

Diplomarbeit

Lifestyle impact on Xeroderma Pigmentosum:

Beispiel eines Geschwisterpaares

(UV-Schutz vs. Ignoranz)

eingereicht von

Ulrike Pototschnig

0311272

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktorin der gesamten Heilkunde

(Dr. med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

Universitätsklinik für Dermatologie und Venerologie

unter der Anleitung von

Univ. Prof. Dr. Daisy Kopera

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig 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 16.Dezember 2010

Unterschrift _____

(Ulrike Pototschnig)

meinen Eltern

Zusammenfassung

Lifestyle impact on Xeroderma Pigmentosum:

Beispiel eines Geschwisterpaares

(UV-Schutz vs. Ignoranz)

Xeroderma pigmentosum ist eine sehr seltene, autosomal rezessiv vererbte Erkrankung, der Defekte des DNA-Reparatursystems zugrunde liegen. In Folge ergibt sich eine beschleunigte Hautalterung: erhöhte Photosensitivität gegenüber UV-Strahlung, gesteigerte Prädisposition für alle Arten von Hautkrebs. Bereits in den ersten Lebensjahren zeigen sich eine fleckige Pigmentierung, Hautatrophie und Teleangiectasien, dazu bilden sich kutane Präkanzerosen. Im weiteren Verlauf entwickeln sich vor allem Basalzellkarzinome und spinözelluläre Karzinome, aber auch Melanome und selten Kerathoakanthome, Sarkome und Angiome. Die Häufigkeit der Neoplasien liegt um mehr als 1000-mal über der der allgemeinen Bevölkerung. Normalerweise besitzt jede Zelle ein Reparatursystem aus Enzymen, sogenannte DNA-Endonukleasen, die Thymidin-Dimere erkennen und aus der DNA herausschneiden. Bei Personen mit Xeroderma pigmentosum liegt ein Mangel bzw. Defekt an diesen DNA-Endonukleasen vor. Aufgrund der genetischen Grundlage wird die Erkrankung in 7 verschiedene Gruppen (A-G) sowie eine zusätzliche variante Form (V) eingeteilt.

Die Diagnose lässt sich meist schon durch das charakteristische klinische Bild stellen, nämlich frühzeitige Hautschäden in lichtexponierten Arealen. Der zugrundeliegende Gendefekt kann anhand von Fibroblastenkulturen nachgewiesen werden. Therapeutisch stehen vor allem präventive Lichtschutzmaßnahmen wie die regelmäßige Anwendung potenter Sonnenschutzmittel und das Tragen UV-protektiver Kleidung im Vordergrund. Die effektivste Maßnahme ist sicherlich die Umstellung des Tages- auf einen Nachtrhythmus, ein Verhalten, das den PatientInnen auch den Namen "Mondscheinkinder" eingebracht hat. Um der Entwicklung maligner Tumoren rechtzeitig entgegenzuwirken, sind neben der UV-Prophylaxe eine permanente Selbstkontrolle sowie regelmäßige dermatologische Untersuchungen nötig. Nur so

können Frühformen von Hautkrebs rechtzeitig entdeckt und entfernt werden. Dies bedeutet für die PatientInnen ein hohes Maß an Disziplin sowie eine Vielzahl an operativen, z.T. auch schmerzhaften und psychisch belastenden Eingriffen. Eine kurative Therapie würde den Ersatz des defekten Gens durch ein intaktes Wild-type-Gen beinhalten. Derartige gentherapeutische Methoden stehen in der Entwicklung und sind von einer praktischen Anwendung noch weit entfernt.

Österreichweit sind nur wenige Fälle bekannt bzw. beschrieben. Anhand eines an diesem Gendefekt leidenden Geschwisterpaares, das schon seit Jahren an der Universitätsklinik für Dermatologie der Medizinischen Universität Graz (MUG) betreut wird, soll diese Arbeit die Effizienz von UV-Prophylaxe, engmaschiger Kontrollen und im Bedarfsfall frühzeitiger chirurgischer Therapie darstellen. Unterschiedlicher Lebensstil der Geschwister und mehr oder weniger differenzierte Einstellung im Umgang mit UV-Licht lassen eine Gegenüberstellung zu. Der Vergleich soll zeigen, inwieweit Verlauf und Prognose der Erkrankung vom jeweiligen Verhalten der PatientInnen beeinflussbar sind.

Abstract

Lifestyle impact on Xeroderma Pigmentosum:

Evaluated in siblings

(UV-protection vs. ignorance)

Xeroderma pigmentosum is a rare disease, which is inherited in an autosomal recessive manner. Its causes are damages of the DNA repair system. Its consequences are a high degree of sun sensitivity and an increased risk of developing cutaneous and ocular neoplasms. From early infancy on, people affected show spotted pigmentation, atrophy and telangiectasia. In addition, these individuals develop cutaneous precancerosis. Furthermore, they develop basal cell carcinoma und spinalioma, but also malignant melanomas and, on rare occasions, kerathoakanthoma, sarcoma and angioma. The frequency of neoplasms exceeds their occurrence among the common population more than 1000-fold. Cells normally have a repair system consisting of enzymes, so-called DNA endonukleases, which identify thymidin dimers and cut them out of the DNA. Individuals with xeroderma pigmentosum have deficient or damaged DNA endonukleases. Based on the genetic foundation, the disease is categorized in 7 various complementation groups (A-G) and an additional variant form (V).

The majority of the cases are diagnosed clinically because of the characteristic appearance of early skin damage, especially on sunlight-exposed areas. On the basis of fibroblast cultures it is possible to verify the underlying genetic defect. Preventive light protection arrangements like regular application of potent sunscreen agents and the wearing of UV protective clothing have therapeutic priority. The most effective arrangement is the change of the patient's circadian rhythm. Because of this fact these patients are also called 'moonlight children'. Apart from avoiding UV light, permanent self control and regular medical examinations are necessary to inhibit the progression of malignoma in time. The only way to prevent dermal precancerosis requires the patient's strict discipline as well as a number of partially painful and psychologically depressing surgical operations. The only curative therapy would be the replacement of the defective

gene by an intact wild type gene. Such therapeutical techniques are being developed but still far away from clinical use.

A small number of cases are known to be closely watched throughout Austria. A brother and a sister suffering from this genetic defect are under medical treatment at the Medical University of Graz. This study aims at proving the efficiency of prevention against UV light, the importance of constant medical checkup and, if necessary, early surgical intervention. The siblings' different lifestyles and attitudes towards the prevention of UV light allow comparing their cases. This study shows how far prognosis and progress of the disease are influenced by the patient's attitude.

Inhaltsverzeichnis

EIDESSTATTLICHE ERKLÄRUNG	II
ZUSAMMENFASSUNG	IV
ABSTRACT	VI
INHALTSVERZEICHNIS	VIII
ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	XI
GLOSSAR	XIII
ABBILDUNGSVERZEICHNIS	XV
TABELLENVERZEICHNIS	XVI
1 EINLEITUNG	1
1.1 Histologische Grundlagen der Haut	1
1.2 Grundlagen zum DNA – Reparatursystem	4
2 XERODERMA PIGMENTOSUM	8
2.1 Epidemiologie	8
2.2 Historie	8
2.3 Ätiologie und Pathogenese	11
2.4 Krankheitsbilder und Folgen	14
2.4.1 Hautbefund	14
2.4.2 Neurologische Symptome	15
2.4.3 Ophthalmologische Veränderungen	16
2.5 Histopathologie	18
2.6 Diagnostik	27

2.6.1	Laboruntersuchung	28
2.6.2	Pränatale Diagnostik	29
2.7	Risikofaktoren	30
2.8	Verlauf und Prognose	30
2.9	Differentialdiagnosen.....	31
2.9.1	Cockayne-Syndrom	31
2.9.2	Trichothiodystrophie.....	32
2.9.3	Bloom-Syndrom	33
2.10	Therapie.....	34
2.10.1	Sekundärprävention.....	34
2.10.2	Chirurgische Verfahren.....	37
2.10.3	Topische Therapie	38
2.10.4	Systemische Therapie	39
2.10.5	Gentherapie	39
3	SOLARE UV-BESTRAHLUNG AUF DEN MENSCHEN UND IHRE WIRKUNG.....	41
3.1	UV-Strahlung.....	42
3.2	Immunsuppressiver Effekt	43
3.3	Photoaging.....	43
3.4	Vitamin D	45
3.5	Phototherapie	45
4	GEGENÜBERSTELLUNG EINES AN XP ERKRANKTEN GESCHWISTERPAARES.....	47
4.1	Patientin G. M.	47
4.1.1	Anamnese	47
4.1.2	Compliance	50
4.1.3	Hautbefund.....	50
4.2	Patient K. M.....	54
4.2.1	Anamnese	54
4.2.2	Compliance	55

4.2.3	Hautbefund.....	56
5	DISKUSSION.....	61
	LITERATURVERZEICHNIS.....	XVII
	DANKSAGUNG	XXVI

Abkürzungsverzeichnis

λ	Wellenlänge (griech.: Lambda)
ACTH	Adrenokortikotropes Hormon
AJCC	American Joint Committee on Cancer
ALM	Akrolentiginöses Melanom
CPD	Cyclobutylpyrimidindimere
CS	Cockayne-Syndrom
DNA	desoxyribonucleic acid (Desoxyribonukleinsäure)
et al.	et altera (und andere)
EU	Europäische Union
GGR	global genome repair
H.-E.	Hämatoxylin-Eosin(-Färbung)
HPV	humane Papillomaviren
IL-1	Interleukin-1
IL-6	Interleukin-6
LK	Lymphknoten
LMM	Lentigo-maligna-melanom
LSF	Lichtschutzfaktor
MED	Minimale Erythem Dosis
MiM	Minimal invasives Melanom
MM	malignes Melanom
MSH	Melanozyten-stimulierendes Hormon
MUG	Medizinische Universität Graz
n	Anzahl
NB	Noduläres Basaliom
NER	Nukleotidexzisionsreparatur
NM	Noduläres Melanom
PCR	polymerase chain reaction
RFC	Replikationsfaktor C
RPA	Replikationsprotein A
SSM	Superfiziell spreitendes Melanom
Str.	Stratum

TCR	transcription coupled repair
TD	Tumordicke
TiO ₂	Titandioxid
TNM	Tumor, Nodus, Metastasen (Tumorstadium)
TTD	Trichothiodystrophie
UDS	Unscheduled DNA Synthesis
UV	Ultraviolett
vs.	versus (gegenüber gestellt)
WHO	World Health Organization
XP	Xeroderma pigmentosum
ZnO	Zinkoxid

Glossar

Apoptose	programmierter Zelltod
Compliance	Oberbegriff für kooperatives Verhalten des Patienten/der Patientin i.R. einer Therapie
Compound-Nävus	Besiedelung der Epidermis und des oberen Coriums durch Nävuszellen, während der Reifung eines Nävuszellnävus
Dermabrasion	oberflächliches Abtragen/ Abschleifen der Haut
Dermaler Nävuszellnävus	Nävus mit vollständig in die Dermis abgesunkenen Nävuszellen
Differenzierung	Entwicklung von Zellen zu einem höher spezialisierten Zustand
Genodermatose	erblich bedingte Hauterkrankungen, die durch Genmutation verursacht wird
In-Transit-Metastasen	Metastasen der Haut oder Subkutis, die mehr als 2 cm vom Primärtumor entfernt, aber nicht jenseits der regionären Lymphknoten liegen
Junktionsnävus	Nävus mit epidermaler Lage der Nävuszellen
Medocs	elektronisches Kommunikations- und Informationsnetzwerk für die steirischen Landeskrankenhäuser und das Universitätsklinikum Graz

Minimale Erythem Dosis	UV-Licht-Dosis, die ein gut wahrnehmbares scharf begrenztes UV-Erythem hervorruft. Sie dient zur objektiven Bestimmung der individuellen spektralen Lichtempfindlichkeit
Molemax	Haut-Analyse-System zur bildgebenden Verlaufsdokumentation
Prävalenz	Anzahl der Menschen, die an einer bestimmten Krankheit, in einer bestimmten Bevölkerungsgruppe, erkrankt sind = Krankheitshäufigkeit
Satellitenmetastasen	Metastasen der Haut und Subkutis, die bis 2 cm um den Primärtumor liegen
Unscheduled DNA-Synthesis	DNA-Synthese, die außerhalb der S-Phase des Zellzyklus stattfindet

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Aufgaben der Nukleotid-Exzisions-Reparatur	6
Abbildung 2: Basalzellkarzinom, H.-E. - Färbung	19
Abbildung 3: verhornendes Plattenepithelkarzinom der Haut, H.-E. - Färbung	21
Abbildung 4: Malignes Melanom	25
Abbildung 5: UV-Schutzanzug.....	35
Abbildung 6: Eindringtiefe der UV-Strahlung in die Haut.....	42
Abbildung 7: Dokumentation von Frau M. im Photofinder von dorsal.....	48
Abbildung 8: Auflichtmikroskopie und präoperative Markierung eines MM	49
Abbildung 9: erste Fotodokumentation von K. M.....	55
Abbildung 10: Fotodokumentation dorsal von K. M.....	56

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Genotyp-Phänotyp Korrelation bei XP	13
Tabelle 2: Übersicht über okuläre Manifestationen bei XP in der Literatur.....	18
Tabelle 3: pT-Klassifikation des Plattenepithelkarzinoms der Haut.....	22
Tabelle 4: Überlebensraten in Abhängigkeit von TD und Metastasierung.....	24
Tabelle 5: TNM-Klassifikation für das maligne Melanom.....	27
Tabelle 6: ABCDE – Regel der Dermatoskopie.....	36
Tabelle 7: elektromagnetisches Spektrum	41
Tabelle 8: Auszug der exzidierten Läsionen von Frau M.....	53
Tabelle 9: Auszug der exzidierten Tumoren von Herrn M.	60

1 Einleitung

„Es trägt wohl mancher Alte,
Deß Herz längst nicht mehr flammt,
Im Antlitz eine Falte,
Die aus der Kindheit stammt ...“

Julius Hammer:

„*Stör nicht den Traum der Kinder.*“ Aus: Schau um dich und schau in dich [40]

Die Haut ist das größte Organ des menschlichen Körpers, das die äußere Bedeckung und Barriere zur Umwelt bildet. Sie dient als schützende Hülle gegen physikalische und chemische Einflüsse und verhindert das Eindringen von Mikroorganismen. Außerdem trägt sie zur Regulierung der Körpertemperatur bei (Gefäßsystem und Schweißdrüsen) und spielt eine wesentliche Rolle für den Wasser- und Elektrolythaushalt, indem sie den Körper vor Austrocknung schützt und gleichzeitig über ihre Drüsen Flüssigkeit und Salze nach außen abgibt. Die äußerst zahlreichen sensiblen Nervenendigungen in der Haut setzen den Körper in Beziehung zur Umwelt; so werden Druck-, Temperatur- und Schmerzreize aufgenommen und die entsprechenden Abwehrreflexe vermittelt. Des Weiteren ist die Haut an immunologischen Vorgängen beteiligt, verfügt über vielfältige Anpassungsmechanismen und spielt eine wichtige kommunikative Rolle. Aufgrund der engen Beziehung zur Psyche wird sie auch als „Spiegel der Seele“ bezeichnet [1, 2]. Ob im Falle einer Erkrankung die Ursache nun genetischer, allergischer, autoimmunologischer oder hormoneller Herkunft ist oder ob es „nur“ die früher oder später einsetzende Hautalterung ist – die Haut ist unser sichtbarstes Organ und hat somit großen Einfluss auf unsere psychosoziale Lebensqualität.

1.1 Histologische Grundlagen der Haut

Die Haut (Cutis) gliedert sich in Epidermis (Oberhaut) und Corium (Dermis, Lederhaut). Darunter liegt die Subcutis (Unterhaut, Tela subcutanea), welche die

Haut verschieblich mit ihrer jeweiligen Unterlage verbindet. Sie besteht gewöhnlich aus lockerem Bindegewebe mit Einlagerungen von Fettgewebe und beinhaltet die größeren Blutgefäße und Nerven [1, 2, 22].

Die Epidermis ist ein mehrschichtiges verhorntes Plattenepithel, das regional unterschiedlich dick ist. Die Epithelzellen der Haut werden als Keratinozyten bezeichnet. Daneben kommen in der Epidermis noch weitere Zellarten vor, darunter Melanozyten, Langerhans-Zellen und Merkel-Zellen. Da die Epidermis nicht vaskularisiert ist, wird sie per Diffusion aus der darunter liegenden Dermis ernährt.

Schichtung der Epidermis von basal nach apikal [1, 2, 25]:

Stratum basale (Basalzellschicht)

Die tiefste Zell-Lage besteht aus einer großen Zahl von Basalzellen. Hier findet die Mehrzahl der Mitosen statt, die für die ständige Regeneration der Epidermis notwendig sind. Die Transitzeit einer Zelle vom stratum basale bis ins stratum corneum beträgt 26-42 Tage. Kanzeröses Wachstum von Basalzellen an Haarfollikel-tragenden Körperstellen führt zur Entstehung von Basalzellkarzinomen (Basaliomen).

Stratum spinosum (Stachelzellschicht)

Diese Schicht besteht aus mehreren Lagen polygonaler Zellen, die sich mit zunehmender Verlagerung nach oben abflachen und über Desmosomen miteinander in Verbindung stehen. Auch hier finden noch vereinzelt Mitosen statt. Stratum basale und stratum spinosum werden daher auch als Stratum germinativum zusammengefasst. Spinaliome gehen aus kanzerös veränderten Zellen des Stratum spinosum, der Keratinozyten, hervor (Plattenepithelkarzinome).

Stratum granulosum (Körnerzellschicht)

Die abgeflachten Körnerzellen des Stratum granulosum enthalten in ihrem Zytoplasma u.a. Keratohyalin granula, als Zeichen des beginnenden Verhornungsprozesses.

Stratum lucidum (Glanzschrift)

Diese zellkernfreie und nahezu homogene, lichtbrechende Schicht kommt nur in der stark verhornten Epidermis der Leistenhaut vor und bildet die Grenze zwischen Hornzellschicht und der darunter gelegenen Epidermis.

Stratum corneum (Hornschicht)

Die oberste Schicht der Epidermis bildet die sog. Hornschicht. Die Keratinozyten sterben im Sinne einer Apoptose ab, nachdem Organellen und Zellkern lysosomal aufgelöst wurden. Übrig bleiben kernfreie, platte Hornschuppen, die noch durch Desmosomen verbunden sind. Außerdem findet sich eine lamelläre, lipidreiche und hydrophobe Substanz aus Keratinosomen, die hier auch als interzelluläre Kittsubstanz fungiert. Sie trägt zum Säureschutzmantel der Haut (pH 5,7) bei und verhindert als Permeabilitätsbarriere ein Eindringen von Wasser in die tieferen Epidermisschichten. Nach Zerfall dieser Substanz kommt es zur Desquamation der Hornschuppen.

Weitere Zellen der Epidermis:

Melanozyten

Melanozyten entstammen der Neuralleiste und sind von dort in die Epidermis eingewandert. Mit ihren langen, unregelmäßigen Fortsätzen (Dendriten) verzweigen sie sich zwischen den Zellen des Stratum basale und Stratum spinosum und reichen teilweise in deren Zelleiber hinein. Melanozyten bilden das dunkle Pigment Melanin und sind lichtmikroskopisch als helle, rundliche Zellelemente mit chromatindichtem Kern zu identifizieren. Sie sind reich an Ribosomen, reR, Golgi-Apparat, Mitochondrien und supranukleär gelegenen Melaningranula. Die Granula wandern in die Zellfortsätze und werden von diesen in die Keratinozyten des Stratum basale und der darüber liegenden Schichten okkludiert (zytokrine Sekretion) [2].

