

Diplomarbeit

Behandlung Aktinischer Keratosen mit 3,75% Imiquimod Creme im frühestmöglichen Stadium

eingereicht von

Tobias Pickl

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor der gesamten Heilkunde

(Dr. med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

Universitätsklinik für Dermatologie und Venerologie Graz

unter der Anleitung von

Ao. Univ.-Prof. Dr. med. univ. Daisy Kopera

Eidesstattliche Erklärung

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

Graz, am 08.06.2023

Tobias Pickl eh.

Danksagung

Zu Beginn möchte ich mich recht herzlich bei meiner Diplomarbeitsbetreuerin Univ.-Prof. Dr. Daisy Kopera für die Unterstützung, Expertise und vor allem Geduld bei der Erstellung dieser Diplomarbeit bedanken. Mein Dank gilt auch den beiden unabhängigen Dermatolog:innen für die Beurteilung der Fotodokumentationen.

Weiters möchte ich mich auch herzlich bei meiner Freundin, Christina, und besonders ihrer Mutter, Sabine, bedanken, die mir bei der Rekrutierung der Proband:innen eine sehr große Hilfe waren.

Der allergrößte Dank gilt meiner Familie, die mich während des gesamten Studiums immer großartig unterstützt hat. Hervorzuheben ist hier neben meinen Eltern, mein Bruder, ohne dessen computertechnisches Know-how diese Arbeit in der vorliegenden Form nicht existieren würde.

Zusammenfassung

Aktinische Keratosen (AK) sind fakultative Präkanzerosen bzw. frühe Formen von Plattenepithelkarzinomen, einer Form von weißem Hautkrebs (Non-Melanoma Skin Cancer = NMSC), die vor allem bei Menschen über 50 Jahren eine höhere Prävalenz aufweisen. Lokalisiert auf UV-exponierter Haut können sie schon vor ihrer klinischen Sichtbarkeit ein invasives Wachstum in die Dermis zeigen und unbehandelt in ein kutanes Plattenepithelkarzinom übergehen. Daher sollte es zu einer frühestmöglichen Behandlung der subklinischen Läsionen kommen.

Ziel dieser Arbeit ist es daher herauszufinden, wie wirksam Imiquimod 3,75% Creme bei der selektiven Erkennung und gleichzeitig auch Behandlung von noch nicht klinisch sichtbaren (subklinischen) Aktinischen Keratosen bei Patient:innen im Alter über 50 Jahren ist. Dies könnte möglicherweise ein Fundament für NMSC-Präventionsmaßnahmen bzw. Screeningmaßnahmen bei der Bevölkerung über 50 schaffen.

Daher wurde neben der Literaturrecherche in der medizinischen Datenbank Pubmed eine prospektive klinische Studie mit 46 Teilnehmer:innen durchgeführt, bei der die Proband:innen angehalten wurden, zweimal täglich (morgens und abends) für 14 Tage die Imiquimod 3,75% Creme auf die gesamte Haut des Gesichtsbereichs aufzutragen. Der Ist-Zustand am Tag 0, sowie der Therapieverlauf am Tag 14 wurden mittels Fotodokumentation veranschaulicht. Zusätzlich wurden ein Behandlungstagebuch zur Dokumentation von etwaigen Nebenwirkungen oder Besonderheiten, sowie ein Fragebogen über den Umgang mit UV-Licht ausgehändigt. Um die Häufigkeit von subklinischen AK darzustellen, ist die Hauptzielgröße der Studie der prozentuelle Anteil der Teilnehmer:innen, bei denen nicht sichtbare AK durch topische Behandlung zum Vorschein treten.

Dabei zeigt sich, dass bei 90,00% der männlichen und 92,31 % der weiblichen Proband:innen subklinische AK detektiert bzw. auch behandelt wurden, was für die Sinnhaftigkeit des Einsatzes von Imiquimod als NMSC-Präventionsmaßnahme bei Patient:innen über 50 spricht.

Abstract

Actinic keratoses (AK) are facultative precancerous lesions or early forms of squamous cell carcinoma, a form of non-melanoma skin cancer (NMSC), which have a higher prevalence especially in people over 50 years of age. Localized on UV-exposed skin, they can show invasive growth into the dermis even before they are clinically visible and, if left untreated, can progress to cutaneous squamous cell carcinoma. Therefore, subclinical lesions should be treated as early as possible.

The aim of this work is to find out how effective Imiquimod 3.75% cream is in selectively detecting and at the same time treating not yet clinically visible (subclinical) actinic keratoses in patients older than 50 years. This could potentially provide a foundation for NMSC prevention/screening efforts in the over 50 population.

Therefore, in addition to the literature search in the Pubmed medical database, a prospective clinical study with 46 participants was conducted in which subjects were instructed to apply Imiquimod 3.75% cream to the entire skin of the facial area twice daily (morning and evening) for 14 days. The actual condition on day 0, as well as the course of therapy on day 14 were illustrated by photo documentation. In addition, a treatment diary was handed out to document any side effects or special features, as well as a questionnaire on the handling of UV light. To illustrate the incidence of subclinical AK, the main outcome measure of the study is the percentage of participants in whom nonvisible AK appear as a result of topical treatment.

It shows that subclinical AK were detected or treated in 90,00% of male and 92.31% of female subjects, which speaks to the usefulness of using imiquimod as an NMSC preventative measure in patients over 50.

Inhaltsverzeichnis

Danksagung	2
Zusammenfassung	3
Abstract.....	4
Inhaltsverzeichnis	5
Abkürzungen und deren Erklärung.....	6
Abbildungsverzeichnis	7
1 Einleitung	9
1.1 Funktion und Aufbau der Haut	9
1.1.1 Epidermis.....	10
1.1.2 Dermoepidermale Junktionszone	14
1.1.3 Dermis	14
1.1.4 Subkutis	16
1.2 Einfluss von UV-Licht auf gesunde Haut.....	18
1.2.1 Physikalische und molekulare Grundlagen	18
1.2.2 Negative Folgen der UV-Bestrahlung	20
1.2.3 Schutzmechanismen der Haut	28
1.3 Aktinische Keratosen.....	31
1.3.1 Behandlungsmöglichkeiten Aktinischer Keratosen.....	42
1.3.2 Differentialdiagnosen	47
1.3.3 Komplikationen	49
1.3.4 Prävention.....	51
2 Material und Methoden	53
2.1 Studiendesign und Teilnehmerkollektiv	53
2.2 Durchführung.....	53
2.3 Literaturrecherche.....	54
3 Ergebnisse	55
4 Diskussion	62
Literaturverzeichnis	65
Anhang	77

