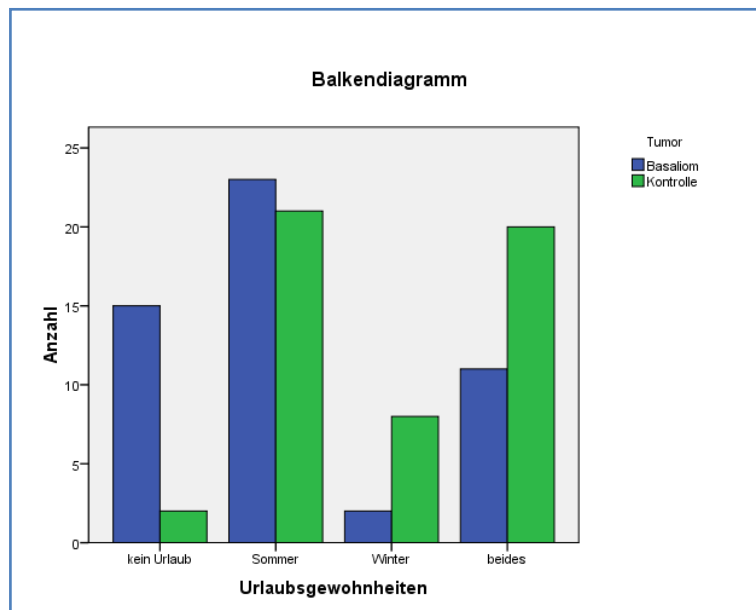
Cortisonhaltiges Asthmaspray	<b>0,102</b>	<b>0,750</b>
Cortisonhaltige Salben	<b>3,835</b>	<b>0,050</b>
Autoimmunerkrankung	<b>0,153</b>	<b>0,695</b>
Sonstige Erkrankung	<b>9,845</b>	<b>0,131</b>
Strahlentherapie	<b>0,002</b>	<b>0,967</b>
Bekanntes Tumorleiden	<b>10,000</b>	<b>0,125</b>
Chronische Entzündung	<b>1,380</b>	<b>0,240</b>
Varicosis	<b>3,960</b>	<b>0,047</b>
Ulcus Cruris	<b>2,040</b>	<b>0,153</b>
Rauchen	<b>0,050</b>	<b>0,822</b>
Menge Tabakkonsum	<b>0,632</b>	<b>0,889</b>
Alkohol	<b>0,671</b>	<b>0,413</b>
Chronische Lichthaut	<b>15,702</b>	<b>0,000</b>
Lichthaut Gesicht	<b>13,924</b>	<b>0,000</b>
Lichthaut Nacken	<b>2,833</b>	<b>0,092</b>
Lichthaut Hals	<b>1,097</b>	<b>0,295</b>
Lichthaut Handrücken	<b>2,076</b>	<b>0,150</b>

Für das Basalzellkarzinom ergeben sich folgende statistisch signifikante Zusammenhänge in der Tumorentstehung: die Urlaubsgewohnheiten (v.a. Winterurlaub), die Verwendung von Sonnenschutz, die regelmäßige Einnahme von Medikamenten (Opiate und Bronchodilantien), eine regelmäßige Therapie mit Glukokorticoiden, die regelmäßige Verwendung cortisonhaltiger Salben, das Vorliegen einer Varicosis sowie eine chronische Lichthaut im Gesicht sind statistisch signifikante Risikofaktoren. Nachfolgend stellen wir die relevanten Faktoren noch einmal gesondert dar:

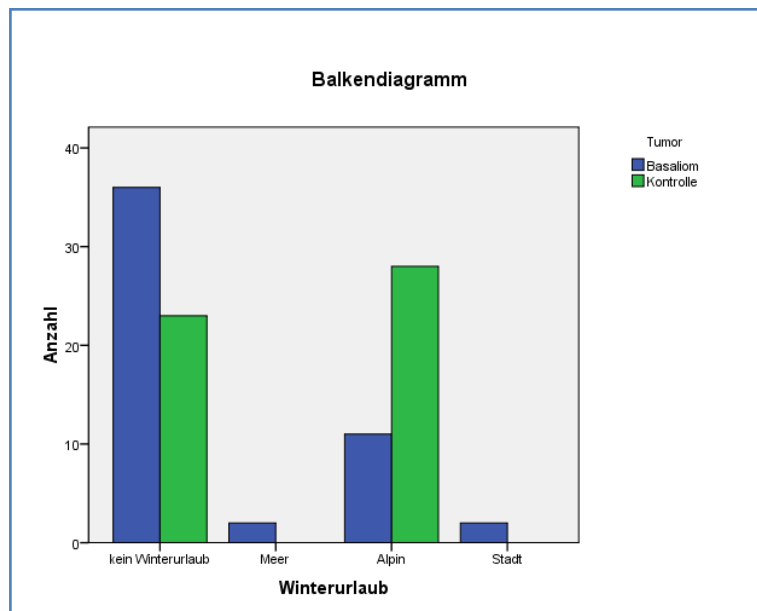
	Urlaubsgewohnheiten				
	Keiner	Sommer	Winter	Beides	gesamt
<b>Basalzellkarzinom</b>	15	23	2	11	51
<b>Kontrolle</b>	2	21	8	20	51
<b>Gesamt</b>	17	44	10	31	102

$\chi^2=16,245$ ,  $p=0,001$ .

V.a. für die Urlaubsgewohnheiten im Winter ergaben sich mit einem  $\chi^2=14,275$  und  $p=0,03$  statistisch signifikante Zusammenhänge:



	Winterurlaub				
	Keiner	Meer	Alpin	Stadt	gesamt
<b>Basalzellkarzinom</b>	36	2	11	2	51
<b>Kontrolle</b>	23	0	28	0	51
<b>Gesamt</b>	59	2	39	2	102

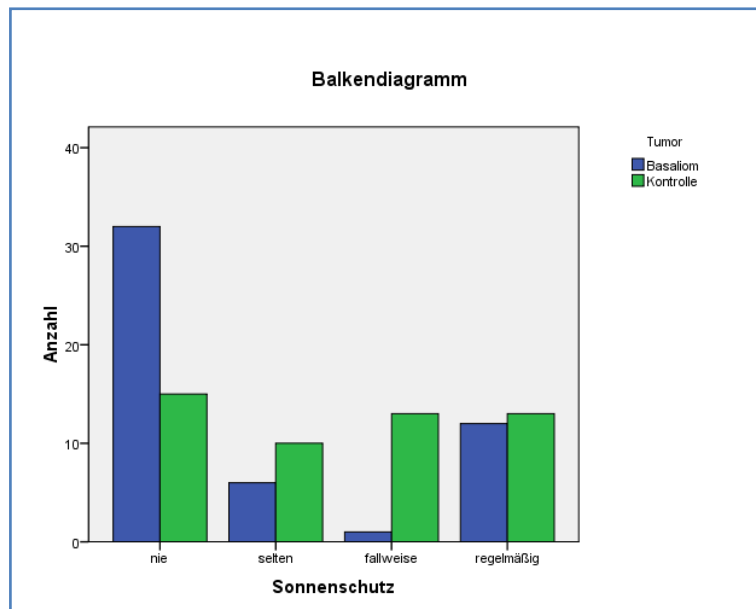


Auch für das Basalzellkarzinom ist der UV-Schaden ein relevanter Risikofaktor. Leider zeigte sich, dass viele Patienten auf die regelmäßige Anwendung von Sonnenschutzmitteln verzichtet haben:

	Sonnenschutz				
	nie	selten	fallw	regelm	gesamt
<b>Basalzellkarzinom</b>	32	6	1	12	51
<b>Kontrolle</b>	15	10	13	13	51
<b>Gesamt</b>	47	16	14	25	102

$\chi^2=17,475$ ,  $p=0,001$ .

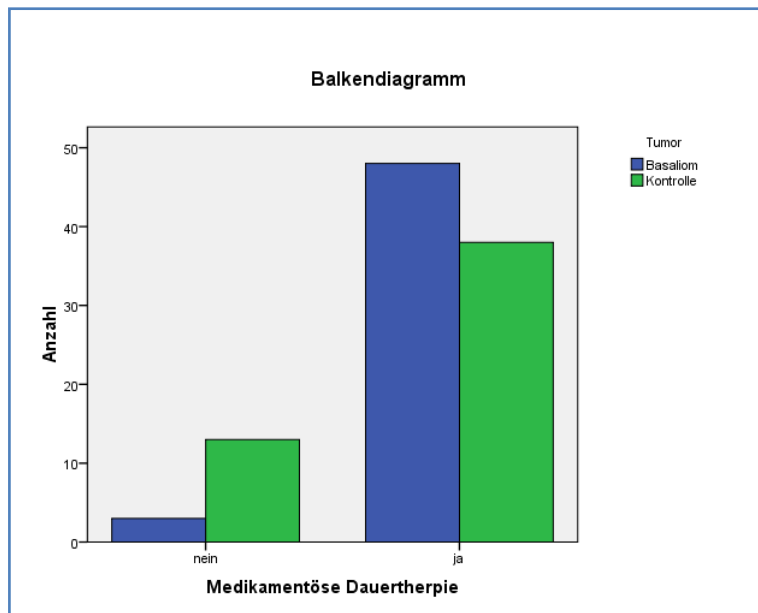
Wie auch für das Plattenepithelkarzinom zeigt sich auch beim Basalzellkarzinom, dass die Nichtverwendung von Sonnenschutzmitteln einen signifikanten Risikofaktor in der Kanzerogenese darstellt.



	Medikamentöse Dauertherapie		
	nein	ja	Gesamt
<b>Basalzellkarzinom</b>	3	48	51
<b>Kontrolle</b>	13	38	51
<b>Gesamt</b>	16	86	102

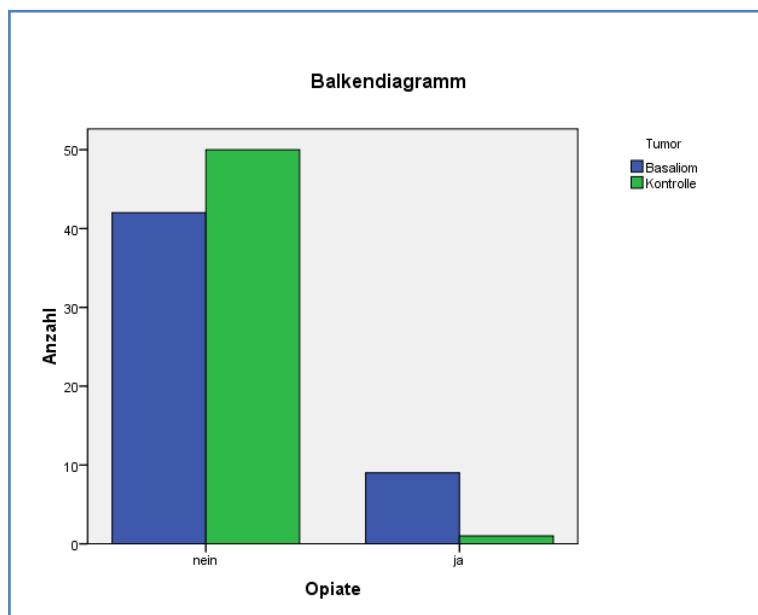
Auch beim Basalzellkarzinom verweisen wir auf das höhere Alter der Patienten und weisen auch hier deswegen einen Zusammenhang zwischen der Medikamenteneinnahme und der Tumorentstehung zurück. Nur der Vollständigkeit halber stellen wir die errechneten Zusammenhänge dar.

Für eine medikamentöse Dauertherapie ergab sich ein  $\chi^2=7,413$  und  $p=0,006$ .



	Opiate		
	nein	ja	Gesamt
<b>Basalzellkarzinom</b>	42	9	51
<b>Kontrolle</b>	50	1	51
<b>Gesamt</b>	92	10	102

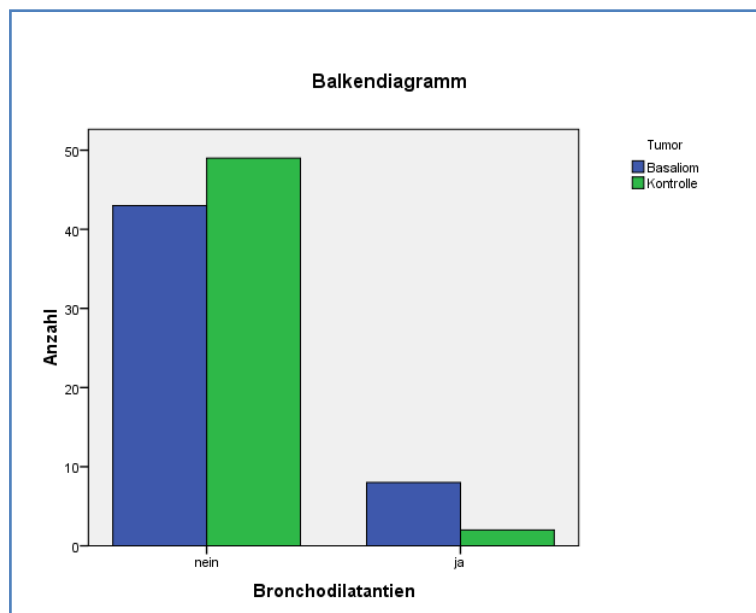
$\chi^2=7,096$ ,  $p=0,008$ .



	Bronchodilantien		
	nein	ja	Gesamt
<b>Basalzellkarzinom</b>	43	8	51
<b>Kontrolle</b>	49	2	51
<b>Gesamt</b>	92	10	102

$\chi^2=3,991$ ,  $p=0,046$ .

Die Verordnung von Bronchodilantien erfolgte stets im Rahmen einer COPD; ein Zusammenhang mit der Tumorentstehung ist auch hier unwahrscheinlich und wurde weder in Nebenwirkungslisten noch von anderen Autoren beschrieben (siehe auch Kapitel 10.2).

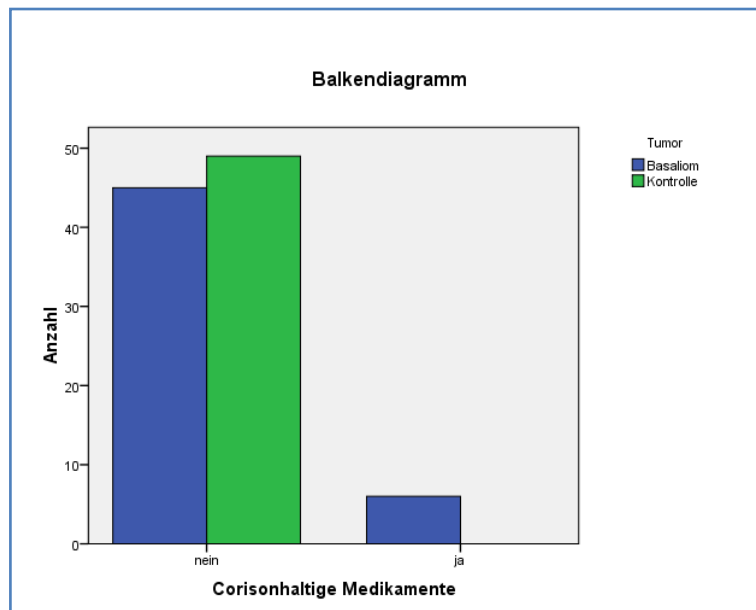


	Cortisonhaltige Medikamente		
	nein	ja	Gesamt
<b>Basalzellkarzinom</b>	45	6	51
<b>Kontrolle</b>	49	0	49
<b>Gesamt</b>	94	6	100

$\chi^2=6,133$ ,  $p=0,013$ .

Obwohl das Ergebnis statistisch signifikant ist, müssen wir aber anmerken, dass keiner der Patienten eine systemische immunsuppressive Dosis an Glukokortikoiden verordnet bekommen hatte. Die meisten Patienten erhielten vielmehr Cortisonpräparate als antiinflammatorische Medikation im Rahmen einer chronischen Polyarthrit. Deswegen ist hier der Zusammenhang zwischen der Einnahme von Cortisonpräparaten und der Entwicklung eines Basalzellkarzinoms unwahrscheinlich.

Dennoch möchten wir nochmals hinweisen, dass eine systemische Immunsuppression als Risikofaktor für die Entwicklung von Hauttumoren gilt.

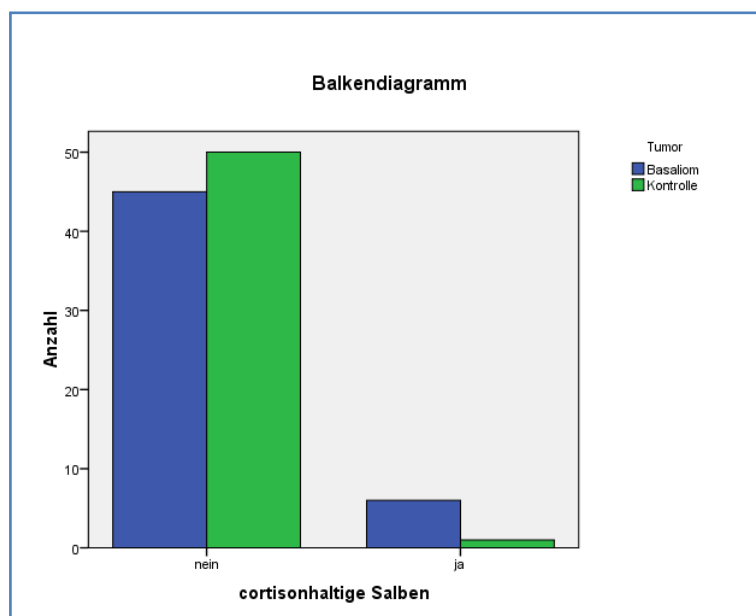


	Cortisonhaltige Salben		
	nein	ja	Gesamt
<b>Basalzellkarzinom</b>	45	6	51
<b>Kontrolle</b>	50	1	51
<b>Gesamt</b>	95	7	102

$\chi^2=3,835$ ,  $p=0,050$ .

Unter der lokalen Therapie mit Glukokortikoiden ist vor allem der Einsatz von niedrig dosierten Präparaten gegen lokale Ekzeme im Bereich der Akren zu verstehen. Keiner der Patienten hat angegeben, zuvor eine jetzt tumorös veränderte Hautpartie behandelt zu haben.

Die Behandlung wurde jedoch teilweise in „Eigeninitiative“ durchgeführt und bis zum Abklingen der Symptome fortgeführt. Da die Applikation weder großflächig, noch dauerhaft war, ist auch ein systemischer Effekt durch diese Medikation eher auszuschließen.