Die Pigmentierung der Epidermis ist regional unterschiedlich. Das Hautkolorit wird wesentlich durch das Melanin der Epidermis bestimmt, wobei man nach Hautfarbe – und damit auch Lichtempfindlichkeit – die Hauttypen I-VI unterscheidet. Entscheidend für den Grad der Pigmentierung ist die Menge des gebildeten

Melanins (Melanozytenaktivität), nicht die Anzahl der Melanozyten, die konstant bleibt. Die Melaninbildung wird von verschiedenen Faktoren reguliert. Ein wichtiger Auslöse-Faktor für die Melaninbildung ist die UV-Strahlung des Sonnenlichts. Ein endokriner Einfluss wird u.a. durch die Hormone ACTH und MSH ausgeübt [2, 22, 25].

Langerhans-Zellen

Langerhans-Zellen sind dendritische Zellen, die sich sowohl im Stratum basale als auch in suprabasalen Epidermisschichten aufhalten und zum mononukleären Phagozytosesystem (MPS) gehören. Als Makrophagen der Epidermis nehmen sie Antigene auf und präsentieren diese den T-Lymphozyten [2, 25].

Merkel-Zellen

Merkel-Zellen sind neuroektodermale Zellen, die in der Basalschicht der Epidermis, frei in der Dermis und in der äußeren Haarwurzelscheide vorkommen. Sie leiten Tastempfindungen an dermale Nervenendigungen weiter und werden dem APUD-System (amine precursor uptake and decarboxylation system) zugeordnet. Ihre maligne Entartung führt zum seltenen Merkelzellkarzinom, bei dem pathogenetisch kumulative UV-Belastung, Einwirkung von Arsen und Immunsuppression eine Rolle spielen [2, 25].

Die Dermis, unterteilt in Stratum papillare und Stratum reticulare, besteht vor allem aus Bündeln kollagener Fasern und einem Netzwerk elastischer Fasern. Sie ist reichlich vaskularisiert und mit Nerven versorgt. Neben zahlreichen Fibroblasten befinden sich in der Dermis Mastzellen und diverse immunkompetente Zellen [1, 2, 25].

1.2 Grundlagen zum DNA – Reparatursystem

Gene enthalten biologische Information, die genau kopiert und weitergegeben werden muss, wenn sich eine Zelle in zwei Tochterzellen teilt. Als Trägerin der genetischen Information fungiert die Desoxyribonukleinsäure, die sich auf 46 DNA-

Moleküle (Chromosomen) verteilt. Jedes DNA-Molekül besteht aus zwei DNA-Strängen, die sich zu einer Doppelhelix verdrillt und über Wasserstoffbrücken verbunden umeinander winden. Jeder Nukleinsäure-Strang besteht aus Nukleotiden, die aus Zucker, Phosphatgruppen und Basen zusammengesetzt sind. Die Abfolge von drei der vier vorkommenden Basen (Adenin, Cytosin, Guanin, Thymin) codieren eine Aminosäure, wie z.B. Alanin, Glycin oder Tyrosin. Da jeder DNA-Strang eine Nukleotidsequenz enthält, die komplementär zur Nukleotidsequenz des Partnerstranges ist, kann jeder Strang als Matrize für die Synthese eines neuen komplementären Strangs dienen. Fehler bei der DNA-Replikation bzw. mutagene Veränderungen an der DNA selbst können durch unterschiedliche Korrektursysteme ohne Zutun von Außen beseitigt werden [17, 23, 24].

In der Pathogenese des Xeroderma pigmentosum spielt der Defekt der Nukleotid-Exzisions-Reparatur (NER) eine entscheidende Rolle (siehe Abbildung 1). Die NER registriert und entfernt eine große Anzahl von unterschiedlichen DNA-Läsionen. Die Hauptaufgabe von NER ist jedoch die Reparatur von DNA-Schäden durch UV-Strahlung, am häufigsten ist die Entwicklung von Cyclobutylpyrimidindimeren (CPD) und 6-4 Photoprodukten (6-4PP), sowie die Beseitigung von DNA-Addukten, die unter dem Einfluss verschiedener chemischer Mutagene entstehen [26]. Bei der NER handelt es sich um einen Mechanismus, an dessen Ablauf etwa 30 Polypeptide beteiligt sind. Polypeptide sind kleine Proteine, die Funktionskomplexe bilden und sich sukzessive an den DNA-Defekt anlagern [27].

Der Mechanismus der NER umfasst folgende Stadien: Zuerst kommt es zur Erfassung der Schädigung mittels partieller Öffnung der DNA-Helix, dann zur Inzision in das 3' und das 5' - Hydroxyende der Läsion und schließlich zur Exzision des veränderten Oligonukleotids. Im weiteren Verlauf wird die ursprüngliche DNA-Doppelhelix durch DNA-Reparatur-Synthese wiederhergestellt. In vitro Experimente haben gezeigt, dass der NER-Signalweg zur Erkennung und Entfernung von DNA-Schäden sechs Hauptfaktoren benötigt. Zu diesen Proteinen

zählen der XPC-HR23B-Komplex, die Faktoren XPA, TFIIH und RPA, sowie die Nukleasen XPG und XPF-ERCC1 [28].

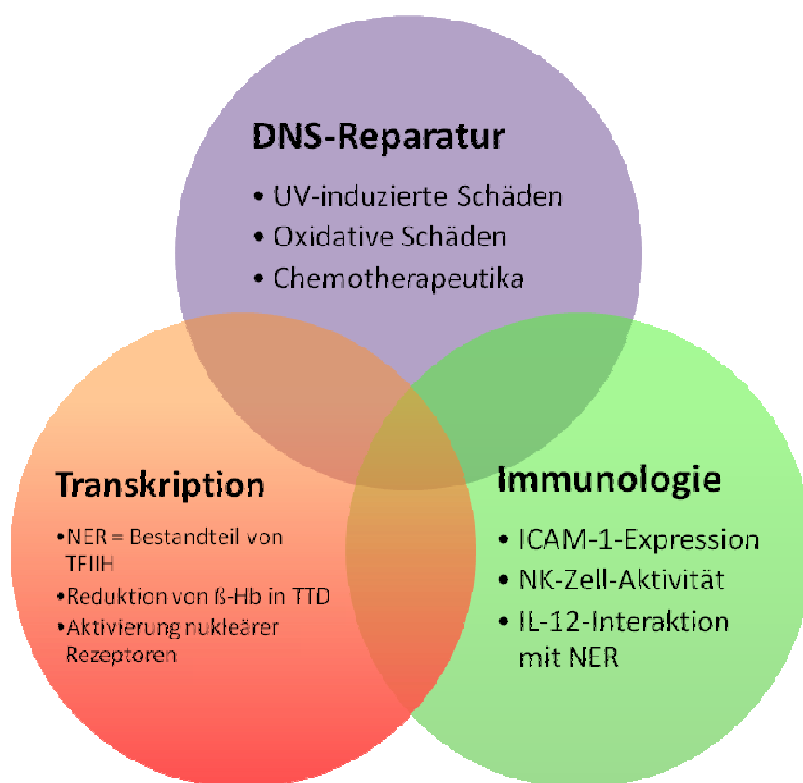


Abbildung 1: Aufgaben der Nukleotid-Exzisions-Reparatur

Der Signalweg der Nukleotid-Exzisions-Reparatur kann in zwei verschiedenen Formen ablaufen. Dabei erfolgt die DNA-Reparatur entweder im gesamten Genom („global genom repair“ GGR) oder es werden nur die Schäden, die im aktuell zu transkribierenden Strang von aktiven Genen lokalisiert sind entfernt („transcription-coupled repair“ TCR) [18, 29]. Die beiden Signalwege unterscheiden sich dabei ausschließlich in der primär stattfindenden Schadenserkennung. Diese erfolgt bei der globalen NER generell mit Hilfe eines Heterotrimeres, das aus XPC-HR23B-centrin2 besteht [30, 31] und die Bindung an einzelsträngige distordierte DNA-Regionen vorzieht. Bei dem transkriptionsgekoppelten Reparaturvorgang wird die RNA-Polymerase II durch die DNA-Schäden an der Transkription gehindert und setzt so den NER-Mechanismus durch Rekrutierung der Proteine CSA, CSB und XAB2 in Gang [32]. Die nachfolgenden Schritte der beiden Signalwege laufen jedoch gleich ab. Die Erkennung der beschädigten DNA-Region durch die oben

genannten Faktoren verändert die DNA-Struktur so, dass nachfolgend auch andere Reparaturmoleküle Zugang zu der Region bekommen. Zunächst binden die Faktoren XPA, RPA und TFIIH an die distordierte DNA. Durch die Helikaseaktivität von TFIIH wird die Doppelhelix aufgewunden. Dieser Proteinkomplex besteht aus insgesamt neun Untereinheiten, darunter die Helikasen XPB und XPD [33]. Die so im Bereich des DNA-Schadens entstandene aufgewundene DNA-Region umfasst ca. 24-32 Basenpaare. Die Faktoren XPA und RPA sind wesentlich an der Bildung eines funktionellen Reparaturkomplexes und an der Stabilisierung der geöffneten DNA-Helix beteiligt. Man nimmt an, dass XPA als DNA- und Protein-bindender Faktor dafür sorgt, die an der Reparatur beteiligten Proteine in der richtigen Position zum DNA-Schaden zu halten [34]. Dabei interagiert XPA sowohl mit chemisch- oder UV-induzierten DNA-Schäden als auch mit den NER-Faktoren RPA, ERCC1 und TFIIH und stellt so, obwohl es selbst keine enzymatische Aktivität besitzt, einen wichtigen Bestandteil des NER-Systems dar. Im Folgenden werden durch DNA-Nukleasen Inzisionen im geschädigten DNA-Strang gemacht. Dabei schneidet zunächst XPG in 3' der Läsion und im Anschluss der ERCC1-XPF-Komplex in 5' des DNA-Schadens [35, 36].

Daraus resultiert die Freisetzung der Läsion innerhalb eines 24-32 Basen langen Oligonukleotids. Nach der Exzision des Oligonukleotids wird es in einer sog. DNA-Reparatur-Synthese-Reaktion ersetzt. Katalysiert wird diese von einem Enzymkomplex, der aus dem DNA-Polymerase-Delta- oder -Epsilon-Holoenzym sowie den Proteinen RFC und PCNA [37] besteht. Der Reparaturvorgang wird durch eine DNA-Ligase vervollständigt, die das neusynthetisierte Oligonukleotid in den DNA-Strang einbaut [38, 39].

2 Xeroderma pigmentosum

Xeroderma pigmentosum ist eine autosomal-rezessiv vererbte Erkrankung, der unterschiedliche Defekte des DNA-Reparatursystems zugrunde liegen. Betroffene reagieren schon in frühester Kindheit ungewöhnlich stark auf UV-Strahlung. Neben der erhöhten Photosensibilität führt die Erkrankung, in ihrer Ausprägung abhängig von der zugrunde liegenden Genmutation, zu vorzeitiger Hautalterung, diversen Hautmalignomen, sowie zu neurologischen und okulären Veränderungen [19, 20].

2.1 Epidemiologie

Die Prävalenz wird weltweit auf 1: 1.000.000 geschätzt. In Europa, v.a. den Mittelmeerländern, und in den USA liegt die Häufigkeit bei 1: 250.000, in Japan sogar bei 1: 30.000 [16]. Xeroderma pigmentosum tritt nicht geschlechtsspezifisch auf, zudem kommt das Krankheitsbild in allen ethnischen Gruppen und auf allen Kontinenten vor. Eine entscheidende Rolle spielt die hohe Konsanguinität in den betroffenen Familien [19, 20].

Über die Anzahl der Erkrankten in Österreich können nur Mutmaßungen angestellt werden, da noch kein offizielles Register über XP-PatientInnen geführt wird. An der Grazer Universitätsklinik für Dermatologie werden derzeit einige wenige Fälle behandelt.

2.2 Historie

Moriz Kaposi (*1837; †1902), der zu den Pionieren der deutschsprachigen Dermatologie zählt, beschrieb in dem, gemeinsam mit seinem damaligen Mentor Ferdinand Ritter von Hebra (*1816; †1880), 1872 veröffentlichten „Lehrbuch der Hautkrankheiten“, erstmals eine seltene Hauterkrankung [7, 8]. Diese bislang noch unbekannte Dermatose bezeichnete Kaposi zunächst als „Xeroderma“ bzw. als

„Pergamenthaut“ und definierte sie als eine eigentümliche Atrophie der Haut. Er verstand Xeroderma als ein eigenständiges Krankheitsbild und grenzte es von der für ihn zunächst ähnlich erscheinenden Sklerodermie ab. In seiner Publikation „Ueber Xeroderma pigmentosum mihi“ im Jahre 1882 wies Kaposi schließlich auf die wesentliche Rolle der „Pigmente“ und der „Pigmentabnormalitäten“ bei dieser Erkrankung hin und gab ihr daraufhin den Namen Xeroderma pigmentosum. Schon damals beschrieb Kaposi die Hautmerkmale dieses Krankheitsbildes sehr genau [4]:

„Die auffälligste Erscheinung war neben der pergamentähnlichen Trockenheit, Dünnhheit und Runzelung der Epidermis, der scheckigen Pigmentierung und den kleinen Gefässerweiterungen, die Retraction und gleichzeitige Verdünnung der Haut.“

Kaposi entdeckte zu dieser Zeit die ungewöhnlich frühe Ausbildung von Karzinomen, konnte zudem die Mitbetroffenheit von Augen, Mund und Nase beobachten und stellte fest, dass die bekleidete bzw. bedeckte Haut des Stammes und der Extremitäten eine weitaus geringere bis gar keine Pigmentierung aufwies. Trotzdem brachte er zu diesem Zeitpunkt einen möglichen Einfluss von UV-Strahlung auf das Krankheitsbild noch nicht in Zusammenhang [3, 4, 5]. Neben Kaposi beschrieb der engl. Dermatologe Sir William James Erasmus Wilson (*1809; †1884) eine ähnliche Erkrankung, die er als „general Atrophia cutis“ bezeichnete [6]. Im Laufe der Zeit wurden weitere Publikationen zu diesem Krankheitsbild veröffentlicht, wobei für die Erkrankung unterschiedlichste Namensgebungen (u.a. „Kaposi`sche Krankheit“) verwendet wurden. Im Jahre 1890 sprach sich Kaposi auf der Tagung der Gesellschaft der Dermatologie in Wien als „Erstentdecker dieses Krankheitsbildes“ dafür aus, die Bezeichnung „Xeroderma pigmentosum“ endgültig beizubehalten.

Xeroderma pigmentosum leitet sich von den griechischen Worten xērós = eine griechische Vorsilbe (ξηρός) mit der Bedeutung *trocken, dürr* und derma (δέρμα) = *Haut* [11], sowie von dem lateinischen Begriff pigmentum = *Farbe* ab [12].

An der weiteren Erforschung dieses Krankheitsbildes waren neben Kaposi noch viele andere Mediziner beteiligt. So berichtete Albert Neisser (*1855; †1916) im Jahre 1883 erstmals über das Auftreten neurologischer Symptome bei den Betroffenen. Anfangs wurde der Bericht Neissers noch ignoriert, später wurden die neurologischen Veränderungen vor allem bei PatientInnen der XP-Komplementationsgruppen A und D wiedergefunden [9]. Charles Louis Xavier Arnozan (*1852; †1928), französischer Arzt, erkannte einige Jahre nach Neissers Entdeckung den „schädigenden Einfluss von Licht und Luft auf den Krankheitsverlauf von Xeroderma pigmentosum“. Deswegen empfahl man den Betroffenen auch, sich auf keinen Fall der Sonne auszusetzen. Interessant ist auch, dass Stephan Rothmann (*1894; †1963) bereits eine leichte bis schwere Leukozytose bei den Betroffenen feststellen konnte. Dies könnte die heutzutage viel diskutierte These von einer geschwächten Immunabwehr bei XP-PatientInnen untermauern [10].

Die beiden italienischen Ärzte Carlo De Sanctis und Aldo Cacchione berichteten im Jahre 1932 über zusätzlich beobachtete Symptome wie Minderwuchs, Mikrozephalie, progressive mentale Degeneration, Choreoathetose, spinale und zerebellare Ataxie, Tetraplegie mit Verkürzung der Achillessehnen, Gehörlosigkeit, Hypogonadismus etc. und nannten diese Variation zunächst „xerodermale Idiotie“. Im weiteren Verlauf wurde diese Symptomenkombination und gleichzeitig schwerste Form von XP als DeSanctis-Cacchione-Syndrom bezeichnet. Heute werden damit vor allem PatientInnen der XP Komplementationsgruppe A in Zusammenhang gebracht [14, 48].

Im Jahre 1968 entdeckte J. E. Cleaver in den Fibroblasten der Betroffenen erstmals Defekte des DNA-Exzisionsreparaturmechanismus als mögliche Krankheitsursache für XP [13]. De Weerd-Kastelein et al. wiesen im Jahre 1972 die genetische Heterogenität von XP mittels Zellfusionsexperimenten nach. Zu diesem Zweck wurden Fibroblasten von XP-PatientInnen mit den Fibroblasten anderer XP-PatientInnen verschmolzen und ein Heterokaryon gebildet. Vor der Fusion wiesen die Zellen der XP-PatientInnen diverse Defekte im Reparaturmechanismus auf. In dem Heterokaryon ergänzten sich die defekten

Fibroblasten gegenseitig, so dass der Reparaturmechanismus wiederhergestellt und die aufgetretenen UV-Schäden erfolgreich repariert werden konnten. Dieser Vorgang funktioniert jedoch nur, wenn die Zellen unterschiedliche Defekte aufweisen. Daher spricht man bei Zellen, die sich hinsichtlich ihrer „normalen Funktion“ völlig oder teilweise ergänzen können, auch von Zellen aus unterschiedlichen Komplementationsgruppen. Daraus resultierte, dass Zellen, die sich untereinander nicht ergänzen können, wahrscheinlich aus derselben Komplementationsgruppe stammen. Durch die Bildung dieser somatischen Zellhybride konnten schließlich zunächst sieben verschiedene XP-Komplementationsgruppen (XP-A bis XP-G) sowie eine Variantform unterschieden werden [15].

Im Jahre 1983 beschrieben Moshell et al. den ersten Fall der Komplementationsgruppe H [42]. Jaspers et al. berichteten 2007 über einen Fall einer vererbten Mutation in ERCC1, der ebenfalls in die Komplementationsgruppe H klassifiziert wurde [41]. Zwei Jahre später publizierten Fischer et al. ihre Arbeit über die Komplementationsgruppe I [43]. Die Komplementationsgruppen H und I sind in der Literatur jedoch noch kaum beschrieben.

Im Laufe der Zeit wurden etliche Fallstudien über XP-PatientInnen publiziert. Besonders zu erwähnen ist hierbei die Untersuchung von Kraemer et al., in der ausgehend von 297 weltweit veröffentlichten medizinischen Artikeln in einem Zeitraum von 1874 bis 1982, insgesamt 830 XP-Kasuistiken statistisch ausgewertet wurden [16].

2.3 Ätiologie und Pathogenese

Die Nukleotid-Exzisions-Reparatur ist in Abhängigkeit davon, welche Untereinheit des Komplexes betroffen ist, unterschiedlich stark beeinträchtigt. Bisher konnten 7 verschiedene Unterformen identifiziert werden, die zum Ausfall diverser Proteine des NER-Komplexes führen und somit unterschiedliche klinische Verlaufsformen der Erkrankung bewirken. Des Weiteren existiert eine sog. variante Form, der Mutationen einer DNA-Polymerase zugrunde liegen. Zunächst mittels

Fibroblastenfusion bestimmt, wurde die Einteilung später auch durch Klonierung der defekten Gene bestätigt und so nach den Komplementationsgruppen benannt, für die sie kausativ sind [18, 19]:

Komplementationsgruppe A. Xeroderma pigmentosum A ist durch einen Defekt in der GGR und der TCR gekennzeichnet. Der klinische Verlauf ist schwer und zeigt mit multiplen Tumoren und unterschiedlichen neurologischen Symptomen eine stark verminderte Lebenserwartung. Diese Mutation kommt in Japan häufiger vor, in den USA und in Europa ist sie selten anzutreffen.