Abkürzungen und deren Erklärung

5-FU	5-Fluorouracil
AK	Aktinische Keratose(n)
BCC	Basal Cell Carcinoma
BER	Basenexzisionsreparatur
CDK	Cyclin-abhängige Kinase
GAG	Glykosaminoglykane
KHG	Keratohyalingranula
KIN	Keratinocytic Intraepithelial Neoplasia
LSF	Lichtschutzfaktor
MMP	Metallproteinase
NMSC	Non-Melanoma Skin Cancer
ROS	Reactive oxygen species
SCC	Squamous Cell Carcinoma
TLR	Toll-like-Receptor
UVR	Ultraviolettstrahlung

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 Schichten der Epidermis, entnommen aus (11).....	13
Abbildung 2 Aufbau der Haut, entnommen aus (10)	17
Abbildung 3 Elektromagnetisches Spektrum (11).....	20
Abbildung 4 Akuter Sonnenbrand, entnommen aus (1).....	21
Abbildung 5 Favre-Racouchot-Syndrom (11).....	28
Abbildung 6 Hautphototypen nach Fitzpatrick, entnommen aus (36).....	30
Abbildung 7 KIN I: Atypische Keratinozyten im unteren Drittel der Epidermis (58).....	35
Abbildung 8 KIN I in Vergrößerung: Hyperchromatische Zellkerne und einzelne Mitosen (58)	35
Abbildung 9 KIN IIa: Atypische keratinozytäre Proliferation in den unteren zwei Dritteln der Epidermis mit „flag sign“ (58)	36
Abbildung 10 KIN IIb: Akanthose, Knospen atypischer Keratinozyten bis in die papilläre Dermis reichend und Akantholyse (58).....	36
Abbildung 11 KIN III: Atypische Keratinozyten Proliferation in der gesamten Epidermis mit Akanthose und psoriasisiformer Hyperplasie (58).....	36
Abbildung 12 KIN III in höherer Vergrößerung: Typische zytologische Merkmale der Neoplasie (58)	36
Abbildung 13 Aktinische Keratosen: Multiple kleine Papeln und erythematöse Plaques mit weißlichen Schuppen auf der Oberfläche und unterschiedlich stark ausgeprägter Hyperkeratose. (70)	40
Abbildung 14 Aktinische Cheilitis (1)	40
Abbildung 15 Cornu cutaneum am rechten Oberlid (11).....	40
Abbildung 16 a) Grad 1 mit rotem Pseudonetz b) Grad 2 mit Erdbeermuster c) Grad 3 mit weißen bis gelben, strukturlosen Bereichen und keratotischen Follikeln d) Grad 3 mit weißen bis gelben, strukturlosen keratotischen Bereichen (79).....	41
Abbildung 17 Noduläres Basaliom mit Telangiektasien (123)	49
Abbildung 18 Keratoakanthom: Gut abgegrenzter Nodus mit einem zentralen hyperkeratotischem Krater (119).....	49
Abbildung 19 Geschlechterverteilung in der Studie.....	55

Abbildung 20 Entzündungsreaktion bei männlichen Teilnehmern	56
Abbildung 21 Männlicher Proband ohne Entzündungsreaktion (oben: Tag 0, unten: Tag 14).	56
Abbildung 22 Entzündungsreaktion bei weiblichen Teilnehmerinnen	57
Abbildung 23 Probandin mit Entzündungsreaktionen an multiplen Stellen (oben: Tag 0, unten: Tag 14).....	57
Abbildung 24 Beginn der Entzündungsreaktion in Tagen	58
Abbildung 25 Schweregrad der Entzündungsreaktion	59
Abbildung 26 Schwere Reaktion bei einem männlichen Teilnehmer	59
Abbildung 27 Nebenwirkungen bei männlichen (links) und weiblichen (rechts) Teilnehmer:innen.....	60
Abbildung 28 Verwendung von Sonnenschutz bei Männern.....	61

1 Einleitung

1.1 Funktion und Aufbau der Haut

Die Haut, das größte Organ des menschlichen Körpers mit ihrer Fläche von 1,5-2 m², grenzt den Menschen zur Umwelt hin ab und erfüllt so viele wichtige Funktionen. Dabei wird zwischen Felderhaut, die mit ihren polygonalen Feldchen das gesamte Integument bedeckt, und Leistenhaut, mit Papillarleisten zur Stabilisierung und Verstärkung der Haut auf den Palmae und Plantae, unterschieden. Neben ihrer Schutzfunktion gegenüber mechanischer Einwirkung und diversen Pathogenen, bildet sie durch den sauren pH von 5,7 auch einen Säureschutzmantel gegen diverse Mikroorganismen. Zusätzlich wirkt die Haut schützend gegen Austrocknung, Licht- und Temperatureinflüsse und reguliert das Aufrechterhalten der Körpertemperatur durch Wärmeabgabe an die Umwelt. Darüber hinaus werden über die Haut durch Nervenendigungen und spezifische Endkörperchen Empfindungen über Tast-, Temperatur- und Schmerzsinne erfasst und weitergeleitet. (1) Sie fungiert zudem als der größte Wasserspeicher unseres Körpers und ist in ihrer Stoffwechselfunktion vor allem für die Vitamin D₃- bzw. Cholesterinsynthese von großer Bedeutung. Als Immunorgan trägt sie durch das Auslösen und Vermitteln von Immunreaktionen zur Bekämpfung von Krankheitserregern bei. Nicht außer Acht zu lassen ist auch die soziale bzw. kommunikative Funktion der Haut, wobei vor allem in der heutigen Zeit für viele Menschen ein gesundes Hauterscheinungsbild den Indikator für Vitalität und Attraktivität darstellt. (2)

Zusätzlich zu den oben genannten facettenreichen Funktionen ist die Haut durch einen äußerst komplexen Aufbau aus drei Schichten charakterisiert. (Abb.2) An die Kutis, die aus Epidermis (Oberhaut) und der darunterliegenden Dermis (Lederhaut, Korium) gebildet wird, grenzt darunter die fett- und bindegewebshaltige Subkutis (Unterhaut). (2)

1.1.1 Epidermis

Charakterisiert durch mehrschichtiges, verhorntes Plattenepithel kann die Epidermis, abhängig von Geschlecht, Alter und Lokalisation, eine Dicke von 30 bis 300 µm erreichen. Die Epidermis besteht zu mehr als 90% aus Keratinozyten, die vor allem im Hinblick auf die Barrierefunktion der Haut eine wichtige Rolle spielen. In der Entwicklung des weißen Hautkrebses (Non-Melanoma-Skin-Cancer, NMSC), der Aktinischen Keratosen und der Basaliome (Basalzellkarzinome) sind sie die Schlüsselzellen.(1)