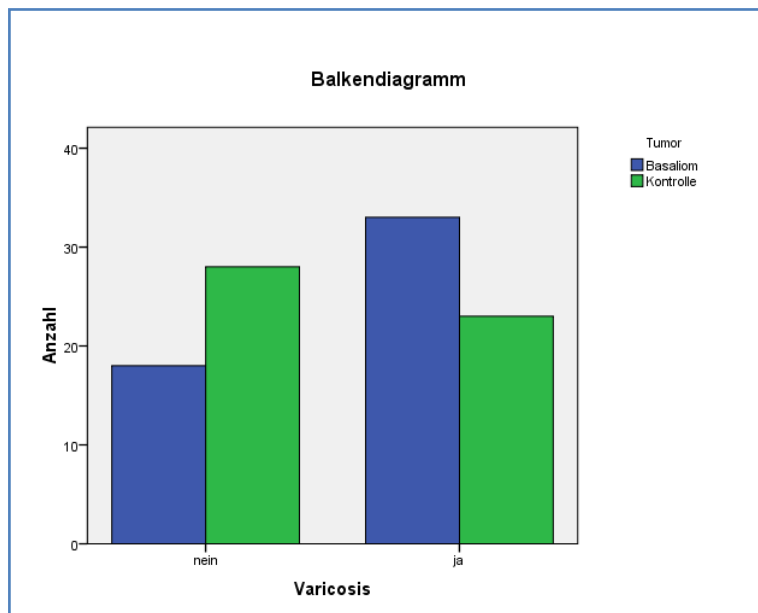


$\chi^2= 15,702$ ,  $p= 0,000$ .

	Varicosis		
	nein	ja	Gesamt
<b>Basalzellkarzinom</b>	18	33	51
<b>Kontrolle</b>	28	23	51
<b>Gesamt</b>	46	56	102

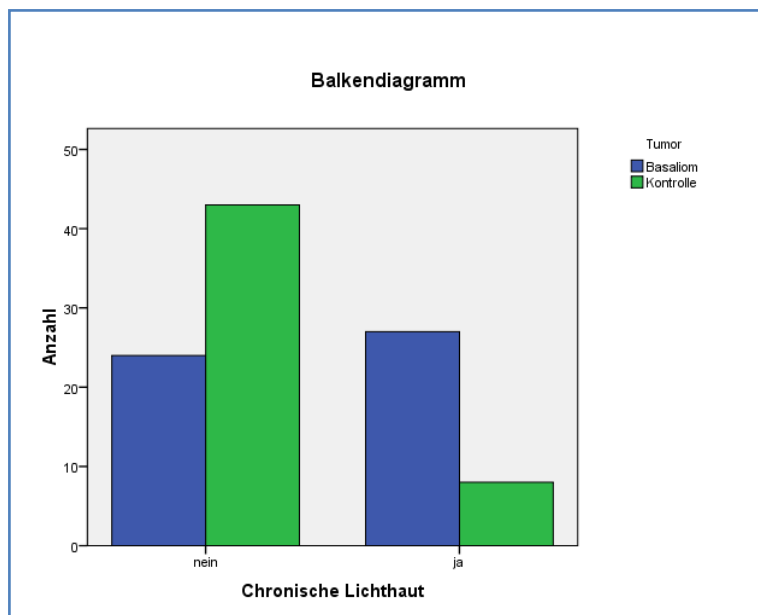
$\chi^2=3,960$ ,  $p=0,047$ .

Zwar wird ein statistisch signifikanter Zusammenhang errechnet, aber da wir kein Basalzellkarzinom an den unteren Extremitäten beobachtet haben, müssen wir diesen Verdacht zurückweisen.



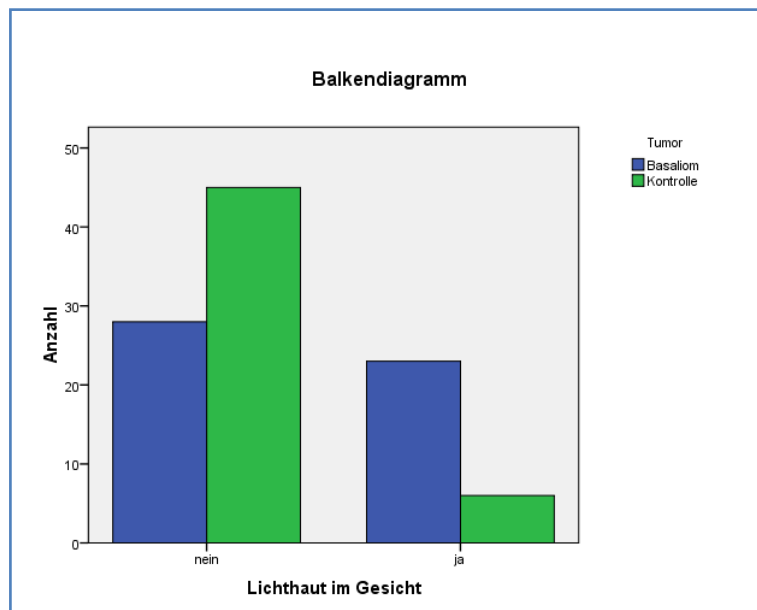
	Chronische Lichthaut		
	nein	ja	Gesamt
<b>Basalzellkarzinom</b>	24	27	51
<b>Kontrolle</b>	43	8	51
<b>Gesamt</b>	67	35	102

Der chronische UV-Schaden ist auch beim Basalzellkarzinom ein relevanter Risikofaktor, was wir auch mit unseren Resultaten bestätigen können:



	Chronische Lichthaut Gesicht		
	nein	ja	Gesamt
Basalzellkarzinom	28	23	51
Kontrolle	45	6	51
Gesamt	73	29	102

Besonders der chronische Lichtschaden im Gesicht ist statistisch signifikant ( $\chi^2=13,924$ ,  $p=0,000$ ), was auch mit unseren Beobachtungen korreliert. Fast alle Patienten hatten die Basalzellkarzinome im Gesicht lokalisiert.



Abschließend möchten wir die Ergebnisse für beide Entitäten, als nichtmelanozytäre Tumoren zusammengefasst, vorstellen:

<b>Nichtmelanozytäre Tumore</b>		
<b>Risikofaktor</b>	<b>Chi-Quadrat nach Pearson</b>	<b>Asymptotische Signifikanz</b>
Geschlecht	<b>2,390</b>	<b>0,122</b>
3h Tageslicht	<b>10,259</b>	<b>0,001</b>
4h am Steuer eines Kfz	<b>2,074</b>	<b>0,150</b>
Urlaubsgewohnheiten	<b>10,625</b>	<b>0,014</b>
Sommerurlaub	<b>4,243</b>	<b>0,236</b>
Winterurlaub	<b>8,212</b>	<b>0,042</b>
Sonnenbrände	<b>4,346</b>	<b>0,037</b>
Sonnenschutz	<b>27,333</b>	<b>0,000</b>
Medikamentöse Dauertherapie	<b>13,694</b>	<b>0,000</b>
Herzmedikation	<b>5,978</b>	<b>0,014</b>
Blutdruckmedikation	<b>2,927</b>	<b>0,087</b>
Osteoporosemedikation	<b>2,794</b>	<b>0,095</b>
Lipidsenker	<b>3,429</b>	<b>0,063</b>
Schilddrüsenmedikation	<b>0,357</b>	<b>0,550</b>
T-ASS	<b>0,012</b>	<b>0,912</b>
OAK	<b>0,427</b>	<b>0,513</b>
NSAR	<b>2,886</b>	<b>0,089</b>
Antidepressiva	<b>0,848</b>	<b>0,357</b>
Opiate	<b>4,893</b>	<b>0,027</b>
Inhalative Corticoide	<b>0,032</b>	<b>0,857</b>
Bronchodilatantien	<b>1,666</b>	<b>0,197</b>
Hormonersatz	<b>1,505</b>	<b>0,220</b>
Hormonersatz abgesetzt	<b>1,622</b>	<b>0,203</b>
Schwangerschaften	<b>0,869</b>	<b>0,972</b>
Fehlgeburten	<b>0,311</b>	<b>0,856</b>
Cortisonhaltige	<b>3,562</b>	<b>0,059</b>

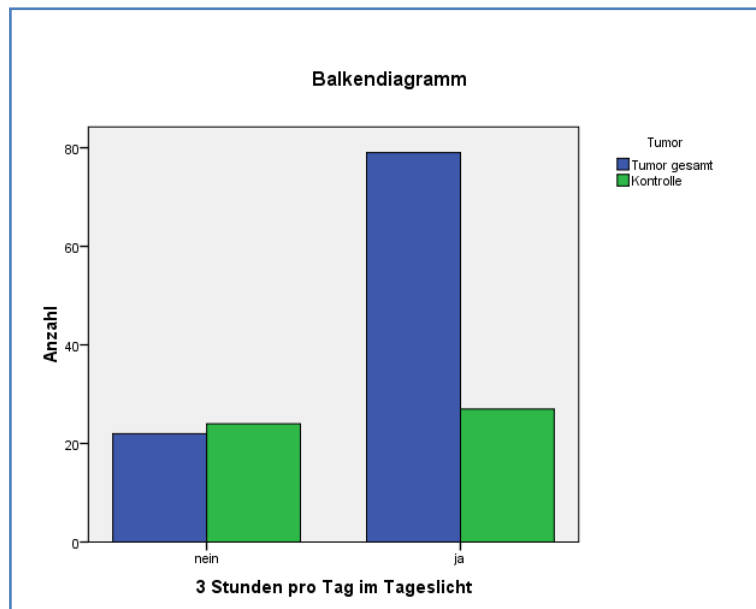
Medikamente		
Cortisonhaltiger Asthmaspray	<b>0,032</b>	<b>0,857</b>
Cortisonhaltige Salben	<b>4,264</b>	<b>0,039</b>
Autoimmunerkrankung	<b>1,832</b>	<b>0,176</b>
Sonstige Erkrankung	<b>5,171</b>	<b>0,522</b>
Strahlentherapie	<b>0,001</b>	<b>0,972</b>
Bekanntes Tumorleiden	<b>13,512</b>	<b>0,061</b>
Chronische Entzündung	<b>2,105</b>	<b>0,147</b>
Varicosis	<b>1,188</b>	<b>0,276</b>
Ulcus Cruris	<b>3,154</b>	<b>0,076</b>
Rauchen	<b>0,027</b>	<b>0,870</b>
Menge Tabakkonsum	<b>0,148</b>	<b>0,986</b>
Alkohol	<b>3,272</b>	<b>0,070</b>
Chronische Lichthaut	<b>40,489</b>	<b>0,000</b>
Lichthaut Gesicht	<b>40,432</b>	<b>0,000</b>
Lichthaut Nacken	<b>9,708</b>	<b>0,002</b>
Lichthaut Hals	<b>8,658</b>	<b>0,003</b>
Lichthaut Handrücken	<b>19,783</b>	<b>0,000</b>

Somit ergeben sich für die Entstehung nichtmelanozytärer Hauttumore folgende – statistisch signifikante – Risikofaktoren: mehr als 3h pro Tag im Sonnenlicht, Urlaubsgewohnheiten (v.a. Winterurlaub), die Anzahl früherer Sonnenbrände, die Verwendung von Sonnenschutzmitteln, eine medikamentöse Dauertherapie (v.a. Herzmedikation und Opiate), die Anwendung cortisonhaltiger Salben und das Vorliegen einer chronischen Lichthaut (Gesicht, Hals, Nacken sowie Handrücken) sind mit der Tumorentwicklung assoziiert.

	3h/d im Tageslicht		
	nein	ja	Gesamt
<b>Nichtmelanozytäre Tumoren gesamt</b>	22	79	101
<b>Kontrolle</b>	24	27	51
<b>Gesamt</b>	46	106	152

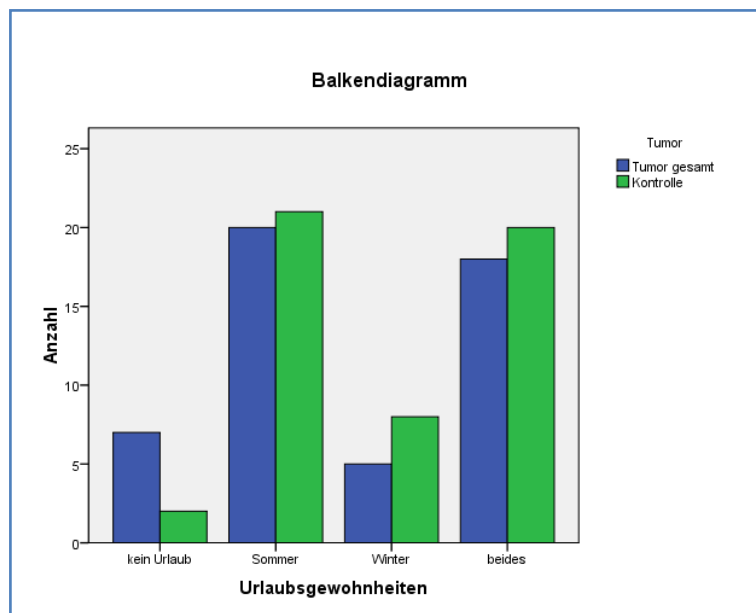
$\chi^2=10,259$ ,  $p=0,01$ .

Wie schon für beide Entitäten gesondert betrachtet, ist die chronische Sonnenexposition, meist kombiniert mit mangelndem Lichtschutz, der wichtigste Faktor in der Tumorentstehung. Das zeigt sich vor allem bei den Urlaubsgewohnheiten, der Verwendung von Sonnenschutzmitteln und der Anzahl der Sonnenbrände in der Kindheit:



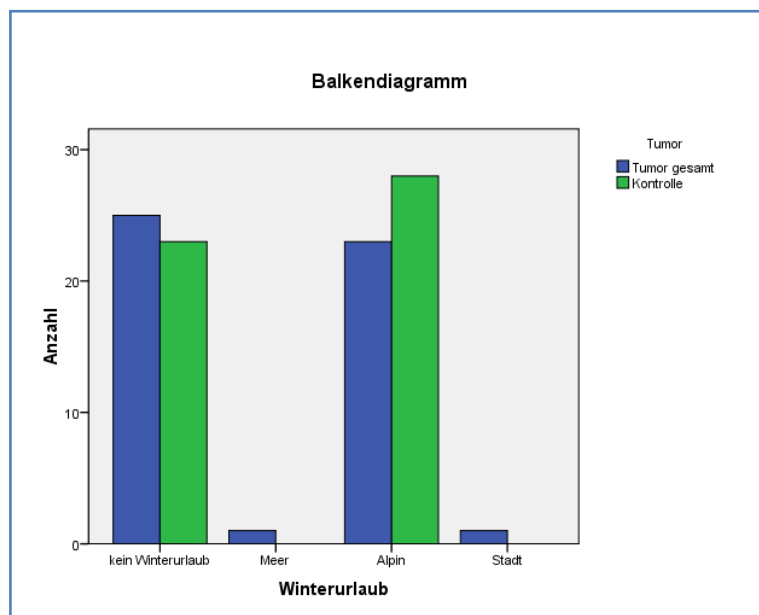
	Urlaubsgewohnheiten				
	Keiner	Sommer	Winter	Beides	gesamt
<b>Nichtmelanozytäre Tumoren gesamt</b>	22	43	7	29	101
<b>Kontrolle</b>	2	21	8	20	51
<b>Gesamt</b>	24	64	15	49	152

$\chi^2=10,654$ ,  $p=0,014$ . Wiederum zeichnen sich die Urlaubsgewohnheiten im Winter als statistisch signifikant aus:



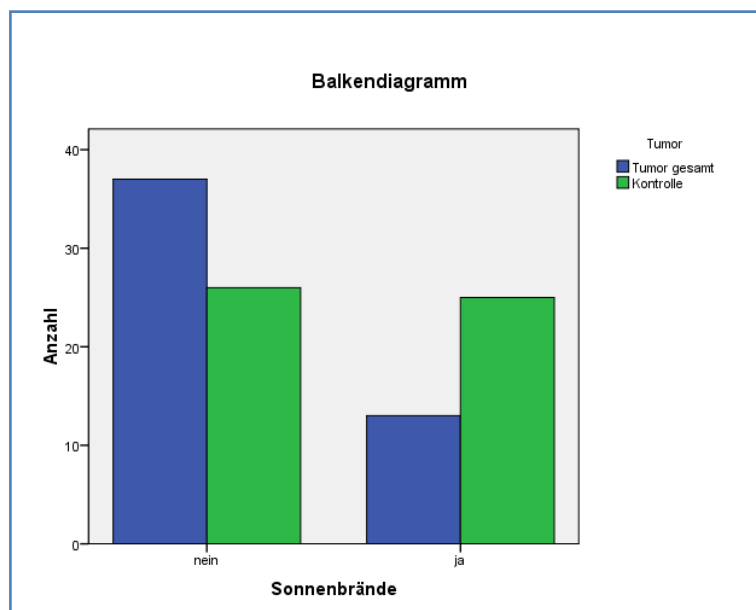
	Winterurlaub				
	Keiner	Meer	Alpin	Stadt	gesamt
<b>Nichtmelanozytäre Tumoren gesamt</b>	61	3	34	3	101
<b>Kontrolle</b>	23	0	28	0	51
<b>Gesamt</b>	84	3	62	3	152

$\chi^2=8,212$ ,  $p=0,042$ .



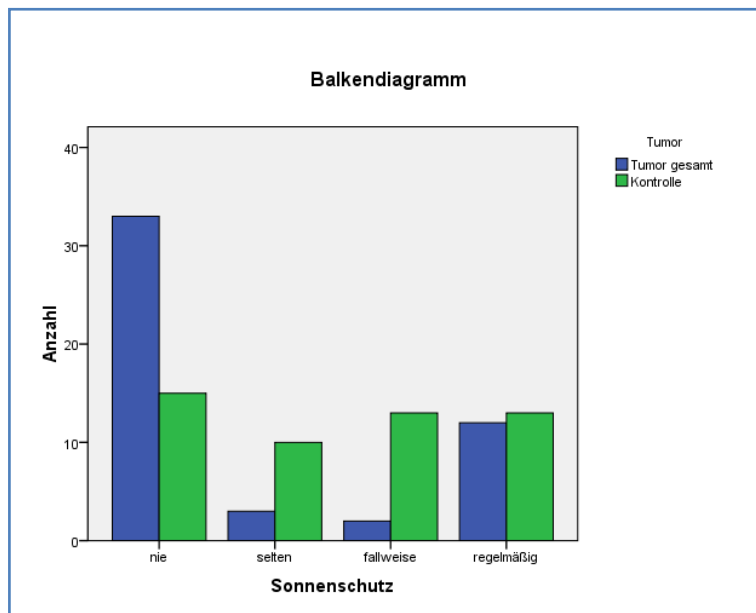
	Sonnenbrände		
	nein	ja	gesamt
<b>Nichtmelanozytäre Tumoren gesamt</b>	69	32	101
<b>Kontrolle</b>	26	25	51
<b>Gesamt</b>	95	57	152

Die Sonnenbrände in der Kindheit sind mit eine Latenzzeit von einigen Jahren bedeutende Risikofaktoren, was sich auch hier mit einem  $\chi^2=4,346$  und  $p=0,037$  als statistisch signifikant abzeichnet.