Komplementationsgruppe B und C. Die Komplementationsgruppe B ist extrem selten. XP-C hingegen ist in Europa und Nordafrika die häufigste Komplementationsgruppe und zeigt, wie auch XP-A, einen vergleichsweise schweren klinischen Verlauf. Spinozelluläre Karzinome, Basaliome, maligne Melanome und selten auch interne Tumoren prägen das klinische Bild. Neurologische Symptome hingegen sind, wenn überhaupt vorhanden, auf eine geringgradige Hirnatrophie beschränkt.

Komplementationsgruppen D - G. Die Gruppen D bis G sind milder im Verlauf und seltener in der Prävalenz als XP-C, wobei bei XP-G häufiger Hauttumoren auftreten als in den Gruppen E bis F. An neurologischen Symptomen findet man bei diesen Komplementationsgruppen gehäuft sensoneural bedingte Schwerhörigkeit, Dystonien des Kehlkopfes und periphere Neuropathien [46]. Berneburg et al. folgerten, dass „mutierte Proteine, die am Anfang der Nukleotid-Exzisions-Reparatur einen Defekt verursachen, schwerere Formen hervorrufen (XP-A, XP-C), als Defekte am Ende des Prozesses (XP-F, XP-G)“ [18].

Variante Form von XP. Die achte und bisher letzte Form von Xeroderma pigmentosum ist von den anderen abzugrenzen - die PatientInnen besitzen eine intakte Nukleotid-Exzisions-Reparatur, weisen jedoch Mutationen der DNA-Polymerase RAD30 auf. Bis auf ein späteres Manifestationsalter und einen benigneren Verlauf ist das klinische Erscheinungsbild den anderen XP-Formen sehr ähnlich [19].

Die Bestimmung der Komplementationsgruppe kann wie bereits erwähnt durch Fibroblastenfusion, Mikroinjektion oder Transfektion mit nachfolgender Unscheduled-DNA-Synthesis-Bestimmung durchgeführt werden [18].

Komplementationsgruppe	Gene	Hauttumoren	Phänotyp
A	XPA	+	XP mit milden bis schweren neurologischen Auffälligkeiten
B	ERCC3	+	XP mit milden neurologischen Auffälligkeiten
		+	XP/CS
C	XPC	+	XP ohne neurologische Auffälligkeiten ²
D	ERCC2	+	XP ohne oder mit milden neurologischen Auffälligkeiten
		+	XP/CS
		+	XP/TTD
E	DDB2	+ ¹	XP ohne neurologische Auffälligkeiten
F	ERCC4	+	XP ohne neurologische Symptome oder mit spät einsetzenden neurologischen Auffälligkeiten ³
G	ERCC5	+	XP ohne oder mit milden neurologischen Auffälligkeiten
		+	XP/CS
V ⁴	POLH	+	XP ohne neurologische Auffälligkeiten

Tabelle 1: Genotyp-Phänotyp Korrelation bei XP [45, 80]

XP/CS = Xeroderma pigmentosum – Cockayne-Syndrom Komplex

XP/TTD = Trichothiodystrophie mit Xeroderma pigmentosum

1 der Hautbefund ist generell mild ausgeprägt

2 die meisten PatientInnen mit XPC haben keine neurologischen Symptome [80]

3 die meisten Betroffenen sind aus Japan

4 PatientInnen der Gruppe XPV sind klinisch ident mit anderen XP-PatientInnen mit Veränderungen der Haut, aber ohne neurologische Symptome

2.4 Krankheitsbilder und Folgen

Je nach Subtyp variiert das klinische Bild von Xeroderma pigmentosum. Die ersten auf das Krankheitsbild hinweisenden Symptome manifestieren sich in der Regel bereits im frühen Kindesalter, weshalb XP bei ersten Anzeichen in die differenzialdiagnostischen Überlegungen miteinbezogen werden sollte [18]. Die frühe Sicherung der Diagnose ist für therapeutische Maßnahmen - auch wenn diese nicht zu einer Heilung dieser Genodermatose führen können - maßgeblich.

2.4.1 Hautbefund

Meist fällt schon im Kleinkindesalter eine erhöhte Lichtempfindlichkeit der Haut auf. Dabei tritt bereits bei geringer Sonnenexposition eine ungewöhnlich starke Dermatitis solaris („Sonnenbrand“) auf. Je nach Typus können Zeichen der UV-Unverträglichkeit allerdings auch erst im späteren Verlauf vorkommen [19, 18]. Abhängig vom Schweregrad der Erkrankung entwickelt sich nach Monaten bis Jahren das für XP typische poikilodermatische Bild mit Teleangiektasien, Erythemen, diffuser Hautatrophie, sowie kleinfleckige bis netzförmige Hyper- und Hypopigmentierungen, Xerosis cutis und aktinischen Keratosen in sonnenexponierten Arealen [20, 16, 18]. Typischerweise zeigen Jugendliche und junge Erwachsene nasal und orbital zunehmend Vernarbungen und Mutilationen. In der Dermis besteht eine ausgeprägte aktinische Elastose. Schließlich entstehen bereits im Kindes- und Jugendalter multiple Präkanzerosen und maligne Hauttumoren [19]. Häufig kommt es zum parallelen Auftreten mehrerer und verschiedener Neoplasien.

Das durchschnittliche Erkrankungsalter für Hauttumoren bei XP-PatientInnen beträgt 8 Jahre [20, 16]. Spinozelluläre Karzinome sind häufiger mit den Komplementationsgruppen A und C assoziiert. Maligne Melanome finden sich bevorzugt in der Untergruppe D, Basalzellkarzinome treten gehäuft bei XP-E PatientInnen und der XP-Variante auf. In seltenen Fällen wurden Kerathoakanthome, Sarkome und Angiome beschrieben [16, 18, 19, 20].

In der großen Vergleichsstudie von Kraemer et al. im Jahre 1987 wurde berichtet, dass die Inzidenz an einem Basalzellkarzinom oder einem Plattenzellkarzinom der Haut zu erkranken für PatientInnen mit XP unter 20 Jahren etwa 4800 mal höher ist, als für die „gesunde“ restliche US-Bevölkerung [16, 47].

Ein weiterer interessanter Punkt den Kraemer in seiner Studie ansprach, ist die Frage, ob XP-PatientInnen mit Plattenepithelkarzinom häufiger zu Metastasierung neigen als die Normalbevölkerung. In seinem PatientInnen-Kollektiv wiesen 4% Metastasen auf, was jedoch – wenn man den Differenzierungsgrad des Karzinoms mit einbezieht - ein dem in der Normalbevölkerung entsprechender Anteil (5%) ist [83]. Außerdem vergleicht er die Prädispositionsstellen für das Basalzellkarzinom, das Plattenepithelkarzinom und das maligne Melanom zwischen XP-PatientInnen und der US-Bevölkerung. Bei den an XP leidenden PatientInnen traten 97% der Basalzell- und Plattenepithelkarzinome entweder im Gesicht, am Kopf oder am Nacken auf, im Vergleich dazu waren es 80% in der US-Normal-Bevölkerung, ein Indiz für die tragende Rolle der direkten UV-Bestrahlung in der Entstehung dieser Neoplasien. Bei dem Anteil der XP-PatientInnen mit malignen Melanomen befanden sich immerhin 35% der Melanome nicht im Bereich Gesicht, Hals oder Nacken, und bei der Normalbevölkerung waren es sogar 80%. Für die Normalbevölkerung kann daraus geschlossen werden, dass die Anzahl der durchgemachten Sonnenbrände zwar der wichtigste beeinflussbare Risikofaktor bei der Entstehung des MM ist, jedoch spielen, wie wir heute wissen, in der Ätiologie und Pathogenese noch andere (genetische) Faktoren eine Rolle [16, 47]. Für XP-Betroffene gilt jedoch, dass für die Entwicklung von melanozytären und nicht-melanozytären Tumoren Sonnenlicht maßgeblich verantwortlich ist, obwohl die dahinterstehenden Mechanismen zum Teil unterschiedlich sind [47].

2.4.2 Neurologische Symptome

Die Unfähigkeit DNA-Schäden zu reparieren kann Auswirkungen auf post-mitotische Neurone haben und dadurch progressive Neurodegeneration mit diversen ZNS-Symptomen hervorrufen [50]. In der statistischen Auswertung von Kraemer et al. wurden bei 18% aller XP-PatientInnen neurologische Defizite in Form von verminderter Intelligenz, motorischen Störungen bis hin zu Ataxie und

Spastik beobachtet. Zwanzig Prozent der PatientInnen mit neurologischen Auffälligkeiten zeigten abnormale Reflexe, d.h. Areflexie, Hyporeflexie, positive Babinski Zeichen, sowie pathologische Ergebnisse im Elektromyogramm. Bei 18% war eine Hypakusis bekannt, die in 7% auf eine sensoneurale Störung zurückgeführt werden konnte. In seltenen Fällen wurde von einer abnormalen Sprache oder einem pathologischen Elektroenzephalogramm berichtet [16].

Mutationen des XP-A-Gens sind am ehesten mit neurodegenerativen Veränderungen assoziiert, wohingegen PatientInnen mit XP-C neurologisch unauffällig sind. Die Ursache liegt in der unterschiedlichen Rolle die die XP-A bzw. XP-C Genprodukte in der NER spielen. Das Produkt von XP-C ist auf die Funktion der Global Genom-NER beschränkt, wohingegen das XP-A Protein sowohl für die GG-NER als auch die TCR-NER erforderlich ist. Das Fehlen von neurologischen Symptomen bei XP-C PatientInnen kann ein Zeichen dafür sein, dass eine funktionierende TCR-NER notwendig für eine intakte neuronale Funktion ist [16,51]. Andere Komplementationsgruppen (XP-D und XP-G Mutationen) können ebenfalls Neurodegenerationen hervorrufen. Verantwortlich dafür ist höchstwahrscheinlich die Rolle dieser Gene als Teil des Transkriptionsfaktors TFIIH und ihre Beteiligung in die Stabilität des TCR [52].

2.4.3 Ophthalmologische Veränderungen

Okuläre Veränderungen sind grundsätzlich auf das äußere, UV-exponierte Areal der Augen (Lider, Konjunktiva, Kornea) limitiert und werden bei etwa 80% der PatientInnen beobachtet [46]. Vereinzelt treten bereits in den ersten Lebensjahren chronische Bindehautreizungen sowie eine von den meisten PatientInnen als sehr störend empfundene Lichtempfindlichkeit mit daraus folgender Photophobie auf. In weiterer Folge entwickelt sich eine Hyperpigmentierung der Haut der Augenlider und es kann zum Verlust der Wimpern (Madarosis) kommen. Häufig wird auch eine Blepharitis und Distichiasis beobachtet [49]. Weiters ist aufgrund von Hautatrophie und Neoplasie der Augenlider ein Ektropium, Entropium, aber auch im schlimmsten Fall der vollständige Verlust der Lider möglich [45]. Eine Bindehautbeteiligung zeigt sich an Teleangiektasien, Trockenheitsgefühl der

Augen und Pinguecula (=elastoide Degeneration der kollagenen Fasern des Bindehautstromas mit Verdünnung des Epithels). Bei etwa 40% der PatientInnen bildet sich ein konjunktivales Pterygium (=dreieckige, gefäßreiche Bindegewebshaut). Weiterbestehende UV-Belastung kann zur manifesten Keratitis, zur Hornhauttrübung und Teleangiektasien führen. Es entstehen Keratokonjunktividen, sowie korneale Ulzerationen und Dysplasien. Die oben bereits erwähnten Hauttumoren können sich auch in den vorderen Augenabschnitten manifestieren [16, 19, 44]. Der häufigste histologische Typ ist hier das Plattenepithelkarzinom, gefolgt vom Basalzellkarzinom [16]. Die Augen sollten zur Verlaufskontrolle regelmäßig von einem Facharzt auf UV-Schäden untersucht werden.

In Tabelle 2 wurde eine Auflistung der in der Literatur erwähnten deskriptiven Darstellungen von okularen Manifestationen bei XP-PatientInnen erstellt [49].

	Manifestation	Kraemer et al. (n=830)	Khatri et al. (n=24)	Goyal et al. (n=10)	Zghal et al. (n=49)
	okulare Beteiligung	40%	96%	100%	100%
Symptome	Visusminderung	12%		50%	
	Photophobie	21%	96%	50%	100%
Lider	Lentiginos solares		83%	100%	
	Ektropium	7%	63%	30%	12%
	Lidatrophie	6%	15%		
	Spinaliom	3%	17%	30%	
	Basaliom	2%	8%	30%	
	Melanom	1%			

Bindehaut	Teleangiektasien	18%	17%	40%	2%
	Pigmentierung			40%	12
	Pinguecula		14%		
	Pterygium			40%	6%
	Tumor		8%	20%	6%
Hornhaut	Hornhautnarbe	17%	46%	40%	6%
	Vaskularisation	17%		40%	4%
	Tumor				6%

Tabelle 2: Übersicht über okuläre Manifestationen bei XP in der Literatur [16, 85, 86, 87]

n= Anzahl der untersuchten PatientInnen mit XP

2.5 Histopathologie

Die Histologie der betroffenen Haut eines an XP erkrankten Menschen entspricht dem des exzidierten Tumors. In der nicht veränderten Haut bestehen keine für Xeroderma pigmentosum spezifischen histopathologischen Veränderungen [19]. Das Risiko ein Basalzellkarzinom, Plattenepithelzellkarzinom oder malignes Melanom zu entwickeln, ist mehr als 1000-fach erhöht. Häufig kommt es zum Auftreten mehrerer Neoplasien gleichzeitig. Die histologische Tumordiagnostik ist daher ein unerlässliches Prozedere bei Xeroderma pigmentosum. Wichtige Kriterien zur Malignitätsbestimmung sind die erkennbare Größe, eine oberflächliche oder tiefe Ausdehnung, eine Beziehung zur Epidermis und zu den Adnexen, die Symmetrie und Silhouette, die Begrenzung, eine etwaige Stromareaktion und entzündliche Anteile. Des Weiteren sind die zytologischen Merkmale (epitheloid, spindelförmig, mono- oder polymorph, Kernatypien und Mitosen) sowie die Zellanordnung (nestartig, faszikulär, glandulär oder zystisch)

zu beachten. Neben der klassischen Morphologie werden zur Identifizierung des Zelltyps auch monoklonale Antikörper herangezogen.



Abbildung 2: Basalzellkarzinom, H.-E.-Färbung [54]

Basalzellkarzinom

Das Basalzellkarzinom (Basaliom) ist der häufigste, langsam lokal infiltrierend und destruierend wachsende Tumor der behaarten Haut. Da Basalzellkarzinome in den meisten Fällen nicht metastasieren, werden sie auch als semimaligne bezeichnet. Im Gegensatz zu Plattenepithelkarzinomen, die sich meist auf stark aktinisch oder chronisch entzündlicher Haut und Schleimhaut entwickeln, entstehen Basaliome für gewöhnlich auf klinisch unauffälliger Haut ohne Vorstufen.

Klinisch hat das Basalzellkarzinom eine große Variationsbreite, wobei die einzelnen Subtypen auch histologische Unterschiede aufweisen. Um diesen häufigen Tumor nicht zu übersehen ist es wichtig, die verschiedenen klinischen Unterformen zu kennen:

- Noduläres Basalzellkarzinom
- Superfiziellies Basalzellkarzinom
- Sklerodermiformes Basalzellkarzinom
- Ulzeriertes Basalzellkarzinom
- Zystisches Basalzellkarzinom
- Pigmentiertes Basalzellkarzinom

Charakteristisch für Basaliome sind die von der Basalzellschicht ausgehenden weißlich-perlmutterfarbigen knötchenförmigen epidermalen Tumorzellproliferationen, die von einem dermalen Stroma umgeben sind. Die Epidermis über dem Basaliom ist meist atrophisch, erodiert oder ulzeriert. Von der interfollikulären Epidermis gehen zunächst endophytisch, später gelegentlich auch exophytisch proliferierende basaloide Zellen aus, die in Nestern wachsen. Mit ihren großen, ovalen, basophilen Kernen und den schmalen Zytoplasmasäumen erinnern die Tumorzellen an normale Basalzellen. Für die Diagnostik prägnant ist die perlartige Aufreihung der Tumorzellen im Randbereich, Teleangiektasien und Krusten ohne wesentliche Verhornung (siehe Abb. 2) [84, 53].

Plattenepithelkarzinom

Das Plattenepithelkarzinom (=Spinozelluläres Karzinom, Spinaliom) entsteht auf dem Boden einer aktinischen Keratose bzw. in-situ-Karzinomen aufgrund unterschiedlichster pathogenetischer Voraussetzungen:

- ✓ Strahlung (v.a. UV-, aber auch Infrarot- und ionisierende Strahlung)
- ✓ Chronisch-degenerative und chronisch-entzündliche Hautveränderungen
- ✓ Chemische Kanzerogene wie Arsen, Paraffinöl, Teer (Tabak!)
- ✓ Onkogene Viren wie HPV
- ✓ Immunsuppression (AIDS, Organtransplantation)

Je nach Ätiologie variiert das klinische Erscheinungsbild. Es gibt flächige, knotig-exophytische, tief geschwürartig zerfallende, oberflächlich exulzerierte und – an den Akren – mutilierende Verlaufsformen. Gemeinsame Merkmale sind:

- derbe Konsistenz
- Infiltration der Umgebung
- Asymmetrie
- unregelmäßige Oberfläche
- leichte Verletzlichkeit und
- kaum subjektive Beschwerden.

Invasives Wachstum zeigt sich klinisch durch eine Verdickung des Herdes, sowie ein fingerförmiges Einwachsen in die Umgebung mit meist entzündlichem Randsaum und einer fast immer vorhandenen zentralen Ulzeration. Die Tumorzellen wachsen infiltrierend und destruierend in das Korium (siehe Abb.3). Die Basalmembranzone wird zerstört. Die Zellen sind groß und zytoplasmareich, die Zellgrenzen und Interzellularbrücken wie bei Zellen des Stratum spinosum aufgebaut. Diese Zellen neigen zur Ausbildung eines verhornenden Plattenepithels. Daher kommt es in den Tumorsträngen zu konzentrisch geschichteten Hornperlen (squamous eddies). In seltenen Fällen (ca. 5%) kommt es zur Metastasierung, zunächst in die regionalen Lymphknoten, später auch in andere Organe.