Daher ist es von Bedeutung, näher auf die Funktion dieses Zelltyps einzugehen: Die Keratinozyten sind für die „normale“ (orthokeratotische) Verhornung der Epidermis durch Bildung unterschiedlichster Proteine äußerst wichtig. Das Wichtigste ist das Keratin, ein Vorläufer der Intermediärfilamente in Epithelzellen. Diese durchziehen das Zytoplasma netzartig und machen durch die Verankerung untereinander mit Desmosomen, also interzellulären Verbindungsapparaten, einen großen Teil des Zytoskeletts der Zellen aus. Schon in den Basalzellen in der untersten Schicht der Oberhaut ist Keratin als Tono- bzw. Keratinfilament vorhanden, welches in weiterer Folge in den darauffolgenden Schichten der Epidermis biochemischen Veränderungen unterliegt.(1) Die Tonofilamente werden aus speziellen Polypeptiden, den Zytokeratinen, gebildet. Im Rahmen der weiter unten beschriebenen terminalen epidermalen Differenzierung werden sie in einer bestimmten Abfolge exprimiert, sodass niedermolekulare Keratine in den Basalzellen, und höhermolekulare Keratine in den Zellen des Stratum spinosum vorkommen.(3) Um den festen Halt der Keratinozyten zu gewährleisten, gibt es neben den Desmosomen weitere Strukturen für die interzelluläre Verankerung: Die Zonulae adherentes (Adhärenzverbindungen), die die Aktinfilamente zweier Keratinozyten verbinden, und die Tight Junctions (Zonulae occludentes), die für die Abdichtung der Epidermis sehr wichtig sind. Darüber hinaus wird die Kommunikation der Zellen durch Kanäle, sogenannte Gap-Junctions, geregelt.(1)

Abgesehen von den Keratinozyten sind nur zu einem geringeren Anteil andere Zelltypen wie Melanozyten, Lymphozyten, Merkelzellen und Langerhans-Zellen in der Oberhaut lokalisiert. Die Epidermis enthält freie Nervenendigungen, jedoch keine Gefäße, weshalb sie durch Diffusion aus den Gefäßen der unterhalb liegenden Dermis mit Nährstoffen und Sauerstoff versorgt wird. Dies funktioniert vor allem durch die enge Verzahnung der beiden Hautschichten mitei-

inander, indem epidermale Reteleisten in die Dermis dringen und umgekehrt dermale Papillen in die Oberhaut.(1)

Als sogenanntes Proliferationsgewebe durchläuft die Epidermis durchgehend Erneuerungsprozesse, die man als terminale epidermale Differenzierung bezeichnet. Dabei kommt es prinzipiell zu Differenzierungsvorgängen und morphologischen Veränderungen der Keratinozyten, während diese die verschiedenen Schichten der Epidermis durchwandern.(1)

Schichten der Epidermis (Abb.1)

Das Stratum basale, getrennt von der Dermis durch die Basalmembran, setzt sich aus ein bis zwei Lagen von kubischen Zellen (Basalzellen) zusammen, die als einzige Keratinozytenpopulation teilungsfähig, bzw. teilungsaktiv sind, also proliferieren können. Das bedeutet, dass nach erfolgter Mitose, gemäß der terminalen epidermalen Differenzierung, eine Tochterzelle im Stratum basale verbleibt, während die andere sich auf dem Weg durch die übrigen Schichten weiter differenziert. Die Basalzellen sind mittels Desmosomen (interzelluläre Haftstellen) untereinander, und mittels Hemidesmosomen an der sogenannten Lamina lucida der Basalmembran verankert. Daher spielen sie auch in der Verankerung von Epidermis und Dermis eine wichtige Rolle.(1, 2)

Im vielschichtigen Stratum spinosum (Stachelzellschicht) sind die größeren und polygonalen Keratinozyten bzw. Tochterzellen nicht mehr in der Lage, sich zu teilen. Hier kommt es zur Synthese von Proteinen, wie Zytokeratin, die für die Keratinisierung der Epidermis notwendig sind. Durch die Desmosomen, welche als stachelartige, interzelluläre Haftstrukturen imponieren, werden diese Zellen als Stachelzellen bezeichnet. Daneben können auch noch antigenpräsentierende Langerhans-Zellen gefunden werden.(1, 4)

Das Stratum granulosum (Körnerschicht) setzt sich aus nun abgeflachten Keratinozyten zusammen, deren Zytoplasma mit basophiler Keratohyalin granula (KHG) gefüllt ist. Darunter versteht man die Ansammlung von Profillagrin, einer Vorläuferform des Proteins Fillagrin. Dessen Hauptfunktion scheint die Vernetzung von Keratinfilamenten zu sein, welche die dichte Barriere der Epidermis bilden und den Körper mit einer fast undurchlässigen Schicht versehen, die vor dem Eindringen von Fremdkörpern schützt. Dieser durch KHG ausgelöste Prozess der Verhornung der Epidermis wird als Keratinisierung bezeichnet.(5) Daneben wirken auch

Tight Junctions (Zonulae occludentes) an der Bildung der Diffusionsbarriere mit.(6) Außerdem ist vor allem im unteren Teil des Stratum granulosum der Anteil der sogenannten Keratinosomen (Odland Körperchen, lamelläre Granula) am höchsten, die neben ihrer lysosomalen Funktion auch in der Erhaltung der Homöostase der Epidermisbarriere und der Vermittlung zwischen Epidermisverhornung und Fettstoffwechsel eine Rolle spielen.(7) Gleichzeitig weist der Zellkern der Keratinozyten in der Körnerschicht eine atypische Morphologie auf, was als Verhornungsvorstufe bzw. Umbau von lebenden Keratinozyten in „tote“ kernlose Korneozyten interpretiert wird.(2)

Zwischen der körnigen und der verhornten Schicht befindet sich eine Übergangszone, die eine Region mit hoher enzymatischer Aktivität und zellulärer Umstrukturierung darstellt. In diesem Bereich werden alle Zellorganellen durch die Wirkung von Proteasen, DNase, RNase, Säurehydrolasen und Plasminogenaktivator zerstört. Das bedeutet, die Keratinozyten bauen ihren Kern ab. Gleichzeitig verschmilzt die lamelläre Granula (Odland Körperchen) mit der Plasmamembran, mit anschließender Abgabe von Lipidinhalt in den interzellulären Raum. Nach der Freisetzung werden diese Lipide extensiv umgebaut, um neutrale, lipidreiche, interzelluläre Schichten zu bilden, welche äußerst wichtig für die "Abdichtung" der Epidermis sind. Dies ist auch die Zone, in der die Keratinfäden umstrukturiert werden und die verhornte Hülle gebildet wird.(8)

