

**Diplomarbeit**

**DermoGeKo – teledermatologischer geriatrischer  
Konsiliardienst**

Pilotprojekt zur frühzeitigen Erkennung von weißem  
Hautkrebs

eingereicht von

**Johanna Maria Wagner**

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktorin der gesamten Heilkunde**

**(Dr.<sup>in</sup> med. univ.)**

an der

**Medizinischen Universität Graz**

ausgeführt an der

Universitätsklinik für Dermatologie und Venerologie

unter der Anleitung von

Ao. Univ.- Prof.<sup>in</sup> Dr.<sup>in</sup> med. univ. Daisy Kopera

Dr. med. univ. Eric Stoiser, MA

Graz, 26.07.2017

### *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 26.07.2017*

*Johanna Maria Wagner eh*

## Danksagungen

Ein besonderer Dank gilt meinen Eltern, meiner Schwester und meinen Großeltern, welche mich zu jeder Zeit unterstützten und mich ermutigten, meinen Weg zu gehen. Auch im Rahmen des Studiums sowie der Verfassung der Diplomarbeit waren sie stets eine große Hilfe.

Weiters möchte ich mich bei meinem Lebenspartner Dietmar Maurer bedanken. Er ist nicht nur eine wertvolle Stütze in allen Lebenslagen, sondern auch ein guter Zuhörer und Berater. Sein Zutun war mir besonders in technischen Fragestellungen eine große Hilfe.

Ein besonderes Dankeschön gilt auch Frau Ao.Univ.- Prof.<sup>in</sup> Dr.<sup>in</sup> med. univ. Daisy Kopera, ihrem wertvollen Einsatz und ihren Bemühungen im Rahmen dieser Diplomarbeit. Sie war mir stets bei allen möglichen Fragestellungen eine große Hilfe und Unterstützung und wird mir immer ein großes Vorbild sein.

Eine große Bedeutung für die Erstellung dieser Diplomarbeit, hatte auch die Bereitschaft des Personals des Pflegewohnheim Aigner Rollet am Rosenhain, dieses Projekt zu unterstützen und zu ermöglichen. Danke in diesem Sinne an den medizinischen Leiter Herrn Dr. med. Eric Stoiser, MA sowie an die Pflegedienstleiterin Frau Karin Prisching und das gesamte Team.

Zuletzt ein Dankeschön an alle Korrekturleserinnen und Korrekturleser und alle meine Freunde die mich unterstützt haben.

## Zusammenfassung

Aktinische Keratosen (AK) sind bei einem großen Anteil der älteren Bevölkerung zu finden und zählen zu den häufigsten Konsultationsgründen einer Dermatologin oder eines Dermatologen. Es besteht ein deutliches Risiko zur Weiterentwicklung zu einem Plattenepithelkarzinom, daher sollten aktinisch bedingte Läsionen frühestmöglich erkannt und therapiert werden.

Die Teledermatologie bietet hier eine einfache, ohne große technische Anforderungen durchführbare Möglichkeit, den Patientinnen und Patienten eine dermatologische Untersuchung sowie Therapie zukommen zu lassen, ohne dass ein direkter, persönlicher Arztbesuch notwendig ist.

Im Rahmen des durchgeführten Pilotprojektes wurde versucht, einen teledermatologischen geriatrischen Konsiliardienst zu etablieren und evaluieren. Auffällige Hautpartien wurden von einem Laien mittels Smartphone Kamera fotografiert und nach Vorbild der bekannten state-and-forward – Methode der Teledermatologie an eine Dermatologin gesandt. Von dieser befundet, wurde im Anschluss das Therapiekonzept via Email zurückgesendet.

Das Projekt zeigte gute Ergebnisse hinsichtlich der Praktikabilität, Qualität und Effizienz. So konnten bei 55,17% der 58 fotografierten Individuen, insgesamt 43 aktinische Keratosen und 2 Basaliome mithilfe der gemachten Fotografien, nachgewiesen werden. Eine Therapieempfehlung für einen Zyklus Picato® 150mg Gel wurde für 31 Läsionen (72,09%) abgegeben. Für 8 Läsionen (18,60%) wurde eine primäre Observanz und weitere Kontrolle empfohlen und bei 4 Läsionen (9,30%) wurde von einer Therapie abgesehen.

## Abstract

A high percentage of the elder population is suffering from actinic keratosis, (AK). As there is a significant risk to evolve into a malignant squamous cell carcinoma (SCC), actinic keratosis should be diagnosed and treated in early stages.

Teledermatology is a simple practicable way, to give elderly patients a dermatological examination and diagnosis without a personal doctor visit.

In this pilot project, we tried to design and evaluate a model for a teledermatological geriatric council service. Suspicious skin areas were photographed by a lay person with a smartphone camera.

The state-and-forward method of the teledermatology acted as a role model. The pictures taken were sent to the dermatologist via email for evaluation. The diagnosis was sent back and eventually a suggestion for treatment.

Good results in terms of practicability, quality and efficiency. Of all of the 58 photographed individuals 55,17% showed altogether 43 lesions of actinic keratosis and 2 basalioma. A therapy with one cycle of Picato® 150mg gel was recommended for 31 (72,09%) lesions. 8 (18.60%) lesions were observed and 4 (9,30%) lesions did not get a recommendation for therapy.

# Inhaltsverzeichnis

Danksagungen .....	ii
Zusammenfassung .....	iii
Abstract .....	iv
Glossar und Abkürzungen .....	vii
Abbildungsverzeichnis .....	ix
Tabellenverzeichnis .....	xi
1 Einleitung .....	12
1.1 Aktinische Keratosen .....	12
1.1.1 Der Begriff „aktinische Keratosen“ .....	12
1.1.2 Epidemiologie .....	12
1.1.3 Klinisches Bild .....	13
1.1.4 Histologisches Bild .....	17
1.1.5 Differentialdiagnosen .....	19
1.2 Die Entstehung aktinischer Keratosen .....	20
1.2.1 Der Hautaufbau .....	20
1.2.2 Hautalterung .....	23
1.2.3 UV Licht allgemein .....	28
1.2.4 Schädigungsprozess der Hautzellen durch UV Licht .....	30
1.3 Die Entwicklung aktinischer Keratosen zu bösartigem weißem Hautkrebs und deren Folgen .....	33
1.3.1 Der Entwicklungsprozess von der Präkanzerose zum Karzinom .....	33
1.3.2 Plattenepithelkarzinom .....	36
1.3.3 Folgen für die Betroffenen .....	41
1.4 Therapiemöglichkeiten .....	43
1.4.1 Läsionsgerichtete Verfahren .....	44
1.4.2 Feldgerichtete Verfahren .....	48
1.5 Prävention .....	51
1.5.1 Risikofaktoren .....	51
1.5.2 Risikominimierung .....	53
1.6 Medizin im Wandel der Zeit .....	57
1.6.1 Was versteht man unter dem Begriff New Media .....	57
1.6.2 Telemedizin .....	57

1.6.3	Wo wird Telemedizin in der Dermatologie bereits angewandt .....	59
2	Material und Methoden.....	62
2.1	Projektplanung .....	62
2.1.1	Potentielle Kostenreduktion .....	62
2.2	Auswahl des Patientengutes .....	63
2.3	Fotoaufnahme .....	63
2.4	Foto-Übermittlung via Email .....	64
2.5	Diagnose und Befundübertragung .....	65
2.6	Auswertung der Daten.....	66
2.7	Literaturrecherche .....	67
3	Ergebnisse – Resultate .....	68
3.1	Aktinische Keratosen.....	72
4	Diskussion.....	75
4.1	Optimierungspotential .....	75
5	Literaturverzeichnis .....	79

## Glossar und Abkürzungen

5-ALA: 5 Aminolävulinsäure

5-FU/SA: 5-Fluorouracil / Salicylsäure

AJCC: american joint committee of cancer

AK : Aktinische Keratose

BCC: Basalzellkarzinom

CA: Carzinom

CIN: Zervikale Intraepitheliale Neoplasie

CT: Computertomographie

DermoGeKo: Dermatologischer Geriatischer Konsiliardienst

Diclofenac-Na: Diclofenac – Natrium

DNA: deoxyribonucleic acid

DNS: Desoxyribonucleinsäure

e-health: electronic health

EKG: Elektrokardiographie

FU: Fluorouracil

HPV: Humanes Papilloma Virus

IARC: International Agency for Research on Cancer

KIN: keratinocytic intraepithelial neoplasia

LSF: Lichtschutzfaktor

MED: minimale Erythemdosis

m-health: mobile health

MKC: mikroskopisch kontrollierte Chirurgie

MRT: Magnetresonanztomographie

MSC: Melanoma skin cancer

NMSC: Non melanoma skin cancer

PDT: Photodynamische Therapie

PE: Plattenepithel

PEK: Plattenepithelkarzinom

PUVA: Psoralen plus UV-A / Photochemotherapie

RCT: randomized controlled trial

ROS: reactive oxygen species

SAK: Subklinische aktinische Keratose

SCC: Squamous Cell Carcinoma  
SLE: systemischer Lupus erythematodes  
SPF: Sun protection factor  
TD: Teledermatologie  
TNM: Tumor-Nodus-Metastasen  
UICC: Union internationale contre le cancer  
UV: ultraviolett  
UVI: UV- Index

## Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Cheilitis actinica chronica [3].....	14
Abb. 2: Cheleitis actinica acuta [8] .....	14
Abb. 3: Aktinische Keratose - Erythematöser Typ [9].....	15
Abb. 4: pigmentierter Typ [9] .....	15
Abb. 5: keratotischer Typ – am Nasenrücken [9].....	16
Abb. 6: lichenoider Typ [9].....	16
Abb. 7: Cornu – cutaneum Typ im Bereich des Nasenrückens [8] .....	17
Abb. 8: histologische Bilder der AK - Stadien I-III [9].....	18
Abb. 9: schematischer Aufbau der Haut [8] .....	22
Abb. 10: histologischer Aufbau der Haut [8] .....	22
Abb. 11: aktinische/ solare Elastose der Haut [9] .....	24
Abb. 12: Cutis rhomboidalis nuchae (Landmannshaut) - typische Faltenbildung der Haut im Nacken im Rahmen der extrinsischen Hautalterung [3] .....	25
Abb. 13: Pseudocicatrices stellaires - Sternförmige Narbenbildung an den Streckseiten der Unterarme bei extrinsisch gealterter Haut [18] .....	26
Abb. 14: Lentigo solaris - Altersfleck auf chronisch UV- expositionierter Haut [3] .....	26
Abb. 15: Mb. Favre Racouchot: multiple weiße und schwarze Komedonen auf bräunlich hyperpigmentierter Haut [3] .....	27
Abb. 16: Erythrosis interfollicularis collis - flächige Rötung sowie "Gänsehaut" im seitlichen Halsbereich [19] .....	27
Abb. 17: Lichtspektrum: Elektromagnetische Strahlung unterteilt in Ultraviolettes Licht (100-400nm), sichtbares Licht (400 – 780nm) und Infrarot- Licht (780nm – 1mm). Die UVC Strahlung wird vollständig von der Ozonschicht herausgefiltert und absorbiert. [23] .....	29
Abb. 18: Entwicklung von aktinischen Keratosen AK0 – AKIII [43].....	35
Abb. 19: klinische Stadien von AK [47].....	35
Abb. 20: Mb. Bowen im Bereich des Fingers - erythematöser Plaque mit Schuppung und Krustenbildung [3] .....	36
Abb. 21: Plattenepithelkarzinome a: derber rötlicher Knoten mit zentraler Ulzeration und Verkrustung im Bereich des Handrückens [3] b: Knotenbildung an der Kopfhaut mit Erosion und Ulzeration [3] .....	38
Abb. 22: Histologisches Bild eines Plattenepithelkarzinomes [10].....	39

Abb. 23: Therapieempfehlung für aktinische Keratosen [32].....	43
Abb. 24: Actikerall® - 0,5% 5- Fluorouracil + 10% Salicylsäure [61] .....	47
Abb. 25: Solaraze® 3% Gel - Diclofenac - Natrium in Hyaluronsäure – Gel [61] .	48
Abb. 26: Aldara® 5% Creme, Zyclara® 3,75% Creme [67].....	49
Abb. 27: Picato® Gel 0,015% und 0,05% [69].....	50
Abb. 28: Hauttypen nach Fitzpatrick [70].....	52
Abb. 29: Korrelation des Krebsrisikos mit dem Hauttyp [71] .....	52
Abb. 30: UV Schutzkleidung a:UV Schutz T-Shirt für Erwachsene [76] b: UV Schutzkleidung für Kinder in Form von Shirt und Hose [76] .....	54
Abb. 31: UV- Filtereffekt des entsprechenden LSF [73] .....	56
Abb. 32: Die Anwendungsbereiche der Telemedizin [79].....	58
Abb. 33: Verwendung von TD durch britische Dermatologen[93].....	61
Abb. 34: Fotoaufnahme eines Bewohners mit Wundlineal zur Identifikation .....	64
Abb. 35: Email zur Übermittlung der Bilder und Daten .....	65
Abb. 36: Befundformular - teledermatologischer geriatrischer Konsiliardienst .....	66
Abb. 37: Übersicht der BewohnerInnen.....	68
Abb. 38: Altersverteilung der gescreeenten BewohnerInnen .....	69
Abb. 39: Altersverteilung fotografiertes BewohnerInnen nach Geschlecht .....	69
Abb. 40: Aufschlüsselung der fotografierten Läsionen .....	70
Abb. 41: Verteilung der Therapien aller Läsionen .....	71
Abb. 42: Anzahl AK der fotografierten Personen.....	72
Abb. 43: % Anteil AK der fotografierten Personen.....	73
Abb. 44: Verteilung der Therapien bei AK .....	74

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: UCCI TNM-Klassifikation [48] .....	40
Tabelle 2: AJCC TNM- Klassifikation[48] .....	41
Tabelle 3: Sonnenschutzmittel mit Lichtschutzfaktor und entsprechender UV - Filterung .....	55
Tabelle 4: Aufschlüsselung der fotografierten Läsionen .....	70
Tabelle 5: Therapieempfehlungen - Anzahl und prozentueller Anteil .....	71
Tabelle 6: Therapieverteilung der aktinischen Keratosen - Anzahl und prozentueller Anteil.....	73

# 1 Einleitung

## 1.1 Aktinische Keratosen

### 1.1.1 Der Begriff „aktinische Keratosen“

Der Begriff aktinische Keratose (AK) leitet sich aus den griechischen Bedeutungen für Strahl „aktis“ und sowie Horn „keras“ ab. Weitere bekannte Synonyme sind Keratosis solaris; Keratosis senilis; Keratoma senile oder auch KIN ("keratinocytic intraepithelial neoplasia") sowie SCC (squamous cell carcinoma in situ = Plattenepithelkarzinom in situ) vom Typ der aktinischen Keratose.

Primär wurden diese Hautveränderungen bereits im 19. Jahrhundert von Dubreuilh, 1896 beschrieben, später folgten weitere Publikationen von Freudenthal 1926, sowie Pinkus im Jahr 1958. [1-3]

Aktinische Keratosen galten bis vor etwa 20 Jahren als Präkanzerosen des Non Melanoma Skin Cancer (NMSC) und somit als Vorstufen des Plattenepithelkarzinoms und galten nicht zwingend als Behandlungsindikation. Heute weiß man, dass AK im strengen Sinn der Entität des Plattenepithelkarzinoms zurechnen und auch in ihrer frühen Form einer Behandlung zuzuführen sind.[4] Die Entstehung dieser Hautläsionen ist auf kumulative UV-Strahlung zurückzuführen, welche in Folge eine Proliferation atypischer Keratinozyten in der Basalmembran bedingt. [1, 5]

### 1.1.2 Epidemiologie

Aktinische Keratosen zählen den häufigsten Gründen für dermatologische Konsultationen und Behandlungen. [1, 6]

Die Prävalenz korreliert mit der Menge der UV- Einstrahlung. So zeigen Daten, dass die Erkrankung in Welt-Gebieten mit mäßiger Sonneneinstrahlung deutlich seltener auftritt, als in Erdteilen mit einer hohen UV- Strahlungsdichte. Mit einer Prävalenz von 40-60% der Bevölkerung über 40 Jahren, weist Australien – zurückzuführen auf das Ozonloch - die weltweit höchste Rate bekannter

aktinischer Keratosen auf. *„Epidemiologische Studien in der nördlichen Hemisphäre, vor allem in den USA, zeigten eine Prävalenz von 11-25%“ [7]*  
*„In Europa beträgt die Prävalenz aktinischer Keratosen bei über 40-Jährigen 15% für Männer und 6% für Frauen. Mit zunehmendem Alter kommt es zu einem Anstieg der Prävalenz, sodass diese bei über 60-Jährigen bereits bei 20% und bei über 70-Jährigen sogar bei 52% liegt.“ [1]*

Exakte Zahlen diagnostizierter Fälle aktinischer Keratosen sind aufgrund, der in vielen Ländern fehlenden Aufzeichnung nicht möglich, jedoch wird vermutet, dass *„aktuell 1,7 Mio. Menschen aufgrund aktinischer Keratosen in dermatologischer Behandlung sind.“ [1]*

Individuen mit hellem Hauttyp – Hauttyp I und II nach Fitzpatrick, mit blonden oder rotblonden Haaren und blauen Augen - sind deutlich häufiger von AK betroffen, als Personen mit dunklerer Haut. [2]

Diverse Untersuchungen zeigten, dass die Anzahl der Patienten/innen mit aktinischen Keratosen in den letzten 10 Jahren zugenommen hat und in Zukunft durch den Wandel der Altersverteilung der Bevölkerung steigen wird. Dem Anstieg förderlich ist auch die vermehrte Sonnenexposition der Individuen im Freizeitbereich, etwa durch sportliche Aktivitäten im Freien als auch durch Reisen in Länder mit höherer UV Belastung.[1, 8]

### **1.1.3 Klinisches Bild**

Chronisch UV-exponierte Areale wie Stirn, Nasenrücken, Ohrhelix, Capillitium, Wangen, sowie Unterarme und Handrücken sind prädestiniert dazu aktinische Keratosen zu entwickeln. *„Nicht selten beobachtet man eine Lateralität zugunsten der linken Gesichtshälfte.“ [1]* Dies lässt sich vermutlich auf die stärkere UV – Bestrahlung dieser Körperpartie beim Lenken von Kraftfahrzeugen zurückführen. Der Begriff Cheilitis actinica, bezeichnet aktinische Keratosen im Bereich der Lippen (Abb. 1, Abb. 2). [1, 3, 8]



**Abb. 1: Cheilitis actinica chronica [3]**



**Abb. 2: Cheilitis actinica acuta [8]**

### 1.1.3.1 Makroskopische Beschreibung

Die klinische Erscheinungsform aktinischer Keratosen zeigt in den verschiedenen Entwicklungsstadien eine große Variabilität, so reicht das Auftreten von einzelnen Herden bis multipel auftretenden Hautveränderungen. „Feldkanzerisierung“ oder „Feld-Typ“ bezeichnet die Konfluenz mehrerer Herde in einem ausgedehnten Areal welche unterschiedliche Entwicklungsstadien aufweisen. Die Vielfalt der Erscheinungsformen bedingt die Einteilung in 4 Subtypen:

- Erythematöser Typ (Abb. 3)
- Pigmentierter Typ (Abb. 4)
- Keratotischer Typ (Abb. 5)
- Lichen- planus Typ (Abb. 6)

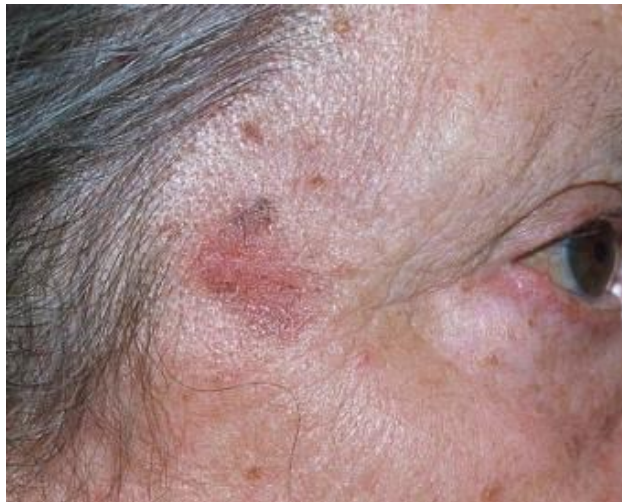


Abb. 3: Aktinische Keratose - Erythematöser Typ [9]



Abb. 4: pigmentierter Typ [9]



**Abb. 5: keratotischer Typ – am Nasenrücken [9]**



**Abb. 6: lichenoider Typ [9]**

Aktinische Keratosen zeigen eine langsame Wachstumsprogredienz, sodass zu Beginn meist scharf begrenzte, runde oder ovale, hautfarbig bis gerötete, raue, teils schuppene Makulae oder Plaques mit einem Durchmesser von ca. 0,1 – 2,5cm auftreten. Charakteristisch für die Läsionen ist der Umstand, dass sie im Frühstadium häufig schlecht sichtbar aber durch die Rauigkeiten gut tastbar sind.

Im weiteren Verlauf nehmen die hyperkeratotischen Anteile zu und es kommt zu einer Farbveränderung hin zu weiß, bis sich im Spätstadium eine gelblich, braune Krustenbildung zeigt. Der Cornu – Cutaneum – Typ (Abb. 7) bezeichnet das Auftreten massiver Krustenbildung welche als sogenannte „Hauthörner“ imponieren, teils abfallen und erneut auftreten können. [1, 8, 10, 11]



**Abb. 7: Cornu – cutaneum Typ im Bereich des Nasenrückens [8]**

Juckreiz, Brennen oder Spannungsgefühl sind bekannte, mitunter auftretende Symptome aktinischer Keratosen, jedoch weisen die meisten Betroffenen keinerlei Beschwerden auf. Klassische Zeichen einer chronisch – UV- geschädigten „Altershaut“, wie aktinische Elastose, Teleangiektasien und auch Hyper- bzw. Depigmentierungen, sind in vielen Fällen erkennbar. [12]

#### **1.1.4 Histologisches Bild**

Das histologische Bild (Abb. 8) wird geprägt durch Dysplasie sowie dem Auftreten von Keratinozyten mit atypischen, vergrößerten, irregulären, hyperchromatischen Zellkernen. Zunächst in den tiefen Zellschichten der Epidermis (AK I) und in weiterer Folge im Bereich des gesamten Epithels, bei meist fehlendem Stratum granulosum (AK II und AK III). Das Zytoplasma der atypischen Keratinozyten erscheint eosinophil, blass oder vakulolisiert. Mitosen treten gehäuft auf. Charakteristisch ist ein Wechsel zwischen Parakeratosen und Hyperkeratosen mit einer Aufhellung des Epithels, bei teils atrophisch ausgedünnter oder

akantholytisch verbreiteter Epidermis.