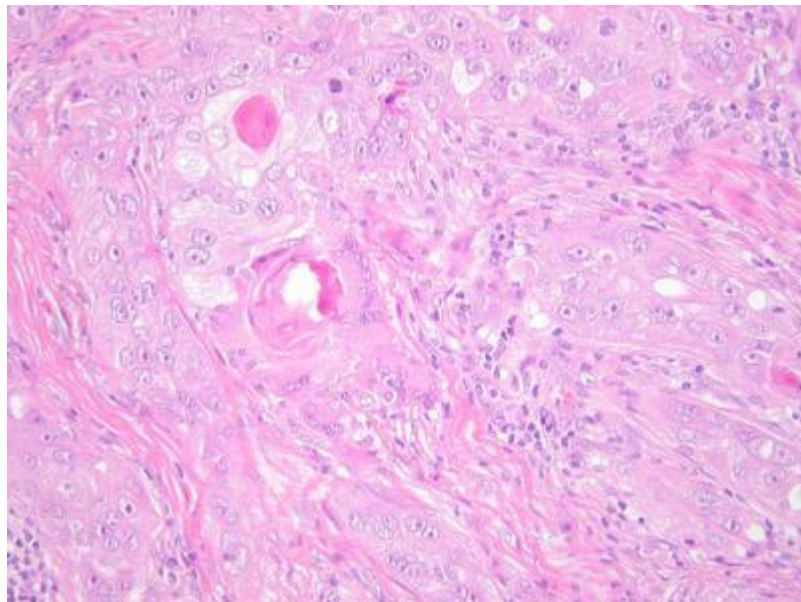


Abbildung 3: verhornendes Plattenepithelkarzinom der Haut, H.-E. – Färbung [54]

Der histopathologische Befund wird durch prognostisch relevante Parameter wie Bestimmung des Differenzierungsgrades, die histologisch messbare Tumordicke und den histologischen Tumortyp ergänzt (siehe Tab. 3). Analog zum malignen Melanom wird die Tumordicke in Millimetern angegeben, da die Prognose wesentlich von der Tiefenausdehnung des Karzinoms abhängt. Je reifer und Epidermis-ähnlicher es im feingeweblichen Bild erscheint, desto geringer ist die Tendenz zur Metastasierung. Plattenepithelkarzinome mit einer Dicke von < 2 mm metastasieren praktisch nie, bei einer Tumordicke zwischen 2 und 6 mm kommt

es bei etwa 6% der PatientInnen zu einer Progression und bei einer Dicke ab 6 mm kommt es bei 20% zu Metastasen.

Die Diagnose kann in der Regel klinisch gestellt werden. Die histologische Sicherung ist jedoch, je nach Größe des Tumors durch Stanzbiopsie oder kompletter Exzision, notwendig. Neben der klinischen Untersuchung des Lymphabflussgebietes ist ab einer Tumordicke von 2 mm eine Ultraschalluntersuchung der regionären Lymphknoten ratsam. Bei bereits infiltrierend und destruierend wachsenden Spinaliomen sind zur weiteren Abklärung eventuell vorliegender Absiedelungen CT oder MRT indiziert. Bei klinischem Verdacht auf Fernmetastasierung werden weitere individuell organspezifische Untersuchungen durchgeführt [83, 84].

pT-Kategorie	Definition	Metastasierungsrate (%)
pT1-3a	Begrenzt auf Dermis und Tumordicke bis 2mm	0
pT1-3b	Begrenzt auf Dermis und Tumordicke von 2 bis 6 mm	ca. 6
pT1-3c	Invasion der Subkutis und/od. Tumordicke > 6 mm	ca.20
pT4a	Infiltration tiefer extradermaler Strukturen (T4): ≤ 6 mm	ca. 25
pT4b	Infiltration tiefer extradermaler Strukturen (T4): > 6 mm	ca. 40

Tabelle 3: pT-Klassifikation des Plattenepithelkarzinoms der Haut [83]

pT1-3 sind entsprechend der TNM-Klassifikation durch die Tumorgöße bestimmt:

- pT1: ≤ 2cm
- pT2: > 2-5 cm
- pT3: > 5 cm in größter Ausdehnung

Malignes Melanom

Alle Malignome melanozytärer Zellen werden als maligne Melanome bezeichnet. Sie gehören zu den bösartigsten Tumoren der Haut, der Schleimhäute oder der

Aderhaut. Die Gefahr dieses Tumors liegt jedoch nicht in der lokalen Aggressivität, sondern vielmehr in der stark ausgeprägten und oft frühzeitigen Neigung zu lymphogener und /oder hämatogener Metastasierung mit potenziell letalem Ausgang.

Maligne Melanome erscheinen meist als bräunliche bis rötlich bläulich schwärzliche asymmetrische Hautveränderungen. Der Tumor kann teilweise pigmentfrei sein, in seltenen Fällen sogar völlig melaninfrei (amelanotisches Melanom). Die außerordentliche Vielfalt des malignen Melanoms entsteht durch die unterschiedliche Ausprägung von Größe, Ausdehnung in der Tiefe, Farbe sowie durch sekundäre Veränderungen (Nässen, Verkrustung, Erosion, Ulzeration, verruciformes Wachstum) und Regression. Folgende Melanomtypen werden klinisch unterschieden, wobei eine klare Zuordnung nicht immer möglich ist:

- Lentigo-maligna-Melanom (LMM)
- Superfiziell spreitendes Melanom (SSM)
- Noduläres Melanom (NM)
- Akrolentiginöses Melanom (ALM)
- Amelanotisches Melanom
- Schleimhautmelanom
- Aderhautmelanom

Die makroskopisch-klinische Diagnose maligner Melanome kann in etwa 10-20% der Fälle unsicher sein. Hilfreich in der Abgrenzung gegenüber melanozytärer Nävi ist die ABCDE-Regel (siehe Tab. 6) und die Verwendung eines Auflichtmikroskops. Bei Malignitätsverdacht erlaubt eine hochfrequente 20-MHz-Sonographie eine Abschätzung der Eindringtiefe, die präoperativ für die Planung des Sicherheitsabstandes von Bedeutung ist. Parallel sollten die regionalen Lymphknoten durch Palpation und Sonographie untersucht werden. Bei Bedarf sollte daraufhin die histologische Untersuchung eines sog. „Wächterlymphknoten“ (Sentinel-node), ein Thorax-Röntgen und eine Sonographie des Abdomens durchgeführt werden. Laborchemisch können Blutbild, Leber- und Nierenwerte,

LDH, Gerinnung und der Tumormarker S-100B bestimmt werden. LDH und S-100B sind relativ unspezifische und unsensible Tumormarker und daher nicht zu einem Melanom-Screening, sondern nur zur Verlaufskontrolle geeignet.

Der wichtigste prognostische Faktor ist die Tumordicke zum Zeitpunkt der Exzision. Beim Auftreten von regionalen Lymphknotenmetastasen, von Satelliten- oder In-Transit-Metastasen sowie von Fernmetastasen sinkt die Überlebensrate unabhängig von der Tumordicke des Primärmelanoms (siehe Tab. 4).

Stadium	10-Jahres-Überlebensrate (%)
TD ≤ 0,75 mm	97
TD ≤ 1,5 mm	90
TD ≤ 4,0 mm	67
TD ≥ 4,0 mm	43
Satelliten-/ In-Transit-Metastasen	28
Regionale Lymphknotenmetastasen	19
Fernmetastasen	3

Tabelle 4: Überlebensraten in Abhängigkeit von Tumordicke (TD) und Metastasierung [53].

Die Eindringtiefe des Tumors wird immer histologisch bestimmt. Es werden zwei Methoden verwendet (siehe Abb. 4):

→ Tumoreindringtiefe nach Clark:

- Level I: Tumorzellen nur in der Epidermis (In-situ-Melanom)
- Level II: Eindringen bis in das Stratum papillare
- Level III: Durchsetzen der gesamten papillären Dermis
- Level IV: Eindringen bis in das Stratum reticulare
- Level V: bis in das subkutane Fettgewebe

→ Tumordicke nach Breslow:

Die Tumordicke – zwischen Stratum granulosum der Epidermis und der am tiefsten in das Gewebe infiltrierten Melanomzelle - wird mit einem Netzokular ausgemessen und in Millimeter angegeben.

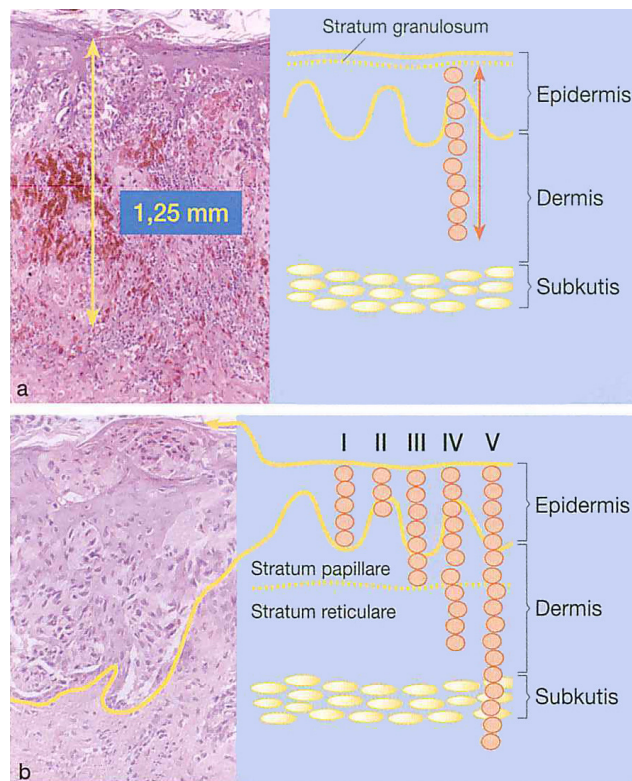


Abbildung 4: Malignes Melanom. Bestimmung der Tumordicke nach Breslow (a) und der Eindringtiefe nach Clark (Clark-Level, hier bei einem In-situ-Melanom, b) [54]

Zur histologischen Stadieneinteilung werden Prognosedaten des Primärtumors wie Tumoreindringtiefe und Ulzeration sowie die Tumorausbreitung in Lymphbahnen und andere Organe herangezogen. Für das maligne Melanom wurde vom AJCC 2001 eine TNM-Klassifikation und Stadieneinteilung vorgeschlagen, die auch von der UICC akzeptiert worden ist. (siehe Tabelle 5).

Die wichtigste Therapie des Melanoms ist die Exzision des Primärtumors. Die Wahl des Sicherheitsabstandes der Exzision gestaltet sich variabel in Abhängigkeit von Tumordicke und vom Metastasierungsrisiko. Eine Sentinel-Lymphknotenbiopsie sollte ab einer Tumordicke von 1,0 mm nach Breslow

durchgeführt werden. Beim Vorliegen weiterer ungünstiger Prognoseparameter (Clark-Level IV/V; Ulzeration des Primärtumors) kann auch bei geringeren Tumordicken eine Wächterlymphknotenbiopsie erwogen werden. Außerdem sollten die PatientInnen auf eine mögliche Fernmetastasierung hin untersucht werden [18, 88].

TNM-Schema	Befund	Weitere prognostische Parameter
T (Primärtumor)		
Tis Tx	Clark-Level I Keine Angabe	Melanoma in situ, keine Tumorinvasion Stadium nicht bestimmbar ¹
T1	TD ≤ 1,00 mm	a: Clark-Level II/ III, ohne Ulzeration b: Clark-Level IV/ V oder mit Ulzeration
T2	TD = 1,01-2,00 mm	a: ohne Ulzeration b: mit Ulzeration
T3	TD = 2,01-4,0 mm	a: ohne Ulzeration b: mit Ulzeration
T4	TD > 4,0 mm	a: ohne Ulzeration b: mit Ulzeration
N (lokoregionäre Metastasen)		
N1	1 LK	a: Mikrometastasierung b: Makrometastasierung
N2	2-3 LK	a: Mikrometastasierung b: Makrometastasierung
N2c	IT oder Sat (ohne LK)	
N3	≥ 3 LK oder konfluierende LK oder IT/ Sat + LK	

M (Fernmetastasen)		
M1a	Haut, subkutan	Serum-LDH normal
M1b	Lunge	Serum-LDH normal
M1c	Alle anderen Organmetastasen, jede Art von Fernmetastasierung	Serum-LDH normal oder erhöht

Tabelle 5: TNM-Klassifikation für das maligne Melanom (AJCC 2002)

TD = Tumordicke nach Breslow

LK = Lymphknotenmetastasen

IT = In-Transit-Metastasen

Sat = Satellitenmetastasen

1 Fehlen einer Bestimmung der Tumordicke und/oder Ulzeration oder unbekannter Primärtumor

2.6 Diagnostik

Die Diagnose Xeroderma pigmentosum lässt sich in den meisten Fällen bereits klinisch - anhand der typischen Läsionen der Haut, der Augen und etwaigen neurologischen Veränderungen - stellen. Eine genetische Untersuchung (siehe Kapitel 2.6.1) ermöglicht die Einteilung in eine der Komplementationsgruppen und gibt letzte Gewissheit.

Um den Grad der Lichtempfindlichkeit festzulegen, sollte anhand Phototestung die genaue minimale Erythemdosis (MED) bestimmt werden. Die MED kann bei Xeroderma pigmentosum stark erniedrigt sein, jedoch sind auch Fälle bekannt, bei denen nach UV-Exposition überhaupt kein Erythem auftritt. Auch können nach UVA- und UVB-Bestrahlung Pigmentierungsreaktionen auftreten oder fehlen. Beim Auftreten wird häufig eine überdurchschnittlich lange Persistenz der Pigmentierung beobachtet [18].

Im Vordergrund steht zweifelsohne die Schädigung der Haut. Ein großer Teil der PatientInnen wird im Kleinkindesalter von den Eltern mit der Fragestellung

„Sonnenallergie“ oder „unerklärbare Hautveränderung“ zu DermatologInnen gebracht. Die Erkrankung ist in den meisten Fällen im Schulkindesalter voll ausgebildet und sollte anhand der Klinik von anderen Erkrankungen abgegrenzt werden können. Nach der Sicherung der Diagnose sollten die Betroffenen neben den Kontrollterminen bei DermatologInnen zusätzlich auch regelmäßig pädiatrisch (geistige und mentale Entwicklung), ophthalmologisch (Entzündungen/ Tumoren der Kornea und Konjunktiva) und neurologisch (Reflexabschwächung) untersucht werden.

Sind bereits Karzinome aufgetreten, sollten bei den Betroffenen außerdem regelmäßige Maßnahmen zur Diagnostik von Fernmetastasen getroffen werden:

- Inspektion, Palpation der LK
- Sonographie der LK
- Röntgen von Thorax und Knochen (letzteres gezielt bei Schmerzen)
- Sonographie des Abdomens
- CT-Thorax, CT-Abdomen
- MRT (der CT überlegen, bei Hirn-, Leber-, Weichteilmetastasen)
- Endoskopie bei gastrointestinalen Metastasen)
- Biopsie zur histologischen Sicherung von Organmetastasen
- Skelettszintigraphie, Positronenemissionstomographie

2.6.1 Laboruntersuchung

Es existieren keine standardisierten Tests, jedoch können spezialisierte Labors bei Verdacht auf Xeroderma pigmentosum zur Diagnosesicherung die Reparaturkapazität durch die sogenannte Unscheduled DNA Synthesis (UDS) bestimmen. UDS-Tests erfassen das Zusammenspiel von Endonuklease, Exonuklease und Polymerase im System der Nukleotidexzisionsreparatur [80]. Aus entnommenen Hautproben werden Fibroblasten angezüchtet und mit unterschiedlichen Dosen von UV-Licht bestrahlt. Anschließend werden die Fibroblasten in einem Medium mit radioaktivem Thymidin (Tritium-Thymidin)

gelagert, das ihnen zur DNA-Reparatur dienen soll. Zur Auswertung des UDS-Tests werden die Zellen fixiert und mit radioaktiven Isotopen überzogen, um autoradiographisch sichtbar zu werden. Der radioaktive Einbau in die DNA kann alternativ auch durch Szintillationsmessung bestimmt werden [79]. Die Unscheduled DNA Synthesis ist bei PatientInnen der Komplementationsgruppen A bis G erniedrigt, bei PatientInnen der XP-Varianten Form jedoch normal.

Des Weiteren sollten auch die verschiedenen Komplementationsgruppen bestimmt werden. Neben den in Kapitel 2.2 bereits beschriebenen Fibroblastenfusionsexperimenten existieren weitere Techniken, wie z.B. die Mikroinjektion oder die Transfektion von Genen mit anschließender UDS-Bestimmung. Eine exakte molekulargenetische Untersuchung ermöglicht eine Sequenz-Analyse, die bislang bei Mutationen von XPA und XPC klinisch erprobt ist. Diese Untersuchungsmethoden sind zwar aufwendig, sie können zur Beurteilung des individuellen klinischen Verlaufes jedoch sehr hilfreich sein [18].

2.6.2 Pränatale Diagnostik

Xeroderma pigmentosum wird autosomal rezessiv vererbt. Die Eltern eines an XP leidenden Kindes sind obligat TrägerIn einer Mutation in einem der acht mit XP assoziierten Gene. Heterozygote „TrägerInnen“ sind asymptomatisch. Jede/r Blutsverwandte eines/r Betroffenen hat ein Risiko von 25% selbst betroffen zu sein, eine Wahrscheinlichkeit von 50% ein/e asymptomatische/r TrägerIn zu sein, und eine Wahrscheinlichkeit von 25% nicht direkt betroffen und auch kein/e TrägerIn zu sein. Bisher wird in Österreich eine Genanalyse für die pränatale Diagnostik der XP nur für bereits betroffene Familien angeboten [45]. Eine Amniozentese oder Chorionzottenbiopsie kann ab der 13. Schwangerschaftswoche durchgeführt werden. Mit dem gewonnenen Material kann ebenfalls durch eine Unscheduled DNA Synthesis die Reparaturkapazität bestimmt werden.

2.7 Risikofaktoren

Neben der schädigenden Wirkung des Sonnenlichts, gilt das Rauchen als zusätzlicher Risikofaktor. Einige Karzinogene des Tabaks binden an die DNA und verursachen Schäden, die bei gesunden Individuen durch die Nukleotid-Exzisions-Reparatur korrigiert werden können. Bei XP-Betroffenen bleibt die Behebung dieses Schadens jedoch aus und kann somit die Entwicklung von Lungenkrebs fördern [16].

Weitere Risikofaktoren sind Sand, Schnee und Wasser in Kombination mit Sonnenlicht, da sie die Strahlung reflektieren und folglich auch im Schatten stehende Personen treffen können. Auch Halogenlampen, die neben Licht auch UVB-Strahlung abgeben, sollten aus der Umgebung von XP-PatientInnen entfernt werden.

2.8 Verlauf und Prognose

Laut der großen Vergleichsstudie von Kraemer et al. versterben die meisten PatientInnen in relativ jungem Alter an den Folgen von multiplen Hauttumoren und deren Metastasen [16]. In der Studie von Anttinen et al. wurden 16 finnische PatientInnen mit Xeroderma pigmentosum über 23 Jahre hinweg beobachtet und betreut. Die Betroffenen wiesen die typischen Hautveränderungen, neurologischen Störungen und okularen Symptome auf, jedoch keine anderen organischen Neoplasien. Die Todesursache aller 16 Betroffenen war eine Pneumonie [46].

In der Literatur werden neben den Hauttumoren jedoch auch andere Neoplasien beschrieben, wie z.B. Mundhöhlentumore, insbesondere Plattenepithelkarzinome der Zungenspitze – d.h. Lokalisationen die ohne Zweifel auch des Öfteren Sonnenlicht ausgesetzt sind. Außerdem wurde bei einigen XP-Betroffenen von Gliomen des Gehirns und Rückenmarks, Lungentumoren, Neoplasien des Uterus, Mamma-, Pankreas-, Magen-, Nieren- und Hodentumoren, sowie Leukämie berichtet [16, 82].

Das Verhalten der PatientInnen gegenüber Sonnenlicht, regelmäßige Kontrollen durch Fachärzte und eine damit verbundene, frühzeitige Entdeckung von Malignomen sind wichtige Faktoren für einen positiven Verlauf dieser Erkrankung. Die Betroffenen sollten zudem psychologische Betreuung und soziale Unterstützung erhalten.