Das Stratum corneum (Hornschicht), die äußerste Schicht, stellt den Endpunkt der Keratinozytendifferenzierung dar. Es imponiert mit kernlosen, noch abgeflachteren Korneozyten (Hornzellen), die durch Corneodesmosomen, also durch das Klebprotein Corneodesmosin modifizierte Desmosomen, und einer stabilen Proteinhülle (Cornified envelope) dicht gepackt zusammengehalten werden. Keratine machen fast 80% der verhornten Zelle aus, wobei auch durch Enzyme lysierte Reste von Zellorganellen in der Zelle vorhanden sind.(1, 8)

Das Stratum corneum funktioniert als Zwei-Kompartiment-System, bei dem die hydrophoben, proteinreichen Korneozyten in einer lipidreichen Matrix eingeschlossen sind. Dieses Netzwerk ist in einer "Ziegelstein- und Mörtel"-Formation organisiert. Die Korneozyten sorgen für die mechanische Verstärkung, schützen die darunter liegenden mitotisch aktiven Zellen vor UV-Schäden, regulieren die durch Zytokine vermittelte Auslösung von Entzündungen und halten den Wasserhaushalt aufrecht. Die extrazelluläre Lipidmatrix, die den Aufbau des Stratum cor-

neum bildet, reguliert die Permeabilität, initiiert die Abschuppung der Korneozyten und hat eine antimikrobielle Peptidaktivität.(9)

Die ca. 15 Schichten abgeflachter Korneozyten des Stratum corneum sind in zwei Schichten unterteilt: Das Stratum compactum und das Stratum disjunctum. Das Stratum compactum ist die tiefer liegende, dichte, kohäsive Schicht, während das Stratum disjunctum lockerer ist und oberflächlich am Stratum compactum liegt.(9) Durch die zunehmende enzymbedingte proteolytische Spaltung von Corneodesmosin verringert sich die Anzahl an Corneodesmosomen im Stratum disjunctum, wodurch es zu verminderter Adhäsion und folglich zur Abschuppung (Desquamation) der Hornzellen kommt. Diese Abschuppung findet ständig statt und wird normalerweise nicht wahrgenommen. (6)

Zusätzlich existiert an Palmae und Plantae als unterste Zellschicht der Hornschicht das Stratum lucidum, um die Haut dort widerstandsfähiger zu machen. Hier wirken die Zellen visuell besonders dicht.(1)

Das Ende der terminalen epidermalen Differenzierung stellt die Desquamation des Korneozyten von der Hautoberfläche dar, und so dauert der Differenzierungsprozess ca.4 Wochen, bis es zu einer kompletten Erneuerung der Epidermis kommt.(10)

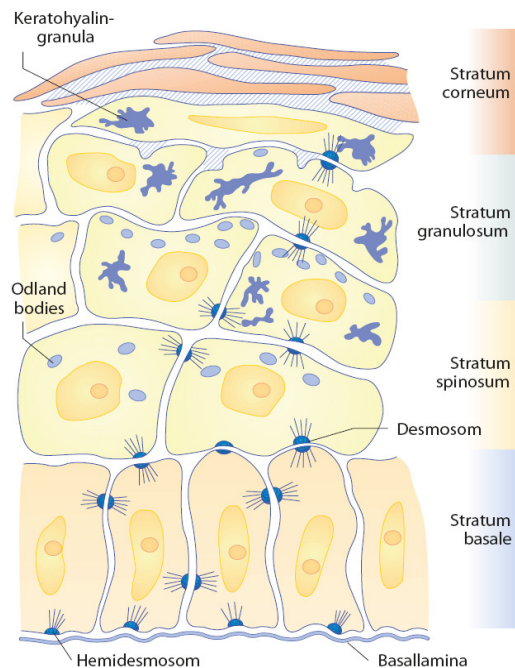


Abbildung 1 Schichten der Epidermis, entnommen aus (11)

1.1.2 Dermoepidermale Junktionszone

Die dermoepidermale Junktionszone, auch Basalmembranzzone genannt, fungiert als Grenzfläche zwischen Ober- und Lederhaut. Sie dient neben der Befestigung der Epidermis an die Dermis auch der Versorgung der gefäßfreien Oberhaut mit Nährstoffen und Sauerstoff und setzt sich aus vier Anteilen zusammen. An die Zellmembran der Basalzellen und den dazugehörigen Adhäsionsmolekülen und Hemidesmosomen legt sich die Lamina lucida. Diese entspricht einem Spaltraum und enthält ebenso Adhäsionsmoleküle mit zusätzlichen Oberflächenmolekülen und Ankerfilamenten. Die dritte Schicht stellt die Lamina densa (Basallamina) dar, bestehend aus Kollagen IV und weiteren Proteinen. Darunter bildet der sublaminäre Raum, mit den darin enthaltenen Ankerfibrillen und anderen verschiedenen Fasertypen, als Teil der Dermis die letzte Komponente der Basalmembranzzone. Der mechanische Halt der Oberhaut an die Dermis wird daher durch die Verankerung der jeweils beiden Hautschichten mittels ihren dazugehörigen „Haftapparaten“ an die Basallamina bewerkstelligt.(3, 11)

1.1.3 Dermis

Die Dermis (Corium, Lederhaut) stellt das fibroelastische Gewebe zwischen Epidermis und Subkutis dar und ist, lokalisationsabhängig, 2-4 mm dick. Neben der Versorgung der Oberhaut mit Nährstoffen, besteht eine weitere Funktion der Dermis darin, mechanische Stabilität zu gewährleisten und die Haut reversibel verformbar zu halten. Diese Eigenschaften werden vor allem durch ein Kollagenfasergeflecht, welches scherengitterartig angeordnet ist, bedingt. Die Gefäßversorgung erfolgt durch einen dermalen Plexus in der Tiefe und einen subpapillären Plexus an der Oberfläche der Dermis. Grundsätzlich besteht die Lederhaut aus dermalen Zellen, kollagenen und elastischen Fasern bzw. Bindegewebsfasern und dermalen bzw. extrazellulärer Matrix.(1, 3)

Den Hauptanteil der dermalen Zellen bilden die Fibroblasten, mesenchymale Zellen, die mit ihrem spindelförmigen Aussehen und den langen, netzbildenden Fortsätzen imponieren. Frühe embryonale Vorläuferzellen der dermalen Fibroblasten können sich potenziell in verschiedene Zelltypen differenzieren, wie z.B. obere papilläre Fibroblasten (PF), untere retikuläre Fibroblasten (RF) oder dermale Papillen (DP). Ihre Hauptfunktion ist die Bildung aller Bindegewebsfasern der Dermis und auch der dermalen bzw. extrazellulären Matrix. Daher spielen sie

vor allem im Wundheilungsprozess eine große Rolle, indem die dermalen Fibroblasten die Wundstelle besiedeln und extrazelluläre Matrix produzieren, was den Ersatz durch Narbengewebe ermöglicht.(1, 12)

Weiters treten noch andere Zellen in der Dermis auf. Neben Mastzellen, die Histamin, Serotonin und Heparin exprimieren, und Melanozyten, kommen unterschiedlichste dermale dendritische Zellen, wie Makrophagen, Langerhans-Zellen oder sogar Lymphozyten vor.