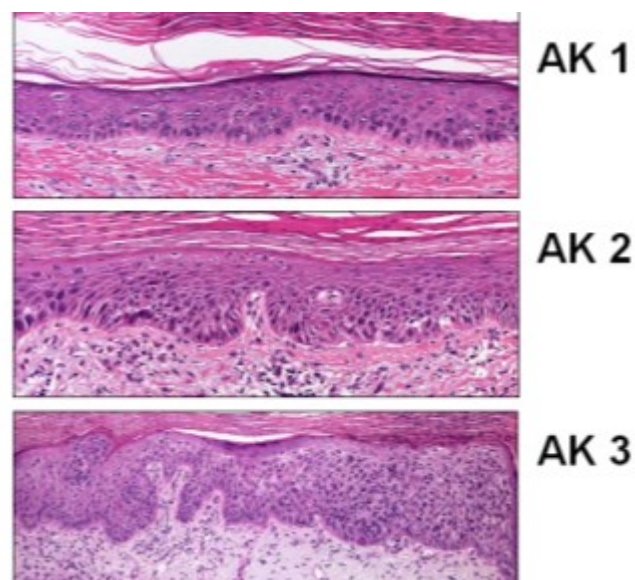
Ein lymphozytäres Infiltrat sowie Anzeichen solarer Elastosen in der dermatologischen Umgebung lassen sich häufig nachweisen.

Bedingt durch die Variabilität können aktinische Keratosen histologisch in folgende fünf Subtypen unterteilt werden:

- Pigmentierter Typ
- Akantolytischer Typ
- Bowenoidener Typ / atrophischer Typ
- Lichenoider Typ
- Hypertropher Typ

[3, 10-14]

*„Auf zytologischer Ebene sind aktinische Keratosen – oder treffender initiale spinozelluläre Karzinome – von SCC nicht zu unterscheiden. Beide zeigen in gleicher Weise atypische, pleomorphe Keratinozyten mit den typischen Malignitätskriterien.“ [12]*



**Abb. 8: histologische Bilder der AK - Stadien I-III [9]**

### 1.1.5 Differentialdiagnosen

Im Rahmen der Diagnosefindung müssen differentialdiagnostisch mehrere dermatologische Erkrankungen in Betracht gezogen werden. Das sind maligne Hauttumoren, wie ein superfizielles Basalzellkarzinom, ein Plattenepithelkarzinom, ein Morbus Bowen oder ein Melanoma in situ.

Zu den gutartigen Differentialdiagnosen zählen die Verruca seborrhoica (=seborrhoische Keratose), Arsenkeratosen, Hautläsionen eines Lupus erythematoses chronicus discoides wobei die flache seborrhoische Keratose und die aktinische Porokeratose als die häufigsten gelten.

Auch entzündliche Dermatosen wie Tinea corporis, seborrhoisches Ekzem, Lichen ruber planus oder Psoriasis vulgaris, können im Frühstadium einer aktinischen Keratose ähneln.

Im Zweifelsfall kann die Entnahme eine Biopsie und die Durchführung einer histologischen Untersuchung zur Verifizierung oder dem Ausschluss der infrage kommenden Differentialdiagnosen beitragen. [1, 3, 8]

## **1.2 Die Entstehung aktinischer Keratosen**

### **1.2.1 Der Hautaufbau**

Der Körper eines Erwachsenen wird von zwei verschiedenen Hauttypen, der sogenannten Felderhaut und der Leistenhaut, mit einer Gesamtfläche von circa 2m<sup>2</sup> bedeckt. Den Hauptanteil bildet die Felderhaut, welche eine rhombische Felderung aufweist und Haare, Schweiß- und Talgdrüsen besitzt. Die unbehaarte, Talgdrüsen freie, Leistenhaut der Palmar- und Plantarflächen, weist ein individuell, genetisch definiertes Muster mit circa 0,5 mm breiten Leisten auf. Dieses spezifische, einzigartige Muster wird zur Identifizierung in Form des Fingerabdruckes herangezogen.

Das Integumentum commune – die menschliche Hautdecke - setzt sich aus folgenden drei Schichten zusammen, der Epidermis, der Dermis sowie der Subkutis (Abb. 9, Abb. 10). Epidermis und Dermis werden gemeinsam als Kutis bezeichnet und bilden mit der Subkutis eine gemeinsame Funktionseinheit, welche eine Barriere zur Umwelt darstellt und das Individuum vor Austrocknung, Umwelteinflüssen wie UV- Strahlung und pathologischen Keimen schützt.

Die Epidermis, ein aus Keratinozyten aufgebautes, verhornendes mehrschichtiges Plattenepithel, bildet die eigentliche Deckschicht des Körpers. Diese gefäßfreie, in 4 Etagen gegliederte Schicht, beinhaltet Pigment bildende Melanozyten, Langerhans Zellen und Merkelzellen. Die Zellteilungen finden in der Basalzellschicht an der Grenze zwischen Epidermis und Dermis statt. Danach wandern die Keratinozyten durch die verschiedenen Schichten der Epidermis und differenzieren sich bis es schließlich zum eigentlichen Ziel, der Verhornung kommt. Dieser Prozess beansprucht circa 4 Wochen und wird durch die Desquamation an der Hautoberfläche beendet.

Das tief gelegene, direkt an die Basallamina anschließende Stratum basale, enthält epidermale Stammzellen sowie Progenitorzellen. In einer gesunden Epidermis finden ausschließlich hier die Mitosen statt. Durch die sogenannten Wurzelfüßchen, feine Fortsätze, wird an der dermoepidermalen Verbindungszone eine Verzahnung zur Dermis geschaffen.

An die Basalschicht schließt das Stratum spinosum, eine aus 2-5 Schichten

polygonaler Zellen aufgebaute, mit Desmosomen verknüpfte Lage an. Sie bildet ein stabiles Gerüst und ist durch den Beginn der Verhornung gekennzeichnet. Darauf folgt das einschichtige Stratum granulosum mit den in den Zellen eingeschlossenen Keratohyalin granula. Hier findet die „Auflösung des Zellkerns statt. Die oberste, aus kernlosen Keratinplättchen bestehende Schicht als Grenze zur Außenwelt ist die Hornschicht, das Stratum corneum. Die hier befindlichen Hornzellen ohne Kern und Organellen sind das Endprodukt der Differenzierung und präsentieren sich als polygonale Plättchen mit einem Durchmesser von 30 µm und einer Dicke von 5 µm. Durch modifizierte Desmosomen zusammengehalten, bildet das Stratum corneum eine mechanisch und chemisch robuste Diffusionsbarriere.

Die spezifische Leistenhaut beinhaltet zwischen dem Stratum corneum und dem Stratum granulosum zusätzlich das sogenannte Stratum lucidum mit eosinophilen Zellen.

Die aus kollagenen und elastischen Fasern aufgebaute, auch als Lederhaut bezeichnete Dermis, ist für die Widerstandsfähigkeit und die Blutversorgung der Haut verantwortlich. Darunter findet sich die Subkutis, eine Schicht aus Binde- und Fettgewebe welche auch als Tela subcutanea bezeichnet wird. Als Verbindung zwischen der Kutis und tiefliegenden Strukturen dient die Unterhaut der Verschieblichkeit und als Druckpolster. Die eingelagerten Haarfollikel mit Talgdrüsen können bis in die Subkutis reichen. Hier finden sich auch die Schweißdrüsen. [15, 16]

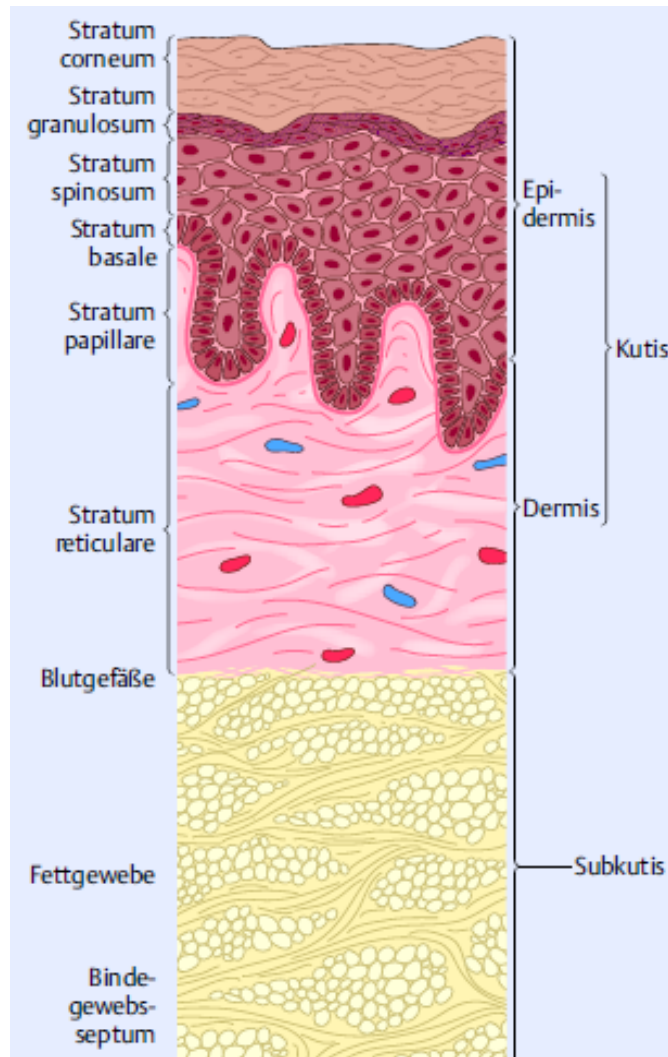


Abb. 9: schematischer Aufbau der Haut [8]

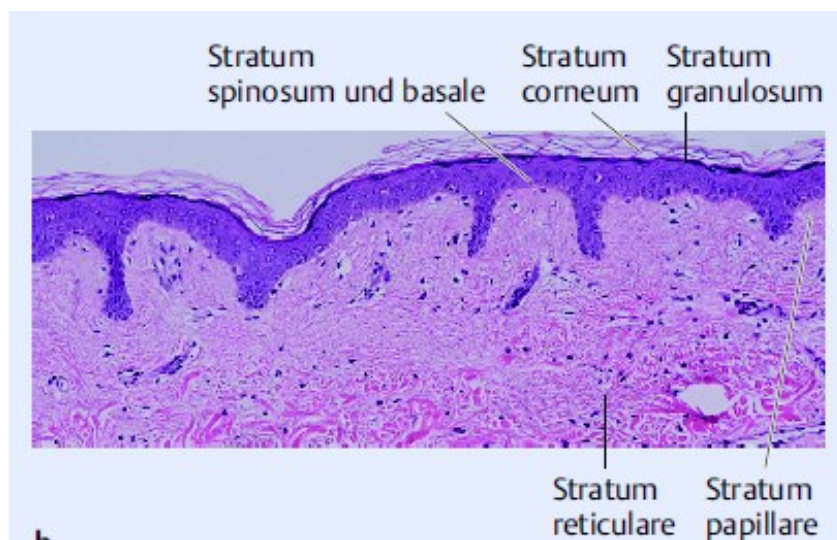


Abb. 10: histologischer Aufbau der Haut [8]

## 1.2.2 Hautalterung

Mit der Funktion der Haut als Barriere zur Umwelt, obliegt ihr eine besonders wichtige Aufgabe. Neben exogenen Einflüssen, die während des gesamten Lebens einwirken, finden auch körperinterne Entwicklungen statt, welche die Haut beeinflussen, sodass die intrinsische von der extrinsischen Hautalterung unterschieden werden kann.

Der individuelle Hauttyp spielt in der Hautalterung bezüglich des Ausprägungsgrades und des zeitlichen Beginnes eine erhebliche Rolle. So setzt vor allem bei Kaukasiern mit Hauttyp I und II nach Fitzpatrick die Lichtalterung wesentlich früher ein als bei Individuen mit Hauttyp V und VI. Erklärungen dafür können in Unterschieden in Qualität und Quantität des Melanin bedingten Schutzes aber auch in kulturellen Spezifitäten gefunden werden. [17]

### 1.2.2.1 Extrinsische Hautalterung

Die exogene, aktinische oder vorzeitige, bei Einfluss von UV- Licht auch „Lichtalterung“ genannte, Hautalterung spielt in der heutigen Zeit eine bedeutende Rolle und differenziert sich von der intrinsischen Hautalterung durch ihre Ursachen und spezielle pathophysiologische Vorgänge. Die Exposition zu ultraviolettem Licht gilt als Hauptursache der aktinischen Hautalterung. UVA Licht dringt, mit einer Wellenlänge von 320-400nm tiefer in die Haut ein und führt, durch diverse in der Dermis ablaufende Prozesse, zu solarer (aktinischer) Elastose sowie einer basophilen Degeneration. Das UVB Licht mit einer Wellenlänge von 280-320nm wird hauptsächlich in der Epidermis absorbiert und ist Ursache für die akute Dermatitis solaris, den Sonnenbrand.

Die Folgen extrinsischer Hautalterung treten an chronisch lichtexponierten Hautarealen auf, wobei es individuelle Unterschiede bezüglich Schweregrad und Verteilung gibt. Diese Variationen lassen sich einerseits durch unterschiedlich starke antioxidative Kapazität und Reparaturkapazität von DNS-Schäden der Haut, andererseits auch durch Lebensstil- und Kulturunterschiede (Beruf im Freien, Sonnenbaden, Urlaube, lange Kleidung, Kopfbedeckung) der Individuen erklären.

*„Klinisch und morphologisch werden mittlerweile zwei Formen der extrinsischen Hautalterung unterschieden, die atrophische Form der Lichtalterung und die Form der Milians zitrinen Haut.“[17]*

Die atrophische Variante, die bevorzugt bei helleren Hauttypen auftritt, zeichnet sich durch ausgedehnte Teleangiektasien und geringer, aber dennoch deutlich von intrinsisch gealterter Haut abzugrenzender, Faltenbildung aus.

Die am stärksten verbreitete Form der Milians zitrinen Haut, wird charakterisiert durch lederartig verdickte, trockene, gelblich erscheinende Haut mit reduzierter Elastizität und groben Faltenrelief.

Das Resultat chronischer UV- Exposition ist eine Zunahme der Hautdicke, bedingt durch zelluläre Hyperproliferation und Veränderungen der dermalen Matrixproteine in Quantität und Qualität. Eine verstärkte Melaninproduktion, solare Elastose (Abb. 11), Akanthose und dysplastische Veränderungen sind weitere Folgen der Sonnenexposition. Diese als Lichtschwiele bezeichneten, Veränderungen dienen der Haut als Schutzmechanismus vor weiteren Lichtbedingten Schädigungen der Haut. [17]



**Abb. 11: aktinische/ solare Elastose der Haut [9]**

Die Merkmale der Lichtalterung sind am stärksten an Gesicht, Nacken, Dekolleté, Unterarmen sowie Händen (typischen Stellen chronischer UV-Exposition ohne

Schutzmaßnahmen) ausgeprägt. Am deutlichsten ist die Faltenbildung im Nacken (= *Cutis rhomboidalis nuchae* (Abb. 12)), gefolgt von Gesicht und Dekolleté sichtbar.

Sternförmige Narbenbildung (= *Cicatrix stellatum*, = *Pseudocicatricies stellaires* (Abb. 13)) an den Streckseiten der Unterarme und Hände, hervorgerufen durch Traumen der empfindlichen Lichthaut sowie verstärkte, unregelmäßig verteilte Pigmentierung der Haut und die Ausbildung von aktinischen Lentiginen (Abb. 14) – sogenannten Altersflecken - in diesen Körperarealen sind typisch. [17]



**Abb. 12: *Cutis rhomboidalis nuchae* (Landmannshaut) - typische Faltenbildung der Haut im Nacken im Rahmen der extrinsischen Hautalterung [3]**



**Abb. 13: Pseudocicatrices stellaires - Sternförmige Narbenbildung an den Streckseiten der Unterarme bei extrinsisch gealterter Haut [18]**



**Abb. 14: Lentigo solaris - Altersfleck auf chronisch UV- expositionierter Haut [3]**

Ein weiteres, besonders bei Männern > 50 Jahren, auftretendes Merkmal extrinsisch gealterter Haut ist das sogenannte Favre Racouchot Syndrom (Abb. 15) oder Morbus Favre Racouchot. Hierbei kommt es zum Auftreten von akneähnlichen, schwarzen, offenen oder geschlossenen Riesenkomedonen und gelblichen Folikelzysten auf solarer Elastose. Typische Lokalisationen sind periorbital, Nase, Stirn und an den Wangen. [3, 17, 18]



**Abb. 15: Mb. Favre Racouchot: multiple weiße und schwarze Komedonen auf bräunlich hyperpigmentierter Haut [3]**

Die Erythrosis interfollicularis collis (Abb. 16) bezeichnet das Auftreten von teleangiektatischer, flächig geröteter, atrophischer Haut, mit „gänsehaut-ähnlicher“ Prominenz der normalfarbigen Follikel im Bereich der seitlichen Halsregion sowie dem Dekolletee. Die Submentalregion bleibt ausgespart. [3, 17]



**Abb. 16: Erythrosis interfollicularis collis - flächige Rötung sowie "Gänsehaut" im seitlichen Halsbereich [19]**

### **1.2.2.2 Intrinsische Hautalterung**

Die intrinsische, häufig auch als chronologische oder genetische Hautalterung bezeichnet, beschreibt einen kontinuierlichen, über viele Jahre hinweg langsam verlaufenden, organ- und zellspezifischen Vorgang mit individuell unterschiedlichen Verläufen. Das gesamte Hautorgan ist in gleichem Ausmaß betroffen, jedoch können die Merkmale der intrinsischen Hautalterung nur an lichtgeschützten Arealen isoliert beobachtet werden, da sie in anderen Bereichen von der exogenen überlagert werden. Der, in den letzten Jahrzehnten immer stärker zugenommene Trend, den gesamten Körper, im Rahmen des Sonnenbadens der UV-Strahlung auszusetzen, führte dazu, dass die isolierte chronologische Hautalterung – bis auf Ausnahme der Gesäß- und Steißregion - fast nicht mehr zu beobachten ist.

Klinische Charakteristika der chronologisch und genetisch bedingten Hautalterung sind eine Zigarettenpapier-artige, atrophe, teils silbrig glänzende, rissige Haut mit feiner Faltenbildung, regelmäßiger Pigmentierung und einem laxen Erscheinungsbild durch eine Reduktion des subkutanen Fettgewebes. Mit zunehmendem Alter flacht die Verzahnung von Epidermis und Dermis deutlich ab, die Hautschichten werden gegeneinander verschiebbar, sodass es im Rahmen von Bagatelltraumen zu Einblutungen zwischen diese Hautschichten kommen kann. Dieses an sich harmlose Phänomen wird als Purpura senilis bezeichnet, deren Abheilung oft mehrere Wochen in Anspruch nimmt. Neben einer Verringerung der Talg- und Schweißdrüsen, reduziert sich auch die Anzahl der Haarfollikel, woraus ein reduzierter Haarwuchs resultiert. Dermatologische Phänomene wie Xerosis cutis und Pruritus senilis treten aufgrund der im Alter immer geringer werdenden Funktion der Talgdrüsen auf. [17]

### **1.2.3 UV Licht allgemein**

Ultraviolette Strahlung, kurz UV-Licht, beschreibt eine für das menschliche Auge sowie durch andere Sinnesorgane nicht wahrnehmbare, elektromagnetische Strahlung. Im Frequenzbereich von 100nm bis 380nm unterscheidet man entsprechend der Wellenlänge UVC- (100nm – 280nm), UVB- (280-315nm) und

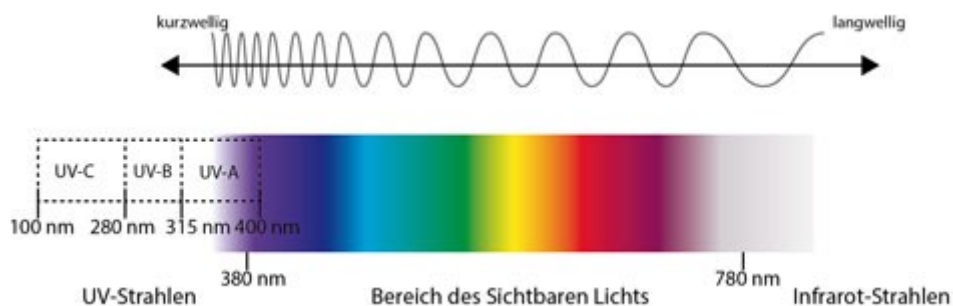
UVA- (315 – 380nm) Licht (Abb. 17). Die Stärke der UV Strahlung, welche mit der schädigenden Wirkung kumuliert, nimmt direkt proportional zur Wellenlänge ab. So gilt die UVC Strahlung als energiereichste und grenzt an den Energiebereich der ionisierenden Strahlung.

Hauptquelle des UV-Lichtes sind die kurzwelligeren Anteile der Sonnenstrahlung, jedoch spielen in der heutigen Generation auch künstliche Quellen in Form von UV-Lampen in Solarien eine bedeutende Rolle. Die Ozonschicht der Erdatmosphäre dient als Filtersystem und resorbiert UVC- Licht vollständig und UVB-Licht zu einem großen Anteil. So durchdringen ca. 95% UVA- und 5% UVB-Strahlung die Ozonschicht und treffen auf den menschlichen Körper auf.