2.9 Differentialdiagnosen

Genetische Defekte der Nukleotidexzisionsreparatur führen zu Xeroderma pigmentosum, Cockayne-Syndrom oder Trichothiodystrophie. Die zum Teil überlappende Symptomatik bei diesen Syndromen lässt sich – zumindest teilweise – auf die gleichen funktionsdefekten Proteine zurückführen, die am Multiproteinkomplex der Nukleotidexzisionsreparatur beteiligt sind. Dennoch können die Erkrankungen klinisch voneinander abgegrenzt werden [64].

Xeroderma pigmentosum ist in den meisten Fällen im Schulkindesalter voll ausgebildet und sollte spätestens zu diesem Zeitpunkt nicht mehr verwechselt werden.

2.9.1 Cockayne-Syndrom

Das Cockayne-Syndrom (CS) ist eine autosomal-rezessiv vererbte Erkrankung und ist durch einen Defekt der transkriptionsgekoppelten DNA-Reperatur (TCR) bedingt. Wie XP ist es ebenfalls durch eine erhöhte Photosensitivität gekennzeichnet, jedoch treten keine Pigmentläsionen und Hauttumoren auf [34]. Zu den klinischen Charakteristika des CS zählen die typischen Gesichtsfehlbildungen mit Hakennase und halonierten, tiefliegenden Augen, sowie ein vorgealtertes Erscheinungsbild der/s PatientenIn mit reduziertem subkutanen Fettgewebe am gesamten Integument. Aus diesem Grund wird das CS auch zu den Progerie-Syndromen gezählt [63]. Des Weiteren zeigen sich Wachstumsretardierung und mentale Defizite [18] und es werden Neurodegeneration, psychomotorische Entwicklungshemmung sowie

zunehmende Kachexie beschrieben [63]. Die PatientInnen sterben an den Folgen der Neurodegeneration mit ausgedehnter Demyelinisierung und Verkalkungen in Großhirn, Hirnstamm und Cerebellum in der ersten oder zweiten Lebensdekade. Die genaue Ursache sind Mutationen in den multifunktionalen Proteinen CSA und CSB, die als Komponenten der komplexen RNA-Polymerasen I bis III eine wichtige Rolle spielen. Defekte von CSA oder CSB hemmen die transkriptionsgekoppelte Reparatur und die Transkription [63,64]. Im Vergleich zu XP wird angenommen, dass bei PatientInnen mit dem Cockayne-Syndrom und auch bei Trichothiodystrophie eher ein Defekt in der basalen Transkription von Genen vorliegt. Dies könnte ein Hinweis darauf sein, warum Kinder mit XP ein erhöhtes Malignomrisiko aufweisen, PatientInnen mit CS und Trichothiodystrophie aber nicht [64].

Eine Ursache für die Neurodegeneration liegt in der erhöhten Apoptose von Neuronen durch die nicht reparablen DNA-Schäden. Die Beseitigung genetisch instabiler Zellen verhindert die Entstehung maligner Tumoren, führt aber zur Neurodegeneration weil die zelluläre Regeneration aus einem teilungsaktiven Stammzellpool im überwiegend postmitotischen Nervengewebe unzureichend ist [18, 66].

Mutationen in den XP-Genen der Komplementationsgruppen XP-B, XP-D und XP-G können zur Kombination von Xeroderma pigmentosum und Cockayne-Syndrom führen [65].

2.9.2 Trichothiodystrophie

Ebenso wie XP und CS ist auch die Trichothiodystrophie (TTD) eine autosomal-rezessiv vererbte Erkrankung. Die klinischen Merkmale dieser Genodermatose sind in Form, Expression und Ausprägungsgrad sehr heterogen und werden im Vollbild durch das Akronym (P)IBIDS beschrieben: „photosensitivity“ (Lichtempfindlichkeit in 50 Prozent der Fälle), „intellectual impairment“ (Minderbegabung), „brittle hair“ (Cystin-armes brüchiges Haar mit Längsspaltung), „decreased fertility“ (verminderte Fruchtbarkeit) und „short stature“ (Kleinwuchs).

Wichtigstes diagnostisches Kriterium bei Verdacht auf Trichothiodystrophie sind die Haarveränderungen, die durch Reduktion des Schwefelgehaltes in den cystinreichen Matrixproteinen des Haarschafts hervorgerufen werden [67].

PatientInnen mit TTD haben im Vergleich zu XP-PatientInnen kein erhöhtes Hautkrebsrisiko, obwohl Mutationen im selben Gen für beide Erkrankungen kausativ sein können. Es wurde gezeigt, dass XP-Zellen neben Defekten in der NER zusätzlich Fehler in der Immunosurveillance aufweisen, während TTD-Zellen hier einen normalen Phänotyp zeigen [68, 69]. Dieser Unterschied könnte die Erklärung für das bei XP erhöhte Hautkrebsrisiko sein. Darüber hinaus wird bei TTD zurzeit angenommen, dass der kausale Defekt in der reduzierten Transkription von Genen liegt, TTD also ebenso wie das Cockayne-Syndrom ein „Transkriptionssyndrom“ ist [64].

2.9.3 Bloom-Syndrom

Das Bloom-Syndrom, auch kongenitales teleangiektatisches Erythem genannt, wird ebenfalls wie XP autosomal-rezessiv vererbt und beruht auf genetischer Instabilität. Das mutierte Gen, das wahrscheinlich auf Chromosom 15q26.1 liegt, kodiert eine DNA-Helikase, die eine Funktion bei der Reparatur vor allem von fehlerhafter Rekombination, wie bei der Replikation oder nach UV-Schädigung, besitzt.

Kinder mit diesem Syndrom werden meist mit Untergewicht geboren. In weiterer Folge entwickelt sich Minderwuchs mit möglichem Hypogenitalismus. Der Intelligenzgrad ist normal, gelegentlich werden jedoch Polydaktylie oder eine hohe infantile Stimme festgestellt. Besonders charakteristisch ist ein schmetterlingförmiges, fleckiges, teleangiektatisches Erythem im Gesicht, welches sich im ersten Lebensjahr entwickelt und an Lupus erythematoses erinnern kann. Zusätzlich besteht eine Empfindlichkeit gegenüber Sonnenlicht mit Neigung zu Blasen an den Lippen. In weiterer Folge entwickelt sich ein poikilodermatisches Bild [60]. Die Inzidenz von Diabetes mellitus ist erhöht und häufig entwickeln sich neben dermalen Neoplasien Leukämien, Wilms-Tumoren und gastrointestinale

Tumoren, welche die Prognose deutlich verschlechtern [19]. Aufgrund eines humoralen Immundefektes (die IgA- und IgM-Spiegel sind erniedrigt) kommt es auch zu lebensbedrohlichen Infektionen [60]. Die Betroffenen versterben meist im 2. oder 3. Lebensjahrzehnt [19].

2.10 Therapie

Eine kausale Therapie (Gentherapie) ist bis heute im klinischen Alltag noch nicht möglich, daher beschränkt sich die Behandlung auf die Prophylaxe und Therapie der Komplikationen.

2.10.1 Sekundärprävention

Sonnenschutz

Die wichtigste Form der Prävention ist ein absolutes Fernhalten des/r PatientenIn von Sonnenstrahlen. Die Umkehr des Tag-Nachtrhythmus und die Verwendung von spezieller UV-undurchlässiger Schutzkleidung (siehe Abbildung 5) können die UV-Exposition des Körpers, insbesondere lichtexponierter Areale, minimieren. Des Weiteren wird den PatientInnen empfohlen Schutzfolien an Wohnungs- und Autofenstern anzubringen und gegebenenfalls auch die Schule oder den Arbeitsplatz damit „sicher“ zu machen. Den Betroffenen wird außerdem geraten die Augen mit einer das UV-Licht filternden Brille zu schützen oder besser noch eine Gesichtsmaske mit UV-Schutz zu tragen. Die Verwendung von Breitbandlichtschutzmittel ist obligat.

Die Wirkung moderner Lichtschutzcremen beruht auf den inkorporierten chemischen UV-Filtern und/oder physikalischen Filtern (Pigmentstoffen). Die photochemischen UV-Filter (Paraaminobenzoessäure, Benzophenone, Zimtsäureester u.a.) schützen durch Absorption von UV-Strahlung, dessen Energie in Form von Wärme und Fluoreszenzstrahlung an das umgebende Hautgewebe abgegeben wird.

Physikalische Mittel, d.h. Pigmentstoffe (z.B.: TiO_2 oder ZnO) schützen durch Reflexion und Streuung der UV-Strahlung. Moderne Lichtschutzcremen schützen ausgezeichnet gegen Sonnenbrand, ob sie auch gegen andere Effekte der UV-Strahlung wie Hautalterung, Immunsuppression und/oder UV-Karzinogenese gleich gut wirksam sind, ist nicht gesichert [62, 70]. Die Wirkstärke wird als „Lichtschutzfaktor“ angegeben, so bedeutet Faktor 20, dass nach Applikation des Präparates erst eine 20-fache Strahlendosis (meist mit UVB gemessen) eine Hautrötung induziert. Neuere Produkte, z.B. die Kombination von Mexoryl SX mit dem neuen Filter Mexoryl XL verbessern die UV-Toleranz, denn der photostabile Lichtschutzfilter hat ein breites UVA- und UVB-Wirkungsspektrum. Allerdings wird die Gefahr der Melanomentwicklung durch diese Stoffe ebenfalls vermutlich nicht verringert [62].

Den besten Schutz stellen nach wie vor die Vermeidung solarer Bestrahlung oder die Bedeckung der Haut mit UV-undurchlässigem Material dar.



Abbildung 5: UV-Schutzanzug [94]

Da bei Xeroderma pigmentosum jegliche UV-Strahlung Schäden verursacht und somit zur Gänze vermieden werden sollte, sollten Sonnenschutzmittel, welche die

UV-Strahlung nicht zu 100% filtern immer in Kombination mit anderen Schutzmaßnahmen verwendet werden. Das Tragen eines Dosimeters kann helfen einen Überblick zu bewahren.

Malignom-Früherkennung

Eine weitere wichtige Maßnahme zur Prophylaxe von Hauttumoren ist die regelmäßige Kontrolle der Haut mit Fotodokumentation. Durch engmaschige Hautuntersuchungen alle 3-6 Monate können Präkanzerosen und Malignome frühzeitig erkannt und therapiert werden.

Bei der Inspektion der Haut mit freiem Auge wird auf neu entstandene Läsionen geachtet, die anschließend mit dem Auflichtmikroskop genauer begutachtet werden. Die Fotodokumentation dient der Verlaufskontrolle von bisher als unverdächtig und benigne eingestuft Läsionen. Zur Beurteilung der Dignität der meisten melanozytären Hautveränderungen hat sich die ABCDE-Regel bewährt (siehe Tabelle 6). Bei suspekten Hautveränderungen ist eine Exzision mit darauffolgender histopathologischer Untersuchung obligat.

Asymmetrie	= eine asymmetrische, nicht runde oder ovale Form in keiner, einer oder 2 Achsen
Begrenzung	= eine unscharfe und unregelmäßige Begrenzung, ein abrupter Abbruch des Pigmentnetzes in 0-8 Segmenten
Colour	= eine unterschiedlich starke Pigmentierung, mehrere Farbtöne (weiß, rot, hellbraun, dunkelbraun, blaugrau, schwarz)
Durchmesser	= größer als 5mm oder in letzter Zeit schnell gewachsen
Entwicklung/ Erhabenheit	= neu aufgetreten oder deutliche Veränderung/ Erhabenheit über dem Hautniveau

Tabelle 6: ABCDE – Regel der Dermatoskopie

(modifiziert übernommen von www.melanom.net:
[<http://www.melanom.net/index.php/diagnose/abcde-regel.html>] 2009)

2.10.2 Chirurgische Verfahren

Bei den meisten malignen Hauttumoren ist die Exzision das Verfahren der ersten Wahl. Dabei sollte eine vollständige Exzision mit einem Diagnose-spezifischen Sicherheitsabstand unter Mitnahme von umgebendem Normalgewebe erfolgen [54, 55]. Aktinische Keratosen können u.a. auch mit Dermabrasion behandelt werden. Nicht selten können Hauttumoren wegen ihrer Größe oder Lokalisation nur unter Hinterlassung eines ausgeprägten Defektes exzidiert werden. Eine besondere Methode, die insbesondere bei Basaliomen und allen Tumoren im Gesichtsbereich zunehmend Anwendung findet, ist die „mikroskopisch kontrollierte Chirurgie“ (MKC) [56]. Durch das gehäufte Vorkommen der Tumoren im Gesichtsbereich kommt den chirurgischen Verfahren eine große ästhetische und funktionelle Bedeutung zu. Die mikroskopisch kontrollierte Chirurgie ist definiert als eine Tumorexzision mit nachfolgender kompletter Darstellung der dreidimensionalen Schnittränder (3-D-Histologie) ohne diagnostische Lücken. Davon zu unterscheiden ist die konventionelle histopathologische Aufarbeitung mittels Querschnitten nach Art einer sog. Brotlaib-Technik. Dieses Verfahren weist diagnostische Lücken auf, die eine R0-Resektion (histologisch im Gesunden) vortäuschen können [58]. Die 3-D-Histologie ist hoch sensitiv bezüglich der Erkennung auch schmal-zapfiger Tumorausläufer, die dann topographiegerecht entfernt werden können. Dies ermöglicht die Tumoren selektiv und gewebeschonend zu beseitigen. Tumorrückfälle sind bei Rezidiven deutlich häufiger, sodass der Tumor-Erstbehandlung mittels 3-D-Histologie eine besondere Bedeutung zukommt. Diese „sparsame“ histologisch kontrollierte Methode erlaubt gute ästhetische und funktionelle Ergebnisse in den rekonstruktiven Operationsverfahren, was insbesondere im Kopf-Hals-Bereich sehr wichtig ist [57]. Durch die weitgehende Standardisierung des Verfahrens mittels routinemäßiger Aufarbeitung des Paraffinmaterials konnte eine allgemeine Anwendung ohne bedeutenden Mehraufwand entwickelt werden [59]. Die Methode führt bei Basalzell- und Plattenepithelkarzinomen, bei lentiginösen Melanomen, dem Dermatofibrosarcoma protuberans und einigen Adnextumoren zu sehr niedrigen lokalen Rezidivraten [56].

2.10.3 Topische Therapie

Präkanzerosen, wie die aktinische Keratose, können je nach Ausdehnung chirurgisch mittels Kürettage oder Exzision entfernt oder topisch behandelt werden. Der Vorteil einer chirurgischen Behandlung ist die Möglichkeit, das gewonnene Präparat histologisch zu untersuchen. Der Nachteil von häufigen chirurgischen Eingriffen liegt in der Entstehung vieler entstellender, unschöner Narben. Aus diesem Grund sollte die Wahl der Therapie genau abgewogen werden.

Als topische Therapiemöglichkeiten stehen 5-Fluorouracil in Kombination mit topischen Retinoiden, das Auftragen von flüssigem Stickstoff (Kryotherapie) oder eine Podophyllin-Lösung zur Verfügung. Podophyllin ist ein Zellgift, das die entarteten Zellen zur Apoptose führt. In manchen Fällen ist auch eine oberflächliche Abtragung des Tumors durch eine Lasertherapie indiziert. Dabei kommen vor allem Kohlendioxid- oder Neodym-YAG-Laser zur Anwendung. Durch das sich in Hitze umwandelnde Laserlicht kann Tumorgewebe selektiv zerstört werden. Nachteil dieser Behandlungsoption ist die fehlende Möglichkeit der histologischen Kontrolle.

Multiple präkanzerogene Läsionen können mit lokaltherapeutischen Methoden behandelt werden, denn häufig weisen äußerlich noch unauffällige Hautbereiche bereits Schädigungen auf. Die Anwendung topischer Immunmodulatoren wie Imiquimod bietet sich in extrem ausgeprägten Formen von XP ebenfalls an. Fälle in denen PatientInnen in rasanter Geschwindigkeit neue Läsionen entwickeln, können eine chirurgische Therapie schwierig gestalten. Imiquimod 5% zeigte in der Kasuistik von Weisberg et al. eine gute Wirkung bei der Behandlung von den diversen malignen Hautveränderungen, vor allem des Basalzellkarzinoms [75]. Das darin beschriebene an XP leidende Geschwisterpaar, das zuvor über sechs Monate erfolglos mit Isotretionin behandelt wurde, applizierte den Immunmodulator im Gesicht in einer für sie tolerablen Frequenz. Der Benefit dieser Therapie steht natürlich im Verhältnis zur Verträglichkeit durch den/die Patienten/In und ist nicht Mittel erster Wahl [75]. Eine Regression von malignen

Hauttumoren durch die Anwendung von Imiquimod wurde in weiteren case-reports beschrieben, jedoch gibt es bis heute keine kontrollierte Studie darüber [76, 77, 78].

Ein neuer Ansatz ist die Anwendung von sog. Reparaturenzymen in Creme-Form. Hierbei handelt es sich um in Liposomen verkapselte xenogene Reparaturenzyme, die UV-induzierte Pyrimidindimere exzidieren. In der randomisierten, doppelblinden Studie von Yarosh et al. konnte bei PatientInnen mit Xeroderma pigmentosum die Rate neu entstandener Hauttumore nach Applikation einer liposomalen Endonuklease(T4N5)-Lotion deutlich reduziert werden [72].

Ein anderes Reparaturenzym, die Photolyase, führt ebenfalls zu einer Verminderung der Thymidindimere, es muss jedoch nach Applikation durch UVA-Licht aktiviert werden und kommt somit nicht für XP-PatientInnen in Frage [74]. Die Photolyase ist mittlerweile in Deutschland als Lichtschutzmittel frei in Apotheken erhältlich.

2.10.4 Systemische Therapie

Retinoide wie Acitretin oder Isotretinoin können hoch dosiert zu einer Prophylaxe neuer Hauttumoren beitragen, indem sie die Entstehung neuer Neoplasien verlangsamen. Nicht selten wird die erforderliche Dosierung nicht gut vertragen und aufgrund des breiten Spektrums an Nebenwirkungen (lebertoxische und teratogene Wirkung, Hyperlipidämie, Kalzifikationen von Bändern und Sehnen, frühzeitiges Verwachsen der Epiphysenfugen) ist eine langfristige Einnahme, vor allem bei Kindern, umstritten [19].

2.10.5 Gentherapie

Es existieren sieben Untergruppen von XP (XP A-G), die durch Mutationen in den jeweils korrespondierenden sieben Genen hervorgerufen werden. Diese Gene sind mittlerweile komplett sequenziert. Marchetto et al. untersuchten, ob ein Gentransfer des XPA-Genes in XP-A - Knockout-Mäusen den Gendefekt aufhebt

und somit das Hautkrebsrisiko vermindern kann. Dafür wurde das XPA-Gen durch einen rekombinanten, adenoviralen Vektor in den Zielzellen der Mäuse exprimiert und mit den Mäusen, denen zur Kontrolle nur der Adenovirusvektor subkutan injiziert wurde, verglichen. Die Mäuse wurden 24 Stunden nach Infektion an vier aufeinanderfolgenden Tagen mit UVB-Strahlung bestrahlt. Nach 24 Stunden, drei Wochen, zwei und fünf Monaten wurden sie dann klinisch und morphologisch untersucht. Die Mäuse, die nur den Adenovirusvektor erhielten, zeigten bereits drei Wochen nach der Bestrahlung epidermale Hyperplasien und Hyperkeratosen, aus denen sich in weiterer Folge manifeste spinozelluläre Karzinome entwickelten. Die andere Gruppe von Mäusen, die das intakte XPA-Gen appliziert bekamen, zeigten im Gegensatz dazu keine Hauttumoren [71]. Ein weiterer wichtiger Punkt dieser Studie ist, dass im Beobachtungszeitraum keinerlei Zeichen von Toxizität oder anderen Unverträglichkeiten aufgetreten sind. Der Nachweis vom wirksamen und sicheren Gentransfer und der daraus folgende Schutz vor Hauttumoren im Maussystem ist ein wichtiger Schritt hin zur Gentherapie bei humanen PatientInnen mit XP.