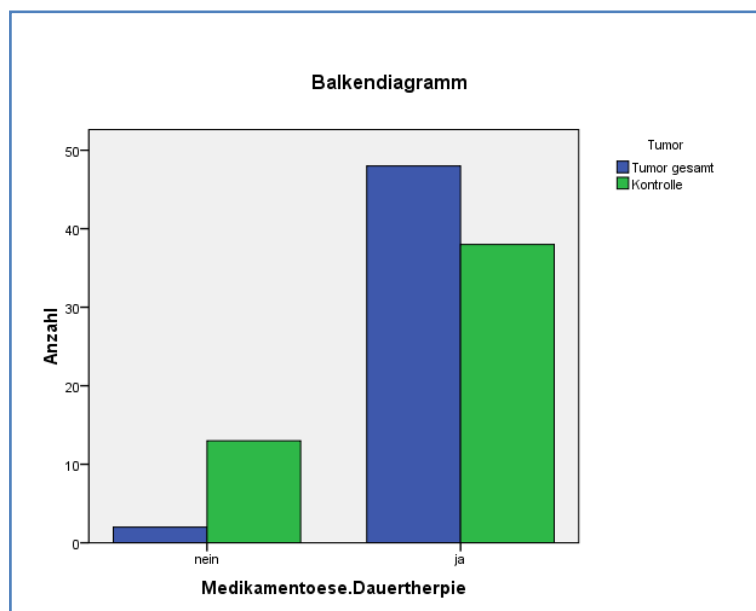
	Sonnenschutz				
	nie	selten	fallw	regelm	gesamt
<b>Nichtmelanozytäre Tumoren gesamt</b>	65	9	3	24	101
<b>Kontrolle</b>	15	10	13	13	51
<b>Gesamt</b>	80	19	16	37	152

Mangelnder Sonnenschutz ist mit  $\chi^2=27,333$  und  $p=0,000$  statistisch signifikant.

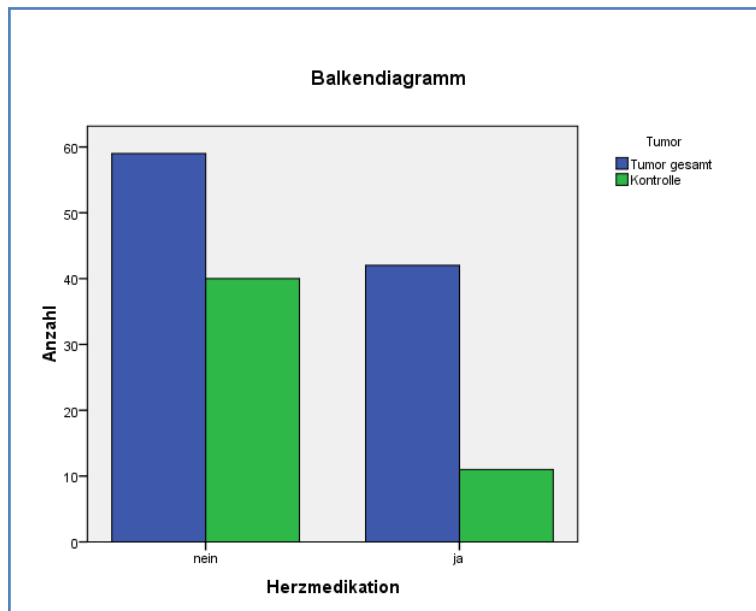


	Medikamentöse Dauertherapie		
	nein	ja	gesamt
<b>Nichtmelanozytäre Tumoren gesamt</b>	5	96	101
<b>Kontrolle</b>	13	38	51
<b>Gesamt</b>	18	134	152

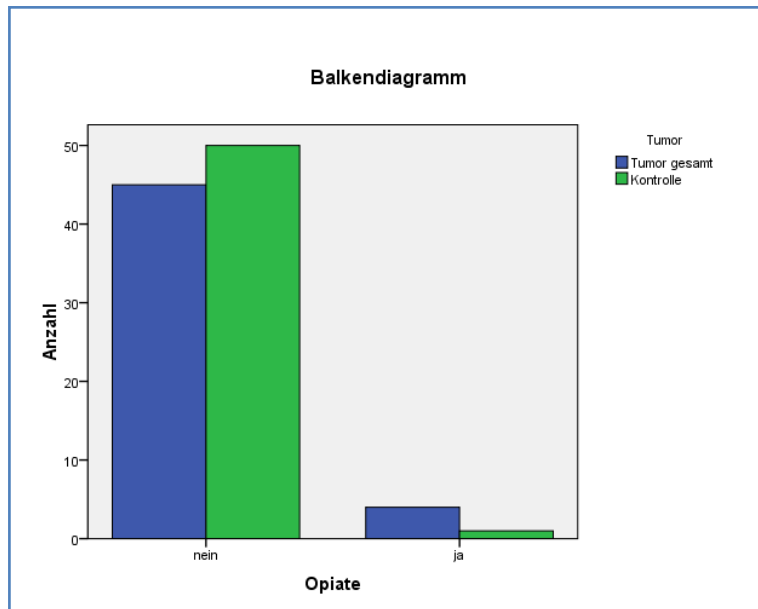
Wiederum weisen wir auf das hohe Alter der Patienten hin und weisen damit einen Zusammenhang zwischen der Tumorentstehung und einer medikamentösen Dauertherapie zurück. Zur Vollständigkeit möchten wir aber dennoch die signifikanten Ergebnisse der Chi-Quadrat-Tests anführen.



	Herzmedikation		
	nein	ja	gesamt
<b>Nichtmelanozytäre Tumoren gesamt</b>	59	42	101
<b>Kontrolle</b>	40	11	51
<b>Gesamt</b>	99	53	152

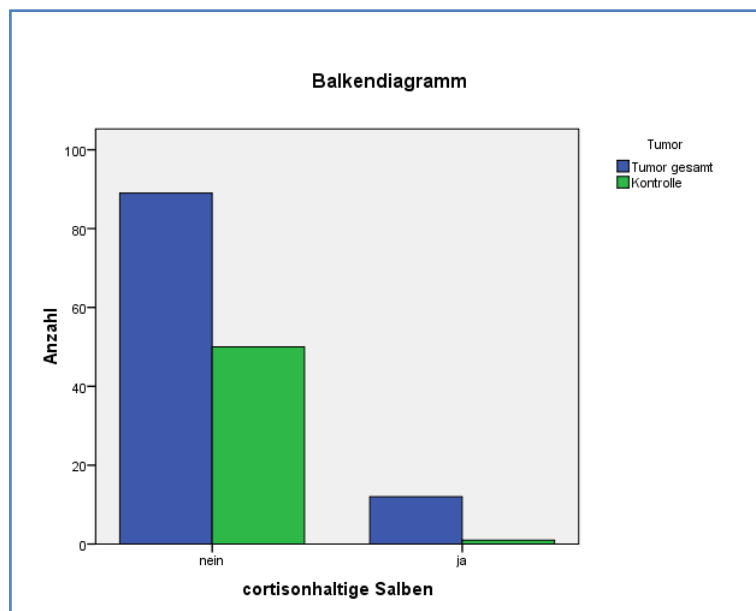


	Opiate		
	nein	ja	gesamt
<b>Nichtmelanozytäre Tumoren gesamt</b>	87	13	101
<b>Kontrolle</b>	50	1	51
<b>Gesamt</b>	137	14	152



	Cortisonhaltige Salben		
	nein	ja	gesamt
<b>Nichtmelanozytäre Tumoren gesamt</b>	89	12	101
<b>Kontrolle</b>	50	1	51
<b>Gesamt</b>	139	13	152

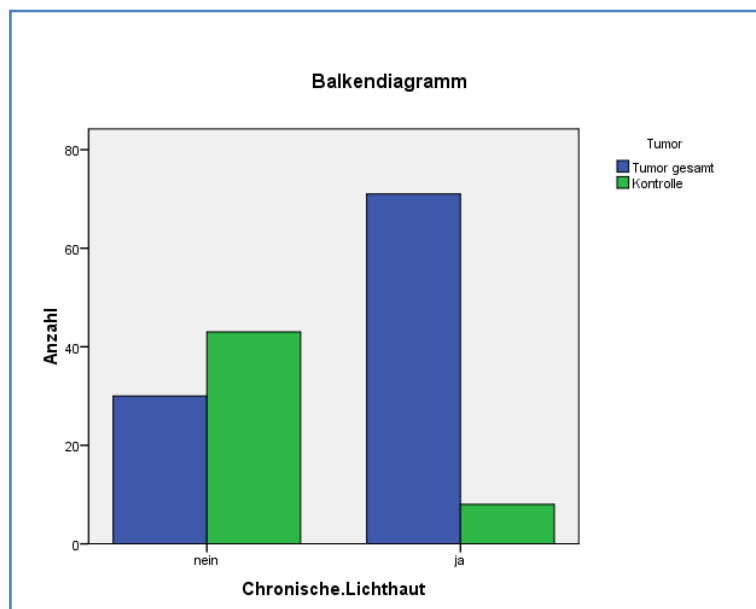
Auch für die topische Anwendung von cortisonhaltigen Salben weisen wir auf die kurze Anwendungsdauer an zuvor nicht tumorös veränderten Hautarealen hin. Deswegen scheint auch hier ein Zusammenhang zwischen der Salbenanwendung und der Tumorentstehung als unwahrscheinlich.



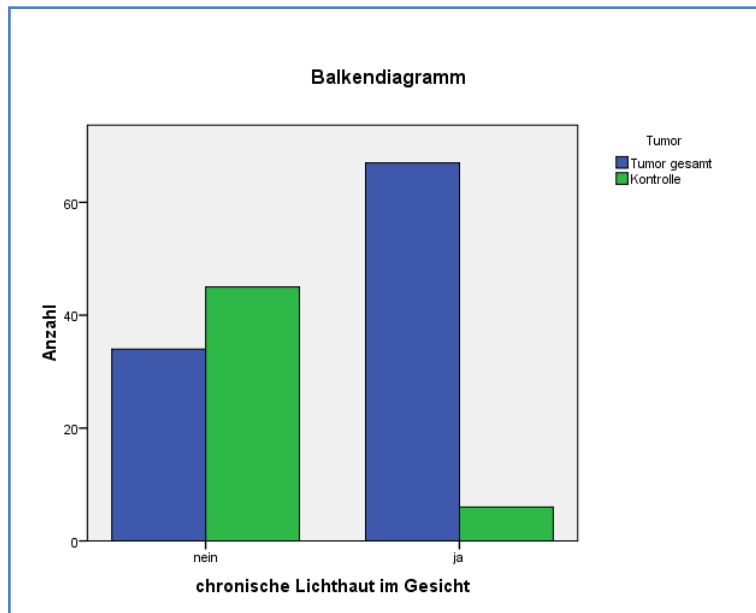
Wiederum bestätigt sich der chronische Lichtschaden als relevanter Risikofaktor:

	Chronische Lichthaut		
	nein	ja	gesamt
Nichtmelanozytäre Tumoren gesamt	30	71	101
Kontrolle	43	8	51
Gesamt	73	79	152

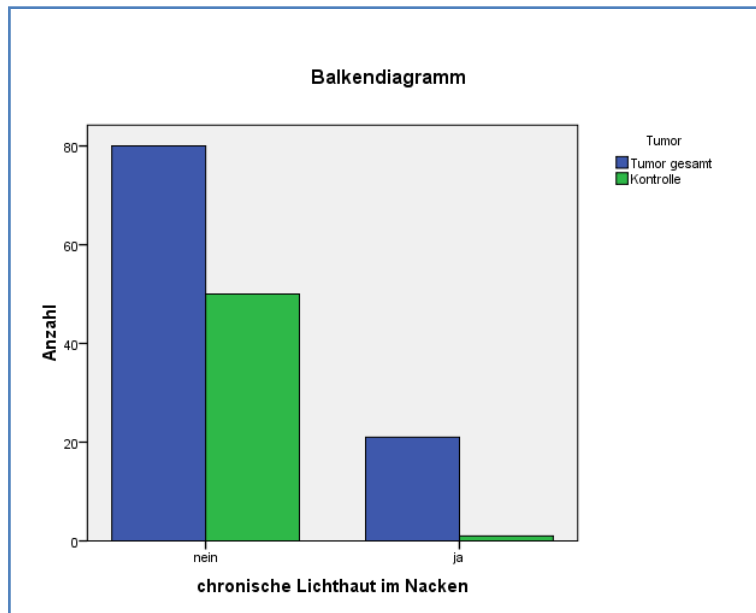
$\chi^2=40,489$ ,  $p=0,000$ . Auch für die nachfolgend aufgezählten Lokalisationen ergaben sich stets  $\chi^2$ -Werte auf statistisch signifikantem Niveau.



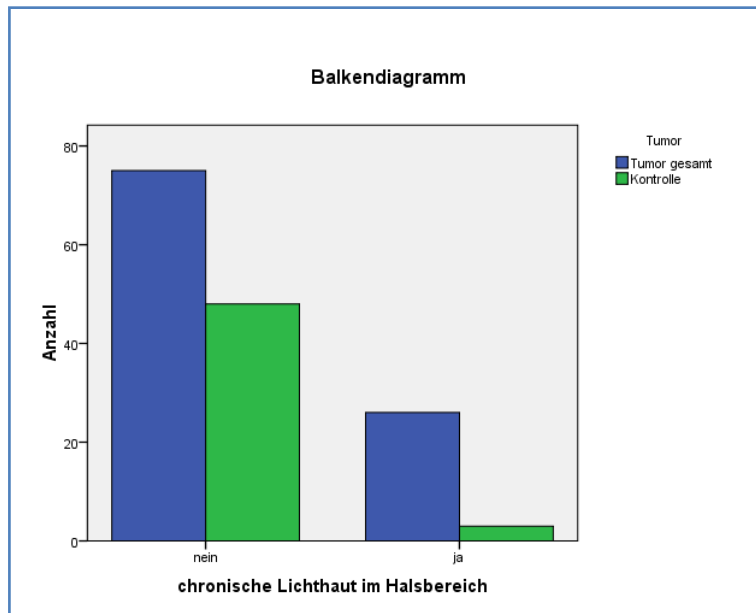
	Chronische Lichthaut Gesicht		
	nein	ja	gesamt
<b>Nichtmelanozytäre Tumoren gesamt</b>	34	67	101
<b>Kontrolle</b>	45	6	51
<b>Gesamt</b>	79	73	152



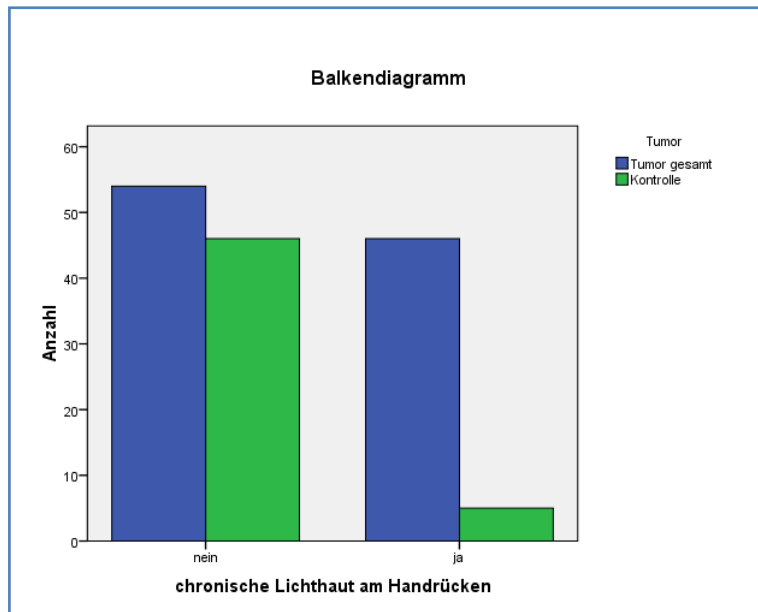
	Chronische Lichthaut Nacken		
	nein	ja	gesamt
<b>Nichtmelanozytäre Tumoren gesamt</b>	80	21	101
<b>Kontrolle</b>	50	1	51
<b>Gesamt</b>	130	22	152



	Chronische Lichthaut Hals		
	nein	ja	gesamt
<b>Nichtmelanozytäre Tumoren gesamt</b>	75	26	101
<b>Kontrolle</b>	48	3	51
<b>Gesamt</b>	123	29	152



	Chronische Lichthaut Handrücken		
	nein	ja	gesamt
<b>Nichtmelanozytäre Tumoren gesamt</b>	54	46	100
<b>Kontrolle</b>	46	5	51
<b>Gesamt</b>	100	51	151

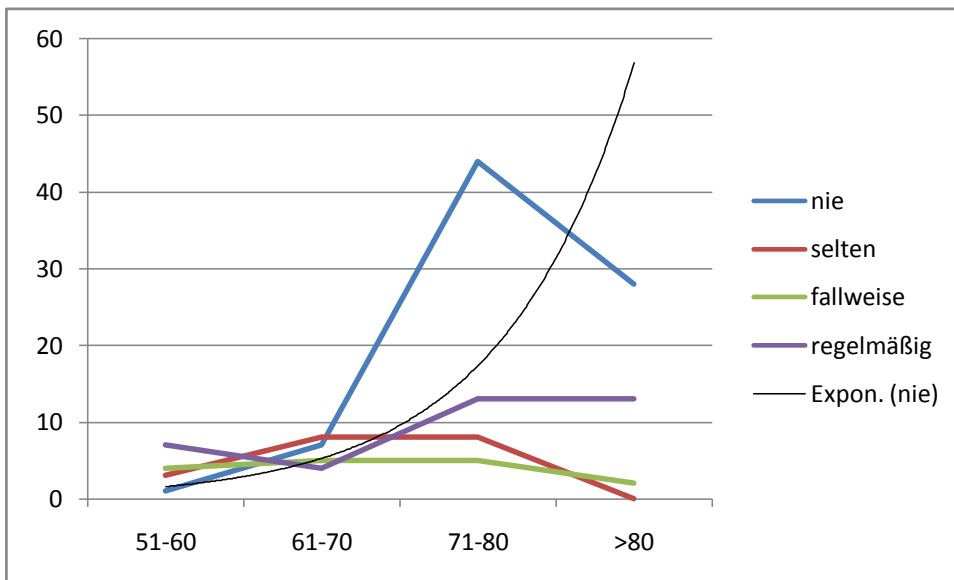


Abschließend stellt folgende Tabelle die gefundenen Ergebnisse noch einmal leicht überschaubar dar. Statistisch signifikante  $\chi^2$ -Werte wurden bei der jeweiligen Entität mit „x“ markiert:

<b>Statistisch signifikante Risikofaktoren im Vergleich</b>			
	<b>Plattenepithelkarzinom</b>	<b>Basalzellkarzinom</b>	<b>Nichtmelanozytäre Tumoren (gesamt)</b>
Geschlecht	<b>x</b>		
3h Tageslicht	<b>x</b>		<b>x</b>
Urlaubsgewohnheiten		<b>x</b>	<b>x</b>
Sommerurlaub			
Winterurlaub		<b>x</b>	<b>x</b>
Sonnenbrände	<b>x</b>		<b>x</b>
Sonnenschutz	<b>x</b>	<b>x</b>	<b>x</b>
Medikamentöse Dauertherapie	<b>x</b>	<b>x</b>	<b>x</b>
Herzmedikation	<b>x</b>		<b>x</b>
Osteoporosemedikation	<b>x</b>		
Lipidsenker	<b>x</b>		
Opiate		<b>x</b>	<b>x</b>
Bronchodilatantien		<b>x</b>	
Cortisonhaltige Medikamente		<b>x</b>	
Cortisonhaltige Salben	<b>x</b>	<b>x</b>	<b>x</b>
Varicosis		<b>x</b>	
Ulcus Cruris	<b>x</b>		
Alkohol	<b>x</b>		
Chronische Lichthaut	<b>x</b>	<b>x</b>	<b>x</b>
Lichthaut Gesicht	<b>x</b>	<b>x</b>	<b>x</b>
Lichthaut Nacken	<b>x</b>		<b>x</b>
Lichthaut Hals	<b>x</b>		<b>x</b>
Lichthaut Handrücken	<b>x</b>		<b>x</b>