Breitengrad, Sonnenstand, Höhenlage sowie Bewölkungsgrad beeinflussen die Intensität der solaren UV Strahlung an der Erdoberfläche. So ist die UV Strahlung in Äquatornähe, im Sommer, in zunehmender Höhe, bei klarem Himmel oder bei Reflektion, beispielsweise durch Wasser, Schnee oder Sand, deutlich stärker. Die Lokalisation des Ozonloches über dem Südpol, die somit gegebene Nähe zu Australien und der damit verstärkten UV Strahlung, dient als Erklärung für die dort deutlich erhöhte Prävalenz aktinischer Keratosen, Plattenepithelkarzinomen sowie auch malignen Melanomen, gegenüber anderen Erdteilen.

Der international geltende UV Index (UVI) beschreibt die sonnenbrandwirksame solare Bestrahlungsstärke an der Erdoberfläche.

UV-Quellen der Solarienbänke arbeiten hauptsächlich mit künstlichem UVA-Licht welches eine bis zu 12-fach höhere Dosis, als die Sonne aufweist und somit besonders schädlich für die Haut ist. [20-22]



**Abb. 17: Lichtspektrum: Elektromagnetische Strahlung unterteilt in Ultraviolettes Licht (100-400nm), sichtbares Licht (400 – 780nm) und Infrarot- Licht (780nm – 1mm). Die UVC Strahlung wird vollständig von der Ozonschicht herausgefiltert und absorbiert. [23]**

## 1.2.4 Schädigungsprozess der Hautzellen durch UV Licht

Natürliche sowie künstliche ultraviolette Strahlung sind die wichtigste exogene Noxe, die neben vorzeitiger Hautalterung auch zu malignen Veränderungen der Haut und deren Vorstufen führt. [17]

Die menschliche Haut funktioniert als optische Barriere. Ca. 5% der auftreffenden UV-Strahlung wird reflektiert, der Rest absorbiert. UV-Strahlung wurde daher durch die Internationale Agentur für Krebsforschung (International Agency for Research on Cancer (IARC)) in Risikogruppe 1 der humanen Karzinogene eingestuft. Der Zusammenhang zwischen kumulativer UV-Strahlung und der Entwicklung von SCC ist bereits gut erforscht, während die Auswirkung auf die Entstehung von Melanomen sehr komplex und noch nicht vollständig geklärt ist. [24]

Ein bedeutender, positiver Effekt, ist die UVB-induzierte endogene Vitamin D-Synthese. *„Die erforderlichen Wellenlängen liegen im UVB-Bereich von 295–310 nm mit einem ungefähren Maximum bei 302–305 nm.“*[25] Durch die Bestrahlung der Haut, wird die Umwandlung von 7-Dehydrocholesterol zu Cholecalciferol induziert. Infolge finden weitere Hydroxylierungsschritte statt, bevor die aktive Form das 1,25-Di-Hydroxy-Cholecalciferol (Calcitriol) produziert wird. Durch die Beeinflussung des Calciumstoffwechsels ist Vitamin D bedeutend für die Knochendichte und Protektion einer Rachitis bzw. Osteoporose. Weitere positive Effekte werden dem sogenannten „Sonnenvitamin“ in Bezug auf das Herz-Kreislaufsystem, das Immunsystem, die Psyche und die Prävention von Krebserkrankungen zugeschrieben. [25-29]

UVA-Strahlung ist in der Lage bis in die tiefe Dermis vorzudringen, während die Eindringtiefe von UVB-Licht auf die Epidermis beschränkt ist. An der menschlichen Haut kann sie sofortige Effekte sowie Langzeiteffekte hervorzurufen. Die kurzfristige Wirkung der UVA-Strahlung bedingt eine Sofortpigmentierung der Haut – sie wird daher hauptsächlich in Sonnenstudios zur künstlichen Hautbräunung verwendet - kann aber auch phototoxische und photoallergische Reaktionen hervorrufen. Eine UVB-Exposition induziert primär die Melaninsynthese und somit eine längerfristige Bräunung. Bei Überdosierung kommt es zu einem Sonnenbrand

– Dermatitis solaris.

Chronische Sonnenexposition führt zu teils schwerwiegenden Langzeiteffekten. So ist die UVA Strahlung ursächlich für die Lichtalterung der Haut verantwortlich, hat aber auch eine karzinogene Wirkung. Die Karzinogenität überwiegt aber zu Gunsten der UVB Strahlung. [5, 7, 17, 30-32]

Das Karzinogen induziert initial Mutationen der Keratinozyten und ist darüber hinaus auch für den weiteren Prozess der Zellenveränderungen hin zum Malignom sowie der Tumorexpanansion verantwortlich. So werden die initialen DNA Veränderungen, mit der Entstehung von Zyclobutan – Pyrimidin- Dimeren (CPD) und 6-4 Photoprodukten, durch UVA und UVB Strahlung induziert, während im weiteren Verlauf UVB zur Mutation des Tumorsupressorgens p53 führt und UVA eine Immunsuppression und die Bildung von ROS (= reaktiv oxygen species) bewirkt. [5, 14, 30, 33]

#### **1.2.4.1 Tumorsupressorgen p53**

Im Fokus der Zellregulation und deren Fehlregulation, steht das Tumorsupressorgen p53. Lokalisiert am Chromosom 17p132, reguliert es die DNA – Reparatur, die Apoptose veränderter Zellen, die Angiogenese sowie den Wachstumsstopp. Wie bei der Pathogenese anderer Krebsformen spielt eine Malfunktion auch bei der Entstehung von Hauttumoren eine bedeutende Rolle. Die Aufgabe des P53 besteht eigentlich im Schutz der Haut vor UV Strahlung. Bedingt durch kumulative UVB Strahlung kommt es zu einer Single Point Mutation in der DBD3 (= DNA-binding domain), damit zu der Transition von Cytidin zu Thymidin im Tumorsupressorgen P53 und somit zu einem Funktionsausfall desselben. Eine unkontrollierte Proliferation atypischer Keratinozyten und die Entstehung von zunächst aktinischen Keratosen als Krebsvorstufe ist das Resultat. Diese Mutation scheint eines der primären Events in der Karzinogenese und folgend der Proliferation und dem Wachstum des SCC zu sein und konnte in mehr als 50% der Hauttumoren nachgewiesen werden. [4, 12, 14, 34-38]

#### **1.2.4.2 H- Ras- Onkogen**

Es wird auch ein Zusammenhang zwischen UVB Licht und der Mutationsaktivierung des H-Ras-Onkogens, in Bezug auf maligne Transformation der Hautzellen vermutet. Diese in den Kodons 12, 13 und 61 stattfindenden Mutationen, führen zu einer automatisierten Aktivierung des Erk1/Erk2 – Signalweges und somit zu einer vermehrten Zellproliferation. Diese entsprechende Mutation konnte in 21% der Plattenepithelkarzinome gefunden werden. [1, 12, 36]

#### **1.2.4.3 KNSTRN – Gen**

Auch das KNSTRN-Gen, welches für ein Kinetochor-Protein kodiert, kann von einer typischen UV- induzierten Punktmutation betroffen sein. Diese Veränderung, vor allem bei aktinischen Keratosen und Plattenepithelkarzinomen beobachtet, bedingt eine Störung der Chromatidbindung im Rahmen der Zellteilung mit vermehrter Tumorgenese und Aneuploidie. [39]

#### **1.2.4.4 weitere Mutationen**

Ferner können auch Veränderungen im NOTCH1 – Signalweg als auch Mutationen im CDKN2A Gen bei der Entstehung von aktinischen Keratosen und Non Melanoma Skin Cancer (NMSC) eine Rolle spielen. Der Einfluss von humanen Papillomaviren bei der Entstehung von AK und PEK wird kontrovers diskutiert. [12, 14, 36, 40-42]

## **1.3 Die Entwicklung aktinischer Keratosen zu bösartigem weißen Hautkrebs und deren Folgen**

### **1.3.1 Der Entwicklungsprozess von der Präkanzerose zum Karzinom**

Aktinische Keratosen, auch „in situ carcinoma“ genannt, entsprechen einer intraepidermalen malignen Neoplasie, bei der es zu einer Proliferation von atypischen Keratinozyten kommt. Histologische und immunhistologische Untersuchungen zeigten, dass zugrundeliegenden Veränderungen auf molekulargenetischer Ebene bereits vorhanden sind, bevor aktinische Keratosen klinisch sichtbar werden und die Haut noch als normal erscheint. [33]

Entsprechend der DNA Mutationen und der Zytomorphologie der Läsionen gibt es keine Unterschiede zwischen der Vorstufe, der aktinischen Keratose und dem invasiven Karzinom. Die Unterscheidung der Invasivität nach der Infiltrationstiefe - orientiert an der Überschreitung der Basalmembran - gilt als veraltet, da Untersuchungen zeigten, dass eine Ausbreitung aktinischer Keratosen auch primär in die Tiefe erfolgen kann. [4, 43, 44]

Trotz der Tatsache, dass präklinische Formen vor dem klinischen Auftreten von AK vorhanden sind, gelten sichtbare aktinische Keratosen als initiales Event des Erkrankungsprozesses und können ohne entsprechende Therapie, drei bekannte Entwicklungswege einschlagen. In sehr seltenen Fällen, wenn alle mutierten Zellen der Apoptose anheimfallen, ist eine spontane Remission und damit Heilung möglich. Einige Läsionen stagnieren in einem stabilen, frühen Stadium, während eine beträchtliche Anzahl in ein invasives PE-Karzinom, mit Metastasierungspotential übergeht. Aussagen, ob überhaupt und welche Transformation stattfindet, sowie den Zeitpunkt dieser, können mit dem derzeitigen Wissenstand noch nicht getroffen werden. [14] Jedoch zeigten Metanalysen, ein Risiko von 0,25% - 20% [14] bzw. 0,025% bis 16% [13] pro Jahr, aus einer singulären AK ein SCC zu entwickeln. Die Wahrscheinlichkeit einer malignen Transformation wird einerseits mit 5-10% [8] aller Patienten mit AK andererseits mit 5-20% [45] innerhalb von 10-15 Jahren beschrieben.

Um das Stadium aktinischer Keratosen zu beschreiben, wurden verschiedene

Klassifikationen veröffentlicht, die sich alle an dem Ausmaß der atypischen Keratinozyten in der Epidermis orientieren. Die Terminologie reicht von „keratinocyte intraepidermal neoplasia“ (KIN I, II, III) basierend auf einem „CIN grading system“ für cervicale Tumoren bis hin zu „frühes in situ SCC vom aktinischen Typ“ (AK I, II, III). Grundsätzlich können drei, in einigen Klassifikationen vier, Entwicklungsstadien AK (Abb. 19) unterschieden werden. In Stadium I, der milden Form, finden sich atypische Keratinozyten beschränkt auf das unterste Drittel der Epidermis in der Basal- und Suprabasalschicht. Grad II, auch moderates Stadium genannt, bezeichnet das Vorhandensein von atypischen Keratinozyten in den unteren 2/3 der Epidermis während bei der schweren Form, Grad III, atypisch veränderte Zellen in der gesamten Epidermisdicke gefunden werden können. Eine Äquivalenz zu einem in situ Carcinom ist gegeben, solange die Basalmembran nicht durchbrochen ist. [13, 14]

Auch ein viertes Entwicklungsstadium ist in der Literatur beschrieben.

Subklinische AK (SAK, AK0), beschreibt ein Vorstadium der aktinischen Keratose bei der bereits veränderte Zellen vorhanden sind, die klinische Manifestation aber noch nicht sichtbar ist. [43, 44, 46].

Läsionen jedes Stadiums, können sich in drei Richtungen, orientiert an der Basalmembran, ausbreiten. Neben einer horizontalen und einer vertikal nach oben gerichteten Ausbreitungstendenz wurde auch eine vertikale nach unten gerichtete, die Dermis infiltrierende beobachtet. Da es keine zeitliche Abfolge der Wachstumsrichtungen gibt, ist die Gefahr der Invasion in allen Stadien gegeben (Abb. 18). [43, 46]

## Progression von AK zu SCC

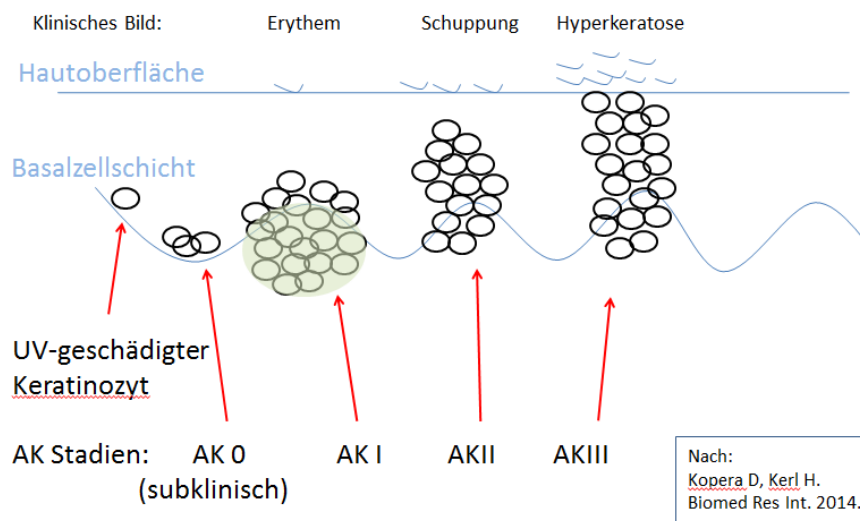


Abb. 18: Entwicklung von aktinischen Keratosen AK0 – AKIII [43]

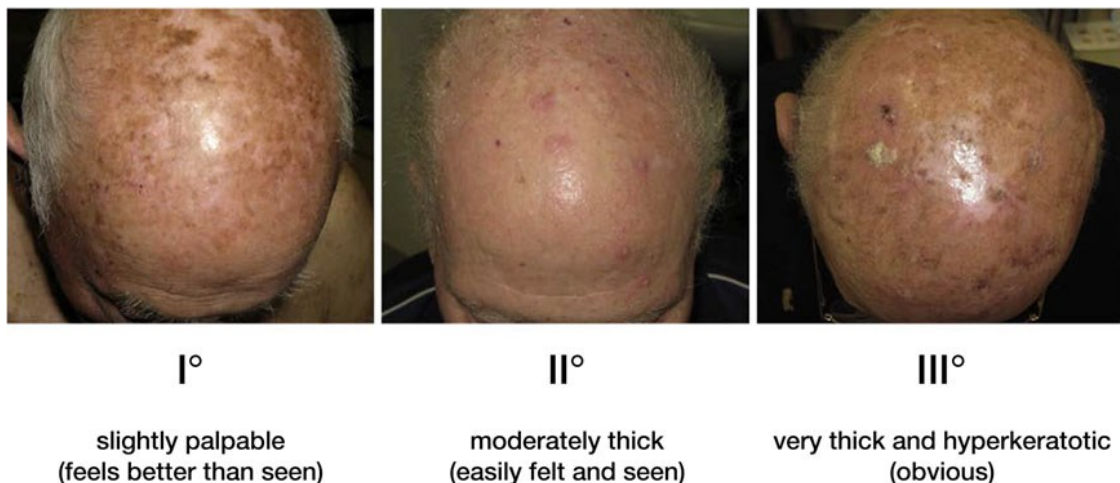


Abb. 19: klinische Stadien von AK [47]

In diesem Zusammenhang ist auch der Begriff „Feldkanzerisierung“ von Bedeutung. Er beschreibt das Vorhandensein von genetisch veränderten, histologisch noch normal erscheinenden Keratinozyten in der Umgebung von sichtbaren AK-Läsionen. „In other words, field cancerization is related to cells with cancer-associated genetic alterations but without invasive growth“.[33] . Das bedeutet Feldkanzerisierung und bezeichnet die Präsenz von Zellen mit genetischen, mit der Krebsentstehung assoziierten Veränderungen, welche jedoch (noch) kein invasives Wachstum aufweisen. [33]

Der Morbus Bowen (Abb. 20), eine Frühform des SCC, welcher sich in der gesamten Epidermis ausbreitet, die Grenzen dieser aber nicht überschreitet, stellt eine Sonderform der AK dar. Diese Läsionen erscheinen klinisch als rote Plaques mit schuppiger, krustiger oder atropher Oberfläche und langsamer Wachstumsprogredienz. [3, 8, 45]



**Abb. 20: Mb. Bowen im Bereich des Fingers - erythematöser Plaque mit Schuppung und Krustenbildung [3]**

### **1.3.2 Plattenepithelkarzinom**

Das Plattenepithelkarzinom, auch unter den Synonymen Spinozelluläres Karzinom, Spinaliom, Stachelzellkarzinom, Epithelioma spinuzellulare oder SCC (squamous cell carcinoma) bekannt, ist ein Tumor epithelialen Ursprungs. Der Begriff „weißer Hautkrebs“ oder „NMSC = Non Melanoma Skin Cancer“ umfasst beide Entitäten, das Plattenepithelkarzinom (PEK = SCC) und das Basalzellkarzinom (=BCC, Basaliom).

Das SCC gilt nach dem Basaliom als zweithäufigster auftretender maligner Hauttumor. Die Anzahl der Neuerkrankungen wird in Mitteleuropa auf 25-

30/100.000 pro Jahr geschätzt. Die Inzidenzwerte gelten als steigend und sind in sonnenexponierteren Ländern deutlich höher. Das Durchschnittsalter liegt bei 70 Jahren. Männer > Frauen. Gut 90% der Läsionen sind im Bereich von Kopf und Hals lokalisiert.

Chronische UV Exposition gilt als Hauptrisikofaktor für die Entstehung von spinozellulären Karzinomen. Weniger bedeutende ätiologische Faktoren sind ionisierende Strahlen, chemische Noxen wie Öl, Teer, Arsen, Ruß, Tabak, onkogene Viren (HPV 5,8,16,18), chronisch degenerative und chronisch-entzündliche Hauterkrankungen (Narben, Ulcus cruris, SLE, lichenoidale Erkrankungen) sowie Immunsuppression. Diese sind für die Entwicklung von ca. 1% der Hauttumore verantwortlich. [3, 8, 45]

Klinisch finden sich PEK wie ihre frühen Formen, die AK, vorzugsweise an lichtexponierten Hautarealen des Gesichtes, Kopfes sowie den Armen. Klassisch präsentieren sich die Läsionen (Abb. 21) als schmerzloser, leicht erhabener, breit aufsitzender, hautfarbener Knoten von derber Konsistenz, mit teils gelblichbräunlicher Hyperkeratose oder Verkrustungen. Das Ablösen der Krusten bedingt meist eine kleine Blutung. Auch Ulzerationen sind möglich.

Hinweisend auf ein invasives Wachstum ist eine zunehmende Verdickung des Herdes, ein fingerförmiges Einwachsen in die Umgebung mit der Bildung eines entzündlichen Randsaumes. Weitere Kriterien dienen als Malignitätshinweis: Schmerzhaftigkeit, Erosionen oder blutende Ulzerationen, fehlende Abheilung, Berührungsempfindlichkeit, Wachstum der Läsion oder palpable Infiltration. Die Entleerung gelblicher Hornmassen kann bei großen Tumorformationen möglich sein.[3, 8, 45]



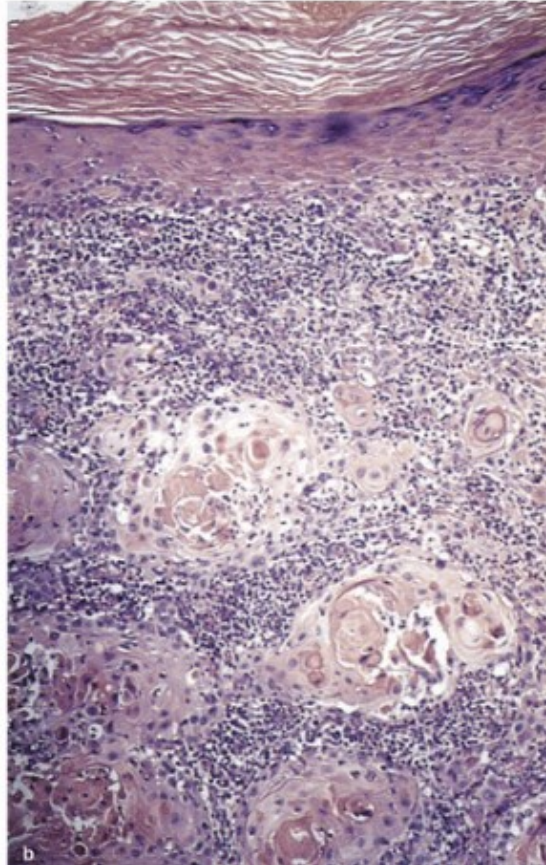
**Abb. 21: Plattenepithelkarzinome**

**a: derber rötlicher Knoten mit zentraler Ulzeration und Verkrustung im Bereich des Handrückens [3]**

**b: Knotenbildung an der Kopfhaut mit Erosion und Ulzeration [3]**

Für die exakte Diagnose ist eine Biopsie mit anschließender histopathologischer Untersuchung nötig.

In der Histologie (Abb. 22) des invasiven PEK zeigen sich atypische epitheliale Tumorzellformationen welche die Epidermis überschreiten und in die Dermis eindringen. „Die Zellen neigen zur Verhornung und je nach Differenzierungsgrad bilden sich sog. Hornperlen aus.“[8] Zudem werden SCC durch das Vorhandensein von atypischen Mitosen, Kernpolymorphie oder Kernhyperchromasie in den Tumorzellen, sowie durch ein Entzündungsinfiltrat in der Umgebung gekennzeichnet. Anhand der Histologie können folgende Untertypen unterschieden werden: das spindelzellige PEK, das akantolytische (=adenoides) PEK, das Plattenepithelkarzinom mit Hornbildung, das verruköse PEK und das lymphoepitheliomartige PEK. Während der verruköse Typ ein gutartiges Verhalten aufweist, ist der spindelzellige durch ein besonders aggressives Verhalten gekennzeichnet. [8, 10, 48]



**Abb. 22: Histologisches Bild eines Plattenepithelkarzinomes [10]**

Außerdem sollte eine Inspektion der gesamten Haut der Betroffenen erfolgen, da SCC häufig multipel oder in Kombination mit Basaliomen oder eventuell auch mit Melanomen auftreten.