3 Solare UV-Bestrahlung auf den Menschen und ihre Wirkung

Ein besonders wichtiger protektiver Mechanismus unserer Haut ist der Lichtschutz. Obwohl ohne Sonnenlicht auf der Erde kein biologisches Leben denkbar wäre, hat das Licht andererseits zellschädigende Wirkung, gegen die sich der Mensch schützen muss.

Physikalisch gesehen besteht Licht aus Photonen, die sich wellenförmig ausbreiten. Ihr Energiegehalt, der die Wellenlänge des Lichts bestimmt, kann schwanken und stellt ein kontinuierliches Spektrum dar. So ist die UV-Strahlung wesentlich energiereicher als das sichtbare Licht, aber auch dieses umfasst ein weites Energiespektrum mit Photonen höherer und niedrigerer Energiedichte. (siehe Tab. 7).

Strahlenart	Wellenlänge [nm]
Gammastrahlung	0,0001-0,14
Röntgenstrahlung	0,0005-20
Ultraviolette Strahlung	
→ UVC	40-280
→ UVB	280-320
→ UVA	320-400
→ UVA2	340-320
→ UVA1	340-400
Sichtbares Licht	400-800
Infrarotstrahlung	800-10 ⁵
Radiowellen	10 ⁵ -10 ¹⁵

Tabelle 7: elektromagnetisches Spektrum [89]

Die für photobiologische Reaktionen in der Dermatologie relevanten Bereiche des elektromagnetischen Spektrums gehören der optischen Strahlung an. Diese umfassen die ultraviolette Strahlung, sichtbares Licht und Infrarotstrahlung. Im Sonnenspektrum machen die UV-Strahlen etwa 10%, das sichtbare Licht etwa 50% und die Infrarotstrahlung etwa 40% aus [89, 90].

3.1 UV-Strahlung

Die unsichtbare UV-Strahlung wird in drei Bereiche eingeteilt. UVC-Strahlung kommt natürlicherweise in dem auf die Erdoberfläche auftreffenden Sonnenlicht nicht vor, da es durch das Ozon der Stratosphäre absorbiert wird. Die UVB-Strahlung ist hauptverantwortlich für die meisten biologischen Effekte der UV-Strahlung wie z.B. Sonnenbrand, wobei die Wellenlängen um 300 nm am wirksamsten sind. Die UVA-Strahlung ist im Allgemeinen biologisch schwächer wirksam als die UVB-Strahlung (biologische Wirksamkeit UVA/UVB 1:100-1000), hat jedoch einen wesentlich höheren Energieanteil am Sonnenlichtspektrum (UVA/UVB 50:1). Im Gegensatz zur UVB-Bestrahlung, die zur Spätpigmentierung der Haut führt, kommt es nach UVA-Bestrahlung zur Sofortpigmentierung durch Photooxidation von bereits vorhandenem Melanin [61].

Die Eindringtiefe der UV-Strahlung in die menschliche Haut spielt in der Entstehung der verschiedenen pathologischen Veränderungen eine entscheidende Rolle. Während UVC (aus künstlichen UV-Quellen) kaum in die Epidermis eindringt, erreicht UVB die oberflächliche Dermis und UVA auch die tiefe Dermis (siehe Abb. 6).

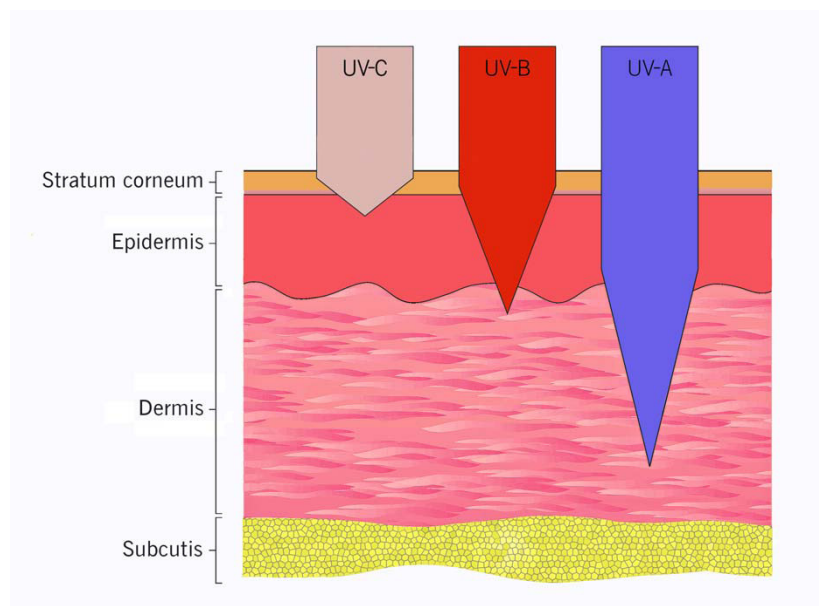


Abbildung 6: Eindringtiefe der UV-Strahlung in die Haut

In der Globalstrahlung (Karibik) beträgt die UVA-Energie etwa das 11-fache der UVB-Energie. Bei niedrigen Sonnenständen steigt jedoch der prozentuale Anteil der UVA-Energie an und erreicht in Europa etwa das 30-fache [62]. Treffen die Photonen auf Zellen, können sie je nach Energiegehalt zu Schäden an der DNA führen. Besonders gefährlich ist hier die hoch energetische UVB-Strahlung.

Die Auswirkungen von UV-Licht betreffen neben den bereits erwähnten Effekten auf die Haut den gesamten Organismus.

3.2 Immunsuppressiver Effekt

UV-Bestrahlung zeigt auch im Bezug auf das Immunsystem eine Wirkung. Langerhanszellen können ihre Fähigkeit der Antigenpräsentation verlieren. Außerdem wird die Stimulierbarkeit von Lymphozyten auf Antigene oder Mitogene herabgesetzt. Aus Keratinozyten werden Zytokine freigesetzt, von denen manche in die Blutbahn gelangen (IL-1, IL-6) und Allgemeinsymptome, wie Fieber, auslösen können. Aufgrund dieser immunsuppressiven Wirkung der UV-Strahlung kann es zum erhöhten Auftreten von Infektionskrankheiten, wie beispielsweise dem Ausbrechen von Herpes-Viren im Lippenbereich kommen [61, 62].

3.3 Photoaging

Die intrinsische Hautalterung ist ein ganz natürlicher, genetisch vorbestimmter Alterungsprozess aller Hautstrukturen. Eine wichtige Rolle spielen jedoch auch äußere Einflüsse, die natürliche Alterungsprozesse begünstigen und als sogenannte extrinsische Hautalterung (Photoaging) das vorbestimmte Älterwerden der Haut beschleunigt [92]. Klinisch unterscheidet man bei der durch Licht gealterten Haut, deren generelles Erscheinungsbild als „solare Elastose“ oder „Cutis solaris“ bezeichnet wird, die klassische Elastose vom teleangiektatisch-atrophen Phänotyp. Die erste Variante ist charakterisiert durch tiefe Falten, Schlaffheit und ein ledriges Erscheinungsbild mit erhöhter Vulnerabilität,

Blasenentwicklung und gestörter Wundheilung. Im Nacken bilden Furchen mit der Cutis rhomboidalis nuchae ein typisches rhomboidales Muster. Die Haut der atrophen Variante mit ausgeprägter Erythembildung ist durchzogen von markanten Teleangiektasien, zigarettenpapierartig gefältelt und wirkt ausgedünnt [89].

Als Folge intensiver UV-Bestrahlung entwickelt sich eine fehlregulierte Genexpression mit deutlicher Verschiebung der qualitativen und quantitativen Homöostase des dermalen Bindegewebes. Die Elastin- und Tropoelastin-Synthese ist deutlich gesteigert. Kollagen Typ I, das mit über 80% das häufigste Strukturprotein der Dermis darstellt, ist in lichtgealterter Haut drastisch vermindert [91].

Nach UVA- und UVB-Bestrahlung kommt es zur verstärkten Expression und Aktivierung von Metalloproteinasen, Serin- und anderen Proteasen, die für den Abbau und die Zerstörung des dermalen Bindegewebes verantwortlich sind. UV-induzierte reaktive Sauerstoffmetabolite greifen direkt in den Kollagenmetabolismus ein. Sie schädigen Kollagenmoleküle, inaktivieren physiologische Gewebeinhibitoren der Metalloproteinasen (TIMP – tissue inhibitors of metallo-proteinases) und induzieren die Synthese und Aktivierung von Matrix-abbauenden Metalloproteinasen [92].

Ein weiterer Punkt, der bei der Alterung des Organismus eine Rolle spielt, sind die nicht reparierten DNA-Schäden und Instabilitäten der Atmungskette in den Mitochondrien. Die Mutationshäufigkeit mitochondrialer DNA liegt um den Faktor 20 höher als in der nuklearen DNA. Diese Mutationen führen zur Beeinträchtigung der mitochondrialen Funktionen. Nach UV-Strahlung entstehender Singulett-Sauerstoff erzeugt in der mitochondrialen DNA die „common deletion“ Mutation, die in lichtgealterter Haut mit großer Häufigkeit nachweisbar ist [93].

In unserer Gesellschaft heißt „braun sein“ - „schön sein“. Die UV-Belastung der Haut hat durch intensives Sonnenbaden, durch das veränderte Freizeitverhalten der Menschen und nicht zuletzt durch einen einfachen und schnellen Zugang zu

Sonnenstudios zugenommen. Diese Problematik macht „Photoaging“ zu einem zentralen Thema in der modernen Dermatologie.

Dabei darf nicht außer Acht gelassen werden, dass die Inzidenz maligner Hauttumoren in den letzten Jahren rapide angestiegen ist. Über 80 Prozent dieser Tumoren treten im der Sonne ausgesetzten Kopf-Hals-Bereich auf und weisen somit auf den großen Einfluss der UV-Strahlung in deren Entstehung hin.

3.4 Vitamin D

Einer der positiven Effekte von Sonnenlicht ist, dass es zur Aktivierung von Vitamin-D-Vorstufen beiträgt. Durch UVB-Strahlung kommt es in der Haut zur Umwandlung von 7-Dehydrocholesterin in Colecalciferol, welches in Leber und Niere durch Hydroxylierung in die aktive Form von Vitamin D - 1,25(OH)Vitamin D konvertiert wird. Man schätzt, dass etwa 10 Minuten Aufenthalt im Freien dreimal pro Woche dazu genügen. Da Vitamin D essentiell für das Knochenwachstum ist, sollte es bei XP-PatientInnen substituiert werden [24].

3.5 Phototherapie

Die Phototherapie ist eine natürliche Form der Immuntherapie. Die Wirkung von UV-Strahlung in Kombination mit einer Bioimmuntherapie (Biologika) wird erfolgreich bei Hautkrankheiten wie Psoriasis, polymorphe Lichtdermatose, Vitiligo oder der Graft-vs-Host-Disease eingesetzt.

Die Photodynamische Therapie (PDT) mit endogenen Porphyrinen wird zur Behandlung von Hauttumoren eingesetzt. Dabei werden Porphyrinvorläufer, wie Aminolävulinsäure, in Form einer Creme lokal auf die Haut appliziert. Die Tumorzellen wandeln diese Stoffe unmittelbar in photosensitive Porphyrine um, die nach Bestrahlung mittels Laser oder konventioneller hochenergetisch-polychromatischer Lichtquellen effektiv Tumorgewebe zerstören. Dabei wird das

gesunde Gewebe geschont, was zu einem hervorragenden kosmetischen Ergebnis führt [91].

4 Gegenüberstellung eines an XP erkrankten Geschwisterpaares

Das Geschwisterpaar G.M. (54a) und K.M. (42a) wird seit mehr als 20 Jahren an der Grazer Universitätsklinik für Dermatologie betreut. Während Frau M. sehr konsequent darauf achtet, sich vor der Sonne zu schützen, zeigt Herr M. eine ambivalente Einstellung dazu. Er wurde, wie seine Schwester, über den Einfluss von UV-Strahlung auf seinen Körper aufgeklärt, ist aber wie er sagt nicht bereit „dafür sein Leben in solch großem Ausmaß umzustellen“.

4.1 Patientin G. M.

Frau M. wurde am 03.04.1956 geboren. Die Patientin lebt mit ihrem Ehemann im Burgenland und arbeitete als Beamtin in einem Bezirksgericht. Seit einem Jahr befindet sie sich aufgrund ihrer Erkrankung im frühzeitigen Ruhestand. Sie hat zwei erwachsene Kinder, die keine Merkmale von Xeroderma pigmentosum aufweisen.

4.1.1 Anamnese

G. M. beschreibt ihre Kindheit als unauffällig. Sie habe immer schon eine helle Haut und Sommersprossen gehabt, kann sich aber nicht an eine extreme Photosensitivität erinnern. Im Jahre 1978, d.h. im Alter von 22a fiel der Patientin ein schon länger bestehendes „rotes Wimmerl“ auf der Nasenspitze auf, das nicht abheilen wollte. Nach einem Besuch beim Hausarzt – zusammen mit ihrem Bruder, der ebenfalls eine fragwürdige Läsion aufwies – wurde sie zu einem niedergelassenen Dermatologen überwiesen. Nach Exzision und histologischer Untersuchung konnte die Läsion als maligne klassifiziert werden. Aufgrund der gebotenen Klinik und der Tatsache, dass auch der Bruder von Frau M. betroffen war, stellte der Dermatologe die Verdachtsdiagnose Xeroderma pigmentosum. In den Jahren von 1978 bis 1990 wurde Frau M., wie ihr Bruder, beim

Gegenüberstellung eines an XP erkrankten Geschwisterpaares

niedergelassenen Dermatologen betreut und 2x jährlich auf neue Läsionen kontrolliert. Seit 1990 wird sie an der Grazer Universitätsklinik für Dermatologie behandelt und alle zwei Monate untersucht. Aufgrund der bestehenden Symptomatik wurde Xeroderma pigmentosum als gesicherte Diagnose festgelegt und auf eine weiterführende Diagnostik verzichtet. Sie selbst gibt an seit 1991 direktes Sonnenlicht komplett zu meiden, dennoch sind im Laufe der Zeit immer wieder Läsionen aufgetreten, die bei Verdacht auf Malignität sofort exzidiert wurden (siehe Tabelle 8). Neben den dermatologischen Veränderungen wurde vor 15 – 20 Jahren ein Melanom am linken Auge festgestellt. Die Patientin zeigt bis heute keine neurologischen Symptome. Einmal jährlich bzw. bei Bedarf wird im Rahmen der Melanom-Nachsorge ein CT des Schädels, des Halses, des Thorax, des Oberbauches und des Beckens durchgeführt. Des Weiteren werden in regelmäßigen Abständen die Lymphknoten palpirt und sonographisch dargestellt.



**Abbildung 7: Dokumentation von Frau M. im Photofinder von dorsal
(oben) 2008 (unten) 2010 [95]**



Abbildung 8: Auflichtmikroskopie und präoperative Markierung eines malignen Melanoms
(April 2010) [95]

4.1.2 Compliance

Frau M. wurde ausführlich über die positive Wirkung der UV-Protektion informiert und trifft unterschiedliche Maßnahmen um sich vor der Sonne zu schützen. Sie hat ihren Rhythmus soweit wie möglich von Tag auf Nacht umgestellt und verlässt das Haus tagsüber nur mit vollständig bekleideter Haut, Hut und Sonnenbrille. Außerdem verwendet Frau M. regelmäßig Sonnenschutzcremes mit hoher UV-Filter-Kapazität. Während ihrer Arbeit als Beamtin nahm man auf ihre speziellen Bedürfnisse Rücksicht, indem man zunächst die Räume durch Rollläden verdunkelte und später UV-undurchlässige Folien an den Fenstern anbrachte.

Frau M. ist Nichtraucherin, achtet sehr auf ihre Ernährung und versucht abends regelmäßig „walken“ zu gehen. Sie gibt an, durch die Erkrankung einen großen Teil ihres Freundeskreises verloren zu haben und bezeichnet die Abstinenz gegenüber dem Sonnenlicht als manchmal große Belastung. Um besser damit umgehen zu können begab sich Frau M. über viele Jahre hinweg in psychologische Betreuung. Durch die Unterstützung ihrer Familie versucht Frau M. ein so weit wie möglich normales Leben zu führen.

4.1.3 Hautbefund

Frau M. kommt in regelmäßigen Abständen (alle zwei Monate) zur Kontrolle in die dermatologische Ambulanz und lässt ihre Haut sowohl makroskopisch, als auch mit Hilfe des Auflichtmikroskops untersuchen. Um einen Überblick zu behalten kommen außerdem ein Molemax und das Programm „Photofinder“ zur Anwendung. Ihre Haut zeigt ein buntes Bild mit Verrucae vulgares, Verrucae seborrhoicae, Präkanzerosen (aktinische Keratosen, Mb. Bowen), multiplen dysplastischen und junktionalen Nävi, bis hin zu mehreren Melanoma in situ. Bisher wurden 37 maligne Melanome, vier Basaliome und zwei hochdifferenzierte Plattenepithelkarzinome operativ entfernt (siehe Abb. 7 und Abb. 8). Als Nebenbefund wurde eine Psoriasis vulgaris festgestellt, was die klinische Diagnostik etwas erschwert.

Gegenüberstellung eines an XP erkrankten Geschwisterpaares

In den Jahren 1996 und 1997 erhielt sie 3x pro Woche eine adjuvante Interferontherapie mit Roferon.

Die letzte Durchuntersuchung fand im Jänner 2010 statt und zeigte eine unauffällige Oberbauchsonographie, sowie ein altersgemäßes Thoraxröntgen und keine suspekten cervikalen, axillären oder inguinalen Lymphknoten.

Im April 2010 wurde eine immunzelluläre Phänotypisierung durchgeführt, die eine etwas erhöhte Ratio aus T-Helferzellen und T-Suppressorzellen und eine erniedrigte Anzahl der B-Zellen zeigte.

Monat/ Jahr	Art des Tumors	Lokalisation	TD/ Clark-Level	Exzision im Gesunden
06/ 1992	oberfl. MM	scapula re. dist.	II, TD: <0,5 mm	knapp
06/ 1992	MiM	scapula re. prox.	II, TD: <0,3 mm	nein
06/ 1992	MM	scapula li. vorne	IV, TD: 1,6 mm	knapp
06/ 1992	MM	OA re.	II, TD: <0,5 mm	knapp
11/ 1992	MM	OS re.	III, TD: <0,5 mm	knapp
01/ 1993	sup. MM	Handgelenk li.	II, TD: <0,5 mm	ja
07/ 1993	DM	OA li.	IV, TD: 1,8 mm	NE
09/ 1993	MM	OA re. lat.	IV, TD: 1,4 mm	ja
10/1993	MM in situ	US li.	-	ja
03/ 1994	hochdiff. Plattenepithelca.	temporal li.	ein Keratoakanthom konnte nicht ausgeschlossen werden	
05/ 1994	C in situ	re. Knöchel dorsal	-	k.A
06/ 1994	hyperplast. Aktinische Keratose	Nasenflügel li.	-	e.b.
11/ 1995	DM	li. Wange	IV, TD: 3 mm	nein, NE

Gegenüberstellung eines an XP erkrankten Geschwisterpaares

04/ 1996	MM oder Melanometastase	Wange li.	V, TD : 3,7 mm	ja
06/ 1996	MM	Wange re.	II, TD : <0,75 mm	ja
07/ 1996	MM	US re. dorsal	II, TD: <0,75 mm	nein, NE
02/ 1997	MiM	Ellbogen re.	II, TD: <0,8 mm	nein
07/ 1998	Basaliom – infiltrativer Typ	Wange li.	mit fokaler verkalkung	ja
09/ 1998	solides Basaliom	Nasenfläche li.	-	ja
05/ 1999	MM in situ	re. US med.	-	ja
05/ 1999	sup. MM	Rücken interscapulär	II, TD: <0,5 mm	nein
05/ 2001	MM in situ	US re. prätibial dist.	-	nein
05/ 2001	MM in situ	US re.	-	nein
2001	hochdiff. Plattenepithelca.	Mundwinkel li.	reichte bis in die quergestreifte Muskulatur	
03/ 2002	fibros. Basaliom	Nasenrücken li.	reichte bis in tiefe Dermis	nein
07/ 2003	C in situ	Handrücken re. rad.	-	nein
08/ 2003	NB	Kinn re.	-	ja
07/ 2004	atyp. CN	US re. lat.	-	nein, NE
09/ 2004	hyperpl. aktinische Keratose	Glabella	mit Übergang in Plattenepithelca.	ja
02/ 2005	oberfl. MM	OA li.	II, TD: <0,5 mm	ja
02/ 2005	hyperpl. aktinische Keratose	Handrücken re. dig. IV/ V	-	ja
04/ 2005	oberfl. hochdiff. Plattenepithelca.	Handrücken li.	-	k.A.