**Gesamt (Patienten mit nichtmelanozytären Hauttumoren)**

Risikofaktor	Chi-Quadrat nach Pearson	Asymptotische Signifikanz
Sonnenschutz nach Alter	39,172	,000

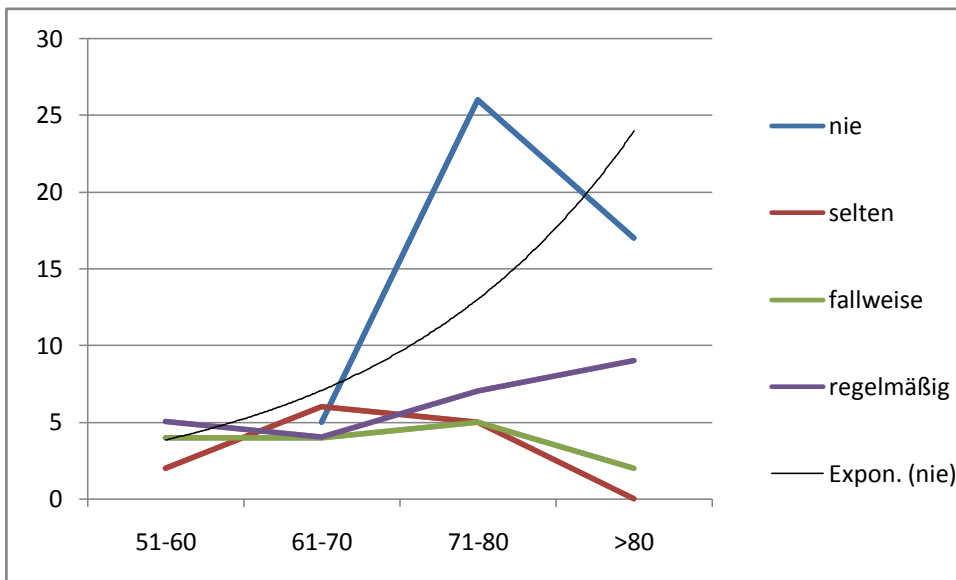


Es zeigt sich, dass mit steigendem Alter der Befragten zunehmend auf die Verwendung von Sonnenschutzmitteln verzichtet wurde. Dies spiegelt sich auch in der Korrelationsuntersuchung wieder, was in einem negativen Koeffizienten nach Spearman von -0,231 zum Ausdruck kommt.

Auch der Chi-Quadrat-Test bestätigt einen signifikanten statistischen Zusammenhang zwischen dem Gebrauch von Sonnenschutzmitteln in Abhängigkeit vom Alter – d.h. je älter die Patienten sind, desto weniger benutzen sie Sonnencremes.

## Plattenepithelkarzinom

Risikofaktor	Chi-Quadrat Pearson	nach	Asymptotische Signifikanz
Sonnenschutz nach Alter	27,844		,001

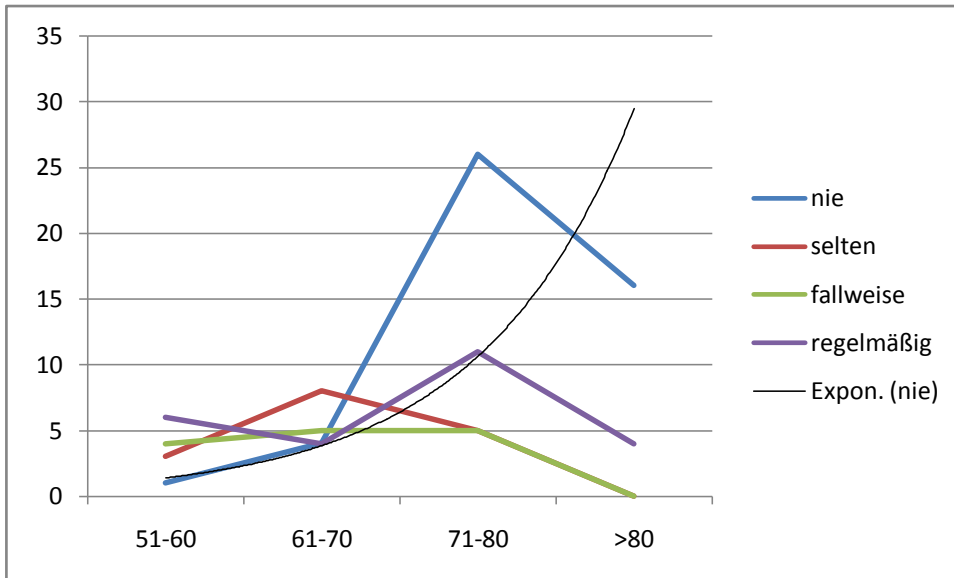


Nach Entität differenziert zeigt sich ebenfalls derselbe Trend. Über die Hälfte der befragten Patienten – in diesem Fall mit histologisch nachgewiesenem Plattenepithelkarzinom – im Alter von > 70 gibt an, nie Sonnenschutz verwendet zu haben.

Dies spiegelt sich auch in der Korrelationsuntersuchung wieder, was in einem negativen Koeffizienten nach Spearman von -0,245 zum Ausdruck kommt.

## Basalzellkarzinom

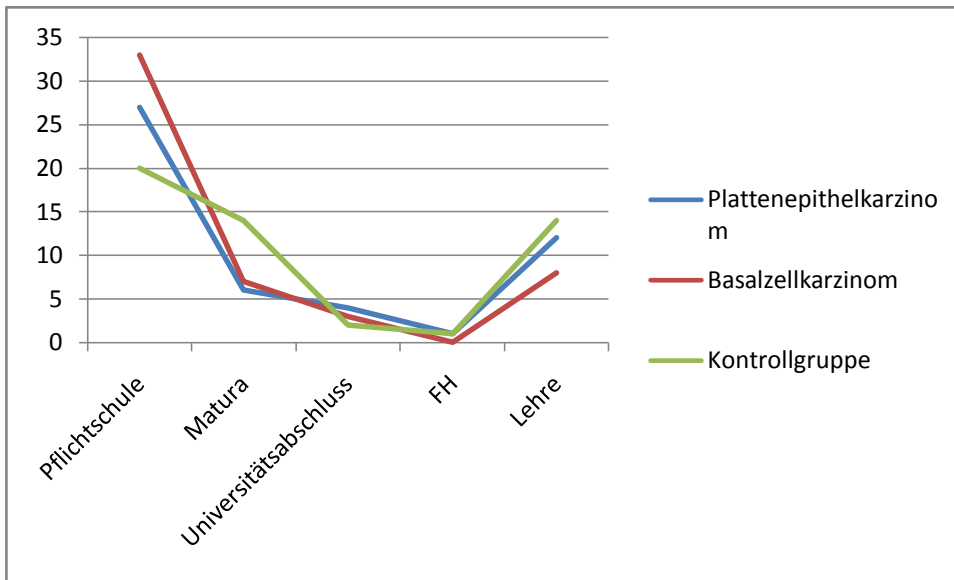
Risikofaktor	Chi-Quadrat nach Pearson	Asymptotische Signifikanz
Sonnenschutz nach Alter	33,962	,000



Wie bei den beiden vorherigen Auswertungen, ergibt sich auch für das Basalzellkarzinom ein identisches Bild.

Auch der Korrelationskoeffizient beträgt für diese Entität  $-0,390$ , was wieder auf den oben erwähnten Schluss hindeutet.

Gesamt		
Risikofaktor	Chi-Quadrat nach Pearson	Asymptotische Signifikanz
Bildung	10,658	,222



Wie aus dem Diagramm und den Signifikanzberechnungen hervorgeht, besitzt der Großteil der Befragten nur einen Pflichtschulabschluss, was allerdings keinerlei Rückschlüsse zulässt, ob sich eine Häufung dieser Entitäten in den niedrigeren Bildungsschichten findet.

Basalzellkarzinom		
Risikofaktor	Chi-Quadrat nach Pearson	Asymptotische Signifikanz
Bildung	8,358	,079

Plattenepithelkarzinom		
Risikofaktor	Chi-Quadrat nach Pearson	Asymptotische Signifikanz
Bildung	5,054	,282

Auch die durchgeführten T-Tests zeigten interessante Resultate. Zur besseren Anschaulichkeit haben wir uns für eine graphische Darstellung entschieden:

### 1) Alter.

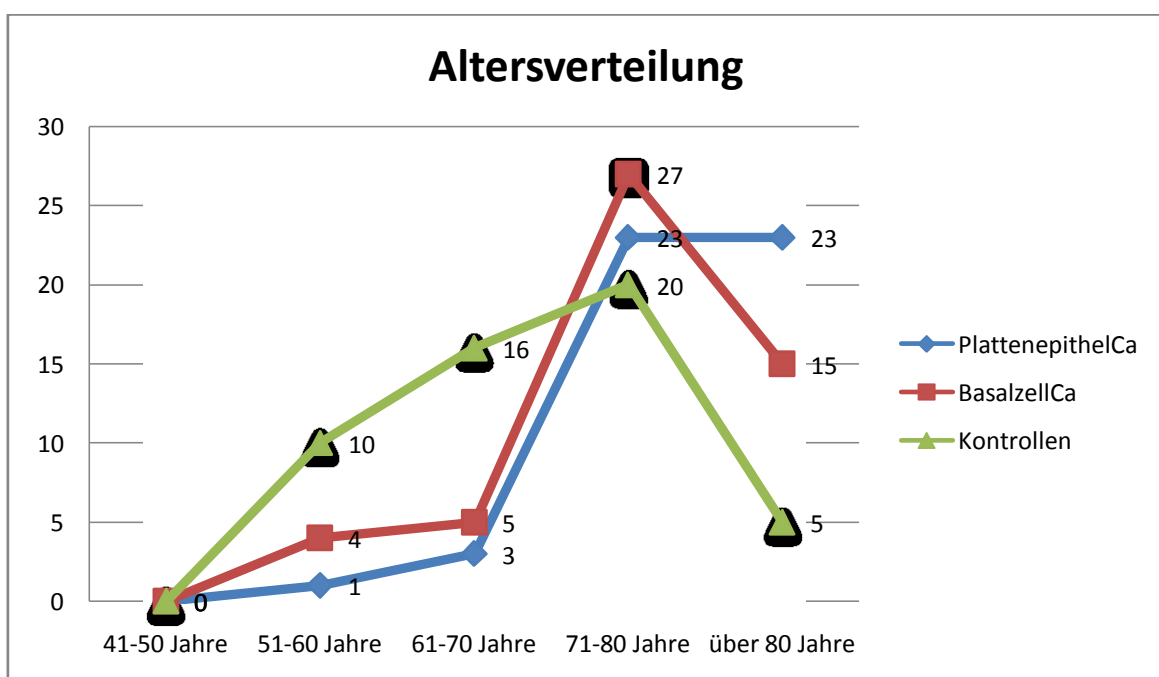
Die meisten Fälle konnten wir in den Altersgruppen 61-70 Jahre, 71-80 Jahre und über 80 Jahre zu verzeichnen. Insgesamt sind die Tumorpatienten etwas älter als die befragten Personen in unserer Kontrollgruppe.

Der durchgeführte T-Test weist signifikante Unterschiede für das Alter der gesamten Tumorgruppe (Plattenepithelkarzinom und Basalzellkarzinom) verglichen zur Kontrollgruppe auf. Somit ist das Alter für das gesamte Tumorkollektiv als relevanter Risikofaktor zu bewerten.

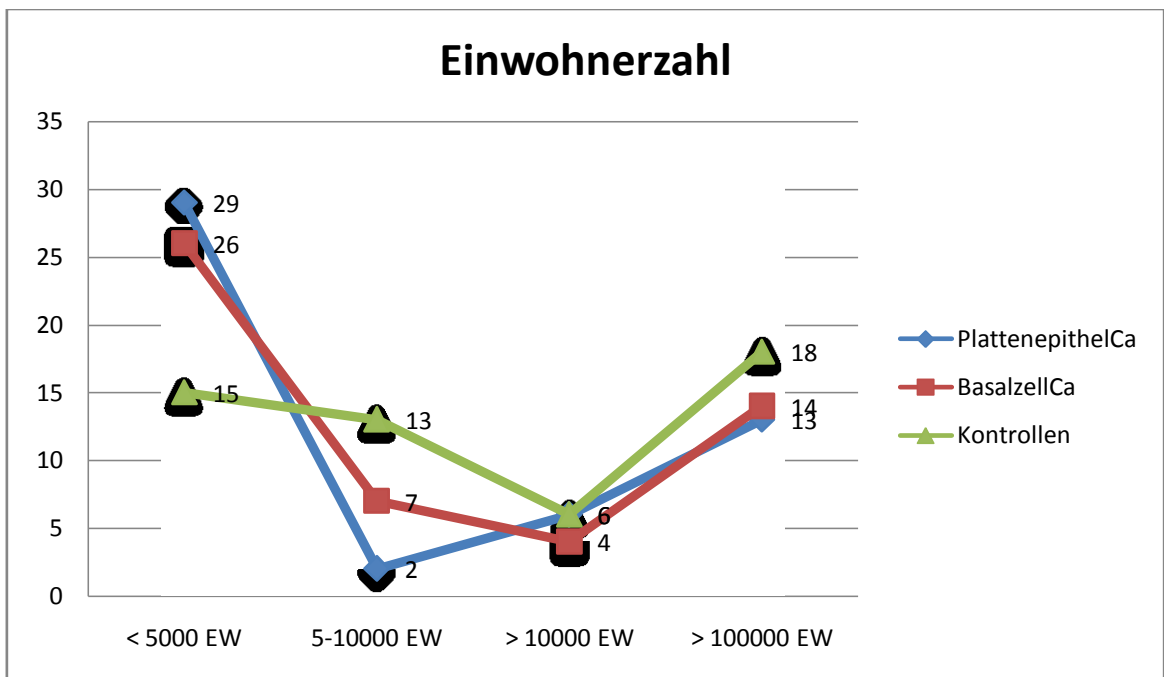
Nachfolgend sind noch die Analysen für die Tumorentitäten getrennt im Vergleich zur Kontrollgruppe angeführt.

Der T-Test ergab für das Plattenepithelkarzinom einen signifikanten Unterschied im Vergleich zur Kontrollgruppe. Das Alter gilt als bewiesener Risikofaktor (kumulative UV-Dosis), was durch diesen T-Test bestätigt wird.

Auch für das Basalzellkarzinom ergab der T-Test im Vergleich zur Kontrollgruppe statistisch signifikante Unterschiede.



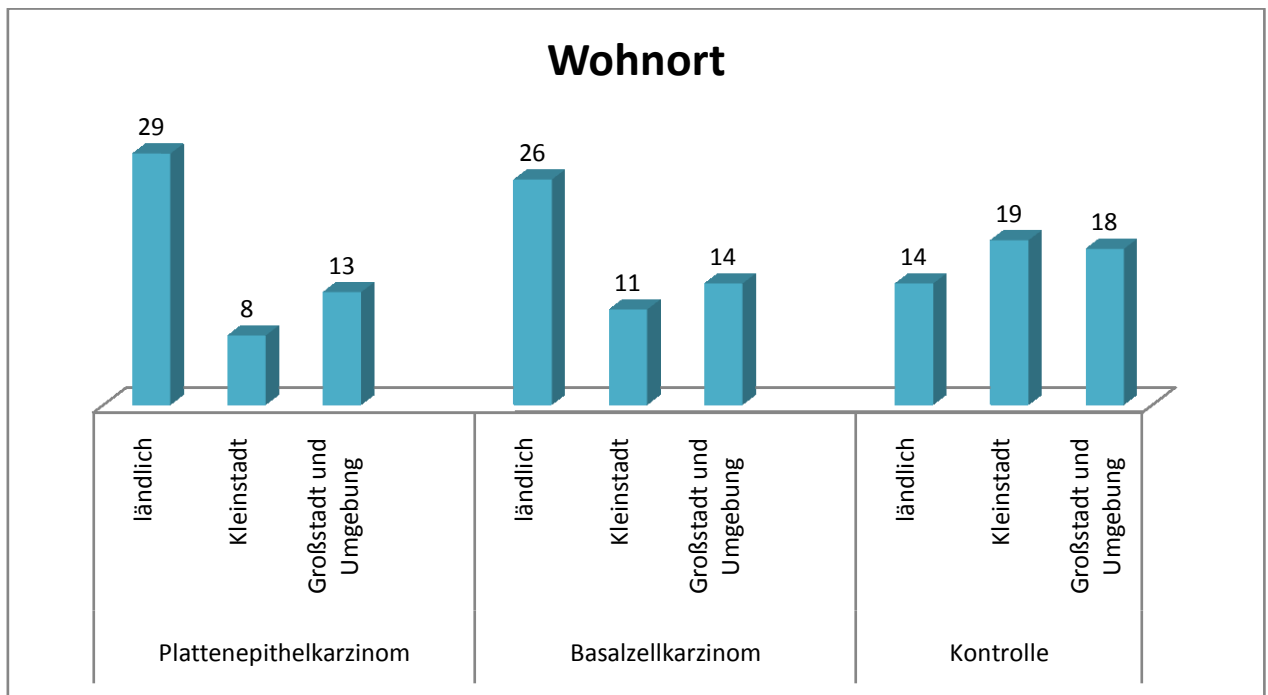
## 2) Einwohnerzahl.



Auch für die Einwohnerzahl ist für das gesamte Tumorkollektiv ein signifikanter Unterschied im Vergleich zur Kontrollgruppe errechnet worden.

Für das Plattenepithelkarzinom, wie auch für das Basalzellkarzinom alleine betrachtet konnte aber kein statistisch signifikanter Unterschied dargelegt werden.