Die Palpation der regionären Lymphknoten und des Lymphabflussgebietes, besonders des Parotislymphknotens der in 50% der Fälle primär infiltriert wird, sowie gegebenenfalls eine Bildgebung in Form einer Lymphknotensonographie sollten in die sorgfältige Diagnostik inkludiert sein. Zum Ausschluss einer Infiltration in umliegende Strukturen bzw. regionäre Lymphknoten können sowohl Röntgen-, MRT- als auch CT-Untersuchungen herangezogen werden. [3, 8, 45]

Die Klassifizierung erfolgt, wie in den nachfolgenden Tabelle 1 und Tabelle 2 veranschaulicht, nach der TNM-Klassifikation der UICC (=Union internationale contre le cancer) 2009 oder der AJCC(= american joint comitee of cancer) 2010. Beide Systeme orientieren sich an klinischen und radiologischen Parametern. Der Buchstabe T beschreibt das Verhalten und die Ausdehnung des Primärtumors, N

das Vorhandensein einer Lymphknoteninfiltration und M das Vorliegen von Fernmetastasen.

<b>UCCI TNM - Klassifikation:</b>	
<b>T: Tumormerkmale</b>	
T1	≤ 2 cm in größter horizontaler Ausdehnung
T2	Tumor > 2 cm in größter horizontaler Ausdehnung
T3	Tiefe Infiltration (Skelettmuskel, Knorpel, Knochen)
T4	Infiltration der Schädelbasis bzw. Wirbelsäule
<b>N: Lymphknoteninfiltration</b>	
Nx	Regionären Lymphknoten können nicht beurteilt werden
N0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen
N1	Solitäre Lymphknotenmetastasen, max. Durchmesser <3cm
N2	Solitäre Lymphknotenmetastase, maximaler Durchmesser ≥ 3cm bis max. 6 cm Multiple Lymphknotenmetastasen, alle mit einem max. Durchmesser ≤ 6 cm
N3	Lymphknotenmetastase mit einer Durchmesser > 6 cm
<b>M: Metastasenbeurteilung</b>	
M0	Keine Fernmetastasen vorhanden
M1	Fernmetastasen vorhanden

**Tabelle 1: UCCI TNM-Klassifikation [48]**

<b>AJCC TNM- Klassifikation:</b>	
<b>T: Tumormerkmale</b>	
T1	T1 Tumor ≤ 2 cm in größter horizontaler Ausdehnung + 0-1 „High-risk-feature“ <sup>1</sup>
T2	Tumor ≤2 cm in größter horizontaler Ausdehnung + „2-5 High-risk-features“ oder Tumor > 2 cm in größter horizontaler Ausdehnung
T3	Infiltration der Gesichts- und Schädelknochen <sup>2</sup>
T4	Infiltration der Skelettknochen oder Schädelbasis
<sup>1</sup> „High risk features“: > 2 mm histologische Tumordicke => Level IV, perineurale Invasion, / periorale Region / Ohr, schlecht - oder undifferenziert.	
<b>N: Lymphknoteninfiltration</b>	
Nx	Regionären Lymphknoten können nicht beurteilt werden.

N0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen
N1	Solitäre, ipsilaterale Lymphknotenmetastase, maximaler Durchmesser $\leq 3$ cm
N2a	Solitäre, ipsilaterale Lymphknotenmetastase, maximaler Durchmesser $> 3$ cm bis max. 6 cm
N2b	Multiple, ipsilaterale Lymphknotenmetastasen, alle mit einem max. Durchmesser $\leq 6$ cm
N2c	Multiple, ipsilaterale oder kontralaterale Lymphknotenmetastasen, alle mit einem max. Durchmesser $\leq 6$ cm
N3	Lymphknotenmetastase mit einer Durchmesser $> 6$ cm
M: Fernmetastasen:	
M0	Keine Fernmetastasen vorhanden
M1	Fernmetastasen vorhanden

Tabelle 2: AJCC TNM- Klassifikation[48]

### 1.3.3 Folgen für die Betroffenen

Die Folgen für die Betroffenen sind sehr variabel und unterschiedlich belastend. Während der kosmetische Faktor bei aktinischen Keratosen einen geringen Stellenwert einnimmt, so ist die Belastung durch ein Plattenepithelkarzinom und seine Merkmale sowie die verbleibenden Narben bei einer chirurgischen Sanierung deutlich höher.

Neben dem kosmetischen Aspekt, besteht bei nicht behandelten aktinischen Keratosen die Gefahr der malignen Entartung in ein SCC.

#### 1.3.3.1 Metastasierung

Durch ihr infiltratives Wachstumsmuster können sich SCC entlang von Faszien, Periost, Perineuralscheiden und Perichondrium ausbreiten. Eine Metastasierung ist möglich, wird jedoch mit einem geringen Risiko von 2,3% in den ersten 5 Jahren und 2-5% nach weiteren 5 Jahren angegeben. Lokale, regionale sowie Fernmetastasen konnten beobachtet werden, wobei die Ausbreitung in 80% über

das Lymphsystem stattfindet. Die primäre Metastasierung erfolgt meist in die regionären Lymphknoten während die spätere auftretende Fernmetastasierung vor allem die Lunge betrifft. [8, 37, 45]

Die Prognose ist abhängig von Tumordicke und Lokalisation. So zeigen PEK im Bereich der Ohrmuschel durch ihre frühzeitige Metastasierung eine schlechtere Prognose als in anderen Bereichen. Ein höheres Risiko für frühzeitige Metastasierung ist bei chronisch Immunsuprimierten und bei Patienten mit vorbestehenden, erblichen Hauterkrankungen (z.B. Albinismus oder Xeroderma pigmentosum) gegeben. Besteht bereits eine Fernmetastasierung so ist die Prognose meist infaust. [3]

## 1.4 Therapiemöglichkeiten

Jede Person mit aktinischen Keratosen sollte aufgrund des gegebenen Entartungsrisikos, eine entsprechende Therapie erhalten. Die Behandlungsmöglichkeiten (Abb. 23) – von operativer Sanierung über Kälteanwendung bis hin zu topisch angewandten Medikamenten - sind vielfältig und müssen entsprechend Lokalisation, Stadium, Ausdehnungsgrad, Patientenalter, Compliance und bestehender Komorbiditäten individuell gewählt werden. Grundsätzlich müssen eine lokal-gerichtete von feld-gerichteten Therapien unterschieden werden. Teilweise, speziell bei therapierefraktären oder ausgeprägten Läsionen, kann auch eine Kombination mehrerer therapeutischer Optionen notwendig werden. [1, 36, 47, 49-51]

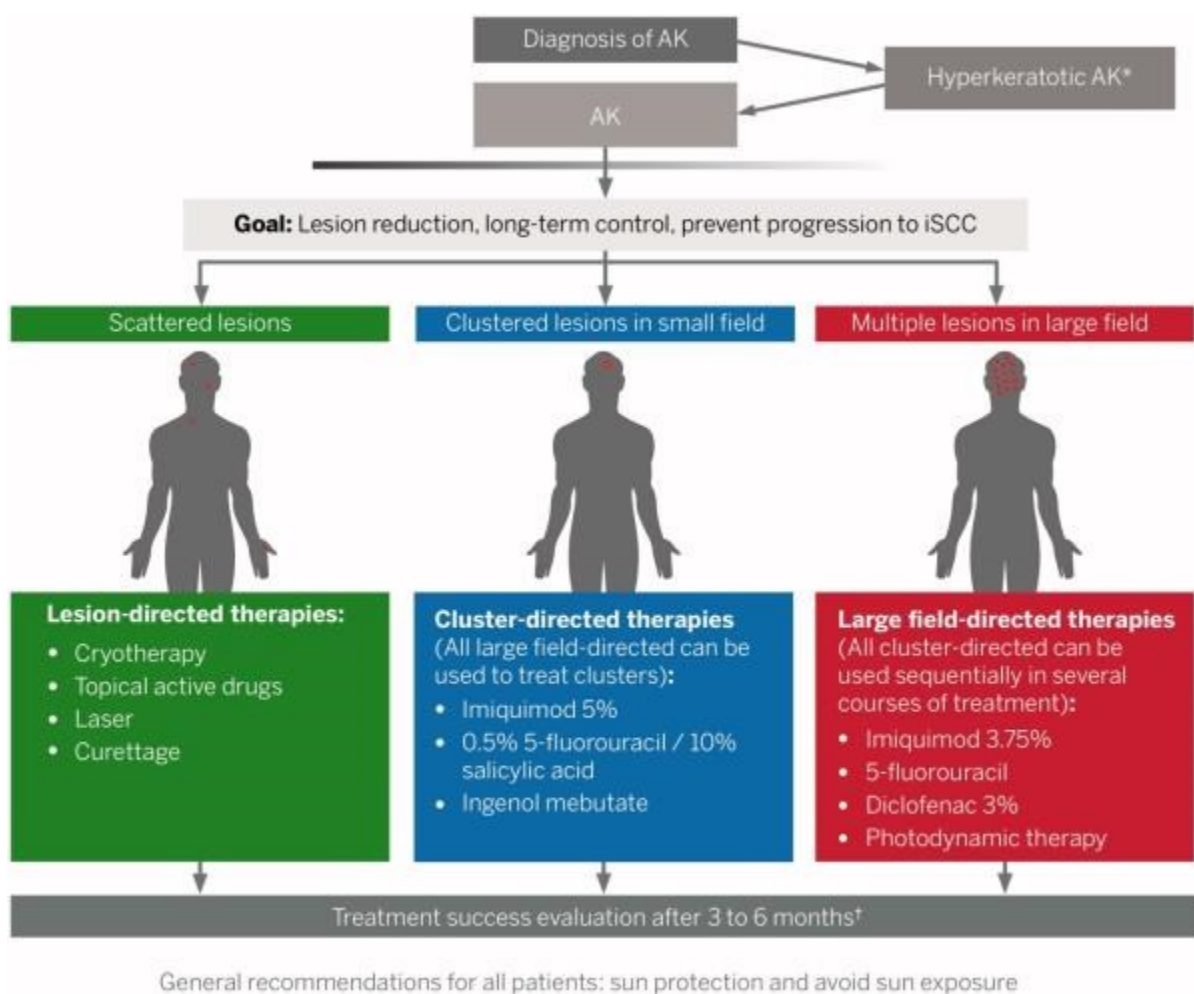


Abb. 23: Therapieempfehlung für aktinische Keratosen [32]

### **1.4.1 Läsionsgerichtete Verfahren**

Lokal gerichtete Therapien (z.B.: Curettage, Kryotherapie) eignen sich für klinisch manifeste (tast- oder sichtbare) Einzelläsionen und sind meist schnell und unkompliziert durchführbar. Auftretende Nebenwirkungen sind auf den Behandlungsort beschränkt und werden häufig von den Patienten besser toleriert. [1, 32, 36, 50, 52]

Die operativen Methoden werden insbesondere zur Behandlung der SCC, ferner bei fortgeschrittenen, hyperplastischen aktinischen Keratosen, angewandt. PEK sollten vollständig chirurgisch exzidiert und die Schnittränder mikroskopisch, histopathologisch kontrolliert (mikroskopisch kontrollierte Chirurgie – MKC) werden. Alternativ kann eine Entfernung mit ausreichend Sicherheitsabstand und konventioneller Histologie durchgeführt werden. Der Erfolg dieser Methode ist mit 95% Heilung sehr hoch.

#### **1.4.1.1 Exzision – Shave-Exzision – Kürettage**

Neben der klassischen operativen Entfernung stehen auch die Kürettage oder Shave- Exzision im Rahmen der Einzelläsionstherapie aktinischer Keratosen zur Verfügung. Diese, in Lokalanästhesie durchgeführten Verfahren, eignen sich insbesondere für hypertrophe Keratosen und für Läsionen, bei denen eine tiefe Infiltration nicht ausgeschlossen werden kann. Großer Vorteil der Methoden ist die Möglichkeit der histopathologischen Gewebeuntersuchung. Neben dem Auftreten von Schmerzen besteht die Gefahr der Nachblutung, Infektion, Pigmentverschiebung und Narbenbildung. Im Vergleich zu anderen Therapien zeigten die chirurgischen Interventionen mit 0,8% das geringste Rezidivrisiko [53]. [1, 36]

#### **1.4.1.2 Kryotherapie**

Dieses Verfahren beschreibt die läsionelle Kälteapplikation durch flüssigen

Stickstoff (-196°C) auf Einzelherde mittels Spray- oder Kontaktmethode. Da die Kryotherapie einfach anzuwenden, kostengünstig und zeitsparend ist, wird sie häufig angewendet.

Durch den Kontakt mit dem flüssigen Stickstoff kommt es zu einer lokalen Erfrierung und Zerstörung der atypischen Zellen. Entzündungsreaktionen und immunmodulatorische Mechanismen folgen, führen zu einer unspezifischen Gewebsdestruktion und schlussendlich zur Abheilung.

Die von Thai et al. [54] durchgeführte prospektive Multicenterstudie konnte zeigen, dass der Erfolg der Kryotherapie wesentlich von der Applikationsdauer abhängt. So kam es bei einer Anwendungsdauer von 5 Sek. in nur 39% zu vollständiger Abheilung, während eine Applikation >20 Sek. in 83% zu Erfolg führte. Der durchschnittliche Therapieerfolg lag bei 67,2%. Im Rahmen der retrospektiven Studie von Övermark et al. zeigte sich ein Rezidivrisiko von 4,7% [53]

Als weitere Einflussfaktoren gelten die Erfahrung des Anwenders, die Dicke der Läsion sowie die Anzahl der Wiederholungen.

Nebenwirkungen dieses Verfahrens sind Schmerzen, Schwellung, Rötung sowie Blasenbildung und hypopigmentierte Narbenbildung durch die Zerstörung der Melanozyten. [1, 36, 47, 49, 52, 54]

### **1.4.1.3 Laserablation**

Auch der Einsatz ablativer Laserverfahren durch CO<sub>2</sub>- Laser und Er:YAG-Laser (Erbium Yttrium Aluminium Garne) oder eines nicht-ablativen fraktionierten Lasers zur Einzelläsionstherapie ist möglich. Durch den ablativen Lasereinsatz werden die oberflächlichen Hautschichten mit den AK abgetragen. Gleichzeitig entsteht eine Schädigung epidermaler Strukturen. Nachfolgend kommt es zu einer Reepithelialisierung durch frische Haut und Keratinozyten aus Follikeln. Eine kleine mit 29 Patienten durchgeführte Studie von Wollina U. et al zeigte eine vollständige Heilung nach einmaliger Behandlung mit dem Er:YAG-Laser bei 26 Patienten (90%). [55]. Jedoch kommt es durch wieder einwachsende atypische Keratinozyten häufig zu Rezidiven nach erfolgter Laserbehandlung.

Durch die verursachte Gewebszerstörung ist eine histologische Untersuchung im Anschluss nicht möglich. Dies stellt neben den Schmerzen während der Anwendung sowie einer möglichen resultierenden Narbenbildung und

Pigmentierungsstörung, einen großen Nachteil dar. Die Schädigung der umliegenden Haut kann durch den Einsatz des nichtablativen fraktionierten Lasers minimiert werden. [36, 55, 56]

#### **1.4.1.4 Photodynamische Therapie**

Die Photodynamische Therapie (PDT) kann sowohl für Einzelläsionen als auch für die Therapie von ausgedehnten Flächenläsionen verwendet werden.

Das Prinzip der PDT ist gekennzeichnet durch die Auftragung von photosensiblen Wirkstoffen – diese reichern sich in den atypischen Keratinozyten an - mit der anschließenden Bestrahlung mit rotem Licht (630nm, 37 J/cm<sup>2</sup>) oder natürlichem Sonnenlicht (Tageslicht - PDT). Hierdurch kommt es zu einer phototoxischen Reaktion in den veränderten Keratinozyten mit Bildung von Sauerstoffradikalen und anschließender Nekrose und Apoptose.

Der verwendete photosensible Wirkstoff 5 Aminolävulinsäure (5-ALA) bzw. ihr Methylester MAL werden im Rahmen der feldgerichteten Therapie in Form von Gel (Ameluz®) oder Creme (Metvix®, Luxerm®) aufgebracht.

Ein spezielles, mit dem Wirkstoff 5 ALA versehenes Pflaster (Alacare®), eignet sich für die Anwendung auf Einzelläsionen. Nach einer Inkubationszeit von 3 Stunden erfolgt die Rotlichtbestrahlung. Bei der Tageslicht – PDT beträgt die Einwirkzeit 30 Minuten gefolgt von einer 2,5h Exposition mit natürlichem Sonnenlicht.

Nebenwirkungen wie Schmerzen während der Bestrahlung, Rötung, Juckreiz oder Ödembildung wurden beschrieben. Diese treten im Rahmen der Tageslicht-PDT seltener bzw. schwächer ausgeprägt auf als bei der herkömmlichen Variante. Daher wird dieses Verfahren, wenn auch weniger effektiv, immer häufiger angewendet und von den Patienten besser toleriert.

Randomisierte kontrollierte Studien konnten Heilungsergebnisse von 82-91% zeigen. [57, 58] Eine Rückfallsquote von 18% wurde in einer retrospektiven Studie von Övermark et al angegeben. [53] [1, 36, 47, 58].

### 1.4.1.5 0,5% 5- Fluorouracil + 10% Salicylsäure

Der Großteil der zur topischen Verwendung zugelassenen Medikamente ist nur zur Flächenapplikation bestimmt. Seit 2011 ist (Actikerall®) ein Kombinationspräparat aus 0,5% 5-Fluorouracil und 10% Salicylsäure (5-FU/SA) (Abb. 24) auf dem Markt, welches zur läsionsgerichteten Therapie aber auch zu Therapie von kleinsten Feldläsionen eingesetzt wird. Die enthaltene Salicylsäure wirkt keratolytisch und weicht die Hornschicht auf um eine bessere Eindringbarkeit des 5-Fluorouracil zu gewährleisten. Der Wirkstoff 5 FU, welcher als Zytostatikum bekannt ist, wirkt als Antimetabolit und hemmt im Rahmen der DNA – Synthese die Zellteilung.

Gemäß der Zulassung ist die Anwendung auf ein Areal von max. 25cm<sup>2</sup> und max. zehn Einzelläsionen mit Grad I und II beschränkt. Die Läsionen werden 1x täglich über einen Zeitraum von 6-12 Wochen von den Patienten selbst, mit der Lösung betupft. Mögliche Nebenwirkungen wie Rötung, Juckreiz, Brennen und Krustenbildung bleiben auf den Auftragungsort beschränkt, sodass die Therapie für die Patienten schonend ist und meist gut toleriert wird. Mehrere Untersuchungen und Vergleiche mit anderen Therapien zeigten ein gutes Ergebnis mit hoher Abheilungsrate (vollständig in 55,4%, partiell in 74,6%) [59], welches in vielen Fällen auch nach kürzerer Applikationsdauer erreicht werden konnte: 70% Abheilungsrate nach < 6 Wochen bei 89% der Patienten [60]. [1, 36, 47, 52, 59, 60]



Abb. 24: Actikerall® - 0,5% 5- Fluorouracil + 10% Salicylsäure [61]

## 1.4.2 Feldgerichtete Verfahren

Feldgerichtete Therapien finden ihren Einsatz in der Behandlung von multiplen Läsionen und bei der sogenannten Feldkanzerisierung. Neue Richtlinien raten, eine generelle feldgerichtete Therapie auch bei Patienten mit einzelnen AK durchzuführen, um vorhandene subklinische (nicht sichtbare) Läsionen zu identifizieren und zu behandeln. So kann Fortschreiten hin zu einem SCC verhindert werden. Zudem wird den Therapien auch ein präventiver Effekt bezüglich der Neubildung von AK zugeschrieben.[36, 44, 46, 47]

### 1.4.2.1 Diclofenac – Na

Das unter dem Namen Solaraze® erwerbliche Präparat, ist ein Hyaluronsäure - Gel welches 3% Diclofenac – Natrium enthält (Abb. 25). Es hemmt den Arachidonsäurezyklus und bewirkt eine Hemmung der Angiogenese und die Apoptose atypischer Zellen. Das Gel wird über 90 Tage 2x täglich auf die betroffenen Hautareale aufgetragen. Die nur selten auftretenden Nebenwirkungen umfassen Brennen, Juckreiz, Schuppung und Rötung. [1, 36, 47, 62] Die Studie von Pflugfelder A. zeigte eine Remissionsrate von ca. 40%. [63] Zudem konnte ein therapeutischer Einfluss auf subklinische AKs und damit ein protektiver Effekt nachgewiesen werden. [64]



**Abb. 25: Solaraze® 3% Gel - Diclofenac - Natrium in Hyaluronsäure – Gel [61]**

### 1.4.2.2 Imiquimod

Imiquimod ist ein topisch applizierter Immunmodulator, der an den Toll-like Rezeptor - 7 bindet und dort als Antagonist wirkt. Dadurch wird die lokale

Produktion von proinflammatorischen Cytokinen stimuliert. Die ausgelöste inflammatorische Reaktion bedingt eine Apoptose der Tumorzellen. [1, 36, 65] Der Wirkstoff ist in Europa in den Präparaten Aldara® 5% Creme sowie Zyclara® Creme 3,75% erhältlich (Abb. 26). Die 5% Creme wird über einen Zeitraum von 4 Wochen an 3 Tagen der Woche vor dem Schlafengehen auf einem Areal von max. 25cm<sup>2</sup> aufgetragen und sollte dort für 8 Stunden belassen werden. Das Präparat mit einer Konzentration von 3,75% kann großflächiger angewendet werden. Hierfür wird die Creme täglich über einen Zeitraum von insgesamt 6 Wochen mit folgendem Therapieschema: 2 Wochen Applikation – 2 Wochen Pause – 2 Wochen Applikation angewendet.

Acht Wochen nach dem Behandlungsbeginn kann das Behandlungsergebnis klinisch evaluiert werden. Bei Bedarf (noch sichtbare Läsionen) kann ein weiterer Therapiezyklus nach dieser Zeit abgeschlossen werden.