Die Kollagenfasern, aufgebaut aus Kollagenfibrillen, machen mit mehr als 90% den Hauptanteil der Bindegewebsfasern aus und bilden ein parallel zur Oberfläche der Haut stehendes Netzwerk. Sie sind vor allem für die dermale Dehnbarkeit und Stabilität verantwortlich und werden aus dem äußerst wichtigen Strukturprotein Typ-1-Kollagen synthetisiert, wobei die Bildung zuerst bis zu einer Vorstufe des Kollagen, dem Prokollagen, in den Fibroblasten stattfindet. Danach wird das Prokollagen in den Extrazellularraum ausgeschleust und nach Abspaltung durch bestimmte Enzyme (Kollagenasen) zum Kollagen umgewandelt. Schlussendlich kommt es, nach Vernetzung zu Fibrillen, zur Aggregation zu Kollagenfasern. Neben dem Typ-I-Kollagen spielt das Typ-III-Kollagen für den Aufbau von zarten Fasern, die die Basalmembran und die Hautanhangsgebilde umhüllen, eine große Rolle. Zusätzlich sind elastische Fasern, aufgebaut aus Elastin und Fibrillen, hinsichtlich der dermalen Elastizität und Festigkeit äußerst bedeutend.(1, 3)

Als letzte große Komponente der Dermis ist die dermale Matrix zu nennen. Synthetisiert in Fibroblasten und Keratinozyten setzt sie sich aus einer wasserbindenden Mischung aus Glykosaminoglykanen (GAG, Makromoleküle aus Disaccharidketten bestehend) und Proteoglykanen (an GAG gebundene Proteine, z.B. Hyaluronsäure), zusammen. Die extrazelluläre Matrix reguliert durch ihre wasserspeichernde Funktion den Hautturgor und stellt, neben ihrer Rolle in der Wundheilung, auch die Erhaltung der Rückfederung und Elastizität der Haut sicher.(11)

Histologisch sind die nun genannten Hauptkomponenten der Dermis in zwei Lagen strukturiert. An der Oberfläche liegt das dünne Stratum papillare, das die papillären Zwischenräume der epidermalen Reteleisten bildet und so die Verzahnung von Ober- und Lederhaut stabilisiert. Typ-III-Kollagenfibrillen verankern dort Dermis und Basallamina. Ansonsten treten gehäuft dermale Matrix, Zellen, Kapillaren aus dem oberen Gefäßplexus, Nerven und Lymphge-

fäße auf. Bei den Zellen ist sind vor allem die Meissnerschen Tastkörperchen erwähnenswert, die als Druck- und Tastrezeptoren unter anderem für die Vermittlung des Tastsinns zuständig sind.

Darunter, an die Subkutis grenzend, befindet sich das dicke Stratum reticulare, welches vor allem Typ-I-Kollagenfasern und elastische Fasern beinhaltet, die parallel zur Oberfläche der Haut liegen. In dieser Schicht befinden sich nur wenige Zellen. Neben den Gefäßen des unteren Gefäßplexus an der Grenze zur Subkutis sind auch Lymphgefäße und Nerven zu finden. In der Tiefe des Stratum reticulare befinden sich auch Haarfollikel und Schweißdrüsen.(1, 3)

1.1.4 Subkutis

Die Subkutis (Unterhaut) stellt die Grenze zwischen Haut und Muskelfaszie bzw. Periost dar und setzt sich aus Fett- und Bindegewebe zusammen, wobei dieses je nach Lokalisation und Geschlecht unterschiedlich dick ist. Das Fett wird durch ein Netz aus straffen Bindegewebssepten, welche oben am Corium und unten an der Muskelfaszie verankert sind, in Fettgewebläppchen unterteilt. Die bindegewebigen Septen enthalten zudem sämtliche Gefäß-, Lymphgefäß- und Nervenstrukturen für die Versorgung der Subkutis. Die häufigsten Zellen der Unterhaut sind die großen, rundlichen Adipozyten (Fettzellen), deren siegelringförmiger Zellkern von lipidhaltigem Zytoplasma umgeben wird. Sie sind univakuolär und erscheinen in der HE-Färbung oft als leere Zellen.(3)

Die Subkutis dient als essentielles Energiereservoir und ist neben ihrer Funktion als Wärmeisolierung für die Oberflächenmodulierung unseres Körpers verantwortlich. Darüber hinaus hält sie als Produzent von Adipokinen (Peptidhormonen), welche den Fettverbrauch und die Insulinsensitivität im Gewebe der Peripherie (durch Adiponektin) regulieren, eine endokrine Funktion inne.(10, 11)

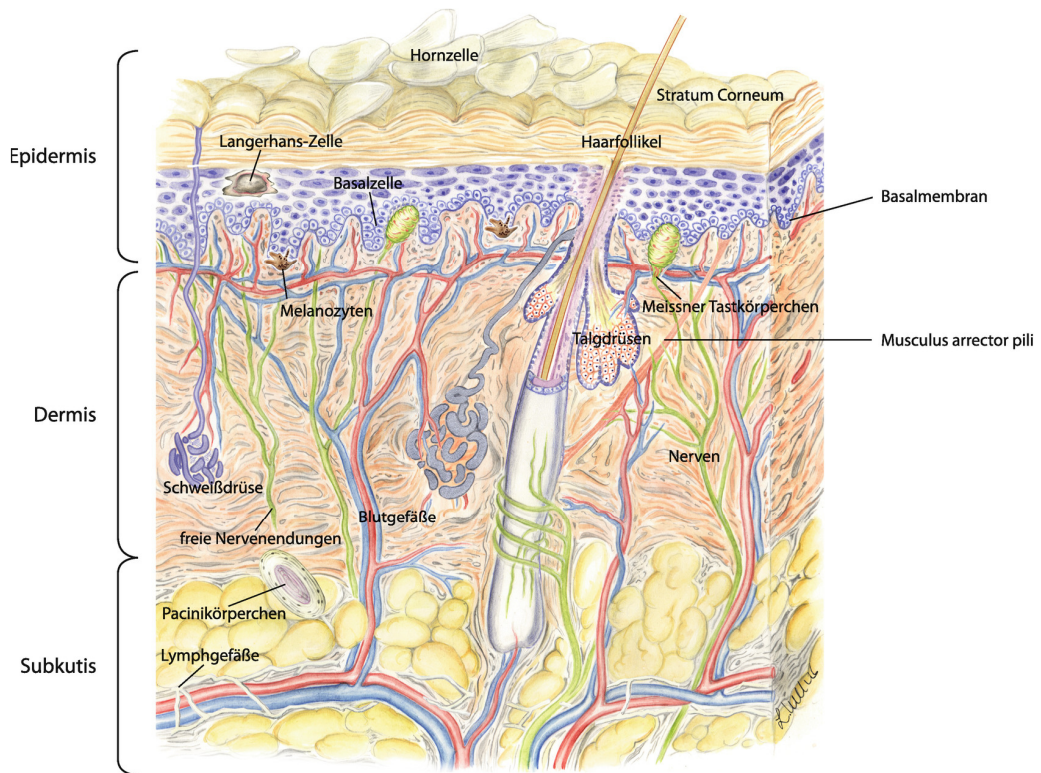


Abbildung 2 Aufbau der Haut, entnommen aus (10)