### 3) Wohnort/Umgebung.



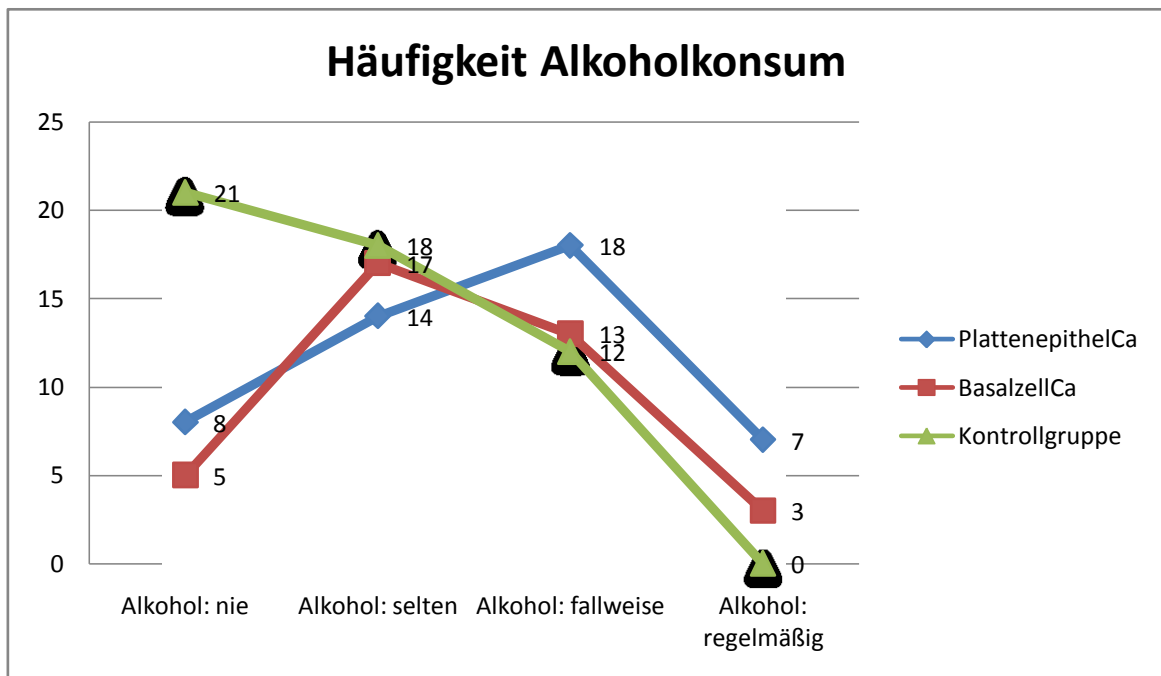
Laut dem T-Test gilt der Wohnort als eigenständiger Risikofaktor für das gesamte Tumorkollektiv.

Auch hier sind wiederum weder für das Plattenepithelkarzinom noch für das Basalzellkarzinom gesondert betrachtet signifikante Unterschiede für den Wohnort belegbar.

Sowohl für die Einwohnerzahl, als auch für den Wohnort, möchten wir festlegen, dass die Universitätsklinik für Dermatologie und Venerologie in Graz die einzige derartige Abteilung in der Steiermark ist. Das hat natürlich zur Folge, dass das Patientengut von der Herkunft her breit gestreut ist. Das spiegelt sich natürlich auch in unseren Daten wider. Ob signifikante Unterschiede somit als Risikofaktor anzusehen sind, bleibt somit fraglich.

#### 4) Häufigkeit Alkoholkonsum.

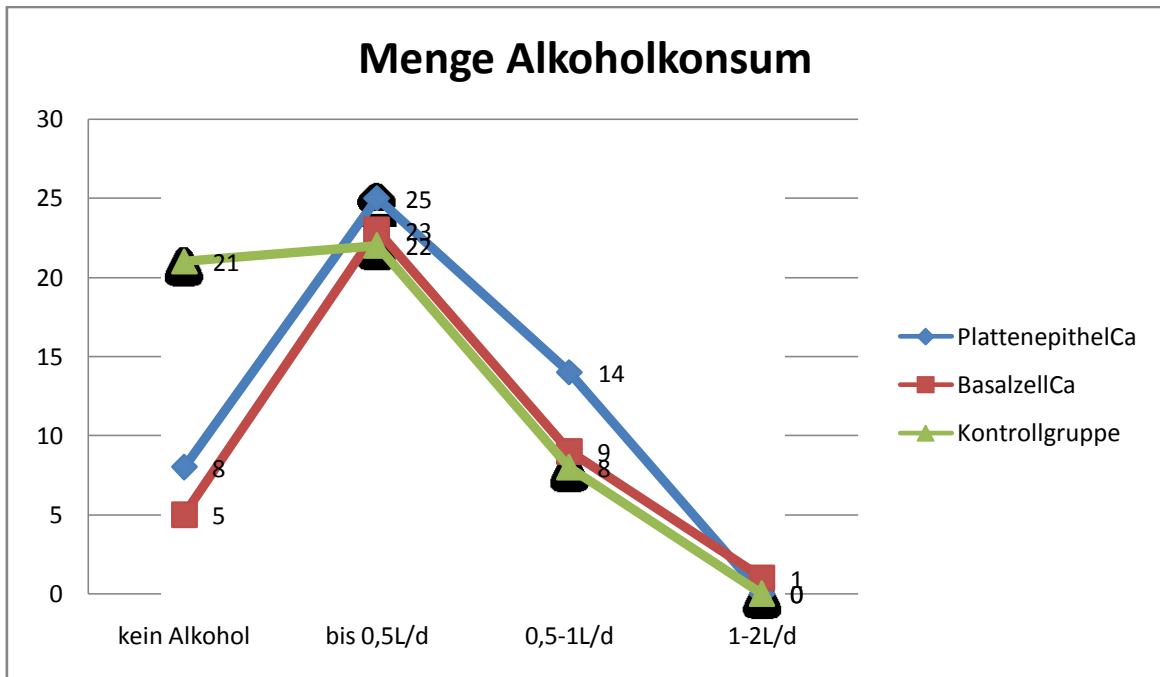
Ebenso zeigt sich ein signifikanter Unterschied in Bezug auf den Alkoholkonsum sowie auf die Menge des Konsums.



Der T-Test ergab das gesamte Tumorkollektiv als auch für jede Entität einzeln signifikante Unterschiede in der Häufigkeit des Alkoholkonsums.

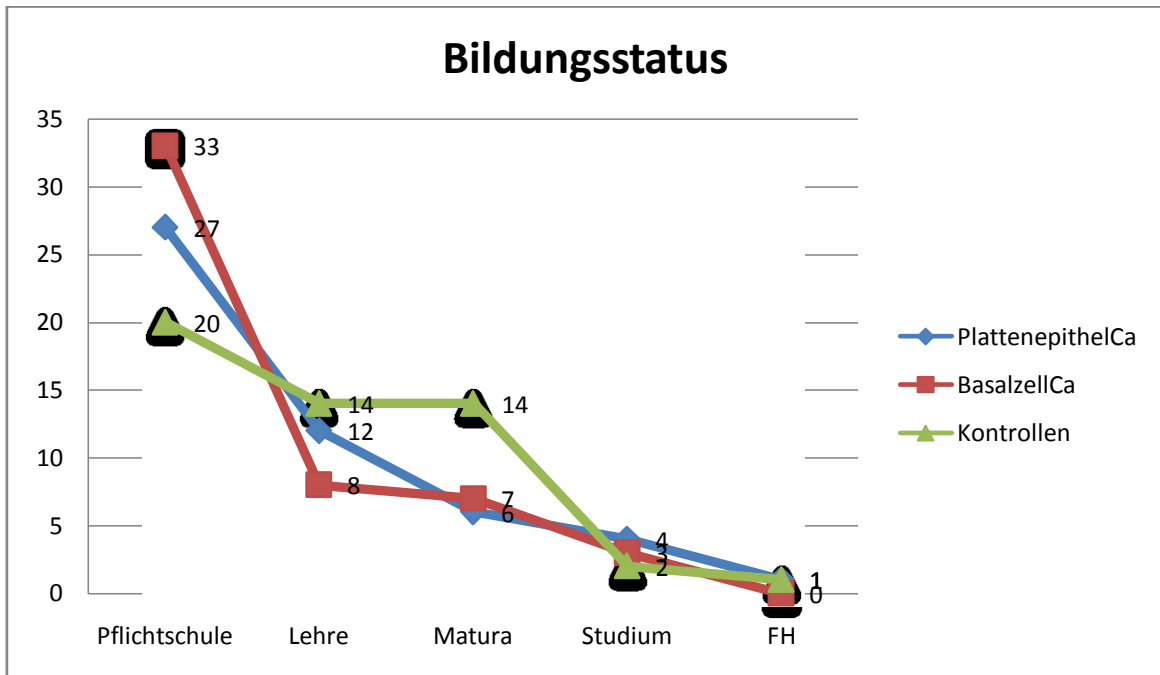
Wir betonen, dass sich dieses Ergebnis nicht auf Alkohol als Kanzerogen bezieht. Hierfür haben wir gesondert den Chi-Quadrat-Test durchgeführt (siehe dort).

## 5) Menge Alkoholkonsum.



Auch für die Menge des Alkoholkonsums zeigen sich stets signifikante Unterschiede. Somit scheint die konsumierte Alkoholmenge eine Rolle als Risikofaktor in der Tumorentstehung zu spielen. Für die Bedeutung von Alkohol als generelles Kanzerogen verweisen wir an dieser Stelle auf die Ergebnisse der Chi-Quadrat-Tests.

## 6) Bildungsstatus.



Unterschiede im Bildungsstatus sind nur für Basalzellkarzinompatienten im Vergleich zum Kontrollkollektiv statistisch signifikant.

Besonders auffällig ist die hohe Anzahl an Pflichtschulabsolventen; verglichen zur Kontrollgruppe haben weniger Patienten mit Basalzellkarzinom eine Lehre oder eine Reifeprüfung abgelegt. Für höhere Bildungswege zeigen sich kaum Unterschiede.

Wir nehmen an, die hohe Anzahl an Pflichtschulabsolventen mit „basaleren“ Berufsgruppen mit vorwiegender Tätigkeit im Freien assoziiert ist. Damit konnten diese Patienten auch eine höhere UV-Dosis kumulieren.

Es ist bekannt, dass Patienten mit höheren Bildungsgraden eher zur genaueren Selbstuntersuchung und zum häufigeren Arztbesuch tendieren, was sich ebenfalls tendenziell in unserem Patientengut abzeichnet.

Für das Plattenepithelkarzinom als auch für das gesamte Tumorkollektiv konnten keine signifikanten Unterschiede im Bildungsstatus verglichen zur Kontrollgruppe dargestellt werden.

Abschließend zur besseren Übersichtlichkeit die laut T-Tests relevanten Risikofaktoren im Vergleich:

<b>Statistisch signifikante Risikofaktoren im Vergleich</b>			
	<b>Plattenepithelkarzinom</b>	<b>Basalzellkarzinom</b>	<b>Nichtmelanozytäre Tumoren (gesamt)</b>
Alter	<b>x</b>	<b>x</b>	<b>x</b>
Einwohnerzahl			<b>x</b>
Wohnort			<b>x</b>
Bildungsgrad		<b>x</b>	
Häufigkeit Alkoholkonsum	<b>x</b>	<b>x</b>	<b>x</b>
Menge Alkoholkonsum	<b>x</b>	<b>x</b>	<b>x</b>

## 10. DISKUSSION

### 10.1 Diskussion der Methodik

Diese Fall-Kontroll-Studie stellt eine Datenmenge über Risikofaktoren für die Entstehung nichtmelanozytärer Hauttumoren zur Verfügung. Zweck dieser Studie war es, klinische, demographische und Verhaltensmerkmale, die mit der Entstehung dieser Entitäten in Verbindung stehen, zu erkennen, und anhand der gewonnenen Ergebnisse Risikoprofile erstellen zu können.

Als Studientyp wurde eine retrospektive Fall-Kontroll-Studie ausgewählt, die an der Universitätsklinik für Dermatologie und Venerologie durchgeführt wurde.

Die Nachteile von Fall-Kontroll-Studien allerdings bestehen in der Gefahr von möglichen Verzerrungen. Für diese sind drei Faktoren verantwortlich:

#### 1. Informationsbias:

Unterschiede in der Genauigkeit der erhaltenen Information. Man ist auf die Genauigkeit der Information vonseiten der Patienten angewiesen. Die Personen hatten bereits Zeit, sich mit den bekannten Risikofaktoren auseinanderzusetzen und sich so an diese besser zu erinnern als die Kontrollen. Besonders bei den Angaben über den Alkoholkonsum hatten wir das Gefühl, dass die Patienten generell dazu tendierten, diesen Fragen auszuweichen.

#### 2. Selektionsbias:

Unterschiede in der Auswahl der Fälle und Kontrollen. Kontrollen kommen aus den gleichen Einrichtungen und es ist unklar, ob die Ergebnisse anders ausgefallen wären, wenn die Kontrollen aus (verschieden) anderen Einrichtungen gekommen wären.

#### 3. Störgrößen (Confounder):

Ein systematischer Fehler kann durch die mangelnde Berücksichtigung von Störgrößen (Confounder) entstehen.

### 10.2 Beurteilung der Ergebnisse

Aus der von uns durchgeführten Datenanalyse ergaben sich einige entscheidende Risikofaktoren für die Entstehung nichtmelanozytärer Hauttumore.

Folgende Faktoren konnten im Detail ausfindig gemacht werden: Zwischen der Entstehung von Plattenepithelkarzinomen und 3h pro Tag im Sonnenlicht, den Sonnenbränden in der Kindheit, der Verwendung von Sonnenschutzmitteln, einer medikamentösen Dauertherapie (v.a. mit Herzmedikation, Lipidsenkern und Osteoporosemedika), der Verwendung cortisonhaltiger Salben, dem Vorliegen einer Autoimmunerkrankung (autoimmune Thyroiditis und rheumatoide Arthritis), dem Konsum von Alkohol sowie dem Vorliegen einer chronischen Lichthaut (Gesicht, Nacken, Hals und Handrücken) besteht ein statistisch signifikanter Zusammenhang. Auch das Geschlecht stellt einen statistisch signifikanten Risikofaktor dar.

Mit den gewonnenen Ergebnissen ist wiederum bewiesen worden, dass sich Plattenepithelkarzinome vorwiegend auf chronisch lichtgeschädigter Haut entwickeln. Zwar wird auch ein Zusammenhang zwischen einem Ulcus cruris und der Tumorentstehung errechnet; wir weisen diese Vermutung aber zurück, da sich kein beobachtetes Karzinom auf dem Boden eines Ulcus entwickelt hatte. Des Weiteren vermuten wir, dass sich aufgrund des höheren Alters der Patienten ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen den Medikamenten und der Tumorentwicklung ergeben hat. Wir konnten keine Arbeit ausfindig machen, die zuvor Ähnliches berichtet hätte; noch wurde in den Nebenwirkungslisten der oben aufgezählten Medikamente eine mögliche Tumorentstehung beschrieben. Lediglich für Amiodaron ist in einer Arbeit beschrieben worden, dass es als mögliches Kanzerogen für die Basalzellkarzinomentstehung in Frage kommt. [63] Jedoch stand keiner der von uns Befragten Patienten unter einer derartigen Amiodaron Dauermedikation.

Auch der T-Test fand signifikante Unterschiede in den Altersgruppen heraus, sodass wir die Medikamente als Risikofaktoren zurückweisen.

Dass Alkohol ein bedeutendes Kokanzerogen ist, wurde von mehreren Autoren bereits postuliert; wir werden anschließend diese Hypothese genauer diskutieren. Für das Basalzellkarzinom wiederum zeichneten sich die Urlaubsgewohnheiten (v.a. Winterurlaub), die Verwendung von Sonnenschutz, die regelmäßige Einnahme von Medikamenten (Opiate und Bronchodilantien), eine regelmäßige Therapie mit Glukokorticoiden, die regelmäßige Verwendung cortisonhaltiger Salben, das Vorliegen einer Varicosis sowie eine chronische Lichthaut im Gesicht als statistisch signifikante Risikofaktoren aus.

Auch hier ist der chronische UV-Schaden ein wichtiger Risikofaktor. Interessanterweise konnten wir auch Glukokortikoide (systemisch und lokal) als Risikofaktoren darstellen, müssen aber anmerken, dass keiner der Patienten eine systemische immunsuppressive Dosis an Glukokortikoiden verordnet bekommen hatte. Die meisten Patienten erhielten vielmehr Cortisonpräparate als antiinflammatorische Medikation im Rahmen einer chronischen Polyarthritits.

Unter der lokalen Therapie mit Glucocorticoiden ist der Einsatz von niedrig dosierten Präparaten gegen lokale Ekzeme im Bereich der Akren zu verstehen. Keiner der Patienten hat angegeben, zuvor eine jetzt tumorös veränderte Hautpartie behandelt zu haben.

Die Behandlung wurde jedoch teilweise in „Eigeninitiative“ durchgeführt und bis zum Abklingen der Symptome fortgeführt. Da die Applikation weder großflächig, noch dauerhaft war, ist auch ein systemischer Effekt durch diese Medikation eher auszuschließen.

Wiederum schließen wir die medikamentöse Dauertherapie als Risikofaktor aus und weisen erneut auf das fortgeschrittene Alter der befragten Patienten hin. Der T-Test bestätigt ebenfalls signifikante Unterschiede in den Altersgruppen (Basalzellkarzinompatienten und Kontrollgruppe). Auch der Varicosis messen wir keine Bedeutung bei, zumal sich keine Basalzellkarzinome an den unteren Extremitäten entwickelt hatten.

Hinsichtlich des Bildungsgrades der befragten Patienten zeigen sich keine signifikante Unterschiede gegenüber der gesunden Kontrollgruppe.

Der Chi-Quadrat-Test kann zwar keine Abhängigkeit der Tumorentstehung vom Alkoholkonsum belegen, der T-Test jedoch weist signifikante Unterschiede für die konsumierte Menge bzw. die Häufigkeit des Alkoholkonsums auf.

Für beide Entitäten, als nichtmelanozytäre Hauttumoren zusammengefasst, ergeben sich folgende – statistisch signifikante – Risikofaktoren: mehr als 3h pro Tag im Sonnenlicht, Urlaubsgewohnheiten (v.a. Winterurlaub), die Anzahl früherer Sonnenbrände, die Verwendung von Sonnenschutzmitteln, eine medikamentöse Dauertherapie (v.a. Herzmedikation und Opiate), die Anwendung cortisonhaltiger Salben und das Vorliegen einer chronischen Lichthaut (Gesicht, Hals, Nacken sowie Handrücken) sind mit der Tumorentwicklung assoziiert. Auch hier zeigt sich der chronische Lichtschaden als der wichtigste Risikofaktor in der Tumorentstehung.

Zwar konnte im Chi-Quadrat-Test kein Zusammenhang zwischen Alkohol und der Entwicklung nichtmelanozytärer Tumore belegt werden, der T-Test zeigt aber signifikante Unterschiede zwischen den Tumorpatienten und der Kontrollgruppe. Auch in der Menge des konsumierten Alkohols bestehen statistisch signifikante Unterschiede.

Bezüglich Herkunft (Wohnort und Einwohnerzahl) sowie der Bildung bestehen ebenfalls signifikante Unterschiede in den Gruppen. Auf das Risikoverhalten wird weiter unten gesondert eingegangen.

In der Vergangenheit bestand von mehreren Autoren vermehrt Interesse daran, Studien durchzuführen und (unbekannte) Risikofaktoren aufzudecken, die verantwortlich für Hautkrebsarten wie Melanome, Basalzellkarzinom und Plattenepithelkarzinom sind. Da die aktinische Keratose in der Pathogenese mit dem Plattenepithelkarzinom in Verbindung steht, kann man die Ergebnisse auch auf die aktinische Keratose beziehen. Vor allem die Rolle der UV-Strahlung, welche bei allen Hautkrebsarten eine Rolle spielt, ist in der Pathogenese beider Krebsarten vergleichbar.