Häufig auftretende Nebenwirkungen sind Juckreiz und Brennen am Applikationsort, Erythem, Schorfbildung sowie Verkrustung. Zudem kann es zu einem begleitenden Krankheitsgefühl mit grippeähnlichen Symptomen kommen. Diese Nebenwirkungen traten bei der Anwendung der höheren Konzentration häufiger und ausgeprägter auf als bei der 3,75% Creme. [1, 36, 52, 65]

Studien zeigten, dass eine Anwendung von 5% Imiquimod zu einer Clearance Rate von 73% bei klinischen und subklinischen AK führt. Follow-Up Untersuchungen zeigten bei 27% der Patienten ein Rezidiv nach einem Jahr. [66]

Eine Untersuchung von Kopera D. et al [44] konnte zeigen, dass die Applikation von Imiquimod auf Arealen ohne sichtbare AK zu deutlichen Entzündungsreaktionen führt und daher in der Lage ist, subklinische Läsionen zu erkennen, visualisieren und behandeln. Daher ist auch ein präventiver Einsatz von Aldara® als Prophylaxe anzudenken.



Abb. 26: Aldara® 5% Creme, Zyclara® 3,75% Creme [67]

### 1.4.2.3 Ingenolmebutat

Ingenolmebutat, in dem Präparat Picato® (Abb. 27) enthaltener Wirkstoff, ist ein Triterpen, das aus dem Pflanzensaft der Garten-Wolfsmilch *Euphorbia peplus* gewonnen wird. Die Behandlung erfolgt durch zwei Wirkmechanismen. Neben der Nekrose-Induktion atypischer Zellen fördert der Wirkstoff eine Immunantwort durch die Infiltration von T-Zellen, neutrophilen Granulozyten und Makrophagen mit nachfolgender Entzündungsreaktion.

Das Gel ist in 2 Konzentrationen - 0,015% für Gesicht und Kopf und 0,05% für Stamm und Extremitäten – verfügbar und wird an 3 (Gesicht und Kopf) bzw. 2 (Stamm und Extremitäten) hintereinander folgenden Tagen aufgetragen und soll für mindestens 6 Stunden einwirken können. Das maximale Anwendungsgebiet sollte eine Größe von 25cm<sup>2</sup> (5cm x 5cm) nicht überschreiten sodass bei großflächigen Läsionen mehrere Behandlungszyklen, in Abständen von 8 Wochen, aneinander gereiht werden müssen.

Nach der Behandlung kommt es im Lauf der ersten Tage zum Auftreten von lokalen Hautreaktionen wie Rötung, Juckreiz, Schmerz, Schwellung, Schälung, Bläschen- sowie Krustenbildung. Das maximale Ausmaß ist meist eine Woche nach Behandlung sichtbar. Eine folgenlose Abheilung ist im Gesicht nach 2 Wochen, am Körper nach 4 Wochen zu erwarten. Bei ausführlicher Aufklärung der PatientInnen wurde eine gute Compliance beobachtet. [1, 36, 52, 65, 68]

Das Behandlungsergebnis ist 8 Wochen nach Applikation sichtbar. Eine RCT von Garbe C. et al zeigte eine vollständige Remission bei 61,6% der Patienten nach 8 Wochen Therapie. Auch nach 12 Monaten zeigte sich in 50% eine vollständige Remission ohne Rezidiv. [68]



Abb. 27: Picato® Gel 0,015% und 0,05% [69]

## 1.5 Prävention

### 1.5.1 Risikofaktoren

Eine Vielzahl von Risikofaktoren, unterschiedlicher Gewichtung, ist für die Entwicklung aktinischer Keratosen bzw. eines Plattenepithelkarzinoms bekannt.

Als Hauptrisikofaktor gilt kumulative Wirkung von UV-Strahlung auf die Haut. Diese ist sowohl von dem Wohnort als auch von Lebensgewohnheiten der Individuen abhängig. So ist das Risiko für Personen in Bereichen mit erhöhtem UV-Index, darunter fallen Länder in Äquatornähe, in der Nähe des Ozonlochs, mit längeren Sonnenphasen oder mit Berglandschaften, erhöht. *„Studien konnten zeigen, dass beispielsweise in Australien 40–60 % der über 40-jährigen Männer an AK erkranken, gefolgt von den USA mit 11–26 % und Europa mit 6–15 %“* [36] [6, 14, 36, 51]

Ein weiterer entscheidender Faktor, ist die Möglichkeit und das zunehmende Interesse der Bevölkerung Reisen in ferne, tropische Länder zu unternehmen. Auch die Ausführung vieler Freizeitaktivitäten im Freien erhöht das Risiko der UV geschädigten Haut.

Im Gegensatz zu früheren Generationen, gilt heutzutage gebräunte Haut in vielen westlichen Kulturen als Schönmerkmal und erstrebenswert. Um die gewünschte Pigmentierung der Haut zu erlangen, setzen sich Personen jeden Alters der Sonnenstrahlung im Rahmen von Sonnenbädern in der Natur oder durch den Besuch von Sonnenstudios aus. Häufig geschieht dies ohne oder mit zu geringem UV-Schutz. [14]

Auch der individuelle Hauttyp (Abb. 28) ist entscheidend. So haben Individuen mit hellen Hauttypen, Typ I, II, III nach Fitzpatrick, haben ein deutlich gesteigertes Risiko gegenüber Personen mit dunkleren Hauttypen (Fitzpatrick IV, V, VI) (Abb. 29). *„Bei dunkel pigmentierten Menschen werden praktisch keine AK beobachtet“*. [12] Die Anfälligkeit sinkt mit zunehmender Pigmentierung der Haut, sodass die größte Gefahr für Personen mit Hauttyp I (sehr helle Hautfarbe, rötliches oder

hellblondes Haar mit grünen, blauen oder hellgrünen Augen, Neigung zu Sommersprossen und keiner Bräunungstendenz der Haut) besteht. [6, 14, 36, 51] „Ebenso geht eine dunkle Augenfarbe mit einem 40% geringerem Risiko einher, AK zu entwickeln“[1]

C-23.1 Hauttypen I-VI (nach Fitzpatrick)		
Hauttyp	Hautfarbe	Entwicklung von Sonnenbrand/Sonnenbräune
I	sehr helle Haut, Sommersprossen, rote Haare, helle Augen (keltischer Typ)	verbrennt praktisch immer/bräunt praktisch nie
II	helle Haut, blonde Haare, helle Augen (skandinavischer Typ, Kaukasier)	verbrennt leicht/bräunt minimal
III	hellbraune Haut, hellbraune bis dunkelbraune Haare, helle oder braune Augen (Mischtyp)	verbrennt gelegentlich/bräunt gut
IV	mittelbraune Haut, dunkle Haare, dunkle Augen (mediterranean Typ)	verbrennt selten, bräunt sehr gut
V	dunkelbraune Haut (asiatischer Typ, Orientale, Lateinamerikaner)	verbrennt sehr selten, bräunt sehr gut
VI	schwarze Haut (Afrikaner, Afroamerikaner)	verbrennt extrem selten bis gar nicht/sehr dunkle Pigmentierung

Abb. 28: Hauttypen nach Fitzpatrick [70]

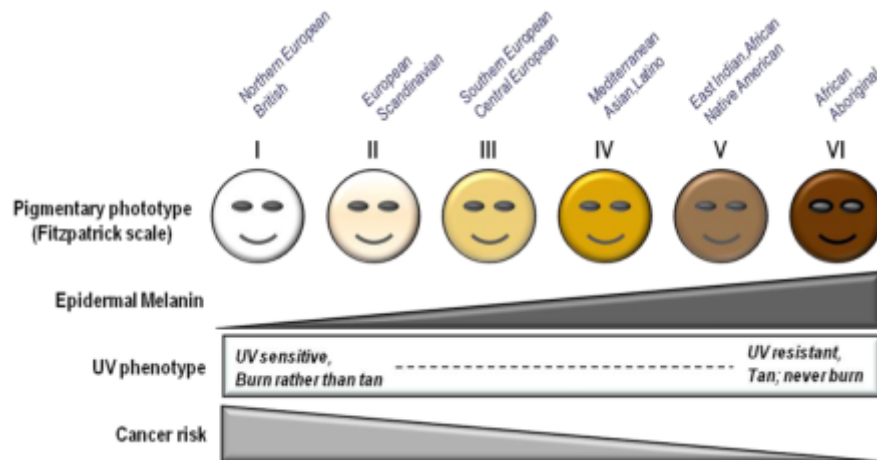


Abb. 29: Korrelation des Krebsrisikos mit dem Hauttyp [71]

Auch der demographische Wandel und somit das zunehmende Alter der Bevölkerung beeinflusst das Risiko für die Entwicklung von AK. Hohes Alter gilt als bekannter Risikofaktor, denn mit zunehmendem Alter steigt die Prävalenz von 15% bei den >40-jährigen Männern auf 52% bei einem Alter über 70 Jahren. [6, 12, 14, 36]

Beobachtungen zeigten, dass beruflich der Sonne exponierte Personen, sogenannte „outdoor workers“ weitaus häufiger von aktinischen Keratosen betroffen sind, als Individuen die ihre Arbeit in vor Sonne geschützten Räumen ausüben. Daher werden die aktinischen Keratosen in gewissen Berufsgruppen in Zukunft als Berufskrankheit anerkannt werden. Das häufigere Auftreten bei dem männlichen Geschlecht, wird vorwiegend durch die häufigere Arbeit im Freien und den verminderten Einsatz von Sonnenschutzprodukten z.B. in Hautcremen erklären. [1, 5, 6, 8, 14]

Ein deutlich erhöhtes Risiko zur Entwicklung von AK besteht bei chronisch Immunsupprimierten, sowie für PatientInnen mit genetisch bedingter Störung der Melanin Biosynthese oder der DNA Reparaturmechanismen gegeben. *„Vor allem eine iatrogene Immunsuppression mit Calcineurin-Inhibitoren scheint ein erhöhtes Risiko aufzuweisen, während bei einer Therapie mit mTOR-Inhibitoren kein signifikant vermehrtes Auftreten von AKs und NMSC beobachtet werden konnte.“*[36]. Hier zeigen AK auch ein aggressiveres Verhalten bezüglich Wachstum und Entartung.

Zudem stellen auch durchgeführte Therapien mit PUVA (Licht) und Hydroxyurea Risikofaktoren dar. [14, 32, 36, 72]

### **1.5.2 Risikominimierung**

Da die UV- Exposition als wichtigster Risikofaktor gilt, ist die Meidung dieser - vor allem zwischen 12 und 15 Uhr und sehr hohem UV-Index - am bedeutendsten zur Vorbeugung der Entstehung aktinischen Keratosen und SCC. Auch der Besuch von Sonnenstudios sollte tunlichst vermieden werden.

Ist ein Aufenthalt in der Sonne nicht vermeidbar, so sollte auf angemessene Schutzmaßnahmen, wie das Tragen von entsprechender Kleidung und Kopfbedeckungen, sowie die Verwendung von topisch angewandten Sonnenschutzprodukten, geachtet werden. [26, 33, 73]

Textiler Sonnenschutz (Abb. 30) ist abhängig von Farbe, Stoff und Webart. So bietet ein dunkles, dicht gewebtes Kleidungsstück einen besseren UV Schutz als

helle, dünne Kleidung. Unter der Bezeichnung „uv proof“ ist seit einigen Jahren spezielle Kleidung auf dem Markt, welche einen verstärkten Sonnenschutz bietet und für den Aufenthalt an Strand und See sowie bei Sportarten wie z.B. Surfen und darüber hinaus auch besonders für Kinder empfohlen wird. Die internationale Deklaration UV- Standard 801 zeichnet solche speziellen Produkte aus. [30, 74, 75]



**Abb. 30: UV Schutzkleidung**

**a:UV Schutz T-Shirt für Erwachsene [76]**

**b: UV Schutzkleidung für Kinder in Form von Shirt und Hose [76]**

Sonnenschutzmittel in Form von Cremes, Gels oder Sprays erzielen ihre Wirkung durch physikalische (Reflexion und Streuung) und chemische (Absorption) Filtermethoden, welche auch häufig kombiniert eingesetzt werden. Seit dem Jahr 2006 müssen Sonnenschutzprodukte neben einem UVB Filter auch einen Schutz gegen UVA Strahlung enthalten. Dieser muss mindestens ein Drittel des LSF betragen.

Der Lichtschutzfaktor (=LSF oder SPF = Sun protection factor) beschreibt die Schutzwirkung gegenüber UVB Strahlung. Er ist definiert als das Verhältnis der MED (minimale Erythemdosis) von geschützter (MEDp) zur MED von ungeschützter Haut (MEDu). [30, 31, 73, 74]

$$SPF = \frac{MEDp}{MEDu}$$

Zur Prüfung des Lichtschutzfaktors, ist ein standardisiertes Testverfahren die „International Sun Protection Factor (SPF) Test Method“ der COLIPA etabliert.

Der LSF gibt den Faktor an, um wieviel sich die Expositionszeit verlängert, bevor es zum Auftreten eines Erythems kommt.

$$\text{max. Sonnenexposition} = \text{Eigenschutzzeit} \times \text{LSF}$$

Die entsprechende Formel lautet: Eigenschutzzeit x LSF. So ergibt sich bei einer Eigenschutzzeit von 15 Minuten (entspricht Hauttyp II) und der Anwendung eines LSF 20 eine maximale Schutzzeit von 300 Minuten. [26, 30, 31, 74]

Sonnencremen werden mit Lichtschutzfaktoren nieder, mittel, hoch und sehr hoch angegeben (Tabelle 3). Die Menge der abgeblockten Erythemwirksamen UV – Strahlung durch die Anwendung eines LSF kann folgendermaßen definiert werden: [74]

$$\text{abgeblockte erythemwirksame UV – Strahlung}[\%] = 100 - \frac{100}{\text{LSF}}$$

So wird bei einem Produkt mit LSF 5 - 80% der UV- Strahlung geblockt, bei LSF 20 – 95%, bei LSF 30 – 96,7% und bei LSF 50 – 98%. (Abb. 31) [30, 74]

Sonnenschutzmittel Kategorie	Auf dem Etikett genannter LSF	Gemessener LSF	Gefilterte UV-Strahlung
Niederer Schutz	6	6-9,9	83,3 %
	10	10-14,9	90%
Mittlerer Schutz	15	15-19,9	93,3%
	20	20 – 24,9	95%
	25	25 – 29,9	96%
Hoher Schutz	30	30 – 49,9	96,7%
	50	50 – 59,9	98%
Sehr hoher Schutz	50+	60 ≤	

**Tabelle 3: Sonnenschutzmittel mit Lichtschutzfaktor und entsprechender UV - Filterung**

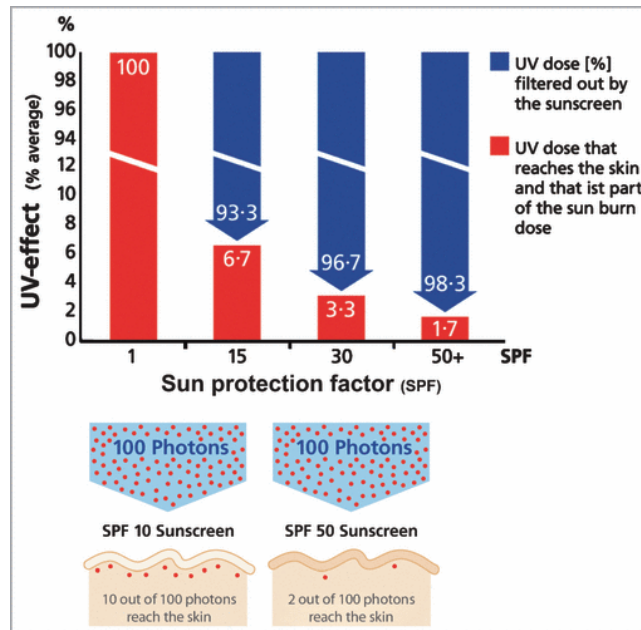


Abb. 31: UV- Filtereffekt des entsprechenden LSF [73]

Um einen ausreichenden Schutz zu gewährleisten, sollte auf Produkte mit hohem oder sehr hohem SPF zurückgegriffen werden. Eine Applikationsmenge von  $2\text{mg}/\text{cm}^2$  wird empfohlen. Zudem müssen sogenannte Sonnenterassen, das sind Stirn, Nasenrücken, Ohren, Kopfhaut, Lippen, Schultern und Fußrücken, entsprechend besser geschützt werden. [30, 31, 73, 74]

Eine regelmäßige, korrekte und ausreichende Anwendung von Sonnencremen mit einem LSF  $\geq 30$  kann sowohl die Entwicklung von DNA Schäden und somit die Entstehung von AK als auch die extrinsische Hautalterung und ihre kosmetischen Folgen vermeiden.

Auch im Rahmen der täglichen Schönheitspflege kann eine Prophylaxe, durch den Gebrauch von Gesichtscremen und Foundations (Make-up) mit integriertem Sonnenschutzfaktor, erfolgen. [26, 33, 73]

## **1.6 Medizin im Wandel der Zeit**

### **1.6.1 Was versteht man unter dem Begriff New Media**

Im Zeitalter der Computer, Smartphones, Tablets und anderer elektronischer Devices, wird auch immer häufiger der Begriff New Media verwendet. Darunter versteht man alle Formen digitaler Medien, die im Rahmen der elektronischen Kommunikation verwendet werden. Sowohl die Verfassung der Daten als auch ihre Bereitstellung und Übermittlung erfolgen digital. Hierzu zählen neben den Websites, Emailprogrammen, DVDs, E-Books, Audio- und Videostreaming-Diensten, Online Communities auch mobile Apps oder Features mit denen Video- bzw. Telefonunterhaltungen online möglich sind.

Im Gegensatz dazu bezeichnet „Old Media“ analoge Daten die beispielsweise über den analogen Rundfunk, das analoge Fernsehen oder Printmedien veröffentlicht werden. [77, 78]

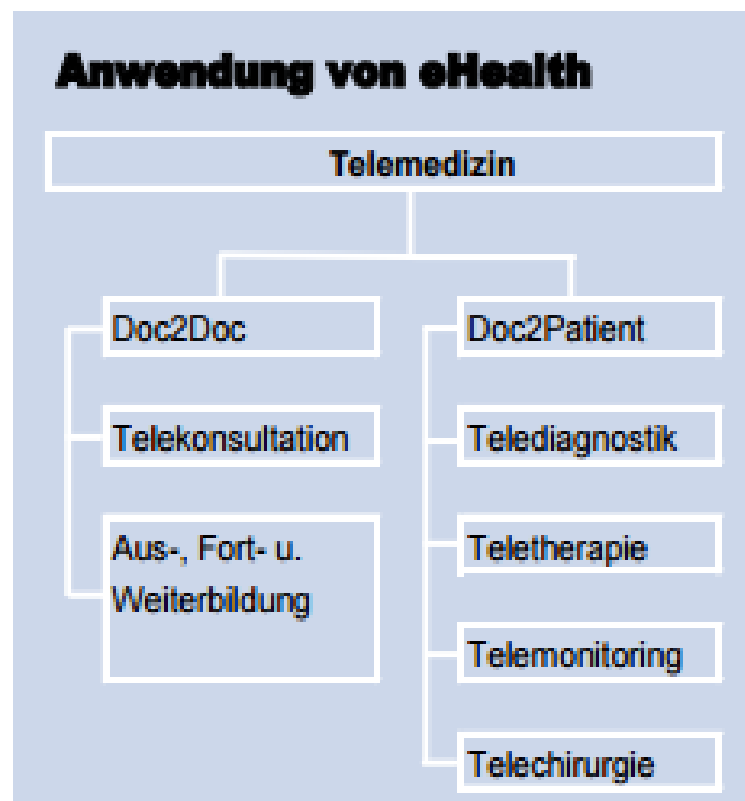
### **1.6.2 Telemedizin**

Der Begriff Telemedizin, e-health (= electronic-health) oder m-health (= mobile-health) bezeichnet Telematik unterstützte Leistungen des Gesundheitssystems, bei denen es zu keinem direkten face-to-face Kontakt zwischen Patient und Gesundheitsdienstleister (Arzt/Ärztin, Krankenschwester/ Krankenpfleger, Apotheker/ Apothekerin) oder zweier Gesundheitsdienstleister kommt. Die Betreuung bzw. Kommunikation mit den Patientinnen und Patienten findet online, durch die Verwendung von Bild-, Ton- oder Videomaterial zum Datenaustausch, statt. Voraussetzung zur Anwendung von Telemedizin, ist eine sichere, verschlüsselte Übermittlung von Patientendaten.

Telemedizin wird in folgenden Bereichen angewandt (Abb. 32):

- Telemonitoring: dient zur Überwachung von Patientinnen und Patienten (zb. Vitalparameter, Blutdruck, Blutzuckerspiegel, ect...) aus der Ferne.

- Teletherapie: es kommt zu einer Behandlung von Patientinnen oder Patienten ohne direkten Mensch- zu – Mensch Kontakt z.B. in Form von Telediagnostik oder Telechirurgie.
- Telekonsil: Einholung eines Konsils von örtlich entfernten Gesundheitsdiensteanbietern zb.: Fern-Befundung durch einen Radiologen
- Telekonferenz: Besprechung medizinischer Behandlung durch Telekommunikation mit anderen Gesundheitsdiensteanbietern.



**Abb. 32: Die Anwendungsbereiche der Telemedizin [79]**

Telemedizin wird häufig zur Betreuung von Personen mit chronischen Erkrankungen wie Herzinsuffizienz, Diabetes mellitus und Bluthochdruck aber auch zur Betreuung von palliativen Patientinnen und Patienten sowie im Rahmen akuter Diagnostik (Radiologie, Dermatologie, EKG- Befundung) angewandt. Anwendung finden m-health Systeme auch zunehmend in der medizinischen Versorgung der Bevölkerung in Entwicklungsstaaten. [79-82]

Neben der Kostenreduktion für das Gesundheitssystem sind die Ziele telemedizinischer Anwendungen folgende: Verbesserung der Gesundheit der

Bevölkerung durch bessere Führung bzw. Kontrolle von PatientInnen, kürzere Spitalsaufenthalte durch frühere Entlassung mit anschließender Überwachung der Vitalparameter zu Hause, einfache Übermittlung medizinischer Informationen (Befunde, Röntgen-, CT-,MRT- Bilder, Rezepte), bessere Versorgung in der Peripherie, einfacher Zugang zu medizinischen Leistungen, Förderung des Austausches von medizinischem Wissen durch nationale und internationale Vernetzung von medizinischem Fachpersonal. [79, 80, 83]

### **1.6.3 Wo wird Telemedizin in der Dermatologie bereits angewandt**

Besonders in der Dermatologie ist der Begriff „Blickdiagnose“ von großer Bedeutung, da die optische Begutachtung einer Läsion oft bereits zielführend für die Diagnosestellung ist. Aus diesem Grund ist diese Fachrichtung prädestiniert für eine telemedizinische Betreuung von Patienten und Patientinnen.