1.2 Einfluss von UV-Licht auf gesunde Haut

Schon seit Jahren ist die Photobiologie, also die Wechselwirkungen zwischen Licht, hauptsächlich im ultravioletten Strahlungsspektrum (UVR), und der menschlichen Haut, Gegenstand von unzähligen Untersuchungen.⁽¹³⁾ Obwohl UV-Licht bei spezifischen Krankheitsbildern therapeutisch wirksam ist, werde ich in diesem Kapitel aber vor allem auf die negativen Folgen von UV-Bestrahlung auf die Haut, insbesondere auf die Entstehung der Aktinischen Keratose, eingehen.

1.2.1 Physikalische und molekulare Grundlagen

Als Teil der elektromagnetischen Strahlung der Sonne lassen die verschiedenen Schichten der Atmosphäre Licht die Erde erreichen. Das Lichtspektrum umfasst die unsichtbaren ultravioletten Strahlen mit einer Wellenlänge von 200nm-400nm, das sichtbare Licht im Wellenlängenbereich von 400nm-800nm und das ebenfalls unsichtbare infrarote Licht mit Wellenlängen von über 800nm. (Abb.3) UV-Strahlen können direkt auf die menschliche Haut treffen, oder indirekt durch Reflexion – auf Wasser (ca.30% Reflexion), Schnee (85%) oder Sand (20%).⁽²⁾ Prinzipiell schwankt die Intensität bzw. Stärke der UV-Strahlung täglich, abhängig von Zeit und Ort, bzw. geografischem Längen- und Breitengrad, wobei sie in Mitteleuropa ihren Höhepunkt zur Mittagszeit und zur Sommersonnenwende erreicht.⁽¹⁴⁾

Die Wechselwirkung von UV-Strahlung und Haut unterliegt verschiedenen physikalischen Prinzipien. Licht besitzt sowohl die Eigenschaften von Wellen als auch von Teilchen (Photonen). Wenn ein Photon die Hautoberfläche erreicht, kann es reflektiert, gestreut oder absorbiert werden. Dabei kann nur das absorbierte Licht zelluläre Veränderungen hervorrufen und zu klinischen Reaktionen führen. Die Absorption ist ein wichtiger Vorgang, da sie zur Energiegewinnung führt und ohne Energie keine biologische Wirkung erzielt werden kann. Lichtabsorbierende Moleküle (Chromophore) können beispielsweise körpereigene zelluläre und molekulare Komponenten wie DNA, Hämoglobin oder Melanin sein, aber auch Tätowierungspigmente oder photosensibilisierende Medikamente wie Psoralen. Wenn ein Chromophor ein Photon absorbiert, geht es in einen transienten, angeregten Zustand über. Wenn das Chromophor wieder in seinen Grundzustand zurückkehrt, wird Energie freigesetzt. Eine solche Reaktion kann das Chromophor selbst, oder indirekt andere Moleküle durch Energieüber-

tragung verändern, was zu zellulären Veränderungen und einer biologischen Reaktion führen kann. (13)

Die Tiefe der Lichtausbreitung in der Haut ist abhängig vom Grad der Streuung durch dermale Strukturen, wobei die meiste Streuung in der Dermis aufgrund der Eigenschaften des Kollagens geschieht. Prinzipiell wird die Streuung von der Wellenlänge der UV-Strahlen bestimmt: längere Wellenlängen (UVA) streuen weniger und können daher tiefer in die Haut eindringen, während es sich bei kürzeren Wellenlängen umgekehrt verhält. Somit ist die Eindringtiefe des Lichts von der Streuung, aber auch der Absorption abhängig.(13)

Die UV-Strahlung wird, je nach Wellenlänge, in drei Untergruppen unterteilt:

Die UVC-Strahlung ist mit einer Wellenlänge von 200-290nm der kurzweiligste Anteil und wird nahezu vollständig von der Ozonschicht der Erdatmosphäre aufgenommen, wobei durch die immer größer werdenden Ozonlöcher immer mehr dieser Strahlen die Erdoberfläche erreichen.(2, 11) Diese sind extrem gefährlich für die Haut, da sie toxische Substanzen, beispielsweise freie Sauerstoffradikale, freisetzen und gleichsam das menschliche Genom schädigen und so die Entstehung von Malignomen der Haut fördern. Jedoch dringt die UVC-Strahlung aufgrund ihrer kurzen Wellenlänge nur bis in die mittlere Epidermis vor.(2)

UVA-Strahlung mit einer Wellenlänge von 320-400nm stellt mit einem Anteil von ca. 95% den überwiegenden Teil der solaren UV-Strahlung dar.(11) Bis in die tiefe Dermis eindringend, führt UVA-Strahlung vor allem in höherer Dosierung durch Aktivierung bereits vorhandener, farbloser Vorstufen des Melanins zur Sofortpigmentierung, zur Entstehung von minimalen Erythemen (Sonnenbrand) und durch Schädigung der elastischen und kollagenen Fasern zu einer beschleunigten Hautalterung. Zusätzlich wirkt sie kanzerogen.(2) Niedriger dosiert besitzt UVA-Strahlung im Anwendungsbereich als Photochemotherapie (PUVA) vor allem in der Behandlung von Psoriasis, Vitiligo, oder Neurodermitis einen hohen therapeutischen Stellenwert. Hierbei werden betroffene Hautstellen nach oraler oder topischer Anwendung von photosensitivem Psoralen über einen bestimmten Zeitraum UVA-Strahlung ausgesetzt. Dabei kommt es, mitunter durch Bildung freier Sauerstoffradikale, zu einer Photokonjugation zwischen Psoralen und DNA, mit anschließender Abnahme der DNA-Proliferation und Mitose der betroffenen Stellen.(15)