Die (Nicht-)Verwendung von Sonnencremen stellt in unserer Studie einen bedeutenden Risikofaktor dar. Aus einer Reihe von tierexperimentellen Studien folgt eindeutig, dass topische Lichtschutzmittel kanzeroprotektive Eigenschaften aufweisen. Die Studie an haarlosen Mäusen erwies die schützende Wirkung von topischen Lichtschutzmitteln vor induzierter Tumorinduktion, aber auch Tumorpromotion [82,83,84]. In einer prospektiven Studie zeigten Thomson et al., dass die regelmäßige Anwendung einer Sonnencreme auch bei Menschen chronische aktinische Keratosen vermindern kann [85].

Nach der Datenanalyse ergab sich, dass Männer ein höheres Risiko als Frauen haben, eine aktinische Keratose zu entwickeln. Aus anderen Studien resultierte das gleiche Ergebnis.

Bei nichtmelanozytären Hauttumoren wie dem Plattenepithelkarzinom und dem Basalzellkarzinom sind sowohl die Neuerkrankungen als auch die Sterberate bei Männern deutlich höher als bei Frauen [86]. Wir konnten bei den Plattenepithelkarzinomen mehr männliche Patienten beobachten, während sich das für das Basalzellkarzinom nicht bewahrheitete. Aber die Gruppengröße von je 50 Patienten ist für eine solche Beobachtung zu wenig repräsentativ.

Auch die American Cancer Society [71] veröffentlichte einen Report, der auf eine dreimal höhere Inzidenz nichtmelanozytärer Hauttumore bei Männern als bei Frauen hinweist. Generell vermutet man Lifestylefaktoren, wie z.B. eine vermehrte Sonnenexposition mit geringerem UV-Schutz, als Ursache für das gehäufte Auftreten dieser Tumoren bei Männern.

Bis dato gab es keine Untersuchungen, die gezielt das Geschlecht als Risikofaktor in der Karzinogenese diskutierten. Deswegen wurde die Auswirkung von UV-B im Tierversuch getestet und nach Geschlechtern stratifiziert.

Die chronische Exposition von UV-B führte bei männlichen Mäusen zu einer früheren und vermehrten Tumorentwicklung, wobei die Tumoren bei den männlichen Tieren nicht nur histologisch schlechter differenziert als auch zwei mal größer als bei den weiblichen Versuchstieren waren [71].

Für das Plattenepithelkarzinom konnten wir ebenfalls das (männliche) Geschlecht als Risikofaktor aufzeigen (siehe oben).

Außerdem wurde auch die Entzündungsreaktion in der Haut zwischen den Geschlechtern verglichen. UV-B Exposition kann zu einer Entzündungsreaktion in der Haut führen. Auch hier zeigten die männlichen Versuchstiere eine schwächere Entzündungsreaktion als die weiblichen Mäuse; des Weiteren waren die oxidativen DNA Schäden bei den Männern stärker ausgeprägt, und die weiblichen Versuchstiere wiesen höhere Antioxidantienlevel auf [71].

All dieser Ergebnisse weisen auf einen gender bias in der Karzinogenese hin, wobei das Hauptaugenmerk vor allem auf die Unterschiede bei den oxidativen DNA-Schäden und den unterschiedlichen Antioxidantienlevel gelegt werden soll. Auch chronische Entzündungsreaktion haben negative Auswirkungen für die Karzinogenese; es konnte ein klarer Zusammenhang zwischen einer chronischen Entzündungsreaktion und der Entstehung nichtmelanozytärer Hauttumore bewiesen werden [72,73].

Die topische Anwendung von Celecoxib hingegen könnte aber tumorprotektiv wirken. In einer Studie untersuchen die Autoren nämlich die Rolle von COX und LOX in normalen Epithelien und bei der Tumorentwicklung in Haut, Kolon, Brustdrüse, Blase und Pankreas von Mäusen [72,73].

Hauptsächlich zwei Enzymfamilien, die Cyclooxygenasen (COX) und die Lipoxygenasen (LOX), katalysieren die Oxidation von Arachidonsäure.

Eicosanoide sind u.a. Entzündungsmediatoren und Wundfaktoren und werden von gereiztem Gewebe vorübergehend sezerniert. Eine dauernde Überproduktion von Eicosanoiden findet man hingegen bei chronisch-degenerativen Prozessen sowie bei Tumoren.

COX katalysieren die Oxidation von Arachidonsäure zu einem Prostaglandin-Endoperoxid (PGH<sub>2</sub>), das durch weitere Enzyme gewebe- und zelltypspezifisch in bioaktive Prostaglandine sowie Prostacyclin und Thromboxan umgewandelt wird. Einige dieser Wirkstoffe sind entscheidend an der Tumorentwicklung beteiligt: sie hemmen terminale Differenzierung und Apoptose, fördern Zellproliferation, Angiogenese und Metastasierung und wirken immunsuppressiv [1].

Von den beiden bekannten COX-Isoenzymen wird COX-1 in praktisch allen Organen konstitutiv exprimiert, während COX-2 in der Regel nur vorübergehend bei Stress-Situationen (Verwundung, Infektion, Entzündungen) induziert wird.

Eine permanente Überexpression von COX-2 wurde in praktisch allen bisher untersuchten epithelialen Neoplasien des Menschen und der Maus beobachtet. Tierversuche und klinische Studien haben eine signifikante Reduktion der Tumorentwicklung durch Hemmung der COX-2-Aktivität gezeigt.

Bei Tieren, die COX-2 im proliferativen Basalzellkompartiment der Epidermis konstitutiv exprimieren, zeigen sich in der Epidermis Störungen der Haarfollikelentwicklung, eine starke Talgdrüsenhyperplasie und eine massive epidermale Hyperplasie als Folge einer gestörten epidermalen Differenzierung. Fokal auftretende epidermale Dysplasien gleichen präneoplastischen Veränderungen bei der chemisch induzierten Maushautkarzinogenese und bei seborrhoischen Keratosen des Menschen.

In Maushautkarzinogenese versuchen wird die Krebsanfälligkeit durch vermehrte COX-2-Produktion extrem erhöht. Es wird ein Kausalzusammenhang zwischen COX-2 und Tumorpromotion belegt, da diese Tiere eine signifikant erhöhte Zahl von Karzinomen aufweisen, was die maligne Progression fördernde Wirkung der erhöhten COX-2-Expression hinweist [71,72,73]. Danach wäre eine aberrante COX-2-Überexpression, wie sie sich nicht nur in manifesten Neoplasien sondern auch in zahlreichen Präneoplasien des Menschen findet, ein Krebsrisikofaktor ersten Ranges, zugleich aber auch ein vielversprechender Angriffspunkt für Chemoprävention [72,73].

Die geschlechtsspezifischen Unterschiede bezogen auf UV-B induzierten DNA-Schäden lassen somit auf unterschiedliche Mechanismen schließen, sowohl bezogen auf Faktoren um DNA-Schäden zu verhindern, als auch auf solche, diese zu beseitigen. Weibliche Versuchstiere weisen stärkere und effizientere antioxidative Mechanismen auf, obwohl UV-B generell bei beiden Geschlechtern diese Mechanismen schwächt [71].

Geschlechtsunterschiede in der Krebsentstehung lassen auch eine mögliche Rolle der Geschlechtshormone vermuten. Zwar ist die Haut nicht Zielorgan der Geschlechtshormone, aber sie könnten dennoch einen signifikanten Einfluss auf die Haut auswirken [71].

Azzi et al. [74] beweisen Geschlechtsunterschiede in der Hauttextur als Resultat von gonadaler Kastration oder durch den Einfluss exogenen Östrogens. Postmenopausale Frauen mit verringerter Eigenöstrogenproduktion zeigen Veränderungen im Hautbild, wie Hautatrophie, verzögerter Wundheilung und vermehrter Faltenbildung. Ashcroft et al. konnten jeweils eine gesteigerte Wundheilung durch topische Anwendung von Östrogen beweisen; sowohl bei Frauen als auch bei Männern. Außerdem kann Östrogen über die Aktivierung von Östrogenrezeptoren in der Leber die  $H_2O_2$  Produktion reduzieren und die Expression antioxidativer Enzyme ankurbeln.

Die wesentliche Ursache für das Auftreten nichtmelanozytärer Hauttumore ist die UV-Exposition. In unserer Studie zeigte sich, dass vor allem die Sonnenexposition im Beruf ein Risikofaktor ist, und weniger die Sonnenexposition in der Freizeit.

Insbesondere für das Plattenepithelkarzinom lässt sich derzeit auch epidemiologisch gut belegen, dass der Beruf zu einer Risikoverdopplung führen kann [87; 88].

Für Hautkrebsformen wie das Plattenepithelkarzinom, das Basalzellkarzinom und das maligne Melanom werden gleiche Ergebnisse berichtet. Zahlreiche Sonnenbrände im Leben und chronische Sonnenexposition stehen hier signifikant in Verbindung mit allen drei Hautkrebsarten [2]. Auch wir konnten feststellen, dass der chronische Lichtschaden der wichtigste Risikofaktor in der Kanzerogenese ist. In allen Gruppen konnten wir beobachten, dass das Gros der Patienten eine mehr als 3-stündige Sonnenexposition pro Tag angibt, meistens in Kombination mit

mangelndem Lichtschutz. Auch dies ist sicherlich auf das Alter der Patienten zurück zu führen, da die Akzeptanz von Sonnenschutzmitteln laut den Befragten eher gering und der protektive Effekt derartiger Substanzen eher umstritten war.

Viele Patienten waren früher beruflich im Freien tätig, was sich auch durch das Vorliegen einer chronischen Lichthaut abzeichnet.

Bezogen auf die Urlaubsgewohnheiten zeichnete sich ab, dass die Patienten eher Sonnenschutzmittel verwendeten, wenn sie ans Meer verreisten; alpine Aufenthalte wurden vom Großteil der Patienten mit einem geringeren Risiko an gefährlicher UV-Strahlung assoziiert.

Weiters ist anzumerken, dass für viele Patienten der Begriff „Urlaub“ eher irreführend war. Viele, -insbesondere ältere Befragte- gaben an, nie „auf Urlaub“ gewesen zu sein, da sie hiermit zumeist eine Reise in entferntere Regionen assoziierten.

Wie auch bei den Fragen zum Konsumverhalten, wurden erst nach erneutem, gezieltem Eingehen auf die Fragestellung entsprechende Antworten gegeben.

Auch die konstante Einnahme gewisser Medikamente scheint in der Kanzerogenese eine Rolle zu spielen. Wir wiesen einen Zusammenhang zwischen der Entstehung nichtmelanozytärer Tumore und medikamentöser Dauertherapie zurück, da sich signifikant Unterschiede in den Altersgruppen ergeben hatten, und außerdem die fraglichen Medikamente bisher nicht mit einer Tumorentstehung assoziiert worden sind. Auch konnten wir keine vergleichbaren Studien finden, die zu ähnlichen Resultaten kommen, dennoch möchten wir abweichende Ergebnisse zweier Arbeiten vorstellen.

Der Effekt fotosensibilisierender Medikamente wurde in Bezug auf Störung der DNA-Reparaturmechanismen bereits 1994 von Wei et al. [80] untersucht. Die häufigsten Substanzen, die die Lichtempfindlichkeit erhöhen, sind Tetracycline und Corticosteroide. Damals kamen die Autoren jedoch zu dem Schluss, dass diese Substanzen weder in der Fall- noch in der Kontrollgruppe das Krebsrisiko erhöhen würden. Jedoch konnte nachgewiesen, dass die DNA-Reparaturmechanismen durch die Einnahme von Tetracyclinen sowohl in der Fall-

als auch in der Kontrollgruppe gesteigert werden konnten. Die Einnahme von Corticosteroiden hatte keinen Einfluss auf die DNA-Reparaturkapazität [80].

Auch eine Östrogensersatztherapie bei postmenopausalen Frauen erhöht deren DNA-Reparaturkapazität. Der genaue Mechanismus ist allerdings unklar. Man vermutet dass Östrogene mittels ihrer Östrogenrezeptoren die Zellfunktion verändern kann, was zu Veränderungen in der DNA-Reparaturaktivität mittels veränderter Enzymaktivität führen soll. Generell erscheint, dass der altersabhängige Schwund an DNA-Reparaturkapazität durch Hormonersatztherapien ausgeglichen werden kann [80].

Das Risiko, bei konstanter Exposition gegenüber einem Kanzerogen tatsächlich einen Tumor zu entwickeln, hängt neben konstitutionellen Faktoren auch von der individuellen Empfindlichkeit gegenüber dem Schadstoff ab. [79]

Auf genetischer Ebene spielen die Gene, die für DNA-Reparaturmechanismen kodieren, eine wesentliche Rolle, um das Erbgut vor schädlichen Noxen zu schützen. Wenige Studien beschäftigten sich bisher mit der Frage, inwieweit eine eingeschränkte DNA-Reparaturkapazität mit einem erhöhten Tumorrisiko korreliert. Jedenfalls können einige Zelllinien in Anwesenheit eines schädigenden Agens mit einer Erhöhung der DNA-Reparaturmechanismen reagieren. In der zweiten Studie [79] beschäftigen sich die Autoren, welche Faktoren die DNA-Reparaturmechanismen der Haut beeinflussen können. In einer ähnlichen Studie konnte zuvor schon bewiesen werden, dass Östrogene und Tetracycline die DNA-Reparaturkapazität erhöhen können.

Die Ergebnisse dieser Arbeit waren überraschend: die DNA-Reparaturkapazitäten waren erstaunlicherweise bei Basalzellkarzinompatienten erhöht, mit besonders hohen Spiegeln bei starken Rauchern und regelmäßigen Trinkern. Besonders das Rauchen gilt als positiv prädiktiver Faktor für die DNA-Reparaturkapazität-Levels. Das eigentliche Ziel der Untersuchungen war, einen Beweis für eine verringerte DNA-Reparaturkapazität mit erhöhtem Risiko für nichtmelanozytäre Hauttumore zu erbringen. Mit steigendem Lebensalter sollen sich die Reparaturmechanismen erschöpfen und die DNA empfindlicher für schädigende Noxen machen. Dies konnte anhand der Versuche nicht bestätigt werden. Es gab keine Unterschiede in den DNA-Reparaturkapazität-Levels in unterschiedlichen Altersgruppen.

Dass die Reparaturmechanismen gesteigert waren, mag an der Tatsache liegen, dass Tabakrauch als Kanzerogen Stress für die Zelle darstellt und so die Induktion von Schutzmaßnahmen induziert.

Deswegen nehmen die Autoren an, dass für die Entwicklung der Karzinome andere genetische Faktoren notwendig sind, welche die DNA dennoch anfälliger für Noxen machen. So sollen Polymorphismen in cyp- und gst-Genen die DNA anfälliger für Kanzerogene machen.

Das Fazit der Studie ist, dass die DNA-Reparaturmechanismen-Levels nicht als prädiktiver Faktor für die Karzinomentstehung verwendet werden sollen; für die Entwicklung eines Malignoms sind auf jeden Fall exo- wie endogene Faktoren notwendig [79].

Ständige Selbstuntersuchung und frühe Exzision verdächtiger Hautläsionen sind wichtige Bestandteile frühzeitiger Erkennung von Hauttumoren. Oliviera S et al. [81] veröffentlichten 1999 einen Artikel, in welchem sie Faktoren diskutieren, die die Selbstuntersuchung beeinflussen. Schon vor der Auswertung ihrer Daten haben sie weibliches Geschlecht, Bildung, Alter und sozioökonomischen Status als positiven Einflussfaktor für Selbstuntersuchung angenommen.

Für Frauen sind Sommersprossen, Haarfarbe, lange Sonnenexposition und vor allem vorhergehende Hautbiopsien verdächtiger Läsionen wesentliche Einflussfaktoren, um die Haut selbstständig auf verdächtige Läsionen zu untersuchen. Für Männer hingegen sind familiäre Disposition für Hauttumore, vermehrte Sonnenexposition, Gebrauch von UV-Lampen sowie ärztlich angeordnete Änderung des Essverhaltens wichtige Einflussfaktoren zur Selbstuntersuchung.

Überraschenderweise sind fortgeschrittenes Alter und höherer Bildungsstatus eher mit sinkender Wahrscheinlichkeit zur Selbstuntersuchungen assoziiert [81].

Dies steht jedoch im Gegensatz zu den Ergebnissen vorangegangener Studien. Eine Telefonumfrage der American Academy of Dermatology ergab, dass höheres Alter, weiße Ethnizität, weibliches Geschlecht und höherer Bildungsstandard eher mit der Bereitschaft zur Selbstuntersuchung assoziiert sind.

Hill et al. kamen auch zu dem Schluss, dass Frauen eher bereit sind, regelmäßig Hautuntersuchungen durchzuführen, als Männer [76].

Die Resultate einer Umfrage in Queensland ergaben, dass weibliches Geschlecht, Bildung sowie eine bestehende Partnerschaft positive Einflussfaktoren zur Selbstuntersuchung sind.

Friedman et al. [75] schrieben neben dem Bildungsgrad auch einer positiven Stimmungslage Bedeutung für die Einstellung zur Selbstuntersuchung zu.

2001 erschien im Journal of Clinical Oncology ein Artikel [77], der einen Zusammenhang zwischen Rauchen und der Entstehung von Hauttumoren diskutiert.

Die Autoren konnten anhand einer klinischen Fall-Kontroll-Studie beweisen, dass es einen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen der Entwicklung eines Plattenepithelkarzinoms und Tabakkonsum gibt, wobei Raucher ein höheres Risiko aufweisen als Ex-Raucher. Beim malignen Melanom und beim Basalzellkarzinom konnte in dieser Studie kein Zusammenhang belegt werden.

Bemerkenswert ist, dass das Risiko eines Plattenepithelkarzinoms vor allem mit Zigarettenkonsum und besonders mit der konsumierten Tabakmenge ansteigt.

Außerdem war auffallend, dass besonders männliche Patienten höheren Alters Plattenepithelkarzinome und Basalzellkarzinome entwickelten, während das Patientengut beim malignen Melanom deutlich jünger und homogener war [77].

Leider konnten wir einen möglichen Zusammenhang zwischen Tabak und nichtmelanozytären Hauttumoren nicht bestätigen, obwohl wir subjektiv das Gefühl hatten, sehr viele Raucher in den Fallgruppen befragt zu haben. Wir vermuten, dass die Patienten generell dazu tendierten, Fragen zum Genuss von Nikotin und Alkohol zu verneinen oder keine korrekten Angaben zu machen.

Im Rahmen einer weiteren Studie [78] konnte auch eine positive Assoziation zwischen Alkoholkonsum und der Entstehung von Basalzellkarzinomen beobachtet werden. Diese Aussage kann sowohl für Männer als auch für Frauen getroffen werden.

Als besondere Risikofaktoren gelten der Gesamtalkoholkonsum, der Konsum hochprozentiger Alkoholika sowie der regelmäßige Genuss von Weißwein. Bei Frauen konnte hingegen eine inverse Beziehung zwischen dem regelmäßigen Genuss von Rotwein und der Entwicklung von Basalzellkarzinomen festgesellt werden.