Vor allem im Rahmen des Melanomscreenings sind telemedizinische Methoden weltweit etabliert. Weitere Anwendungsgebiete umfassen Akne Therapie, Identifikation von NMSC und ihren Vorstufen sowie allgemein dermatologische Konsultationen. [84-86]

Im Rahmen der Teledermatologie sind zwei Vorgehensweisen bekannt: die „Store-and-forward“ – Methode ist dadurch charakterisiert, dass aufgenommene Fotos/ Videos gespeichert werden, dann übermittelt und befundet werden und anschließend wieder zurück an den Sender geschickt werden. Bei der „Real-time“-Methode findet ein direkter, örtlich getrennter Kontakt zwischen den Beteiligten, mithilfe von Videochat statt. [82]

#### **1.6.3.1 Effizienz**

Zahlreiche Studien bezüglich der Effizienz von Teledermatologie wurden durchgeführt. Neben der Kostenersparnis wurden auch die Genauigkeit der Diagnosen, sowie das Potential der Vermeidung von unnötigen Facharztkonsultationen untersucht.

Durchgeführte Studien, verglichen die Korrektheit der Diagnosen bei face-to-face und teledermatologisch Konsultationen. Hier zeigten sich unterschiedliche Ergebnisse hinsichtlich der Genauigkeit teledermatologischer Diagnosen.

Markun S. et al [87] konnten in ihrer Studie alle Melanome mithilfe der übermittelten Fotos richtig diagnostizieren. (Spezifität von 100%, negativer Vorhersagewert 100%). Im Vergleich zu herkömmlichen Fotos zeigte die zusätzliche Übermittlung von dermatoskopischen Bildern eine höhere Spezifität (85% vs. 77%). [87]

Finnane A. et al.[84] verglichen mehrere Studien über die Exaktheit teledermatologische Diagnosen bezüglich NMSC und MSC. Dabei zeigte sich, dass face-to-face Konsultationen eine höhere Anzahl (67%-85%) an richtigen Diagnosen aufwiesen als teledermatologische Konsultationen (51%-85%). [84]

In der Studie von Kroemer S. et [88]al konnten 104 von 113 Hauttumore durch teledermatologische Bilder (klinische und dermatoskopische) korrekt diagnostiziert werden.

Die von Massone C. et al [89] durchgeführte Studie mit 690 Patienten ergab eine diagnostische Treffsicherheit von 94%.

Van der Heijden et al[90] konnten in einer großangelegten Studie zeigen, dass durch den Einsatz von Teledermatologie 68% unnötiger Überweisungen zu Fachärzten vermieden werden konnten. Die erwartete Kostenreduktion wurde mit 18% angegeben. Zudem gaben 85% der ausführenden Allgemeinmediziner einen positiven Lerneffekt durch den Einsatz von Telemedizin an. [90]

Wootton R. et. al.[91] eruierten in ihrer Studien eine deutliche Zeitersparnis durch die Vermeidung von unnötigen Transfers für Patienten und Patientinnen durch den Einsatz von TD. [91]

Whited et al zeigte eine mittlere Reduktion vermeidbarer Facharztkonsultationen von 45,5%. [92]

### **1.6.3.2 Zukunftsperspektiven**

Mit immer weiter zunehmender Verbesserung der elektronischen Devices (z.B. bessere Auflösung von Fotos durch Smartphone-Kameras, schnellere Datenübermittlung, zunehmende Videoqualität, Optimierung der

Sicherheitssysteme) werden in Zukunft im Allgemeinen telemedizinische Behandlungsformen weiter im Vormarsch sein. Dies trifft auch auf die Teledermatologie zu.

Eine von S. H. Mehrrens[93] 2016 in Großbritannien durchgeführte Befragung von Dermatologen über die Verwendung von Teledermatologie zeigte, dass 82% der Befragten bereits einmal TD verwendet hatten, 48% es derzeit verwenden und 30% es in Zukunft verwenden möchten. Dies war wie in dem folgenden Diagramm (Abb. 33) gezeigt, eine deutliche Steigung im Vergleich zu den Jahren 2006 und 2011. [93]

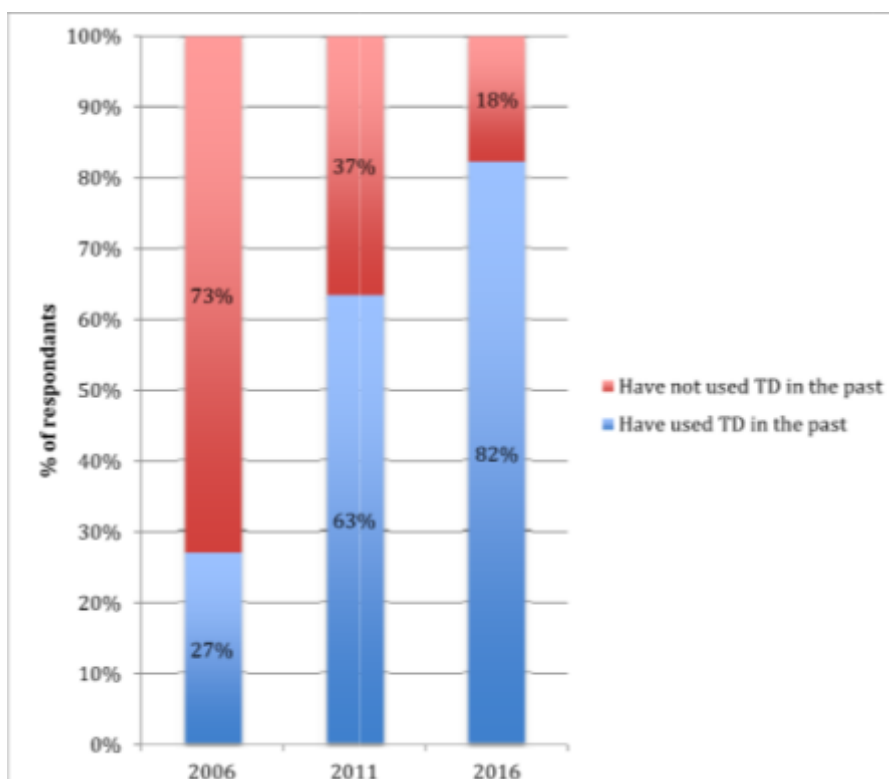


Abb. 33: Verwendung von TD durch britische Dermatologen[93]

## **2 Material und Methoden**

Im Rahmen dieser Diplomarbeit, wurde ein Konzept für einen teledermatologischen geriatrischen Konsiliardienst (DermoGeKo), betreffend Hautveränderungen im höheren Alter mit spezifischer Gewichtung auf UV-Schäden wie aktinische Keratosen und Plattenepithelkarzinome, entwickelt. Zudem wurde eine ergänzende Literaturrecherche zu diesem Thema durchgeführt.

### **2.1 Projektplanung**

Ziel des Pilotprojektes „DermoGeKo“ - Teledermatologischer Geriatrischer Konsiliardienst – war es, ein möglichst einfaches und zudem kostengünstiges Verfahren zu entwickeln, um somit ein Patientenscreening auf aktinische Keratosen, durchgeführt von Laien und ohne persönlichen Kontakt zum Dermatologen, zu ermöglichen.

Nach primärer Konzeptentwicklung, Evaluierung der sichersten und am einfachsten anwendbaren Übermittlungsmethode, Auswahl des Patientengutes und des Pflegeheimes – Aigner Rollet am Rosenhain, erfolgte nach Freigabe durch die Verantwortlichen des Pflegeheimes, die Planung des Ablaufes.

#### **2.1.1 Potentielle Kostenreduktion**

Im Rahmen der Projektplanung wurde auch die mögliche Kosteneinsparung des geplanten teledermatologischen Konsiliardienstes evaluiert. Berechnet man, wie im folgenden Beispiel dargestellt, die Kosten für eine herkömmliche, konventionelle Facharztkonsultation im Spitalsbereich mit Krankentransport (je 33€), Begleitperson (50€), ambulanter Untersuchung mit Therapieempfehlung (31€) und eventuell notwendiger stationärer Behandlung im Rahmen einer operativen Therapie (5000€) sowie Nachkontrolle (141€), so ergeben sich Kosten von 5.282€ pro PatientIn für das Gesundheitssystem. [94]

$$2 \times 33 + 50 + 31 + 5000 + 141 = 5282 \text{€}$$

Selbst bei Möglichkeit einer lokalen Therapie, beispielsweise Picato® 150mcg/g Gel (146,20€), liegen die Kosten bei einer konventionellen Konsultation bei 434,20€.[94, 95]

$$2 \times 33 + 50 + 31 + 146,20 + 141 = 434,20 \text{€}$$

Die Etablierung eines teledermatologischen geriatrischen Konsiliardienstes, als Screening und die damit verbundene Früherkennung und Therapie aktinischer Keratosen kann zu einer deutlichen Kostenreduktion führen. So belaufen sich die hierbei erwarteten Gesamtkosten (Teldermatologisches Konsil ca. 100€, Picato® 150mcg/g Gel 146,20€ [95], Teledermatologische Nachkontrolle ca. 100€) auf 346,20€ pro PatientIn.

$$100 + 146,20 + 100 = 346,20 \text{€}$$

Im Vergleich zu einer konventionellen Konsultation mit folgender lokaler Therapie ergibt sich eine Kostenreduktion von 20,27%, bei Vermeidung einer operativen Sanierung mit stationärem Aufenthalt eine Reduktion von 93,45%.

## **2.2 Auswahl des Patientengutes**

Als Patientengut wurden 90 Bewohner eines Pflegeheimes ausgewählt, da die Wahrscheinlichkeit für UV- Schäden in dem Alter der Bewohnerpopulation sehr hoch ist. Zudem war ein Screening im Rahmen der täglichen Körperpflege einfach, ohne zusätzlichen Zeitaufwand durchführbar.

## **2.3 Fotoaufnahme**

Im Rahmen der täglichen Körperpflege bemerkte, auffällige Hautstellen (veränderte Farbe, Verkrustung, Flecken) wurden dokumentiert und fotografiert.

Um das Prozedere so einfach wie möglich zu gestalten, es gut in den Arbeitsalltag integrieren und eine einfache Übermittlung gewährleisten zu können, wurden die Fotografien durch Laien (Pflegerpersonal / Studentin) mit einer handelsüblichen Smartphone- Kamera aufgenommen.

Das benutzte Gerät der Marke Huawei, Modell P8 lite, verfügte über eine 13 Megapixel Kamera mit RGB – Farbraum (Rot-grün-blau) und Autofokus.[96] Zur Identifikation sowie Größenevaluierung wurde ein Wundlineal mit der jeweiligen anonymisierten Identifikationsnummer, Alter und Geschlecht des Bewohners / der Bewohnerin, Datum der Aufnahme sowie Lokalisation versehen. Dieses wurde unter die entsprechende Läsion gehalten und auf den Bildern mit abgebildet (Abb. 34).



**Abb. 34: Fotoaufnahme eines Bewohners mit Wundlineal zur Identifikation**

## **2.4 Foto-Übermittlung via Email**

Die aufgenommenen Fotos wurden mithilfe von Emails (Abb. 35) an die Dermatologin gesandt. Zusätzlich zu den Fotos wurde in den Emails Lokalisation, die Identifikationsnummer, Alter und Geschlecht des Patienten/ der Patientin angegeben.

Zur Versendung der Emails wurde das von der Universität bzw. der Klinik für Dermatologie zur Verfügung gestellte Emailprogramm herangezogen.

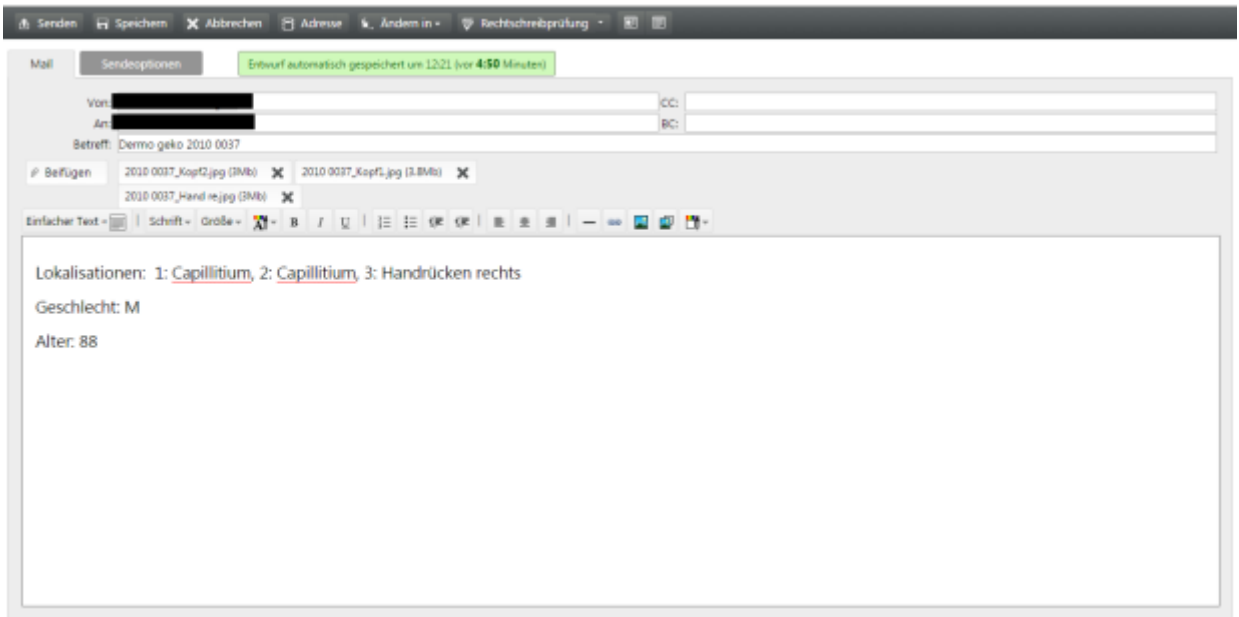


Abb. 35: Email zur Übermittlung der Bilder und Daten

## 2.5 Diagnose und Befundübertragung

Nach Sichtung und Befundung der Bilder versandte die Dermatologin ein vorgefertigtes Befundformular (Abb. 36) mit Diagnose sowie Therapieempfehlung an das Pflegeheim.

Diese Befunddokumente wurden im weiteren Verlauf dem betreuenden Allgemeinmediziner der Bewohner vorgelegt, sodass dieser ein Rezept für das entsprechende Medikament oder bei gegebenem Fall, eine Überweisung für die dermatologische Ambulanz ausstellen konnte.

	DermoGeKo Befund Formular	
<b>Teledermatologischer Geriatriischer Konsiliardienst zur Früherkennung von weißem Hautkrebs</b>		
Graz, am 13.6.2016		
<b>Aigner-Rollet Nr. 20100037</b>		
Alter 88 Jahre	Geschlecht: m	
Lokalisation 1: Capillitium frontoparietal links , Lokalisation 2: Capillitium hochparietal rechts, Lokalisation 3: Handrücken rechts		
Anhand der übermittelten Fotografien kann folgende teledermatologische Diagnose gestellt werden:		
Lokalisation 1: pigmentierte Verruca seborrhoeica		
Lokalisation 2: aktinische Keratosen		
Lokalisation 3: disseminiert Altersflecken		
Daraus ergibt sich folgende Behandlungsempfehlung:		
Lokalisation 1: keine spezielle Therapie erforderlich		
Lokalisation 2: Behandlung mit Picato 150mg Gel, jeweils 3x hintereinander abends auftragen und über Nacht belassen. (Der Wirkstoff im Gel bewirkt eine Entzündungsreaktion , welche Krebszellen erkennt und bekämpft. Etwa 1 Woche Abheilungszeit. Damit kann eine Operation, die im späteren Stadium erforderlich wäre ersparen.)		
Lokalisation 3: keine spezielle Therapie erforderlich		
		
Graz, am 13.6.2016		
Univ. Prof. Dr. Daisy Kopera		

**Abb. 36: Befundformular - teledermatologischer geriatriischer Konsiliardienst**

## **2.6 Auswertung der Daten**

Zur Auswertung der erhobenen Daten (Geschlechterverteilung, Altersdurchschnitt, Anzahl der aufgenommenen Bilder, Diagnosen, Therapieempfehlung) wurde das Programm Microsoft Excel verwendet.

## **2.7 Literaturrecherche**

Im Rahmen der Literaturrecherche über aktinische Keratosen und SCC wurden dermatologische Fachliteratur sowie Publikationen aus Pubmed bearbeitet. Erweiternd wurden auch physikalische und informationstechnische Fachbücher und Literatur sowie Fachinformation von Medikamenten herangezogen.

### 3 Ergebnisse – Resultate

Im Rahmen der täglichen Körperpflege wurden von 90 BewohnerInnen, 87 Personen auf auffällige Hautveränderungen durch eine Studentin gescreent. 3 (3,3%) Personen befanden sich zu diesem Zeitpunkt nicht im Pflegeheim. In 58 (64,5%) Fällen fanden sich auffällige Hautpartien die fotografiert wurden, bei 20 (22,2%) Personen war dies nicht der Fall, 7 (7,8 %) Personen lehnten das Screening-Angebot ab. Bei 2 (2,2%) Personen gingen die Fotos im Rahmen der Datenübermittlung verloren (Abb. 37).

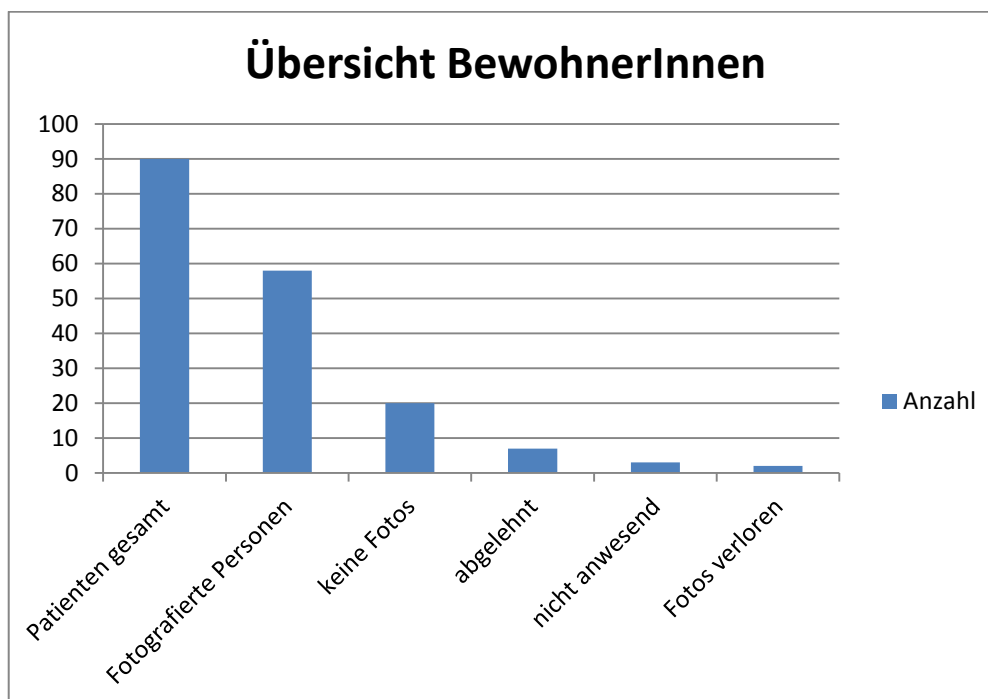
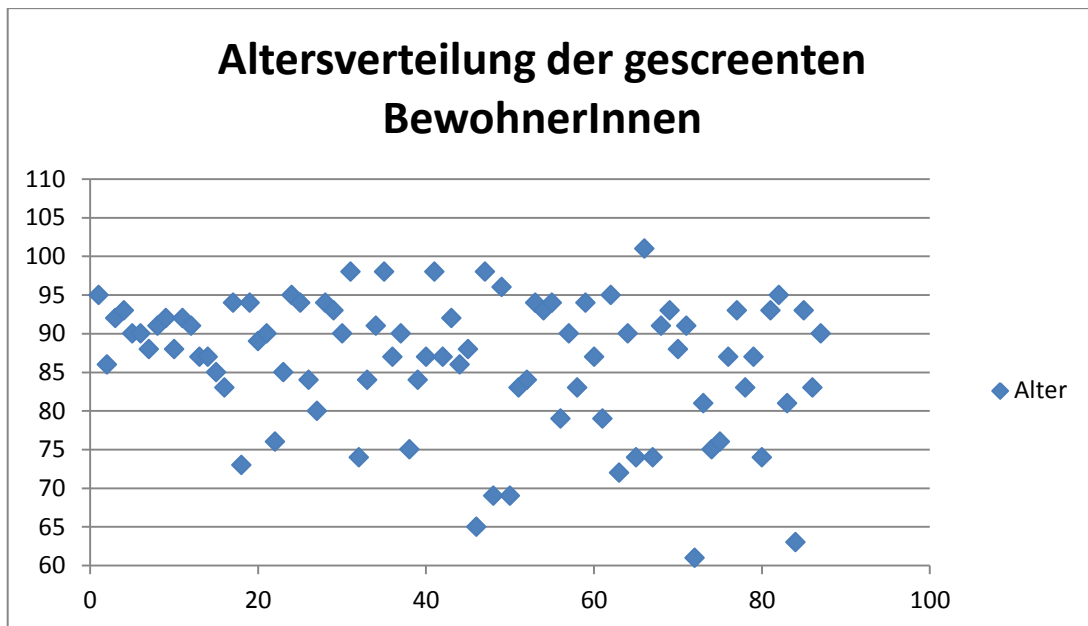


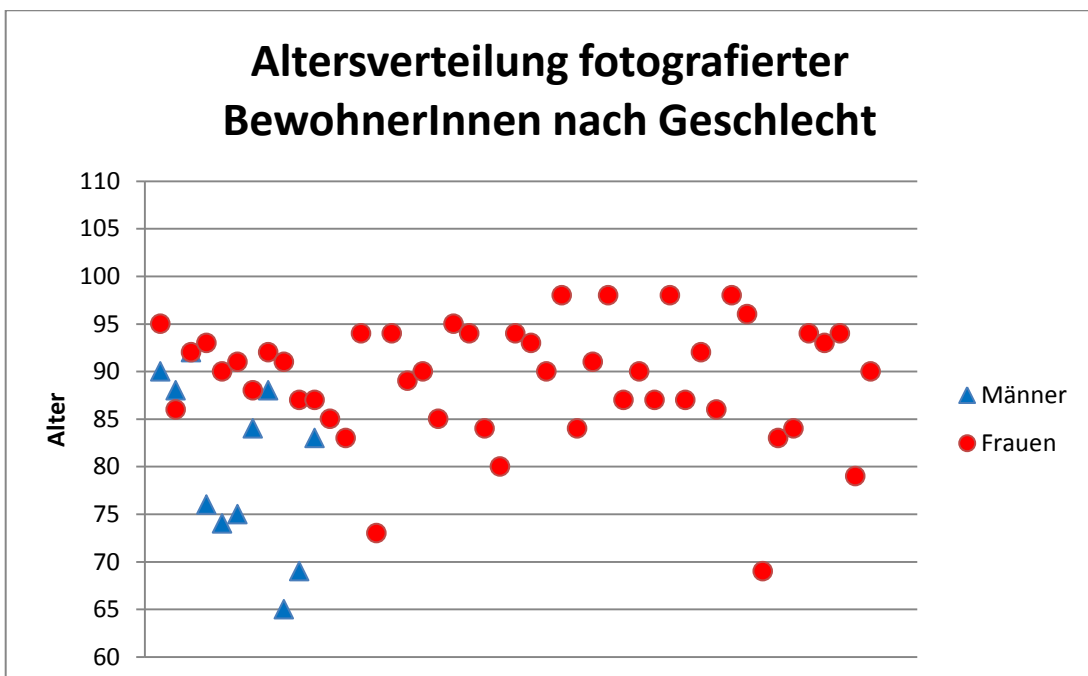
Abb. 37: Übersicht der BewohnerInnen

Das Alter der gescreenten BewohnerInnen lag zwischen 61 und 101 Jahren, dies entspricht einem Altersdurchschnitt von 86,45 Jahren (Abb. 38).