Hinsichtlich der negativen Auswirkungen auf die Haut hat die UVB-Strahlung, mit der Wellenlänge von 290-320nm die größte Bedeutung.(11) Die Strahlen dringen bis in die obere Dermis und sind hauptsächlich verantwortlich für die Entstehung von entzündlichen Erythemen (Sonnenbrand) und chronischen Lichtschäden (Kollagenverlust und Verklumpung elastischer Fasern, aktinische Elastose). Darüber hinaus bedingen sie die Aktivierung von Melanozyten in der epidermalen Basalschicht und somit die Spätpigmentierung der Haut.(2) Die UVB-Strahlung kann als Phototherapie vor allem zur Behandlung der Psoriasis, atopischen Dermatitis und anderen entzündlichen Hauterkrankungen eingesetzt werden.(16)

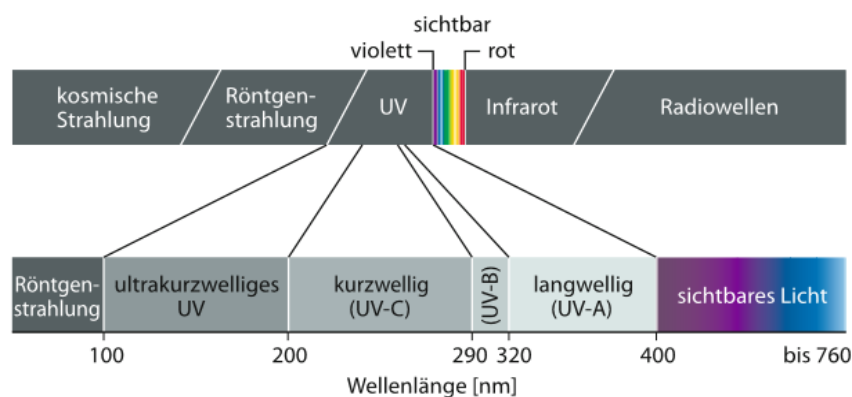


Abbildung 3 Elektromagnetisches Spektrum (11)

1.2.2 Negative Folgen der UV-Bestrahlung

Die Auswirkungen von ultraviolettem Licht auf die Haut sind variabel und können in Kurzzeit- und Langzeitfolgen eingeteilt werden. Da sich das Spektrum der Lang- und Kurzzeitkomplikationen jedoch über unterschiedlichste Krankheitsbilder erstreckt, werde ich nur auf ein paar speziell ausgewählte eingehen.

Kurzzeitfolgen

Sonnenbrand

Eine der häufigsten Kurzzeitfolgen ist der Sonnenbrand (Erythem), welcher als akute Entzündungsreaktion auf UV-Exposition, in erster Linie bei hellhäutigen Menschen, auftritt. (Abb.4) Durch das Eindringen von UVB-Strahlung in die Epidermis und obere Dermis wird die Produktion und Freisetzung von Prostaglandinen, Leukotrienen, Histamin, Interleukin 1 (IL-1)

und Tumor-Nekrose-Faktor α (TNF- α) stimuliert. Dies führt zu Schmerzentstehung und zur Produktion von Stickstoffmonoxid (NO), das wiederum Ödembildung und Rötung der Haut verursacht.(13) Darüber hinaus kann es auch zu Juckreiz und Blasenbildung kommen, wobei die genannten Symptome auf die lichtexponierten Areale begrenzt sind. Histopathologisch kommt es dabei in der Epidermis zum Auftreten von Sonnenbrandzellen („Sunburn-cells“), die als dyskeratotische bzw. apoptotische Keratinozyten imponieren. Ihren Höhepunkt erreicht die Symptomatik 24-36 h nach Exposition und nach 1-2 Wochen kommt es unter Hyperpigmentierung bzw. Schuppung schlussendlich zur Heilung. Primär wird die Erythembildung durch UVB-Strahlung ausgelöst, jedoch können auch UVC-Strahlung und UVA-Strahlung in hohen Dosen dafür verantwortlich sein. Generell lässt sich in Bezug auf den Sonnenbrand anmerken, dass durch kumulative Auswirkungen nach mehrmaligem Auftreten von Sonnenbränden die Photokarzinogenese bzw. die Bildung von NMSC begünstigt wird.(1)



Abbildung 4 Akuter Sonnenbrand, entnommen aus (1)

Phototoxische/photoallergische Reaktionen

Bei der phototoxischen Reaktion kommt es durch das Zusammenspiel von UVA-Strahlen bzw. sichtbarem Licht mit einem Fotosensibilisator zu entzündlichen Veränderungen der Haut, wobei der Fotosensibilisator entweder durch exogene Einwirkung (topische Photochemotherapie, Wiesengraserdermatitis) oder systemisch durch Medikamente in die Haut gelangt. Klinisch imponiert das Krankheitsbild durch Blasenbildung und schmerzhafte, juckende Erytheme, die im

Fälle der Wiesengrasdermatitis auch streifig angeordnet sein können, eben im Verlauf wie das Gras die Haut berührt hat.(1) Im Gegensatz dazu basiert die photoallergische Reaktion auf der Umwandlung einer mit der Haut in Berührung gekommenen Substanz in ein Allergen aufgrund der chemischen Modifikation durch UV-Licht. Dadurch kommt es zur Sensibilisierung und bei neuerlichem Kontakt mit dem Allergen zu ekzemartigen Hautveränderungen, die auch in nicht lichtexponierten Arealen auftreten können. Als potenzielle Allergene können hierbei Duftstoffe oder Sonnenschutzmittel agieren. (10)

Zusätzlich ist die Polymorphe Lichtdermatose als relativ häufige Akutfolge nennenswert, bei der es im Frühjahr, meist durch UVA-Strahlung bedingt, zu vielfältigen, juckenden Effloreszenzen auf der ungebräunten Haut an Prädilektionsstellen wie Hals, Gesicht, Dekolletee oder Unterarmen kommt.(10)

Immunsuppression

Neben den vielfältigen sichtbaren Kurzzeitfolgen hat die Exposition gegenüber UV-Strahlung eine tiefgreifende Wirkung auf das Immunsystem der Haut. Es werden sowohl entzündungsfördernde als auch immunsuppressive Effekte beschrieben, betreffend sowohl die angeborene als auch die adaptive Immunität. UV-Strahlung setzt mehrere Pro-Entzündungsmediatoren wie Serotonin, Prostaglandine, IL-1, IL-6, IL-8 und TNF- α frei, was proinflammatorische Reaktionen, wie den oben beschriebenen Sonnenbrand, auslösen kann. Die Immunsuppression durch UV-Strahlung ist ein komplexer Mechanismus, an dem mehrere „Pathways“ beteiligt sind. Einer der am meisten untersuchten „Pathways“ beschreibt die UV-induzierten DNA-Schäden an Langerhans-Zellen (Antigenpräsentierende Zellen) und Keratinozyten in der Epidermis.(13) Diese Zellen werden gemeinsam mit den regionalen Lymphknoten, durch die sie versorgt werden, als „skin-associated lymphoid tissues“ (SALT) bezeichnet, wobei eine UV-abhängige Beeinträchtigung dieses Gewebes zur Immunsuppression führt.(17) Daneben bewirken andere UV-bedingte Veränderungen, wie die trans- zu cis-Isomerisierung von Uro-cansäure im Stratum corneum und die Peroxidation von Membranlipiden die Produktion von entzündungshemmenden Mediatoren und Unterdrückung der Hautimmunität. Die immunsuppressive Wirkung von UV-Licht kann auch die nicht bestrahlten Bereiche der Haut betreffen. Dabei tragen sowohl UVA- als auch UVB-Licht zur Immunsuppression bei, und es wird angenommen, dass das kombinierte Spektrum des Sonnenlichts stärker suppressiv wirkt als UVA

oder UVB allein.(13)