Gegenüberstellung eines an XP erkrankten Geschwisterpaares

07/ 2006	MM in situ	UA re.	-	knapp, NE
02/ 2007	NB	infraorbital re.	-	knapp
01/ 2008	MM in situ	US li. med.	-	ja
04/ 2008	ulzeriertes NB	Nasentrücken	-	ja
04/ 2008	MM in situ	OA re. dorsal	-	ja
08/ 2008	kapilläres Hämangiom	UA. re.	Differentialdiagnose: MM	ja
01/ 2009	MM in situ	OS li.	-	knapp
09/ 2009	oberfl. MM	scapula li. med.	II, TD: <0,5 mm, AJCC: T1a	nein, NE
09/ 2009	oberfl. MM	scapula li. distal	II, TD: <0,5 mm, AJCC: T1a	nein, NE
06/ 2010	oberfl. MM	Jochbogen re.	TD: 1,05 mm, AJCC: T2a	nein, NE
09/ 2010	NB	nasolabial li.	-	ja

Tabelle 8: Auszug der an der Grazer Hautklinik exzidierten Läsionen von Frau M. seit 1991

AJCC 2002 = American Joint Committee on Cancer

C in situ = Carcinom in situ (Mb. Bowen)

CN = Compound-Nävus

DM = desmoplastisches Melanom

e.b. = eingeschränkt beurteilbar

k.A. = keine Angabe

MiM = minimal invasives Melanom

MM = Malignes Melanom

NB = noduläres Basaliom

NE = Nachexzision

Sat = Satellitenmetastase

sup. MM = superfizielles Malignes Melanom

TD = größte vertikale Tumordicke

4.2 Patient K. M.

K.M. wurde am 15.05.1968 geboren. Herr M. ist ledig, hat keine Kinder und arbeitet derzeit als Busfahrer im Burgenland.

4.2.1 Anamnese

Im Alter von zehn Jahren ist den Eltern von Herrn M. die Unverträglichkeit ihres Sohnes gegenüber Sonnenlicht aufgefallen. Er habe vor diesem Zeitpunkt schon immer „Ekzeme“ im Gesicht gehabt, die jedoch nie untersucht worden waren. Nach einem Besuch beim Hausarzt wegen einer doch prominenteren Hautläsion, wurde erstmals eine Exzision vorgenommen, die sich als Hautkrebs herausstellte. Bis zu seinem 14. Lebensjahr besuchte er regelmäßig den niedergelassenen Dermatologen, der auch seine Schwester behandelte und die Familie über die Verdachtsdiagnose Xeroderma pigmentosum und die Wichtigkeit der UV-Protektion informierte. Bis zu seinem 21. Lebensjahr wurde er mehrmals in Wien operiert, wechselte im Jahr 1990 aber wie seine Schwester an die Grazer Hautklinik (siehe Abb. 9). Seitdem lässt er sich dort bis zu 3x jährlich im Rahmen eines stationären Aufenthaltes untersuchen und wenn notwendig chirurgisch behandeln. In den letzten zwanzig Jahren wurden viele im Rahmen der Grunderkrankung aufgetretene Basaliome, maligne Melanome und andere Pigmentläsionen exzidiert (siehe Tabelle 9). Außerdem wurde während seiner stationären Aufenthalte auch des Öfteren eine Dermabrasion, v.a. im Gesichtsbereich, durchgeführt. Neben den dermatologischen Befunden wurde bei Herrn K. vor ungefähr zehn Jahren ein Basaliom am Auge festgestellt und operativ entfernt. Bisher sind – ebenso wie bei seiner Schwester – keine neurologischen Symptome aufgetreten.

Den Leitlinien des malignen Melanoms entsprechend werden bei Herrn M. jährlich bildgebende Untersuchungen zur Fernmetastasensuche durchgeführt. Außerdem werden in regelmäßigen Abständen die Lymphknoten palpiert und sonographisch dargestellt. Eine Sentinel-Lymphknotenbiopsie wurde vom Patienten bislang

aufgrund seiner Adipositas und dem damit verbundenen Anästhesierisiko abgelehnt.



Abbildung 9: erste Fotodokumentation von K. M. an der Grazer Universitätsklinik für Dermatologie (1995) [95]

4.2.2 Compliance

K.M. wurde über den Verlauf seiner Erkrankung und den positiven Effekt des UV-Schutzes ausführlich aufgeklärt. Er gibt an, vor Verlassen des Hauses hochpotente Sonnenschutzcremes anzuwenden und langärmelige Kleidung, sowie einen Hut zu tragen. Allerdings erzählt er nach genauerem Nachfragen dies nicht konsequent genug zu machen. Auch aufgrund seines Berufs sei es ihm nicht möglich das Sonnenlicht komplett zu meiden.

Seine Einstellung gegenüber den Vor- und Nachsorgeuntersuchungen ist ebenfalls wenig differenziert. Bis zu 3x jährlich lässt er sich wie er selbst meint „generalsanieren“, er wolle aber - auch aufgrund der entstellenden Narben - nicht öfter operiert werden.

4.2.3 Hautbefund

Das dermatologische Bild von K. M. zeigte bislang multiple dysplastische Nävi, unzählige maligne Melanome, Basaliome, flächendeckende aktinische Keratosen am gesamten Integument, wenige Keratoakanthome, sowie vereinzelt Plattenepithelkarzinome (siehe Abb. 10).



Abbildung 10: Fotodokumentation dorsal von K. M. (oben) 2006 (unten) 2007 [95]

Gegenüberstellung eines an XP erkrankten Geschwisterpaares

Die letzte Durchuntersuchungen (CT-Schädel bis Becken, Palpation und Sonographie der Lymphknoten) erfolgte im Jahr 2010 und ergab bis auf vergrößerte LK in der linken Axilla keine auffälligen Befunde. Eine Biopsie der Lymphknoten wird vom Patienten abgelehnt.

Monat/ Jahr	Art des Tumors	Lokalisation	Clark-Level/ TD	Exzision im Gesunden
04/ 1995	MM	temp.parietal re.	II, TD: < 0,5 mm	ja
04/ 1995	oberfl. MM	Flanke li.	II-III, TD: 0,8 mm	ja
01/ 1997	MM in situ	Kinn	-	ja
02/ 1997	MM	paravertebral re.	IV, TD: 1,5 mm	ja
03/ 1997	oberfl. MM	mittlere Skapularlinie Th 2-3 li.	II, TD: 0,5 mm	k.A.
11/ 1997	Basaliomkomplexe durchsetzen li. infraorbital nahezu die gesamte retikuläre Dermis und reichen bis an die Kutis-Subkutisgrenze			ja
03/ 1998	Keratoakanthom	präaurikulär re.	-	ja
09/ 1998	MM	Rücken Th 3	IV, TD: 3,7 mm	knapp, NE
12/ 2000	MM in situ	OS li.	-	ja
08/ 2001	MM	li. OA dist. lat.	IV, TD: 1,25 mm	ja, NE
03/ 2002	MM	lumbal li.	II-III, TD: <1 mm	ja
03/ 2002	MM in situ	Scapula li.	-	ja
03/ 2002	MM	li UA	II, TD: <0,5 mm	ja
03/ 2002	MM	re. infraskapullär	II-III, TD: 0,85 mm	nein, NE
09/ 2002	MM	Scapula med. li.	III-IV, TD:2,37mm	nein, NE
02/ 2004	MM	US li.	III, TD: 0,9 mm	k.A.

Gegenüberstellung eines an XP erkrankten Geschwisterpaares

02/ 2004	MM	BWS – Th 5	II, TD: <1 mm	k.A.
02/ 2004	MM	LWS paravertebral re.	III, TD: 0,75 mm	k.A.
02/ 2004	MM	scapulär li.	II-II, TD: <1 mm	k.A.
02/ 2004	MM	BWS Th 5.	II, TD: <1 mm	ja, NE
02/ 2004	MM	US li.	III, TD: 0,9 mm	ja, NE
02/ 2004	NB	Wange li.	-	ja
03/ 2006	MM	Rücken li.	III, TD: 4,7 mm, AJCC:T4b	ja
03/ 2006	Die operative Entfernung von mehreren MM im Gesicht wird vom Pat. abgelehnt.			
01/ 2007	MM	UA re. volar mitte	III, TD: 0,75 mm, eine Sat.	ja
01/ 2007	MM	scapulär re. Th 3	IV, TD: 2,6 mm	knapp
01/ 2007	MM in situ	Augenbraue li. lat.	-	ja
01/ 2007	MM in situ	Stirn li.	-	k.A.
01/ 2007	Totalexzision von multiplen Basaliomen, teils im Gesunden , teils nicht im Gesunden.			
01/2007	MM	lumbal li.	II, TD: 1 mm	ja, NE
01/ 2007	MM	lumbal re.	III, TD: 1 mm	ja
01/ 2007	MM	paravertebral li Th 6	III, TD: 0,8 mm	nein, NE
01/ 2007	MM	Ohr re. innen	II, TD: 0,75 mm	knapp, NE
01/ 2007	MM	clavikulär re.	IV, TD: 4,5 mm	knapp, NE
04/ 2007	oberfl. MM	Rücken re. scapulär lat.	II, TD: <0,75 mm	knapp, NE
04/ 2007	MM	Scapula li. Th 4	III, TD: <0,8 mm	knapp, NE

Gegenüberstellung eines an XP erkrankten Geschwisterpaares

04/ 2007	oberfl. MM	Rücken Th 7 re.	II, TD: <0,75 mm	knapp, NE
04/ 2007	oberfl. MM	Brust li.	II, TD: <0,5 mm	knapp
04/ 2007	oberfl. MM	Brust li.	II, TD: <0,75 mm	knapp
04/ 2007	MM	OA li.	II, TD: <1 mm	knapp
04/ 2007	oberfl. MM	Flanke re.	II, TD: <0,75 mm	ja
04/ 2007	MM	OA re. dorsal	II, TD: <0,75 mm	ja
04/ 2007	oberfl. MM	Wange li.	II, TD: <0,5 mm	knapp
07/ 2007	MM	Scapula li. OA li.	III, TD: <0,75 mm	ja
07/ 2007	MM	Rücken li. Th 5	III, TD: <0,9 mm, AJCC: T1a	nein, NE
07/ 2007	MM	OS li. dorsal	III, TD: 0,5 mm	nein, NE
07/ 2007	MM	Scapula li.	III, TD: < 0,75 mm	ja
07/ 2007	MM	Rücken li. Th 5	III, TD: 0,9 mm	nein, NE
07/ 2007	oberfl. MM	Rücken re. paravert. Th1	II, TD: <0,75 mm	nein, NE
07/ 2007	MM	US li. med. dist.	III, TD: 1,75 mm	knapp, NE
10/ 2007	MM, DD: Melanometastase	Scapula re.	TD: 1 mm, AJCC: T1a	ja
10/ 2007	DM	BWS mitte paravert.	IV, TD: 3 mm, AJCC: T3a	ja, NE
10/ 2007	oberfl. MM	dist. des Schultergelenks lat.	II, TD: 0,75 mm, AJCC 2002: T1a	nein
10/ 2007	MM	BWS dist. paravert.	II, TD: <0,75 mm, AJCC: T1a	nein
10/ 2007	MM	BWS dist. lat. paravert.	III, TD: 1,25 mm, AJCC: T2b	nein

Gegenüberstellung eines an XP erkrankten Geschwisterpaares

2008	MM	US re.	III, TD: 0,47 mm, AJCC: T1b	knapp
2008	MM in situ	US	-	nein, NE
2008	MM	Lendenregion re.	III, TD: 1,1 mm, AJCC: T2a	knapp
2008	MM	LWS kranial re.	II, TD: 0,7 mm, AJCC: T1a	ja
2008	MM	Scapula re.	III, TD: 0,67 mm, AJCC T1a	knapp
06/ 2009	NB	Tragus re. präaurikulär	-	nein
06/ 2009	TDH + AK ¹	Unterlid kranial	-	ja

Tabelle 9: Auszug der an der Grazer Klinik exziierten Tumoren von Herrn M. seit 1995

AJCC 2002 = American Joint Committee on Cancer

DM = desmoplastisches Melanom

k.A. = keine Angabe

MM = Malignes Melanom

NB = noduläres Basaliom

NE = Nachexzision

Sat = Satellitenmetastase

TD = größte vertikale Tumordicke

1 = knotige Talgdrüsenhyperplasie, am Rand zusätzlich Bild einer aktinischen Keratose

5 Diskussion

In Österreich leben zurzeit ca. 30 Menschen mit Xeroderma pigmentosum. Mit der Diagnosemitteilung wird den betroffenen Kindern und Jugendlichen sowie deren Familien eine fast vollständige Veränderung ihres bisherigen Lebens nahegelegt. Das tägliche Leben (Kindergarten, Schule, Beruf) ist durch das Vermeiden des Sonnenlichts extrem eingeschränkt und die ÄrztInnenbesuche sind sehr häufig mit schmerzhaften Tumoroperationen, welche auch bald das Gesicht entstellen, verbunden. Die PatientInnen haben mit der Furcht vor neuen Tumoren, neuen Narben und wiederkehrenden Schmerzen zu leben.

Eine unterschiedliche Einstellung zu UV-Prophylaxe und regelmäßigen Vorsorgeuntersuchungen des Geschwisterpaares zeigt auch einen deutlichen Unterschied in ihrem jeweiligen Hautbefund. Das dermatologische Bild von Frau M. beschränkt sich hauptsächlich auf benigne bis präkanzeröse Läsionen, wenige solide Basaliome, maligne Melanome mit einer geringen Tumordicke, sowie hochdifferenzierte Plattenepithelkarzinome. Ihr Bruder hingegen zeigt mehr in der Entwicklung deutlich fortgeschrittene Läsionen. Einige der bei ihm exzidierten malignen Melanome wiesen eine hohe Eindringtiefe und eine TD von über 2 mm auf. Mit einbezogen werden muss auch der Altersunterschied – Herr M. ist um 12 Jahre jünger als seine Schwester, zeigt jedoch bereits jetzt ein auffälligeres Hautbild. Konsequenter UV-Schutz, Vorsorge-Untersuchungen und frühzeitige chirurgische Therapie können somit für den Verlauf bei Xeroderma pigmentosum als positiv bewertet werden.

Die Haut von Frau M. wird alle zwei Monate systematisch kontrolliert und die Anzahl der chirurgischen Exzisionen bzw. Abtragungen ist deutlich höher als bei ihrem Bruder, allerdings weisen die Läsionen histologisch gesehen weniger fortgeschrittene Tumorstadien auf. Folglich wird auch häufiger „suspektes“ Gewebe entfernt, welches sich später histologisch als „gesund“, benigne oder Narbengewebe herausstellt. Obwohl die vielen Operationen ihre kosmetischen Spuren hinterlassen, lässt sich der Benefit der häufigen Verlaufskontrolle nicht leugnen.

Ein Punkt den beide PatientInnen zur Sprache bringen ist die gesellschaftliche Stigmatisierung und Isolierung durch diese Erkrankung. Sie stellt einen schwerwiegenden Faktor in der Lebensqualität der PatientInnen dar. Xeroderma pigmentosum zwingt die Betroffenen und das soziale Umfeld (Familie, Kindergarten, Schule, Arbeitsplatz), das Tageslicht so gut wie möglich auszusperren und ohne Sonnenlicht zu leben. Die Prophylaxe fordert konsequente, hochprozentige Sonnenlichtvermeidung, d.h. mehrmaliges Applizieren von Sonnenschutzcremes und lichtdichte Bekleidung. Idealerweise sollte tagsüber geschlafen werden und das eigentliche Leben in der Nacht stattfinden.

Zusammengefasst lässt sich sagen, dass Xeroderma pigmentosum eine Genodermatose darstellt, die durch ihren schweren und kontinuierlich progredienten Verlauf den Einsatz einer Vielzahl protektiver Maßnahmen erfordert. Dies beinhaltet die ausführliche Beratung der PatientInnen und deren Angehörigen über die Ursache, den Krankheitsverlauf und die Möglichkeiten, diesen positiv zu beeinflussen. Sowohl die ständige medizinische Betreuung als auch das Angebot psychosozialer Unterstützung ist für die Betroffenen beim Umgang mit einer Erkrankung, die sich bisher nicht heilen, sondern nur in ihrer Ausprägung abmildern lässt, besonders wichtig.

Literaturverzeichnis

[1]

Hartmann M, Pabst MA, Schmied R, Caluba H-C, Dohr G (2005): Zytologie, Histologie und Mikroskopische Anatomie. 3. Aufl., Graz: Facultas Verlags- und Buchhandels AG, S. 119-126

[2]

Baumhoer D, Steinbrück I, Götz W (2003): Kurzlehrbuch Histologie. 2.Aufl., München: Urban & Fischer Verlag, S. 236-242

[3]

Sanders Cornelus JG, Canninga van Dijk Marijke R, Borleffs Jan C (2004): Kaposi`s sarcoma, In: The Lancet, 364: p.1549-1552

[4]

Kaposi M (1882): Ueber Xeroderma pigmentosum mihi, In: Wr Med Jahrb, S. 619-633

[5]

Hebra (Ritter v.) Ferdinand, Kaposi Moriz (1874): Lehrbuch der Hautkrankheiten, 2.Band, 1. Aufl., Wien: Enke Verlag, S.182

[6]

Österreichisches Biographisches Lexikon 1815-1950 (ÖBL) (1965), Band 3, Wien: Verlag der österreichischen Akademie der Wissenschaften, S. 222

[7]

Holubar Karl (Vienna), Fatovic-Ferencic Stella (Zagreb): Moriz Kaposi 1837-1902: a historical reappraisal.

Von URL:

<http://www.oegdv.at/dl/history/histkaposi.pdf>

[Download am 19.02.10].