**Abb. 38: Altersverteilung der gescreenten BewohnerInnen**

Bei 58 Personen, 11 Männern, 47 Frauen wurden Fotografien von Hautläsionen aufgenommen. Das Alter dieser Untersuchungspopulation lag zwischen 69 und 98 Jahren, mit einem Altersdurchschnitt von 87,73 Jahren (Abb. 39).



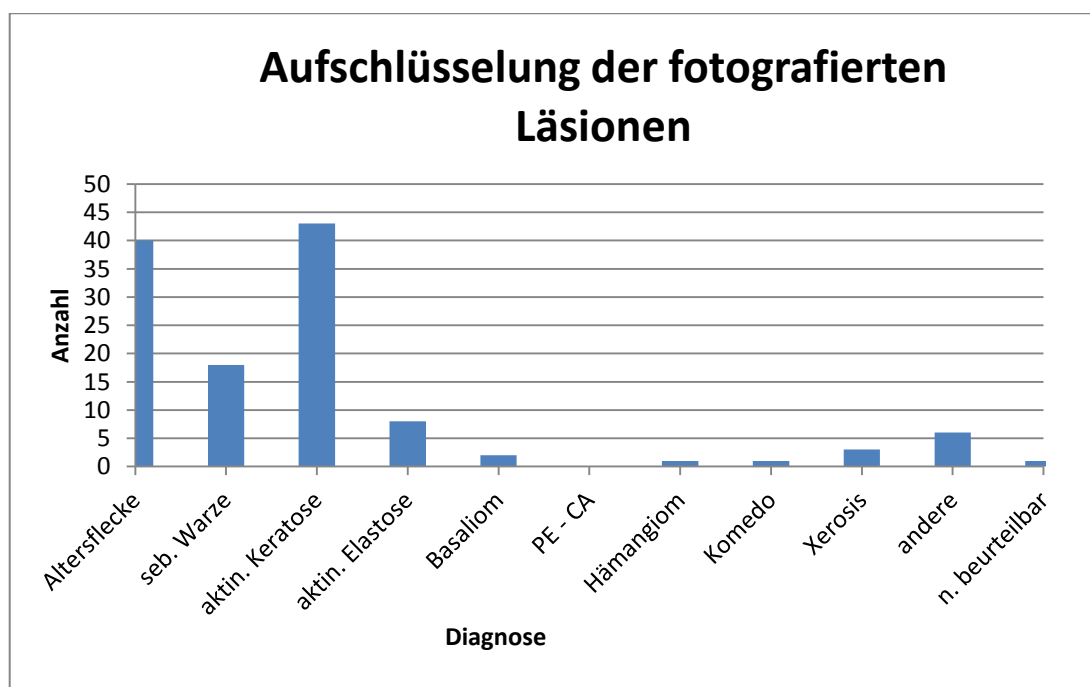
**Abb. 39: Altersverteilung fotografiert BewohnerInnen nach Geschlecht**

109 auffällige Hautareale wurden fotografiert, wobei 1 Bild aufgrund der Qualität nicht beurteilt werden konnte. Es zeigten sich, wie in Tabelle 4 aufgeschlüsselt,

122 Läsionen, die beurteilt werden konnten. Davon konnten 44 aktinische Keratosen (36,07%), 40 Lentigo solares (32,79%), 18 Verrucae seborrhoeicae (14,75%), 8x ausgeprägte aktinische Elastose (6,56%), 2 Basaliome (1,64%), 0 Plattenepithelkarzinome, 1 Hämangiom (0,82%), 1 Riesen-Komedo (0,82%), 3 Fälle einer Xerosis cutis (2,46%), sowie 5 andere dermatologische Diagnosen (atrophe Haut, mimische Falten, diffuse Rötung, diffuse Pigmentunregelmäßigkeit) (4,10%) diagnostiziert werden (Abb. 40).

Läsionen gesamt	AK	Lentigo senilis	Verrucae seborrhoeicae	aktin. Elastose	Basaliom	SCC	Hämangiom	Komedo	Xerosis cutis	andere
<b>122</b>	43	40	18	8	2	0	1	1	3	6
<b>Anteil</b>	35,54	33,06	14,88	6,61	1,65	0	0,83	0,83	2,48	4,96

**Tabelle 4: Aufschlüsselung der fotografierten Läsionen**



**Abb. 40: Aufschlüsselung der fotografierten Läsionen**

Folgende Therapieempfehlungen (Tabelle 5, Abb. 41) wurden durch die Fachärztin für Dermatologie abgegeben: 66 Läsionen benötigten keine Therapie, bei 31 Läsionen wurde Picato® 150mg Gel – an 3 aufeinanderfolgenden Abenden auf die Läsionen aufzutragen - verordnet, bei 9 Läsionen wurde eine Observanz mit Kontrolle in 4 Monaten geraten, bei 2 Läsionen wurde eine Operationsindikation gestellt und eine Vorstellung in der dermatologischen Ambulanz empfohlen. Bei 5 Läsionen wurde eine forcierte Hautpflege mit Excipial U Lipolotio angeraten.

Summe Diag.:	keine Th	Picato® 150mg Gel	Observanz	OP	andere TH
<b>Anzahl</b>	122	31	9	2	6
<b>%</b>	60,66	25,41	7,38	1,64	4,92
<b>Anteil</b>					

Tabelle 5: Therapieempfehlungen - Anzahl und prozentueller Anteil

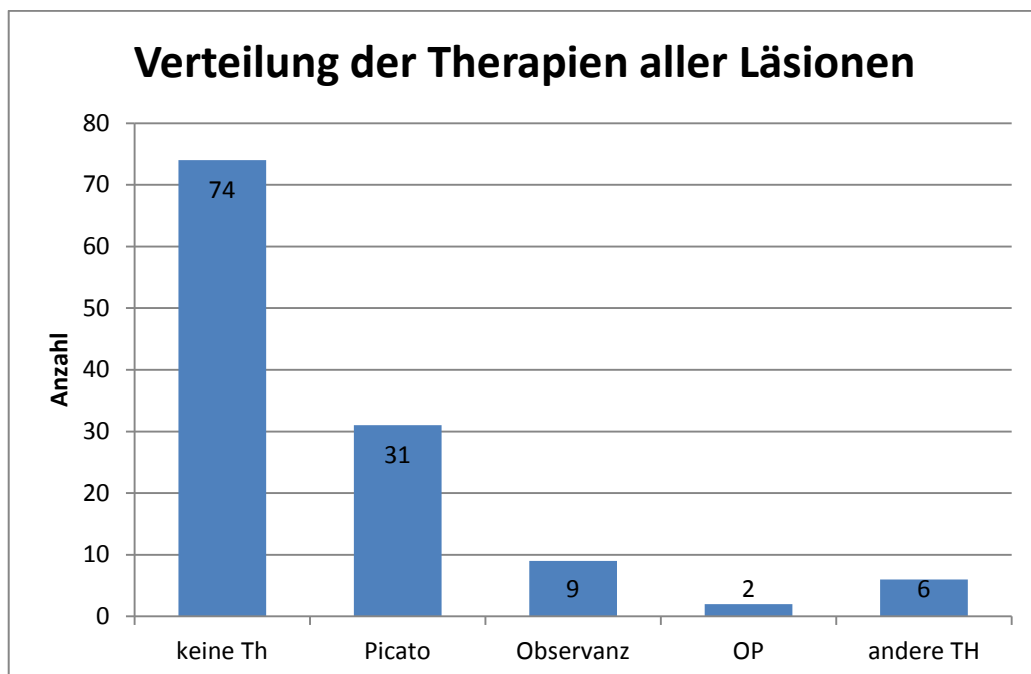


Abb. 41: Verteilung der Therapien aller Läsionen

### 3.1 Aktinische Keratosen

Bei 32 Personen wurden aktinische Keratosen diagnostiziert. Dies entspricht 55,17% der insgesamt 58 fotografierten Individuen. (Abb. 42, Abb. 43)

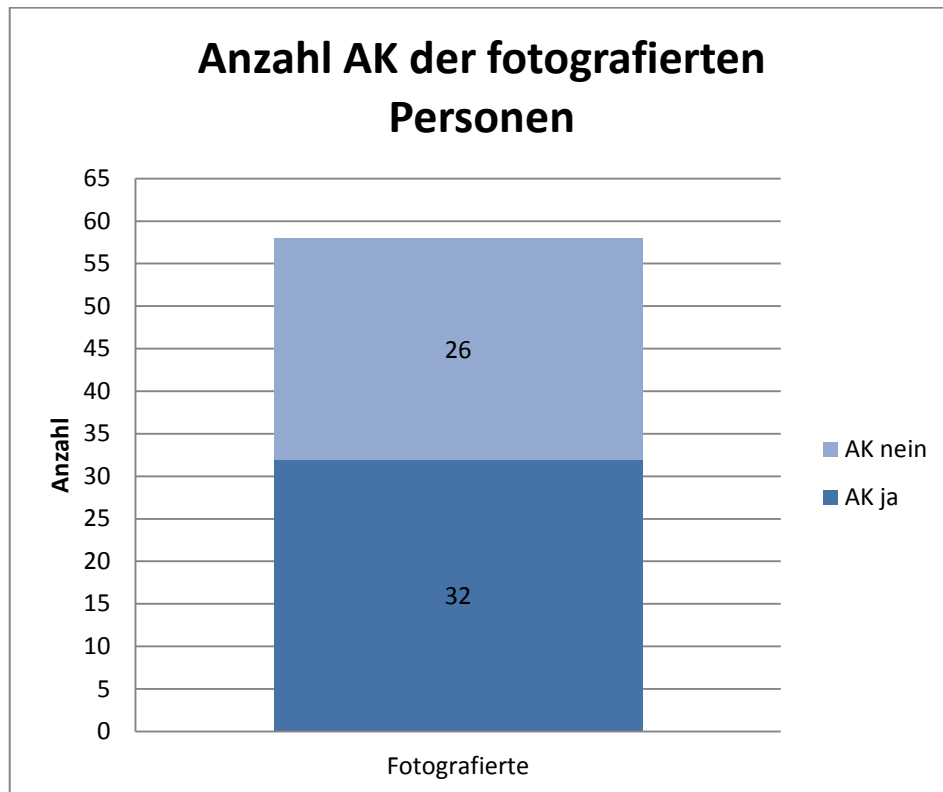
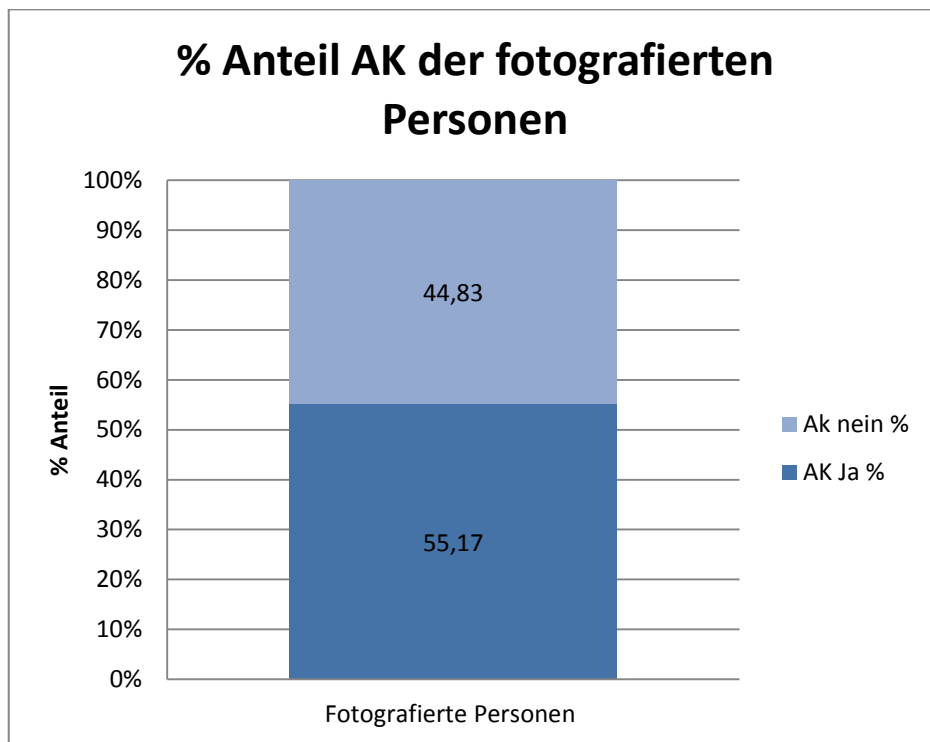


Abb. 42: Anzahl AK der fotografierten Personen



**Abb. 43: % Anteil AK der fotografierten Personen**

Von allen fotografierten Läsionen (122) zeigten sich 43 aktinische Keratosen. Davon wurde, wie in Tabelle 6 sichtbar, bei 4 Läsionen (9,30 %) von einer therapeutischen Intervention aufgrund des Alters des/der Patienten/in in Korrelation mit dem geringen Stadium von einer Behandlung abgesehen. Bei 31 Läsionen (72,09 %) wurde zu einer Behandlung mit einem Zyklus Picato® 150mg Gel geraten. Eine primäre Observanz mit weiterer Kontrolle wurde in 8 Fällen (18,60%) aufgrund des Initialstadiums der AK empfohlen (Abb. 44).

<b>AK TH:</b>	<b>AK- Keine TH</b>	<b>AK- Picato</b>	<b>AK- Observanz</b>
<b>Anzahl:</b>	<b>4</b>	<b>31</b>	<b>8</b>
<b>% Anteil</b>	<b>9,30</b>	<b>72,09</b>	<b>18,60</b>

**Tabelle 6: Therapieverteilung der aktinischen Keratosen - Anzahl und prozentueller Anteil**

### Aktinische Keratosen - Therapie:

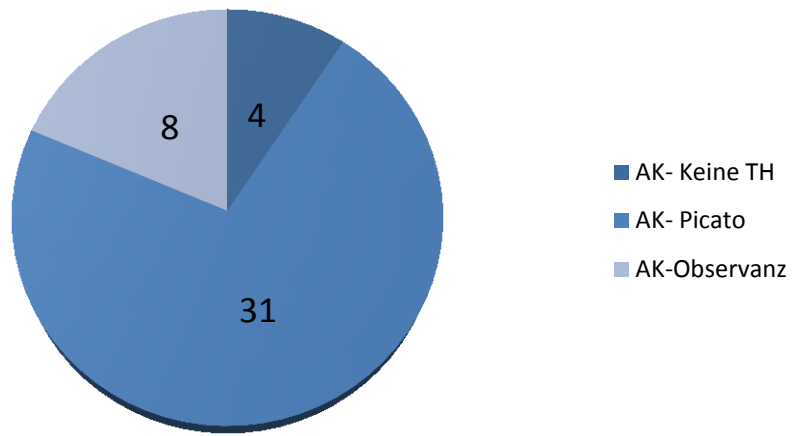


Abb. 44: Verteilung der Therapien bei AK

## 4 Diskussion

Telemedizin ist in der heutigen Zeit ein immer bedeutender werdender Zweig der Medizin und in der Lage in vielen Bereichen, darunter auch in der Dermatologie zu einer deutlichen Reduktion des Aufwands im Zuge von Untersuchung, Diagnostik und Therapie beizutragen und so Nutzen zu bringen.

Aktinische Keratosen sind bekanntermaßen der häufigste Grund für eine dermatologische Konsultation.[1, 6]

So zeigte auch das im Rahmen dieser Diplomarbeit durchgeführte Pilotprojekt, dass mehr als ein Drittel der Bewohner des Altenheims aktinische Keratosen aufweist und ein teledermatologischer geriatrischer Konsiliardienst eine Reihe an Vorteilen für die Betroffenen bietet. Einerseits kommt es zu einer Zeitersparnis durch Vermeidung eines primären Arztbesuches zur Diagnostik zB. bei einer Allgemeinmedizinerin oder einem Allgemeinmediziner und nicht notwendigen, darauf folgenden Überweisung zum Facharzt/ zur Fachärztin für Dermatologie oder auf eine Klinik für Dermatologie zur Verordnung der adäquaten Therapie. Verbunden damit ist die Umgehung von häufig langen Wartezeiten im Rahmen des Arztbesuches bzw. auf einen Arzttermin. Andererseits kommt es dadurch auch zu einer Kosteneinsparung für das Gesundheitssystem. Zudem wird den teils multimorbiden Patienten die Aufregung durch den Arztbesuch und die damit verbundene Anstrengung erspart.

### 4.1 Optimierungspotential

Mögliche Kritikpunkte der Teledermatologie sind die Qualität der Fotos – auch im Pilotprojekt konnte 1 Foto (0,82%) aufgrund der schlechten Qualität nicht befundet werden – und die damit verbundene Richtigkeit der Diagnosen. Mehrere Studien [84, 87-89] konnten zeigen, dass die Treffsicherheit teledermatologischer Diagnosen im Allgemeinen sehr gut war und nur wenige Läsionen falsch diagnostiziert wurden.

Eine Limitation der Teledermatologie in Bezug auf die Erkennung von aktinischen Keratosen liegt sicherlich darin, dass gerade in sehr frühen Stadien häufig nur

eine Rauigkeit tastbar ist und noch kein deutlicher visueller Hinweis für die Erkrankung erkennbar ist.

Ein weiterer Aspekt der im Zusammenhang mit Telemedizin diskutiert werden muss, ist das Fehlen des direkten face-to-face Kontaktes zwischen Medizinerin oder Mediziner und Patientin oder Patient und die Interaktion zwischen Empathie und PatientInnenzufriedenheit nicht stattfindet.

Die Zufriedenheit von Ärztinnen und Ärzten sowie Patientinnen und Patienten hinsichtlich direkter (face-to-face) Untersuchung im Vergleich zu teledermatologischer Konsultation (store-and-forward und real-time) evaluierte eine Studie von Marchell R. et al.[97]. Sowohl Medizinerinnen und Mediziner als auch Patientinnen und Patienten präferierten direkten „Arzt-Patienten-Kontakt“, dennoch waren sie mit dem Ergebnis teledermatologischer Methoden zufrieden. [97]

Auch die Untersuchung von Mounessa J. et al [98]- welche die Zufriedenheit von store-and-forward TD vs. life-interactiv TD erhob – ergab sowohl für unmittelbare Konsultation als auch für TD ein sehr gutes Ergebnis sowohl bei den ausführenden Ärztinnen und Ärzten als auch bei den Patientinnen und Patienten. Diese beiden Evaluierungen zeigen deutlich, dass Teledermatologie von den meisten betroffenen Personen akzeptiert wird und zu einer hohen Zufriedenheit führt, obwohl sie den direkten Kontakt bevorzugen.

Es lässt sich vermuten, dass die Präferenz der face-to-face Behandlung möglicherweise auf einem gewissen Unwissen und Misstrauen gegenüber Technologie („new media“) beruht, als auch auf das Alter der entsprechenden Population zurückzuführen ist. Daher ist es denkbar, dass sich die Tendenz in den nächsten Jahren, durch die zunehmende Technologisierung und das bessere Verständnis zugunsten der Telemedizin entwickelt.

Dieses teledermatologische Pilotprojekt zeigte Verbesserungspotential in mehreren Bereichen.

Die Abwicklung kann mit Sicherheit optimiert werden. Die Aufnahme und Übermittlung der Fotos im Rahmen der täglichen Körperpflege der Bewohner des Altersheimes ist gut in den Arbeitsalltag integrierbar und kann ohne großen Zeitaufwand von statten gehen.

Um den Patienten die Therapie zukommen zu lassen, muss der gesendete Befund mit der Therapieempfehlung jedoch ausgedruckt und der betreuenden Allgemeinmedizinerin oder dem betreuenden Allgemeinmediziner vorgelegt werden, sodass diese oder dieser anschließend ein Rezept ausstellen kann. Eine mögliche Verbesserung wäre hier eine direkte Befundübermittlung an die Allgemeinmedizinerin oder den Allgemeinmediziner oder die gleichzeitige Übermittlung des Rezeptes zur Besorgung der Medikation.