Bemerkenswert ist, dass die Korrelation keiner Geraden (d.h. mit steigendem Alkoholkonsum ein steigendes Risiko) folgt, sondern eine „U“-Form annimmt. Daher kommen die Autoren zum Schluss, dass Alkohol ein wesentlicher Kofaktor in der Kanzerogenese ist, der seine Wirkung in Kombination mit weiteren Kanzerogenen entfalten kann [78].

Leider konnten wir diese Ergebnisse nicht bestätigen; wir vermuten aber, dass die Patienten sich bei Fragen zu Alkohol und Nikotin unangenehm berührt fühlen und dadurch falsche (verneinende) Angaben machen. Die Chi-Quadrat-Tests konnten nur beim Plattenepithelkarzinom einen statistisch signifikanten Zusammenhang errechnen; es ist aber bemerkenswert, dass die T-Tests für alle Fallgruppen statistisch signifikante Unterschiede in der Trinkmenge und der Trinkhäufigkeit gefunden haben. Wir vermuten, wenn alle Patienten wahrheitsgetreu geantwortet hätten, dass sich sowohl für das Plattenepithelkarzinom als auch das Basalzellkarzinom ein Zusammenhang ergeben hätte.

### 10.3 Schlussfolgerung

Wegen des Trends zur vermeintlich gesunden Bräune, der Abnahme der Ozonschicht und einer immer älter werdenden Bevölkerung darf davon ausgegangen werden, dass das Vorkommen von Hautkrebs zahlenmäßig weiter zunehmen wird, aber vermutlich schon in jüngeren Jahren.

Die chronische UV-Belastung mit den resultierenden Spätfolgen bleibt der wichtigste Risikofaktor für die Entstehung nichtmelanozytärer Hauttumore. Für das Plattenepithelkarzinom konnten wir zusätzlich das männliche Geschlecht und chronischen Alkoholabusus als Begleitfaktoren identifizieren; die Rolle medikamentöser Dauertherapie bleibt fraglich, da das Durchschnittsalter der befragten Patienten relativ hoch, und die gewonnenen Ergebnisse daher nicht aussagekräftig genug waren. Als weiteren limitierenden Faktor möchten wir erwähnen, dass manche Patienten nicht bereit waren, an der Umfrage teilzunehmen (weshalb sich beim Basalzellkarzinom mehr männliche Patienten finden), oder bei gewissen Fragen (Alkohol und Nikotin) dazu tendierten, Falschaussagen zu treffen. Deswegen vermuten wir, dass Nikotin auch ein

wichtiges Kanzerogen darstellt, wie es auch von mehreren Autoren zuvor vermutet wurde (siehe Kap. 10.2).

Deswegen sollen mit neu gewonnenen Ergebnissen Verbesserungen in Bezug auf die Früherkennung von Hauttumoren umgesetzt werden. Für Hausärzte, Ärzte mit Risikopatienten (z.B. immunsupprimierten Patienten), Betriebsärzte oder in der Arbeitsmedizin können Risikoprofile eine präventivmedizinische Bedeutung bekommen.

Der kontinuierliche Anstieg der Inzidenz von Hautkrebserkrankungen macht Maßnahmen zur primären und sekundären Prävention notwendig, um das Auftreten und den Verlauf günstig zu beeinflussen.

Es sollte – ähnlich zu anderen Tumorerkrankungen – eine Aufklärung zu präventivem Verhalten stattfinden, um primär die Bevölkerung zu diesem Thema zu sensibilisieren und um folglich eine Erkrankung vermeiden zu können. Bei einem Verdacht einer bereits entstandenen Veränderung der Haut kann so frühzeitig eine konsiliarische Überweisung zu einem Dermatologen oder in eine Fachklinik erfolgen.

Wichtig ist bei solch einer Aufklärung, in der Bevölkerung Aufmerksamkeit für das spezifische Problem zu erzeugen. Dazu muss über eine Bewusstseinsbildung eine Änderung des sozialen Verhaltens im Umgang mit der UV-Strahlung so früh als möglich erreicht werden. Dies schließt auch eine Wissensvermittlung über die Möglichkeiten der Hautkrebsfrüherkennung ein.

Im Mittelpunkt steht somit die Vermittlung von Wissen über die Risiken, um so bei der Bevölkerung eine Bewusstseinsveränderung zu erzielen, die dann in eine Ursachenvermeidung mündet. Wir mussten im Rahmen unserer Umfrage feststellen, dass eine UV-Belastung nur mit Urlaub in Verbindung gebracht wird. Dass UV eine allgegenwärtige Gefahr darstellt müsste in diversen Kampagnen forciert werden.

Die mangelnde Akzeptanz und das mangelhafte Wissen über die Möglichkeiten des Sonnenschutzes, - insbesondere bei der älteren Generation der Befragten - lässt wiederum auf mangelnde Aufklärung schließen.

Dies mag vielleicht einerseits an der fehlenden Medienpräsenz im Sinne von Kampagnen und Werbung für Sonnenschutzmittel in unseren „gemäßigten“ Breiten liegen, oder andererseits am tief liegenden Irrglauben, dass man mit appliziertem Sonnenschutz keine rasche Pigmentierung erhält, die einen als

„erholten Urlauber“ identifiziert, wie es uns gegenüber von einigen Befragten erklärt wurde.

An vielen Arbeitsplätzen ist eine erhöhte Exposition gegenüber natürlicher ultravioletter Strahlung nicht zu vermeiden. Daher müssen zum einen Berufe, die mit einer erhöhten UV-Exposition verbunden sind auf die Liste der Berufskrankheiten gesetzt werden, und es müssen andererseits primäre Präventionsprogramme durchgeführt werden. Es wäre wünschenswert, dass diese „Risikopatienten“ ähnlich engmaschig untersucht werden wie z.B. Transplantatempfänger. Leider ist dies auch mit hohen Kosten für das Gesundheitswesen verbunden.

Die sekundäre Prävention zielt auf die Erkennung von Erkrankungen im Frühstadium und auch die damit verbundenen besseren Heilungschancen. Neben Maßnahmen zur Hautkrebsfrüherkennung ist die Selbstuntersuchung entscheidend, um Veränderungen der Haut frühzeitig zu entdecken und bei Verdacht einen Arzt aufzusuchen. Die höhere Mortalität bei Männern bei allen Hautkrebsarten spricht dafür, dass diese sich der rechtzeitigen Früherkennung entziehen. Daher sollte die Motivation zu einer höheren Inanspruchnahme von Früherkennungsuntersuchungen bei Männern und auch bei älteren Personen in Zukunft gefördert werden.

Durch all diese Präventionsmaßnahmen könnte man die Wahrscheinlichkeit eines operativen chirurgischen Eingriffes vermindern und die damit verbundene Traumatisierung des Körpers vermeiden.

Der Großteil unserer befragten Patienten generierte die Hautschäden im Laufe der Jahre durch konsequentes Missachten der Gefahren, die durch UV-Strahlung ausgehen. Deswegen muss noch intensivere Aufklärungsarbeit geleistet werden, damit die heutige Generation in vielen Jahren nicht den Preis der Leichtsinnigkeit bezahlen muss.

## 11 LITERATURVERZEICHNIS

- 1 Funk JO, Kind P. Zellzykluskontrolle, genetische Stabilität und Krebs. *Hautarzt* 1997; 48: 157-165
- 2 Paus R, Menrad A, Czarnetzki BM. Nekrobiologie der Haut: Apoptose. *Hautarzt* 1995; 46: 285-303
- 3 Koldehoff M. Zellzyklusregulation und die Funktion beim neoplastischen Wachstum. *Biol. Med.* 1997; 26: 62-66
- 4 Rees J. Genetic alterations in non-melanoma skin cancer. *J. Invest. Dermatol.* 1994; 103: 747-750
- 5 Rees J, Healy E. Molecular genetic approaches to non-melanoma and melanoma skin cancer. *Clin. Exp. Dermatol.* 1996; 21: 253-262
- 6 Lane DP. p53, guardian of the genome. *Nature* 1992; 358: 15-16
- 7 Mc Nutt NS, Saenz-Santamaria C, Volkenandt M, Shea CR, Albino AP. Abnormalities of p53 protein expression in cutaneous disorders. *Arch. Dermatol.* 1994; 130: 225-232
- 8 Unteregger G. Quantitative und qualitative Bestimmung von Apoptose. *BIOforum* 1997: 680-683
- 9 Koldehoff M. Zellzyklusregulation und die Funktion beim neoplastischen Wachstum. *Biol. Med.* 1997; 26: 62-66
- 10 Ananthaswamy HN, Pierceall WE. Molecular mechanisms of ultraviolet radiation carcinogenesis. *Photochem. Photobiol.* 1990; 52: 1119-1136
- 11 Campbell C, Quinn AG, Ro Y, Angus B, Rees JL. p53 mutations are common an early events that precede tumor invasion in squamous cell neoplasia of the skin. *J. Invest. Dermatol.* 1993; 100: 746-748

- 12 Sparrow LE, Soong R, Dawkins HJS, Iacopetta BJ, Heenan PJ. p53 gene mutation and expression in naevi and melanomas. *Melanoma Res.* 1995; 5: 93-100
- 13 Knudson Jr. AG. Heredity cancer, oncogenes and antioncogenes. *Cancer Res.* 1985; 45:1437-1443
- 14 Gasparro FP. p53 in dermatology. *Arch. Dermatol.* 1998; 134: 1029-1032
- 15 Lauritzen AF, Vejlsgaard GL, Hou-Jensen K, Ralfkiaer ER. p53 protein expression in cutaneous T-cell lymphomas. *Br. J. Dermatol.* 1995; 133: 32-36
- 16 Nagano T, Ueda M, Ichihachi M. Expression of p53 protein is an early event in ultraviolet light-induced cutaneous squamous cell carcinogenesis. *Arch. Dermatol.* 1993; 129: 1157-1161
- 17 Onodera H, Nakamura S, Sugai T. Cell proliferation and p53 protein expression in cutaneous epithelial neoplasms. *Am. J. Dermatopathol.* 1996; 18: 580-588
- 18 Kaelin Jr. WG. The p53 gene family. *Oncogene* 1999; 18: 7701-7705
- 19 Kaelin Jr. WG. The Emerging p53 Gene Family. *J. Nat. Cancer Institute* 1999; 7: 594-598
- 20 Grossman D, Leffell DJ. The Molecular Basis of Nonmelanoma Skin Cancer. *Arch. Dermatol.* 1997; 133: 1263-1270
- 21 Lübbe J, Kleihues P, Burg G. Das Tumorsuppressor-Gen p53 und seine Bedeutung für die Dermatologie. *Hautarzt* 1994; 45: 741-745
- 22 Ziegler A, Leffell DJ, Kunala S, Sharma HW, Gailani M, et al. Mutation hotspots due to sunlight in the p53 gene of nonmelanoma skin cancers. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1993; 90: 4216-4220
- 23 Hollstein M, Sidransky D, Vogelstein B, Harris CC. p53 mutations in human cancers. *Science* 1991; 253: 49-53
- 24 Lübbe J, Kleihues P, Burg G. Das Tumorsuppressor-Gen p53 und seine Bedeutung für die Dermatologie. *Hautarzt* 1994; 45: 741-745

- 25 Moles JP, Moyret C, Guillot B, Jeanteur P, Guilhou J, et al. p53 gene mutations in human epithelial skin cancers. *Oncogene* 1993; 8: 583-588
- 26 Rady P, Scieicariello F, Wagner R, Tyring SK. p53 mutations in basal cell carcinoma. *Cancer Res.* 1992; 52: 3804-3806
- 27 Campbell C, Quinn AG, Ro Y, Angus B, Rees JL. p53 mutations are common an early events that precede tumor invasion in squamous cell neoplasia of the skin. *J. Invest. Dermatol.* 1993; 100: 746-748
- 28 Oram Y, Orengo I, Baer S, Ocal T: p53 expression in squamous cell carcinomas from sun-exposed and non-sun-exposed sites. *J. Am. Acad. Dermatol.* 1994; 31: 417-422
- 29 Ro JS, Cooper PN, Lee JA, Quinn AG, Harrison D, et al. p53 protein expression in benign and malignant skin tumours. *Br. J. Dermatol.* 1993; 128: 237-241
- 30 Garbe C, Dummer R, Kaufmann R, Tilgen W. Onkogene und Tumorsuppressorgene bei Hauttumoren. In: *Dermatologische Onkologie.* Springer, Berlin Heidelberg New York. 1997; 3-12
- 31 Kerschmann RL, McCalmont TH, LeBoit PE. p53 oncoprotein expression and proliferation index in keratoacanthoma and squamous cell carcinoma. *Arch. Dermatol.*1994; 130: 181-186
- 32 Borkowski A, Bennett WP, Jones RT, BorkowskiP, Harres CC, et al. Quantitative image analysis of p53 proteinaccumulation in keratoacanthomas. *Am. J. Dermatopathol.* 1995; 17: 335-338
- 34 Verhaegh ME, Sanders C, Arends JW, Neumann H. Expression of the apoptosis-suppressing protein bcl-2 in non-melanoma skin cancer. *Br. J. Dermatol.* 1995; 132: 740-744
- 33 Basarab T, Orchard G, Russell-Jones R. The use of immunostaining for bcl-2 and CD34 and the lectin peanut agglutinin in differentiating between basal cell carcinoma and trichoepitheliomas. *Am. J. Dermatopathol.* 1998; 20: 448-452

- 35 Wikonkal NM, Berg RJW, van Haselen C, Horkay I, Remenyik E et al. Bcl-2 vs p53 protein expression and apoptotic rate in human nonmelanoma skin cancers.  
Arch. Dermatol. 1997; 133: 599-602
- 36 Steck KD, Mc Donnell TJ, El-Naggar AK. Flow cytometric analysis of apoptosis and bcl-2 in human solid neoplasms. Cytometry 1995; 20: 154-161
- 37 Kune GA., Bannerman S, Field B, Watson LF., Cleland H, et al. Diet, alcohol, smoking, serum b-carotene, and vitamin A in male nonmelanocytic skin cancer patients and controls. Nutr. Cancer, 1992; 18: 237-244
- 38 Nimela O. Acetaldehyde adducts of proteins: diagnostic and pathogenic implications in diseases cause by excessive alcohol consumption. Scnad. J. Clin. Lab. Invest. Suppl. 1993; 312: 45-54
- 39 Mufti SI, Eskelson CD, Odeley OE, Nachiappan V. Alcohol-associated generation of oxygen free radicals and tumor promotion, Alcohol 1993; 28: 621-628
- 40 Parlesak A, Menzl I, Feuchter A, Bode JC, Bode C. Inhibition of retinol oxidation by ethanol in the rat liver and colon. Gut 2000; 47: 825-831
- 41 Aubry F, MacGibbon B. Risk factors of squamous cell carcinoma of the skin: A case-control study in the Montreal region. Cancer 1985; 55: 907-911, 1985
- 42 Grodstein F, Speizer FE, Hunter DJ. A prospective study of incident squamous cell carcinoma of the skin in the nurses' health study. J. Natl. Cancer Inst. 1995; 87: 1061-1066
- 43 Pfeifer GP, Denissenko MF. Formation and repair of DNA lesions in the p53 gene: Relation to cancer mutations? Environ. Mol. Mutagen 1998; 31:197-205

- 44 Brennan JA, Boyle JO, Koch WM, et al. Association between cigarette smoking and mutation of the p53 gene in squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N. Engl. J. Med.* 1995; 332: 712-717
- 45 Kanjilal S, Strom SS, Clayman GL, et al. p53 mutations in nonmelanoma skin cancer of the head and neck: Molecular evidence for field cancerization. *Cancer Res.* 1995; 55: 3604-3609
- 46 Rodriguez JW, Kirilin WG, Wirsiy YG, et al. Maternal exposure to benzo[a]pyrene alters development of T lymphocytes in offspring. *Immunopharmacol. Immunotoxicol.* 1999; 21: 379-396
- 47 Silverman NA, Potvin C, Alexander JC, et al. In vitro lymphocyte reactivity and T-cell levels in chronic cigarette smokers. *Clin. Exp. Immunol.* 1975; 22: 285-292
- 48 Petersen BH, Steimel LF, Callaghan JT. Suppression of mitogen- induced lymphocyte transformation in cigarette smokers. *Clin. Immunol. Immunopathol.* 1983; 27: 135-140
- 49 Johnson JD, Houchens DP, Kluwe WM, et al. Effects of mainstream and environmental tobacco smoke on the immune system in animals and humans: A review. *Crit. Rev. Toxicol.* 1990; 20: 369-395
- 50 Wewers MD, Diaz PT, Wewers ME, et al. Cigarette smoking in HIV infection induces a suppressive inflammatory environment in the lung. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1998; 158: 1543-1549
- 51 de Jong-Tieben LM, Berkhout RJM, Smits HL, et al. High frequency of detection of epidermodysplasia verruciformis-associated human papillomavirus DNA in biopsies from malignant and premalignant skin lesions from renal transplant recipients. *J. Invest. Dermatol.* 1995; 105: 367-371
- 52 Cannistra SA, Niloff JM. Cancer of the uterine cervix. *N. Engl. J. Med.* 1996; 334: 1030-1038

- 53 ACS. American Cancer Society. URL:  
<http://www.cancer.org/docroot/home/index.asp>
- 54 Brincat MP. Hormone replacement therapy and the skin. *Maturitas* 2000; 35(2): 107-117
- 55 Fung TT, Hunter DJ, Spiegelman D, et al. Vitamins and carotenoids intake and the risk of basal cell carcinoma of the skin in women 2002; 13: 221-230
- 56 Wei Q, Matanoski GM, Farmer ER, Strickland P, Grossman L. Vitamin supplementation and reduced risk of basal cell carcinoma. *J. Clin. Epidemiol.* 1994; 47: 829-836
- 57 Ashcroft GS, Ashworth JJ. Potential role of estrogens in wound healing. *Am. J. Clin. Dermatol.* 2003; 4(11): 737-743
- 58 Simpson E, Rubin G, Clyne C et al. Local estrogen biosynthesis in males and females. *Endocr. Relat. Cancer* 1999; 6(2): 131-137
- 59 Paz-Elizur T, Elinger D, Leitner-Dagan Y et al. Development of an enzymatic DNA repair assay for molecular epidemiology studies: Distribution of OGG activity in healthy individuals. *DNA Repair* 2006
- 60 Wilgus TA, Koki AT, Zweifel BS, Rubal PA, Oberyszyn TM. Chemotherapeutic efficacy of topical celecoxib in a murine model of ultraviolet light B-induced skin cancer. *Mol. Carcinog.* 2003; 38(1): 33-39
- 61 Wilgus TA, Koki AT, Zweifel BS, Kusewitt DF, Rubal PA, Oberyszyn TM. Inhibition of cutaneous ultraviolet light B-mediated inflammation and tumor formation with topical celecoxib treatment. *Mol. Carcinog.* 2003; 38(2): 49-58
- 62 Hannuksela-Svahn A, Pukkala E, Karvonen J. Basal Cell Skin Carcinoma and Other Nonmelanoma Skin Cancers in Finland from 1956 through 1995 *Arch. Dermatol.* 1999; 135: 781-786
- 63 Blackwell Science Ltd. *British Journal of Dermatoloafi.* 1995; 133: 141-154