[8]

Br Med J. (1902 March 15): Moriz Kaposi, M.D; 1(2150): p. 688

[9]

Neisser A (Dec.1883): Ueber das "Xeroderma pigmentosum" (Kaposi), Liodermia essentialis cum Melanosi et Telangiectasia, In: Archives of Dermatological Research, Berlin/Heidelberg: Springer Verlag, 10, 1: S. 47-62

[10]

Rothman S (1923): Untersuchungen über Xeroderma pigmentosum, In: Archives of Dermatological Research, Springer Verlag, Berlin/Heidelberg, 144, 3: S.440-453

[11]

PONS Großwörterbuch Griechisch-Deutsch. Deutsch-Griechisch. Ausgabe - Januar 2008

[12]

Stowasser JM, Petschenig M, Skutsch F (1998): Stowasser Lateinisch-deutsches Wörterbuch, Auflage 1998, Wien: Verlag Hölder-Pichler-Tempsky, S. 383

[13]

Cleaver JE (1968): Defective Repair Replication of DNA in Xeroderma Pigmentosum, In: Nature 218: p. 652-656

[14]

De Sanctis C, Cacchione A (1932): L'idiozia xerodermica. Rivista Sperimentale di Freniatria e Medicina Legale delle Alienazioni Mentali 56: p. 269-292

[15]

De Weerd-Kastelein EA, Keijzer W, Bootsma D (1972): Genetic heterogeneity of xeroderma pigmentosum demonstrated by somatic cell hybridization, In: Nature [New Biol] 238: p. 80-83

[16]

Kraemer KH, Lee MM, Scotto J (1987): Xeroderma pigmentosum. Cutaneous, ocular, and neurologic abnormalities in 830 published cases, In: Arch Derm 123: p. 241-250

[17]

Passarge E, Wirth J (2008): Taschenatlas der Genetik, 3.Auflage, Stuttgart: Thieme Verlag

[18]

Berneburg M, Krutmann J (2003): Xeroderma pigmentosum und verwandte Syndrome, In: Hautarzt, 54: S. 33-40

[19]

Braun-Falco O, Plewig G, Wolff HH, Burgdorf WHC, Landthaler M (2005): Dermatologie und Venerologie, 5.Aufl., Heidelberg: Springer Medizin Verlag, S. 732-735

[20]

Meves Alexandra (2006): Intensivkurs Dermatologie, 1.Aufl., München: Urban & Fischer, S.169-170

[21]

Alberts B, Bray D, Johnson A, Lewis J, Raff M, Roberts K, Walter P (2001): Lehrbuch der Molekularen Zellbiologie. 2. Aufl., Weinheim/New York/Chichester/Brisbane/Singapore/Toronto: Wiley-VCH Verlag, S. 212-219

[22]

Braun-Falco O, Plewig G, Wolff HH, Burgdorf WHC, Landthaler M (2005): Dermatologie und Venerologie, 5.Aufl., Heidelberg: Springer Medizin Verlag, S. 4

[23]

Alberts B, Bray D, Johnson A, Lewis J, Raff M, Roberts K, Walter P (2001): Lehrbuch der Molekularen Zellbiologie. 2. Aufl., Weinheim/New York/Chichester/Brisbane/Singapore/Toronto: Wiley-VCH Verlag, S. 197-220

[24]

Horn F, Lindenmeier G, Moc I, Grillhösl C, Berghold S, et al. (2003): Biochemie des Menschen. Das Lehrbuch für das Medizinstudium. 2. Aufl., Stuttgart/New York: Thieme Verlag, S. 230-256

[25]

Meves Alexandra (2006): Intensivkurs Dermatologie, 1.Aufl., München: Urban & Fischer, S.15-24

[26]

Wood RD, Mitchell M, Sgouros J, Lindahl T (2001): Human DNA repair genes. *Science*, 291: p. 1284-1289.

[27]

Volker M, Mone MJ, Karmakar P, van Hoffen A, Schul W, Vermeulen W, Hoeijmakers JH, van Driel R, van Zeeland AA, Mullenders LH (2001): Sequential assembly of the nucleotide excision repair factors in vivo. *Mol Cell*, 8: p. 213-224

[28]

Araujo SJ, Tirode F, Coin F, Pospiech H, Syvaaja JE, Stucki M, Hubscher U, Egly JM, Wood RD (2000): Nucleotide excision repair of DNA with recombinant human proteins: definition of the minimal set of factors, active forms of TFIIH, and modulation by CAK. *Genes Dev*, 14: p. 349-359

[29]

Bohr VA, Smith CA, Okumoto DS, Hanawalt PC (1985): DNA repair in an active gene: removal of pyrimidine dimers from the DHFR gene of CHO cells is much more efficient than in the genome overall. *Cell*, 40, p. 359-369

[30]

Araki M, Masutani C, Takemura M, Uchida A, Sugasawa K, Kondoh J, Ohkuma Y, Hanaoka F (2001): Centrosome protein centrin 2/caltractin 1 is part of the xeroderma pigmentosum group C complex that initiates global genome nucleotide excision repair. *J Biol Chem*, 276: p.18665-18672

[31]

Sugasawa K, Ng JM, Masutani C, Iwai S, van der Spek PJ, Eker AP, Hanaoka F, Bootsma D, Hoeijmakers JH (1998): Xeroderma pigmentosum group C protein complex is the initiator of global genome nucleotide excision repair. *Mol Cell*, 2: p. 223-232

[32]

Nakatsu Y, Asahina H, Citterio E, Rademakers S, Vermeulen W, Kamiuchi S, Yeo JP, Khaw MC, Saijo M, Kodo N, Matsuda T, Hoeijmakers JH, Tanaka K (2000): XAB2, a novel tetratricopeptide repeat protein involved in transcription-coupled DNA repair and transcription. *J Biol Chem*, 275: p. 34931-34937.

[33]

Svejstrup JQ, Vichi P, Egly JM (1996): The multiple roles of transcription/repair factor TFIIH. *Trends Biochem Sci*, 21: p. 346-350.

[34]

De Laat WL, Jaspers NG, Hoeijmakers JH (1999): Molecular mechanism of nucleotide excision repair. *Genes Dev*, 13: p. 768-785

[35]

O'Donovan A, Davies AA, Moggs JG, West SC, Wood RD (1994): XPG endonuclease makes the 3' incision in human DNA nucleotide excision repair. *Nature*, 371: p. 432-435

[36]

Wakasugi M, Sancar A (1999): Order of assembly of human DNA repair excision nuclease. *J Biol Chem*, 274: p. 18759-18768.

[37]

Wood RD, Shivji MK (1997): Which DNA polymerases are used for DNA repair in eukaryotes? *Carcinogenesis*, 18: p. 605-610.

[38]

Wood RD (1996): DNA repair in eukaryotes. *Annu Rev Biochem*, 65: p. 135-167

[39]

Wood RD (1997): Nucleotide excision repair in mammalian cells. *J Biol Chem*, 272: p. 23465-23468

[40]

Hammer Julius (1867): *Schau um dich und schau in dich*. 16. Aufl., Leipzig: Brockhaus, S.70

[41]

Jaspers NG, Raams A, Silengo MC, Wijgers N, Niedernhofer LJ, Robinson AR, Giglia-Mari G, Hoogstraten D, Kleijer WJ, Hoeijmakers JH, Vermeulen W (2007): First reported patient with human ERCC1 deficiency has cerebro-oculo-facio-skeletal syndrome with a mild defect in nucleotide excision repair and severe developmental failure. *Am J Hum Genet.*, 80: p. 457-466.

[42]

Moshell AN, Ganges MB, Lutzner MA, et al. (1983): A new patient with both xeroderma pigmentosum and Cockayne syndrome establishes the new xeroderma pigmentosum complementation group H. *Cellular Response to DNA Damage*, New York, Alan R Liss Inc: p. 209-213

[43]

Fischer E, Keijzer W, Theilmann HW, et al. (1985): A ninth complementation group in xeroderma pigmentosum, XP-I. *Mutat Res.*, 145: p. 217-225

[44]

Höger PH (2007): *Kinderdermatologie: Differenzialdiagnostik und Therapie bei Kindern und Jugendlichen*, 2.Aufl., Stuttgart/Germany: Schattauer GmbH, S. 407-410

[45]

Kraemer KH (2003): Xeroderma pigmentosum. National Center for Biotechnology Information, Bookshelf gene reviews: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1397/>

[46]

Anttinen A, Koulu L, Nikoskelainen E, Portin R, Kurki T et al. (2008): Neurological symptoms and natural course of xeroderma pigmentosum. *Brain*, 131: p.1979-1989

[47]

Kraemer KH, Lee MM, Andrews AD, Lambert WC (1994): The role of sunlight and DNA-repair in melanoma and nonmelanoma skin cancer. The xeroderma pigmentosum paradigm. *Arch. Dermatol.*, 130 (8): p.1018-1021

[48]

Greenhaw GA, Hebert A, Duke-Woodside ME, Butler J, Hecht JT, Cleaver JE, Thomas GH, and Horton WA (1992): Xeroderma Pigmentosum and Cockayne Syndrome: Overlapping Clinical and Biochemical Phenotypes. *Am. J. Hum. Genet.* 50: p. 677-689

[49]

Süsskind D, Berneburg M, Rohrbach JM (2009): Augenmanifestation bei Xeroderma pigmentosum. Online-Publikation: *Klinisches Monatsblatt Augenheilkunde*, Stuttgart/New York: Georg Thieme Verlag: <http://dx.doi.org/10.1055/s-0029-1245274>
[Download am 09.11.2010].

[50]

Taylor AMR (2008): Neurodegeneration in xeroderma pigmentosum. Published by Oxford University Press in: *Brain*, 131: p. 1967-1968

[51]

Andrews AD, Barret SF, Robbins JH (1978): Xeroderma pigmentosum neurological abnormalities correlate with the colony forming ability after ultra violet irradiation. *Proc Natl Academy Science USA* 75: p. 1984-1988

[52]

Friedberg EC, Wood RD (2007): New insights into the combined Cockayne/xeroderma pigmentosum complex: human XPG protein can function in transcription factor stability. *Mol Cell* 26: p. 162-164

[53]

Braun-Falco O, Plewig G, Wolff HH, Burgdorf WHC, Landthaler M (2005): *Dermatologie und Venerologie*, 5.Aufl., Heidelberg: Springer Medizin Verlag, S. 1251-1282

[54]

Meves Alexandra (2006): *Intensivkurs Dermatologie*, 1.Aufl., München: Urban & Fischer, S. 315-368

[55]

Böcker W, Denk H, Heitz PU (2004): Pathologie. 3. Auflage, Urban & Fischer bei Elsevier Verlag, S. 1017-1024

[56]

Breuninger H, Konz B, Burg G (2007): Mikroskopisch kontrollierte Chirurgie bei malignen Hauttumoren. Dtsch Arztebl 104, 7: S. 427-432

von URL:

<http://aerzteblatt.lnsdata.de/pdf/104/7/a427.pdf>

[Download am 12.11.2010].

[57]

Eberle FC, Schippert W, Trilling B, Röcken M, Breuninger H (2005): Cosmetic results of histographically excision of non-melanoma skin cancer in the head an neck region. JDDG, 3: p.109-112.

[58]

Thissen MRTM, Neumann MHA, Schouten LJ (1999): A systematic review of treatment modalities for primary basal cell carcinomas. Arch Dermatol, 135: p.1177-1183.

[59]

Leibovitch I, Huilgol SC, Selva D, Hill D, Richards S, Paver R (2005): Cutaneous squamous cell carcinoma treated with Mohs micrographic surgery in Australia: I. Experience over 10 years. J Am Acad Dermatol, 53: p. 253-260.

[60]

Zenker M, Kraus R, Dörr HG (1999): Bloom Syndrom Ein erbliches Kleinwuchssyndrom. Springer Verlag, Monatsschr Kinderheilkd, 147: S.1014-1017

[61]

Wolf P (2008): Seminar „Photodermatologie“ an der medizinischen Universität Graz im Rahmen des Moduls 29

[62]

Rendenbach U, Sandholzer H (2003): Krankheiten in der schönsten Jahreszeit: Sommer - Sonne - Sonnenstich. Notfallmedizin, 29: S. 282-289

[63]

Hirschfeld G, Berneburg M, von Arnim C, Iben S, Ludolph AC, Scharffetter-Kochanek K (2007): Progeroid-Syndrome: Klinik und Molekularbiologie der vorzeitigen Alterung. Dtsch Arztebl, 104, 6: S. A346-353

[64]

Friedberg EC (1996): Cockayne syndrome – a primary defect in DNA repair, transcription or both. Bioessays, 18: p. 731-738

[65]

Berneburg M, Lowe JE, Nardo T et al. (2000): UV damage causes uncontrolled DNA breakage in cells from patients with combined features of XP-D and cckockayne syndrome. Embo J, 19: p. 1157-1166

[66]

Andressoo JO, Hoeijmakers JH (2005): Transcription-coupled repair and premature ageing. *Mutat Res*, 577: p.179-194

[67]

Itin PH, Sarasin A, Pittelkow M (2001): Trichothiodystrophy: update on the sulfur-deficient brittle hair. *J Am Acad Dermatol*, 44: p. 891-920

[68]

Norris PG, Limb GA, Hamblin AS, Lehmann AR et al. (1990): Immune function, mutant frequency, and cancer risk in the DNA-repair defective genodermatoses xeroderma pigmentosum, cockayne's Syndrome, and trichothiodystrophy. *J Invest Dermatol* 94: p. 94-100

[69]

Berneburg M, Clingen PH, Harcourt SA et.al. (2000): The cancer-free phenotype in trichothiodystrophy is unrelated to its repair defect. *Cancer Res* 60: p. 431-438

[70]

Kopera D (2007): Sonne, Sonnenschutz und UV-getriggerte Dermatosen. *Der Mediziner*, 6: S. 37-38

[71]

Marchetto MC, Muotri AR, Burns D (2004): Gene transduction in skin cells: Preventing cancer in xeroderma pigmentosum mice. *Proc Nat Acad Sci USA*, 101: p. 17759-17764

[72]

Yarosh D, Klein J, O'Connor A (2001): Effect of topically applied T4 endonuclease V in liposomes on skin cancer in Xeroderma pigmentosum: A randomised study. Xeroderma Pigmentosum Study Group. *Lancet*, 357: p. 926-929

[73]

Magnaldo T, Sarasin A (2004): Xeroderma pigmentosum: From symptoms and genetics to gene-based skin therapy. *Cell Tissues Organs*, 177: p. 189-199

[74]

Stege H, Roza L, Vink AA, Grewe M, Ruzicka T, Grether-Beck S, Krutmann J (2000): Enzyme plus light therapy to repair DNA-damage in ultraviolet-B-irradiated human skin. *Proc Natl Acad Sci USA*, 97: p. 1790-1795

[75]

Weisberg NK, Varghese M (2002): Therapeutic Response of a Brother and Sister with Xeroderma Pigmentosum to Imiquimod 5% Cream. *Dermatol Surgery*, 28/6: p. 518-523

[76]

Giannotti B, Vanzi L, Difonzo EM, Pimpinelli N (2003): The treatment of basal cell carcinomas in a patient with xeroderma pigmentosum with a combination of imiquimod 5% cream and oral acitretin. *Clin Exp Dermatol*, 28, 1: p. 33-35

[77]

Nagore E, Sevilla A, Sanmartin O, Botella-Estrada R, Requena C, Serra-Guillen C, Sanchez-Pedreno P, Guillen C (2003): Excellent response of basal cell carcinomas and pigmentary changes in xeroderma pigmentosum to imiquimod 5% cream. *Br J Dermatol*, 149: p. 858-861

[78]

Roseeuw D (2003): The treatment of basal skin carcinomas in two sisters with xeroderma pigmentosum. *Clin Exp Dermatol*, 28, 1: p. 30-32

[79]

Bootsma D, Kraemer KH, Cleaver JE, Hoeijmakers JHJ (2002): Nucleotide excision repair syndromes: xeroderma pigmentosum, Cockayne syndrome, and trichothiodystrophy. *The Genetic Basis of Human Cancer*, New York, 2: p. 211-237

[80]

Cleaver JE, Thompson LH, Richardson AS, States JC (1999): A summary of mutations in the UV-sensitive disorders: xeroderma pigmentosum, Cockayne syndrome, and trichothiodystrophy. *Hum Mutat.*, 14: p. 9-22

[81]

Lehmann AR (1995): Nucleotide excision repair and the link with transcription. *Trends Biochem Sci*, 20: p. 402 - 405

[82]

Kraemer KH, Lee MM, Scotto J (1984): DNA repair protects against cutaneous and internal neoplasia: Evidence from xeroderma pigmentosum. *Carcinogenesis*, 5: p. 511-514

[83]

Breuninger H, Sebastian G, Kortmann RD, Wolff KD, Bootz F, Garbe C (2005): Deutsche Leitlinie: Plattenepithelkarzinom der Haut, der Lippen und der Augenlider. Interdisziplinäre Leitlinien zur Diagnostik und Behandlung von Hauttumoren. Georg Thieme Verlag, Stuttgart/New York, S. 12-22

[84]

Miller SJ et al. (2007): Basal cell and squamous cell skin cancers. *J Natl Compr Canc Netw*, 5: p. 506-529

[85]

Khatri ML, Bemghazil M, Shafi M, Machina A (1999): Xeroderma pigmentosum in Libya. *Intern J of Dermatol*, 38/5: p. 520-524

[86]

Goyal JL, Rao VA, Srinivasan R, Agrawal K (1994): Oculocutaneous manifestations in xeroderma pigmentosa. *Br J Ophthalmol*, 78: p. 295-297

[87]

Zghal M, El Fekih N, Fazaa B et al. (2005): Xeroderma pigmentosum: Manifestations cutanées, oculaires et neurologiques à partir de 49 patients tunisiens. *La Tunisie Medicale*, 83: p. 760-763

[88]

Garbe C, Hauschild A, Volkenandt M et al. (2006): Kurzleitlinie: Malignes Melanom der Haut. JDDG: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft, 4/4: p. 344-349

[89]

Lehmann P (2004): Heliotrope Erkrankungen – Diagnostik und Therapie. Dtsch Med Wochenschr, Thieme Verlag, Stuttgart/ New York, 129: S. 259-266

[90]

Hölzle E (2003): Photodermatosen und Lichtreaktionen der Haut. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart

[91]

Wolf P et al. (2010): Bioimmuntherapie: Biopharmaka, Sonnenstrahlung und Co, <http://www.meduni-graz.at/bioimmuntherapie>
[Aufgerufen am 25.11.2010]

[92]

Kopera D (2006): Sonne und Hautalterung: gibt es eine sinnvolle Prophylaxe?. Facharzt Dermatologie, Verlag Der Mediziner, 2: S. 4-5

[93]

Eicker J et al. (2003): Betacarotene supplementation protects from photoaging-associated mitochondrial DNA mutation. Photochem Photobiol Sci, 2, 6: p. 655-659

[94]

Berneburg M et al. (2004): Induction of the photoaging-associated mitochondrial common deletion in vivo in normal human skin. J Invest Dermatol, 122, 5: p. 1277-1283

[94]

Abbildung eines UV-Schutzanzuges
archiv.kronos-net.de/die-mondscheinkrankheit.html
[Download am 01.12.2010]

[95]

Abbildungen der beiden PatientInnen aus dem Grazer Fotolabor (unter der Leitung von Werner Stieber)
[Download am 06.12.2010]

Danksagung

Zu Beginn möchte ich meiner Betreuerin Univ. Prof. Dr. Daisy Kopera herzlich danken, die mir die Möglichkeit gegeben hat dieses Thema zu bearbeiten und die mich in ihrer unkomplizierten und zuvorkommenden Art stets in die richtige Richtung gelenkt hat.

Des Weiteren bedanke ich mich bei Mag. Sabine Wieser, Dipl.-Ing.(FH) Nina Tomasch und Ulrike Patscheider, die meiner Arbeit die richtige Form verliehen haben.

Ein ganz besonderer Dank gilt meinen Eltern Franz und Johanna, die mich von Beginn an in all meinen Vorhaben unterstützt und mir von zu Hause aus den Rücken gestärkt haben,
sowie meinem Bruder Andreas – ein nächtlicher Diskussionspartner und ehrlicher Freund.

Außerdem möchte ich mich bei meinem Lebensgefährten Michael bedanken, der mir in Phasen der Stagnation stets als Motivator zur Seite stand und mich während aller Höhen und Tiefen des Studiums liebevoll begleitet hat.

Vielen Dank euch allen!