Die Möglichkeit, dass einige Patienten fälschlicherweise nicht fotografiert wurden, besteht durch die Tatsache, dass das Screening von Laien durchgeführt wird. Eine ausführliche, dermatologische Anleitung des Pflegepersonals wäre daher, bei Fortsetzen des Programmes, von Bedeutung.

Zudem wurden in dem oben beschriebenen Ablauf nur Fotos übermittelt und Daten über Alter und Geschlecht angegeben. Eine Erweiterung der Angaben in Bezug auf das Vorhandensein von Begleiterecheinungen wie Rauigkeit oder Juckreiz, sowie anderen, relevanten Erkrankungen oder Allergien des Patienten, wäre daher sinnvoll.

Aufgrund der Tatsache, dass viele Patientinnen und Patienten häufig die „Hausärztin“ oder den „Hausarzt“ bezüglich dermatologischer Erkrankungen aufsuchen, könnte die Entwicklung eines generellen teledermatologischen Konsiliardienstes für Allgemeinmedizinerinnen und –mediziner, große Vorteile für die Patientinnen und Patienten sowie das Gesundheitssystem bringen.

Die Entwicklung einer speziellen App zur Prozessabwicklung wäre denkbar und sinnvoll. Damit könnte die Aufnahme selbst erleichtert, die Größenevaluierung durch eine allgemein gültige Skalierung vereinfacht und die Angabe von Daten übersichtlicher gestaltet werden. Zudem könnte eine zusätzliche Funktion zur Auswahl von Begleitsymptomen und relevanten Co-Erkrankungen oder Patientenwünschen integriert werden. Auch könnte für die App ein einheitliches Sicherheitssystem entwickelt werden – denn bei der Übermittlung via E-Mail ist die Datensicherheit vom verwendeten Email-Programm und vor allem vom Benutzer abhängig und daher nicht immer ident.

Allgemein hat die Telemedizin mit ihren Teilbereichen wie der Teledermatologie in der heutigen Zeit bereits einen hohen Stellenwert in der Gesundheitsversorgung. Durch die fortschreitende Verbesserung der technischen Ausstattung zur Fotoaufnahme, Datenübermittlung und Sicherheit, werden telemedizinische Methoden in den unterschiedlichsten Bereichen in Zukunft mit Sicherheit weiter an Bedeutung gewinnen.

## 5 Literaturverzeichnis

1. Strunk, T. and R.-M. Szeimies, *Aktinische Keratosen* Der Hautarzt, 2014. **65**(3): p. 241-254.
2. Pinkus, H., *Keratosis Senilis: A Biologic Concept of its Pathogenesis and Diagnosis Based on the Study of Normal Epidermis and 1730 Seborrheic and Senile Keratoses*. American Journal of Clinical Pathology, 1958. **29**(3): p. 193-207.
3. Paech, P.D.m.P.A.D.V. *Die Online Enzyklopädie der Dermatologie, Venerologie, Allergologie und Umweltmedizin* [Online Enzyklopädie] [cited 2017 21.06.]; 2. Auflage [Available from: <http://www.enzyklopaedie-dermatologie.de/>].
4. Ackerman, A.B. and J.M. Mones, *Solar (actinic) keratosis is squamous cell carcinoma*. British Journal of Dermatology, 2006. **155**(1): p. 9-22.
5. Fartasch, M., et al., *The Relationship Between Occupational Sun Exposure and Non-Melanoma Skin Cancer: Clinical Basics, Epidemiology, Occupational Disease Evaluation, and Prevention*. Dtsch Arztebl Int, 2012. **109**(43): p. 715-20.
6. Salasche, S.J., *Epidemiology of actinic keratoses and squamous cell carcinoma*. Journal of the American Academy of Dermatology, 2000. **42**(1, Part 2): p. S4-S7.
7. Holmes, C., et al., *Solar keratosis: epidemiology, pathogenesis, presentation and treatment*. Australas J Dermatol, 2007. **48**(2): p. 67-74; quiz 75-6.
8. Ingrid Moll, J.B., *Duale Reihe Dermatologie 7. Auflage* ed. Duale Reihe 2010: Georg Thieme Verlag KG. 3-5,306-312.
9. Stieber, W., *Fotoarchiv Derma Graz*. LKH-Univ. Klinikum Graz Univ.-Klinik für Dermatologie und Venerologie.
10. Böcker, W.D., Helmut ; Heitz, Philipp U. ; Moch, Holger ; Höfler, Gerald ; Kreipe, Hans, *Pathologie 5. ed.* 2012, München, Jena Elsevier, Urban und Fischer. 844-845.
11. Wiesner, T., et al., *Das Derma-Kurs-Buch, Fallbezogenes Lernbuch zur Dermatologie, Allergologie und Venerologie*. 2012: DeGruyter.

12. Babilas, P., M. Landthaler, and R.-M. Szeimies, *Die aktinische Keratose*. *Der Hautarzt*, 2003. **54**(6): p. 551-562.
13. Ratushny, V., et al., *From keratinocyte to cancer: the pathogenesis and modeling of cutaneous squamous cell carcinoma*. *The Journal of Clinical Investigation*, 2012. **122**(2): p. 464-472.
14. Berman, B. and C.J. Cockerell, *Pathobiology of actinic keratosis: Ultraviolet-dependent keratinocyte proliferation*. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 2013. **68**(1, Supplement 1): p. S10-S19.
15. *Taschenatlas Histologie*, W. Kühnel, Editor. 2014, Georg Thieme Verlag: Stuttgart, New York. p. 103, 526-534.
16. *Dermatologie: Anatomie und Physiologie der Haut*. 9. Dezember 2015, 09:21 UTC; Available from:  
[https://de.wikibooks.org/w/index.php?title=Dermatologie:\\_Anatomie\\_und\\_Physiologie\\_der\\_Haut&oldid=777169](https://de.wikibooks.org/w/index.php?title=Dermatologie:_Anatomie_und_Physiologie_der_Haut&oldid=777169).
17. Jean Krutmann, T.D., *Hautalterung - Grundlagen, Prävention, Therapie* 2003: Springer -Verlag Berlin Heidelberg New York 14-27.
18. PD Dr. med Ina Hadshiew, P.D.m.P.H., Prof. Dr. med. Ulrich Mrowietz, Prof. Dr. med. Michael Weichenthal *Kurzlehrbuch Dermatologie* 2014, München Dr. med. Michael Mühlstädt
19. *dermIS - Dermatology Information System* [web page ] [cited 2017 26.05.]; Available from: <http://www.dermis.net/dermisroot/en/home/indexp.htm>
20. Sample, A. and Y.-Y. He, *Autophagy in UV Damage Response*. *Photochemistry and Photobiology*, 2016: p. n/a-n/a.
21. Prof. Dr. Eberhard Bodenschatz, P.D.P.D.A.Q. *Ultraviolettstrahlung*. [web page] 2006 [cited 2017 20.05.]; Available from:  
<http://www.weltderphysik.de/gebiet/atome/elektromagnetisches-spektrum/ultraviolettstrahlung/>.
22. *UV Strahlung* [web page ] 22.03.2016 [cited 2017 08.05.]; Available from:  
<http://www.bfs.de/DE/themen/opt/uv/einfuehrung/einfuehrung.html>.
23. *Sonnenschutz*. [web page] [cited 2017 08.05.]; Available from:  
<http://www.dha-sonnenschutz.de/index.html>.
24. Trakatelli, M., et al., *Skin cancer risk in outdoor workers: a European multicenter case–control study*. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 2016. **30**: p. 5-11.

25. Stege, H. and T. Schwarz, *Vitamin D und UV-Schutz*. Der Hautarzt, 2017. **68**(5): p. 364-367.
26. Osterwalder, U., M. Sohn, and B. Herzog, *Global state of sunscreens*. Photodermatology, Photoimmunology & Photomedicine, 2014. **30**(2-3): p. 62-80.
27. Dusso, A.S., A.J. Brown, and E. Slatopolsky, *Vitamin D*. American Journal of Physiology - Renal Physiology, 2005. **289**(1): p. F8-F28.
28. Wacker, M. and M.F. Holick, *Sunlight and Vitamin D: A global perspective for health*. Dermato-endocrinology, 2013. **5**(1): p. 51-108.
29. Holick, M.F., *Vitamin D: evolutionary, physiological and health perspectives*. Curr Drug Targets, 2011. **12**(1): p. 4-18.
30. Wilm, A. and M. Berneburg, *Sonnenschutz*. ästhetische dermatologie & kosmetologie, 2016. **8**(4): p. 34-40.
31. Stege, H. and R. Mang, *Lichtschutz*. Der Hautarzt, 2006. **57**(5): p. 459-470.
32. Werner, R.N., et al., *Evidence- and consensus-based (S3) Guidelines for the Treatment of Actinic Keratosis – International League of Dermatological Societies in cooperation with the European Dermatology Forum – Short version*. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology, 2015. **29**(11): p. 2069-2079.
33. Krutmann, J., et al., *New Strategies in the Prevention of Actinic Keratosis: A Critical Review*. Skin Pharmacology and Physiology, 2015. **28**(6): p. 281-289.
34. Luo, J.-L., et al., *UV-induced DNA Damage and Mutations in Hupki (Human p53 Knock-in) Mice Recapitulate p53 Hotspot Alterations in Sun-exposed Human Skin*. Cancer Research, 2001. **61**(22): p. 8158-8163.
35. D, T., *Apoptosis, UV-radiation, precancerosis and skin tumors*. Acta Med Croatica.63 Suppl 2:53-8., 2009.
36. Hommel, T. and R.-M. Szeimies, *Aktinische Keratosen*. Der Hautarzt, 2016. **67**(11): p. 867-875.
37. Kivisaari, A. and V.M. Kähäri, *Squamous cell carcinoma of the skin: Emerging need for novel biomarkers*. World J Clin Oncol, 2013. **4**(4): p. 85-90.

38. Ziegler, A., et al., *Mutation hotspots due to sunlight in the p53 gene of nonmelanoma skin cancers*. Proceedings of the National Academy of Sciences, 1993. **90**(9): p. 4216-4220.
39. Lee, C.S., et al., *Recurrent point mutations in the kinetochore gene KNSTRN in cutaneous squamous cell carcinoma*. Nat Genet, 2014. **46**(10): p. 1060-1062.
40. Wang, J., et al., *Role of human papillomavirus in cutaneous squamous cell carcinoma: A Meta-analysis*. J Am Acad Dermatol, 2014. **70**(4): p. 621-9.
41. Hu, B., et al., *Loss of mesenchymal CSL signaling leads to field cancerization and multifocal epithelial tumors*. Cell, 2012. **149**(6): p. 1207-1220.
42. Nicolas, M., et al., *Notch1 functions as a tumor suppressor in mouse skin*. Nat Genet, 2003. **33**(3): p. 416-421.
43. Kopera, D., N. Goswami, and H. Kerl, *AK progressing to NMSC: at what stage?* Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology, 2016. **30**(11): p. e172-e173.
44. Kopera, D. and H. Kerl, *Visualization and Treatment of Subclinical Actinic Keratoses with Topical Imiquimod 5% Cream: An Observational Study*. BioMed Research International, 2014. **2014**: p. 4.
45. Daniella Jenni, G.F.L.H., *Spinozelluläre Karzinome der Haut – ein weisser Hautkrebs kommt selten allein*. Schweiz Med Forum 2013(13(41) ): p. 814-817.
46. Stockfleth, E., *The importance of treating the field in actinic keratosis*. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology, 2017. **31**: p. 8-11.
47. Goldenberg, G., *Treatment considerations in actinic keratosis*. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology, 2017. **31**: p. 12-16.
48. Helmut Breuninger, T.E., Friedrich Bootz, Axel Hauschild, Rolf-Dieter Kortmann, Klaus Wolff, Eggert Stockfleth, Rolf-Markus Szeimies, Rainer Rompel, Lutz Tischendorf, Jürgen C. Becker, Christoph Löser, Dirk Vordermark, Hans Pistner, Claus Garbe, Stephan Grabbe, *Kurzleitlinie - Plattenepithelkarzinom der Haut Update 2012*. 2013, AWMF - online das Portal der wissenschaftlichen Medizin.

49. Ceilley, R.I. and J.L. Jorizzo, *Current issues in the management of actinic keratosis*. Journal of the American Academy of Dermatology, 2013. **68**(1, Supplement 1): p. S28-S38.
50. Stockfleth, E., et al., *Physician perceptions and experience of current treatment in actinic keratosis*. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology, 2015. **29**(2): p. 298-306.
51. Chetty, P., F. Choi, and T. Mitchell, *Primary Care Review of Actinic Keratosis and Its Therapeutic Options: A Global Perspective*. Dermatology and Therapy, 2015. **5**(1): p. 19-35.
52. Dirschka, T., et al., *Real-world approach to actinic keratosis management: practical treatment algorithm for office-based dermatology*. Journal of Dermatological Treatment, 2016: p. 1-12.
53. Övermark M, K.S., Pitkänen S *A retrospective study of treatment of squamous cell carcinoma in situ*. . Acta Derm Venereol 2016. **96**: p. 64-67.
54. Thai, K.-E., et al., *A prospective study of the use of cryosurgery for the treatment of actinic keratoses*. International Journal of Dermatology, 2004. **43**(9): p. 687-692.
55. WollinaU, K., KaramfilovT, *Treatment of common warts and actinic keratoses by Er:YAG laser*. JCutanLaserTher, 2001. **3**: p. 63-66.
56. de Vries K, P.E., *Laser treatment and its implications for photodamaged skin and actinic keratosis*. CurrProblDermatol 2015. **46**: p.:129–135.
57. Pariser, D.M., et al., *Photodynamic therapy with topical methyl aminolevulinate for actinic keratosis: Results of a prospective randomized multicenter trial*. Journal of the American Academy of Dermatology, 2003. **48**(2): p. 227-232.
58. Freeman, M., et al., *A comparison of photodynamic therapy using topical methyl aminolevulinate (Metvix®) with single cycle cryotherapy in patients with actinic keratosis: a prospective, randomized study*. Journal of Dermatological Treatment, 2003. **14**(2): p. 99-106.
59. Stockfleth, E., et al., *Low-dose 5-fluorouracil in combination with salicylic acid as a new lesion-directed option to treat topically actinic keratoses: histological and clinical study results*. British Journal of Dermatology, 2011. **165**(5): p. 1101-1108.

60. Szeimies, R.-M., et al., *Efficacy of low-dose 5-fluorouracil/salicylic acid in actinic keratoses in relation to treatment duration*. JDDG: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft, 2015. **13**(5): p. 430-438.
61. GmbH, M.M.I. *Gelbe Liste Pharmaindex*. [web page ] [cited 2017 21.06.]; Available from: <https://www.gelbe-liste.de/>.
62. Costa, C., et al., *How to treat actinic keratosis? An update*. J Dermatol Case Rep, 2015. **9**(2): p. 29-35.
63. Pflugfelder, A., et al., *Open label randomized study comparing 3 months vs. 6 months treatment of actinic keratoses with 3% diclofenac in 2.5% hyaluronic acid gel: a trial of the German Dermatologic Cooperative Oncology Group*. J Eur Acad Dermatol Venereol, 2012. **26**(1): p. 48-53.
64. Malvey, J., et al., *Monitoring treatment of field cancerisation with 3% diclofenac sodium 2.5% hyaluronic acid by reflectance confocal microscopy: a histologic correlation*. Acta Derm Venereol, 2015. **95**(1): p. 45-50.
65. Goldenberg, G. and M. Perl, *Actinic keratosis: update on field therapy*. J Clin Aesthet Dermatol, 2014. **7**(10): p. 28-31.
66. Krawtchenko, N., et al., *A randomised study of topical 5% imiquimod vs. topical 5-fluorouracil vs. cryosurgery in immunocompetent patients with actinic keratoses: a comparison of clinical and histological outcomes including 1-year follow-up*. British Journal of Dermatology, 2007. **157**: p. 34-40.
67. GmbH, M.P. *MEDA Produkte* [web page ] [cited 2017 21.06.]; Available from: <http://www.meda.at/produkte/produkte/>.
68. Garbe, C., et al., *Efficacy and safety of follow-up field treatment of actinic keratosis with ingenol mebutate 0.015% gel: a randomized, controlled 12-month study*. British Journal of Dermatology, 2016. **174**(3): p. 505-513.
69. MRPharmS, K.O. *A practical point – Picato: ingenol mebutate*. [web page] 2015 [cited 2017 21.06.]; Available from: <http://bookapharmacist.com/index.php/2015/10/picato/>.
70. Jung, E.G., et al., *Dermatologie*. 2016, Georg Thieme Verlag: Stuttgart, New York.
71. D'Orazio John, et al., *UV Radiation and the Skin*. International Journal of Molecular Sciences, 2013. **14**(6): p. 12222.

72. Tessari, G. and G. Girolomoni, *Nonmelanoma Skin Cancer in Solid Organ Transplant Recipients: Update on Epidemiology, Risk Factors, and Management*. *Dermatologic Surgery*, 2012. **38**(10): p. 1622-1630.
73. Osterwalder, U. and B. Herzog, *Sun protection factors: world wide confusion*. *British Journal of Dermatology*, 2009. **161**: p. 13-24.
74. Reischle, S. *Lichtschutzprävention*. [cited 2017 23.05.2017]; Available from: [http://www.oegdc.at/pat\\_lichtschutz.html](http://www.oegdc.at/pat_lichtschutz.html).
75. *Textiler UV-Schutz* [web page ] [cited 2017 23.05.]; Available from: [http://www.uvstandard801.de/de/uv\\_standard\\_801/textile\\_uv\\_protection/textile\\_uv\\_protection\\_1.html](http://www.uvstandard801.de/de/uv_standard_801/textile_uv_protection/textile_uv_protection_1.html).
76. Neumann, M. *ENJOY THE WEATHER - Sonnenschutzkleidung und Spaß bei jedem Wetter* [web page ] [cited 2017 21.06.]; Available from: <http://www.enjoy-the-weather.de/index.php?cat=KAT020&product=P000402&sidE341B82BE5864FDDBF29422AF08E6A08=6kh0fd83ke8b1tu7ifo530mb50>.
77. Klaus Lipinski, D.-I. *New Media* [web page ] 2013 25.03.2013 [cited 2017 15.05.]; Available from: <http://www.itwissen.info/New-Media-new-media.html>.
78. Beal, V. *new media* [web page ] [cited 2017 15.05.]; Available from: [http://www.webopedia.com/TERM/N/new\\_media.html](http://www.webopedia.com/TERM/N/new_media.html).
79. Perlitz, U., et al., *Telemedizin verbessert Patientenversorgung*. Deutsche Bank Research, Aktuelle Themen, 2010. **472**: p. 27.
80. Frauen, B.f.G.u. *Telemedizin*. [web page ] [cited 2017 15.05.]; Available from: [http://www.bmgf.gv.at/home/Gesundheit/E\\_Health\\_Elga/Telemedizin/#f0](http://www.bmgf.gv.at/home/Gesundheit/E_Health_Elga/Telemedizin/#f0)
81. Organisation, W.H. *Telemedicine – Opportunities and developments in Member States* 2011. **Vol. 2** 96.
82. Desai, B., K. McKoy, and C. Kovarik, *Overview of international teledermatology*. *The Pan African Medical Journal*, 2010. **6**: p. 3.
83. Organization, W.H. *mHealth: New horizons for health through mobile technologies*. 2011. **Vol 3.** , 112.
84. Finnane, A., et al., *Teledermatology for the diagnosis and management of skin cancer: A systematic review*. *JAMA Dermatology*, 2017. **153**(3): p. 319-327.

85. Janda, M., *Teledermatology: its use in the detection and management of actinic keratosis*. *Curr Probl Dermatol*, 2015. **46**: p. 101-7.
86. Fießl, H.S., *Teledermatologie: Ein Bild sagt mehr als 1000 Worte*. *hautnah dermatologie*, 2010. **26**(5): p. 311-311.
87. Markun, S., et al., *Mobile teledermatology for skin cancer screening: A diagnostic accuracy study*. *Medicine*, 2017. **96**(10): p. e6278.
88. Kroemer, S., et al., *Mobile teledermatology for skin tumour screening: diagnostic accuracy of clinical and dermoscopic image tele-evaluation using cellular phones*. *British Journal of Dermatology*, 2011. **164**(5): p. 973-979.
89. Massone, C., et al., *Teledermatology for skin cancer prevention: an experience on 690 Austrian patients*. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2014. **28**(8): p. 1103-8.
90. van der Heijden, J.P., et al., *Teledermatology applied following patient selection by general practitioners in daily practice improves efficiency and quality of care at lower cost*. *British Journal of Dermatology*, 2011. **165**(5): p. 1058-1065.
91. Wootton, R., K. Bahaadinbeigy, and D. Hailey, *Estimating travel reduction associated with the use of telemedicine by patients and healthcare professionals: proposal for quantitative synthesis in a systematic review*. *BMC Health Serv Res*, 2011. **11**: p. 185.
92. Whited, J.D., *Teledermatology*. *Medical Clinics of North America*, 2015. **99**(6): p. 1365-1379.
93. Mehrtens, S.H. and S.M. Halpern, *Changing use and attitudes towards teledermatology in the UK over 10 years: results of the 2016 National Survey*. *British Journal of Dermatology*, 2017.
94. *Recherche Controlling Klinikum-Graz* LKH-Univ. Klinikum Graz.
95. Heribert Pittner, F.G., Gudrun Lang, *Austria-Codex Schnellhilfe 2016/17*. 71. ed. 2016: Österreichische Apotheker-Verlagsgesellschaft,.
96. *Huawei P8 lite Eigenschaften* [cited 2017 23.05.2017]; Available from: <http://consumer.huawei.com/at/mobile-phones/features/p8lite-at.htm>.
97. Marchell, R., et al., *Patient and Provider Satisfaction with Teledermatology*. *Telemed J E Health*, 2017.

98. Mounessa, J.S., et al., *A systematic review of satisfaction with teledermatology*. *Journal of Telemedicine and Telecare*. **0**(0): p. 1357633X17696587.