- 64 Smith JB, Fenske NA. Cutaneous manifestations and consequences of smoking. *J. Am . Acad. Dermatol.* 1996; 34: 717–732
- 65 De Hertog SA, Wensveen CA, Bastiaens MT et al. Relation between smoking and skin cancer. *J. Clin. Oncol.* 2001; 19: 231–238
- 66 Opty H. Haut und Brandy, *PrimaryCare* 2001; 1: 42–44
- 67 Blot WJ. Alcohol and Cancer, *Cancer Research Suppl.* 1992; 52: 2119-2123
- 68 Krug A. Wünsche A. Blum M. Tabakabhängigkeit und die Folgen auf die Haut. *Hautarzt* 2004; 55: 301–316
- 69 Campbell C, Quinn AG, Angus B, Rees JL. The relation between p53 mutation and p53 immunostaining in non-melanoma skin cancer. *Br. J. Dermatol.* 1993; 129: 235-241
- 70 Goldsmith LA. Summary of alopecia areata research workshop and future research directions. *J. Invest. Dermatol.* 1991; 96: 98–100
- 71 Thomas-Ahner JM, Wulff BC, Tober KL, Kusewitt DF, Rigganbach JA, et al. Gender Differences in UVB-Induced Skin Carcinogenesis, Inflammation, and DNA Damage. *Cancer Res.* 2007; 67: 7
- 72 Wilgus TA, Koki AT, Zweifel BS, Kusewitt DF, Rubal PA. Inhibition of cutaneous ultraviolet light B-mediated inflammation and tumor formation with topical celecoxib treatment. *Mol. Carcinog.* 2003; 38: 49-58
- 73 Wilgus TA, Parrett ML, Ross MS, Tober KL, Robertson FM. Inhibition of ultraviolet light B-induced cutaneous inflammation by a specific cyclooxygenase- 2 inhibitor. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2002; 507: 85-92
- 74 Azzi L, El-Alfy M, Martel C, Labrie F. Gender differences in mouse skin morphology and specific effects of sex steroids and ehydroepiandrosterone, *Invest. Dermatol.* 2005; 124: 22-7

- 75 Friedman LC, Bruce S., Webb JA., Weinberg AD, Cooper HP. Skin self-examination in a population at increased risk for skin cancer. *Am. J. Prev. Med.* 1993; 9: 359-364
- 76 Hill D, White V, Borland R, Cockburn J. Cancer-related beliefs and behaviours in Australia. *Aust. J. Public Health.* 1991; 15: 14-23
- 77 Sofie AE, Christianne AH, Bastiaens MB, Kielich CJ, Berkhout MJ, et al. Relation Between Smoking and Skin Cancer, Leiden Skin Cancer Study. *Journal of Clinical Oncology.* 2001; 19(1): 231-238
- 78 Fung T, Hunter DJ, Spiegelman D, Colditz GA, Rimm EB, Willett WC. Intake of Alcohol and Alcoholic Beverages and the Risk of Basal Cell Carcinoma of the Skin. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention.* 2002; 11: 1119-1122
- 79 D'Errico M, Calcagnile A, Iavarone I, Sera F, Baliva G, et al. Factors that influence the DNA Repair Capacity of normal and skin cancer-affected individuals. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention* 1999; 8: 553-559
- 80 Wei Q, Matanoski G, Farmer E, Hedayati M, Grossman L. DNA Repair Related to Multiple Skin Cancers and Drug Use. *Cancer Research* 1994; 54: 437-444
- 81 Oliveria S, Christos P, Halpern A, Fine J, Barnhill R, Berwick M. Evaluation of Factors Associated with Skin Self-Examination. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*, 1999; 8: 971-978
- 82 Bestak R, Halliday GM. Sunscreens protect from UV-promoted squamous cell carcinoma in mice chronically irradiated with doses of UV radiation insufficient to cause edema. *Photochem. Photobiol.* 1996; 64(1): 188-193
- 83 Flindt-Hansen H, Thune P, Eeg-Larsen T. The effect of short-term application of PABA on photocarcinogenesis. *Acta Derm. Venereol.* 1990; 70(1):72-75

- 84 Horiki S, Miyauchi-Hashimoto H, Tanaka K, Nikaido O, Horio T. Protective effects of sunscreens on photocarcinogenesis, photoaging, and DNA damage in XPA gene knockout mice. *Arch. Dermatol. Res.* 2000; 292(10): 511-518
- 85 Thompson SC, Jolley D, Marks R. Reduction of solar keratoses by regular sunscreen use. *N. Engl. J. Med.* 1993; 329(16): 1147-1151
- 86 Breitbart EW, Wende A, Mohr P, Greinert R, Volkmer B. GesundheitBerichterstattung des Bundes, Heft 22 Hautkrebs. Robert Koch-Institut. 2004
- 87 Diepgen TL, Drexler H. Skin cancer and occupational disease. *Hautarzt* 2004; 55(1): 22-27
- 88 Silverberg E, Boring CC, Squires TS. Cancer statistics. *Cancer J. Clin.* 1990; 40(1): 9-26
- 89 Fritsch P (Hrsg). Aufbau und Funktionen der Haut. In: *Dermatologie und Venerologie*. Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York. 2. Auflage 2003; 3 -41
- 90 Moll I (Hrsg). Unsere dynamische Haut. In: *Duale Reihe Dermatologie*. Thieme Verlag, 6. Auflage 2005; 2 -13
- 91 Moll I (Hrsg). Erworbenes Immunsystem. In: *Duale Reihe Dermatologie*. Thieme Verlag, 6. Auflage 2005; 16-19
- 92 Moll I (Hrsg). Immunologie. In: *Duale Reihe Dermatologie*. Thieme Verlag, 6. Auflage 2005; 19-25
- 93 Fritsch P (Hrsg). Grundlagen der Immunologie und Allergologie. In: *Dermatologie und Venerologie*. Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York. 2. Auflage 2003; 43-63
- 94 Fritsch P (Hrsg). Dermatologischer Untersuchungsgang. In: *Dermatologie und Venerologie*. Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York. 2. Auflage 2003; 115-122
- 95 Moll I (Hrsg). Dermatologische Diagnostik. In: *Duale Reihe Dermatologie*. Thieme Verlag, 6. Auflage 2005; 30-41

- 96 Moll I (Hrsg). Aktinische Präkanzerosen. In: Duale Reihe Dermatologie. Thieme Verlag, 6. Auflage 2005; 306
- 97 Moll I (Hrsg). Bowenoide Präkanzerose. In: Duale Reihe Dermatologie. Thieme Verlag, 6. Auflage 2005; 308
- 98 Kempf W, Hantschke M, Kutzner H, Burgdorf W. Harmatome und Neoplasien. In: Dermatopathologie. Steinkopff Verlag, Darmstadt. 2007; 163
- 99 Moll I (Hrsg). Spinaliom und Basliom. In: Duale Reihe Dermatologie. Thieme Verlag, 6. Auflage 2005; 313-319
- 100 Kempf W, Hantschke M, Kutzner H, Burgdorf W. Harmatome und Neoplasien. In: Dermatopathologie. Steinkopff Verlag, Darmstadt. 2007; 170
- 101 Kempf W, Hantschke M, Kutzner H, Burgdorf W. Harmatome und Neoplasien. In: Dermatopathologie. Steinkopff Verlag, Darmstadt. 2007; 226
- 102 Kempf W, Hantschke M, Kutzner H, Burgdorf W. Harmatome und Neoplasien. In: Dermatopathologie. Steinkopff Verlag, Darmstadt. 2007; 172
- 103 Kempf W, Hantschke M, Kutzner H, Burgdorf W. Harmatome und Neoplasien. In: Dermatopathologie. Steinkopff Verlag, Darmstadt. 2007; 220
- 104 Moll I (Hrsg). Therapieprinzipien in der Dermatologie. In: Duale Reihe Dermatologie. Thieme Verlag, 6. Auflage 2005; 70-72
- 105 Moll I (Hrsg). Therapieprinzipien in der Dermatologie. In: Duale Reihe Dermatologie. Thieme Verlag, 6. Auflage 2005; 84-87
- 106 Moll I (Hrsg). Dermatologische Diagnostik. In: Duale Reihe Dermatologie. Thieme Verlag, 6. Auflage 2005; 30-39
- 107 Moll I (Hrsg). Therapieprinzipien in der Dermatologie. In: Duale Reihe Dermatologie. Thieme Verlag, 6. Auflage 2005; 48-63
- 108 Fritsch P (Hrsg). Therapie der Hautkrankheiten. In: Dermatologie und Venerologie. Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York. 2. Auflage 2003; 150-151
- 109 Moll I (Hrsg). Malignes Melanom. In: Duale Reihe Dermatologie. Thieme Verlag, 6. Auflage 2005; 323

- 110 Moll I (Hrsg). Maligne Tumoren und Präneoplasien. In: Duale Reihe Dermatologie. Thieme Verlag, 6. Auflage 2005; 318
- 111 Fritsch P (Hrsg). Entzündungsreaktion und ihre Mediatoren. In: Dermatologie und Venerologie. Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York. 2. Auflage 2003; 65-77
- 112 Forth W, Henschler D, Rummel W, Förstermann U, Starke K. Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie. Urban und Fischer Verlag, München, Jena, 8. Auflage 2001; 393-404
- 113 Böcker W, Denk H, Heitz P. Entzündungen. In: Pathologie., Urban und Fischer Verlag, München, Jena. 3. Auflage 2004; 77-100
- 114 Böcker W, Denk H, Heitz P. Grundlagen des Immunreaktion. In: Pathologie., Urban und Fischer Verlag, München, Jena. 3. Auflage 2004; 112-126
- 115 Böcker W, Denk H, Heitz P. Steuerung der Immunantwort. In: Pathologie., Urban und Fischer Verlag, München, Jena. 3. Auflage 2004; 129-135
- 116 Moll I (Hrsg). Die Körperabwehr. In: Duale Reihe Dermatologie. Thieme Verlag, 6. Auflage 2005; 28-30
- 117 Fritsch P (Hrsg). Physikalische und chemische Hautschäden. In: Dermatologie und Venerologie. Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York. 2. Auflage 2003; 159-171
- 118 Moll I (Hrsg). Physikalisch und chemisch bedingte Hautkrankheiten. In: Duale Reihe Dermatologie. Thieme Verlag, 6. Auflage 2005; 190-192
- 119 Böcker W, Denk H, Heitz P. Molekulare Mechanismen der Zelltransformation und Tumorentstehung. In: Pathologie., Urban und Fischer Verlag, München, Jena. 3. Auflage 2004; 184-193
- 120 Böcker W, Denk H, Heitz P. Tumorabwehr und Mechanismen der Manipulation des Immunsystems. In: Pathologie., Urban und Fischer Verlag, München, Jena. 3. Auflage 2004; 214
- 121 Fritsch P (Hrsg). Therapie der Hautkrankheiten. In: Dermatologie und Venerologie. Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York. 2. Auflage 2003; 133-150
- 122 Moll I (Hrsg). Lokale Steroide. In: Duale Reihe Dermatologie. Thieme Verlag, 6. Auflage 2005; 70

- 123 Forth W, Henschler D, Rummel W, Förstermann U, Starke K. Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie. Urban und Fischer Verlag, München, Jena, 8. Auflage 2001; 417-419
- 124 Braun-Falco O, Plewig G, Wolf HH, Burgdorf WHC, Landthaler M. Maligne epitheliale Tumoren. In: Dermatologie und Venerologie, Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York. 5. Auflage 2005; 1260-1284
- 125 Braun-Falco O, Plewig G, Wolf HH, Burgdorf WHC, Landthaler M. Basalzellkarzinom. In: Dermatologie und Venerologie, Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York. 5. Auflage 2005; 1250-1260
- 126 Braun-Falco O, Plewig G, Wolf HH, Burgdorf WHC, Landthaler M. Systemische Therapie. In: Dermatologie und Venerologie, Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York. 5. Auflage 2005; 1462-1481
- 127 Braun-Falco O, Plewig G, Wolf HH, Burgdorf WHC, Landthaler M. Topische Therapie. In: Dermatologie und Venerologie, Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York. 5. Auflage 2005; 1429-1462
- 128 Braun-Falco O, Plewig G, Wolf HH, Burgdorf WHC, Landthaler M. Laser und photodynamische Therapie. In: Dermatologie und Venerologie, Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York. 5. Auflage 2005; 1493-1499
- 129 Braun-Falco O, Plewig G, Wolf HH, Burgdorf WHC, Landthaler M. Operative Therapie. In: Dermatologie und Venerologie, Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York. 5. Auflage 2005; 1504-1531
- 130 Braun-Falco O, Plewig G, Wolf HH, Burgdorf WHC, Landthaler M. Physikalisch und chemisch bedingte Erkrankungen. In: Dermatologie und Venerologie, Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York. 5. Auflage 2005; 571-586
- 131 Fritsch P (Hrsg). Epitheliale Tumoren. In: Dermatologie und Venerologie. Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York. 2. Auflage 2003; 585-618
- 132 Braun-Falco O, Plewig G, Wolf HH, Burgdorf WHC, Landthaler M. Immunologie. In: Dermatologie und Venerologie, Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York. 5. Auflage 2005; 22-30
- 133 McNaughton S, Marks G, Green A, Role of dietary factors in the development of basal cell cancer and squamous cell cancer of the skin,

School of Population Health, University of Queensland and Queensland  
Institute of Medical Research, Herston, Queensland, 2005

134 Informationsblatt: Photoreaktive Medikamente, IV Abschnitt: Anhang,  
Lichtambulanz Universitätsklinikum Graz, Version 14.01.2005

## 12 Appendix

### Fragebogen

Geschlecht:  Männlich  Weiblich

Alter:  <20  20-30  31-40  41-50  51-60  
 61-70  71-80  >80

Angabe zum Wohnort: Einwohnerzahl:  < 5000  5-10000  
 >10000  >100000

ländlich  Kleinstadt  Großstadt und Umland  
 anderes: \_\_\_\_\_

Bildungsstatus:  Pflichtschulabschluss  Matura

Universitätsabschluss  Fachhochschulabschluss  Lehre

Verbringen Sie mehr als 3 Stunden pro Tag im Tageslicht? Ja  Nein

Verbringen Sie mehr als 4 Stunden pro Tag am Steuer eines Kfz?  Ja   
Nein

Urlaubsgewohnheiten:  eher Sommerurlaub  eher Winterurlaub  
 beides

Wo verbringen Sie am ehesten Ihren Sommerurlaub?

Meer  alpine Regionen  Städteurlaub

Wo verbringen Sie am ehesten Ihren Winterurlaub?

Meer  alpine Regionen  Städteurlaub

Hatten Sie häufig Sonnenbrände in der Kindheit?  Ja  Nein

Benutzen Sie im Urlaub Sonnenschutzmittel?  regelmäßig  fallweise   
selten  nie

Nehmen Sie regelmäßig Medikamente zu sich?  Ja  Nein

Wenn ja, welche: -

---

Wenn ja, aus welchem Grund?

---

---

Nehmen Sie die Pille oder ein anderes Hormonpräparat?

Ja: \_\_\_\_\_  Nein

Wenn ja, wie lange? \_\_\_\_\_

Haben sie die Pille oder ein Hormonpräparat in der Vergangenheit genommen und mittlerweile abgesetzt?

Ja  Nein

Wenn ja, wie lange haben Sie es  
eingenommen? \_\_\_\_\_

Schwangerschaften? \_\_\_\_\_

Fehlgeburten? \_\_\_\_\_

Nehmen Sie regelmäßig oder fallweise cortisonhaltige Medikamente zu sich?

Ja  Nein

Benutzen Sie einen cortisonhaltigen Asthmaspray?  Ja \_\_\_\_\_  Nein

Verwenden Sie cortisonhaltige Salben?  Ja \_\_\_\_\_  Nein

Wenn ja, wie häufig im Jahr? \_\_\_\_\_

Leiden Sie unter einer Autoimmunerkrankung?

Ja \_\_\_\_\_  Nein

Leiden Sie unter einer sonstigen schweren Erkrankung?

Ja \_\_\_\_\_  Nein

Haben Sie sich einer Strahlentherapie unterzogen?

Ja \_\_\_\_\_  Nein

Hatten sie schon eine andere Tumorerkrankung?

Ja \_\_\_\_\_  Nein

Leiden Sie unter einer chronischen Entzündung?

Ja \_\_\_\_\_  Nein

Leiden Sie unter Krampfadern?  Ja  Nein

Leiden bzw. litten Sie unter einem offenen Bein?  Ja  Nein

Rauchen Sie?  Ja [ <20  21-40  41-60 Zigaretten  >60/ Tag]  Nein

Haben Sie jemals geraucht?  Ja (Wie lange?) \_\_\_\_\_  Nein

Nehmen Sie Alkohol zu sich?  Ja  Nein

Wenn ja, wie häufig?  regelmäßig  fallweise  selten (bei Feiern)

Wieviel Alkohol nehmen Sie dann zu sich?  bis 0,5l  0,5-1l  1-2l  >2l

**Bitte nicht ausfüllen!!!!**

Medikamente, die die Lichtempfindlichkeit erhöhen?

Gruppe:  Plattenepithelkarzinom       Basalzellkarzinom       Kontrolle

Anmerkungen:

Chronische Lichthaut       Ja       Nein

Lokalisation       Gesicht       Nacken

Hals, Dekolleté       Handrücken

# CURRICULUM VITAE

## ANGABEN ZUR PERSON

Name	<b>SVEN KATTNER</b>
Adresse	<b>KREUZGASSE 4, 8010 GRAZ</b>
Telefon	<b>+43 (0) 650 514 9259</b>
E-mail	<b>sven.kattner@inode.at</b>
Staatsangehörigkeit	Deutschland
Geburtsdatum	15.06.1984

## SCHUL- UND BERUFSBILDUNG

10 2002 BIS 07 2009 MEDIZINISCHE UNIVERSITÄT, GRAZ  
09 1998 BIS 07 2002 BUNDES OBERSTUFENREALGYMNASIUM , HERMAGOR  
09 1995 BIS 07 1998 HAUPTSCHULE 1, HERMAGOR  
08 1994 BIS 07 1995 ALBERT EINSTEIN GYMNASIUM FRANKENTHAL  
08 1990 BIS 07 1994 ALBRECHT DÜRRENER VOLKSSCHULE BEINDERSHEIM

# CURRICULUM VITAE

## ANGABEN ZUR PERSON

Name	<b>PAUL FRIESENBICHLER</b>
Adresse	<b>HEINRICHSTRASSE 33, 8010 GRAZ</b>
Telefon	<b>+43 (0) 650 8718 636</b>
E-mail	<b>paul.friesenbichler@aon.at</b>
Staatsangehörigkeit	Österreich
Geburtsdatum	02.01.1983

## SCHUL- UND BERUFSBILDUNG

10 2002 BIS 07 2009 MEDIZINISCHE UNIVERSITÄT, GRAZ  
01 2002 BIS 09 2002 PRÄSENZDIENST ÖSTERR. BUNDESHEER  
09 1993 BIS 07 2001 BG/BRG LICHTENFELSGASSE 3-5, GRAZ  
09 1989 BIS 07 1993 VS PÖLFING-BRUNN