Langzeitfolgen

DNA-Mutationen

Von großer Bedeutung in der Rolle der Krebsentstehung bzw. der Entstehung von Aktinischen Keratosen und NMSC sind die chronischen Negativ-Auswirkungen des ultravioletten Lichts auf zellulärer bzw. molekularer Ebene. Die DNA gilt als starkes Chromophor, das bei Exposition durch die Einwirkung von UVB-Strahlung die Entstehung mutagener Photoprodukte (6-4) bewirkt bzw. das Auftreten von Schädigungen in der DNA zwischen benachbarten Pyrimidinen in Form von Dimeren induziert. Normalerweise werden geschädigte Zellen entweder durch die physiologische DNA-Reparatur wiederhergestellt oder sie fallen der Apoptose anheim. Überleben solche Zellen bei unzureichenden DNA-Reparaturmechanismen, wie der Nukleotid-Exzisionsreparatur (NER), können die zuvor genannten Veränderungen, die am häufigsten in Bereichen mit Tandem-Pyrimidinresten („Hot-spots“) auftreten, zu DNA-Mutationen führen. Der Mechanismus dieser Mutationen kann am besten mit der sogenannten „A-Regel“ („A rule“) erklärt werden, nach der die DNA-Polymerase- ϵ standardmäßig Adeninreste (A) gegenüber Läsionen, wie beispielsweise den Dimeren, einfügt, die sie nicht interpretieren kann. Dies führt dann nach Replikation des DNA-Stranges mit den veränderten Basenpaaren zur Mutation und zur Bildung von Krebszellen.(18)

Neben den genannten mutagenen Veränderungen ist mit der hauptsächlich durch UVA-Strahlung induzierten Bildung von freien Radikalen bzw. Sauerstoffradikalen (Reactive oxygen species, ROS) ein weiterer Mechanismus hinsichtlich der Krebsentstehung möglich. Freie Radikale sind definiert als Moleküle mit ein oder mehreren ungepaarten Elektronen in ihren Elektronenorbitalen und sind weitaus reaktiver als nicht-radikalische Spezies. Die Wechselwirkung zwischen Radikalen und Nicht-Radikalen besteht darin, dass das Radikal sein Elektron entweder abgibt (reduzierende Wirkung), ein Elektron aus dem nicht-radikalischen Molekül aufnimmt (oxidierende Wirkung), oder es sich mit einem Nicht-Radikal verbindet. Diese verschiedenen Möglichkeiten der Wechselwirkung führen dazu, dass aus dem Nicht-Radikal ein Radikal entsteht, was wiederum unterschiedliche physiologische Auswirkungen haben kann. ROS ist dabei der Oberbegriff für Sauerstoff abgeleitete Radikale, sowie

reaktive Nicht-Radikale, wie Wasserstoffperoxid. ROS werden konstitutiv im Körper entweder endogen, beispielsweise durch die Reduktion von Sauerstoff im Rahmen der mitochondrialen ATP-Produktion, oder durch exogene Quellen, wie UV-Strahlung, produziert. Hierbei werden ROS mitunter durch die freigesetzten Entzündungsmediatoren gebildet, oder durch den Entzug eines Protons und eines Elektrons aus Lipidmolekülen, wodurch in weiterer Folge Lipidradikale entstehen. Organismen, die auf die Reduktion von Sauerstoff zur Energiegewinnung angewiesen sind, also aerobe Organismen, sind dabei am anfälligsten für die potenziell schädlichen Wirkungen von ROS, die bei diesem Prozess freigesetzt werden.(19) Dabei kann es zur Bildung von oxidativen DNA-Basenmodifikationen kommen, die in einer indirekten Reaktion durch die Anregung eines zellulären Photosensibilisators und der Bildung reaktiver Sauerstoffspezies, hauptsächlich Singlet-Sauerstoff, entstehen. Beispielsweise reagiert Singlet-Sauerstoff mit Guanin und erzeugt die mutagene Läsion 8-Hydroxy-Guanosin, welche mutagene G-zu-T- oder T-zu-G-Transversionen verursacht. Um das zu verhindern, werden diese Basenmodifikationen im Normalfall im Rahmen der Basenexzisionsreparatur (BER) entfernt.(20)

Neben der BER verfügen die Zellen der Haut über weitere verschiedene Mechanismen, Läsionen der DNA zu reparieren. Hierbei spielen die zuvor genannte Nukleotid-Exzisionsreparatur und die Apoptose, der programmierte Zelltod, eine wichtige Rolle. Diese beiden Mechanismen verhindern die Übertragung von Mutationen auf Tochterzellen, und somit die Transformation und Karzinogenese. Von großer Bedeutung ist hierbei das p53-Protein. Bei DNA-Schäden durch akute UV-Bestrahlung wird die p53-Transkription hochreguliert, und das p53-Protein wird durch Phosphorylierung von Serin 15 und Serin 20 aktiviert. Die Anhäufung des aktivierten p53-Proteins führt wiederum zu einem Zellzyklusstillstand in der G1-Phase der Mitose, was die Reparatur der DNA-Schäden vor dem Eintritt in die S-Phase erlaubt. Im Rahmen dieses Pathways fungiert das Protein p21/WAF1/CIP1, dessen Induktion mit der Expression von p53 einhergeht, als Inhibitor der Cyclin-abhängigen Kinase (CDK).(18) Es gibt verschiedene Typen von CDKs, wobei deren Funktion darin besteht, durch partielle Phosphorylierung des Rb Gens die Zellzyklusprogression auszulösen. Eine Überaktivierung der CDKs kann dabei zu unkontrollierter Zellteilung und Tumorentwicklung führen.(21) p21/WAF1/CIP1 inaktiviert den CDK-Cyclin Komplex, indem es selbst mit CDK einen Komplex bildet und führt so mitunter durch Hemmung der Phosphorylierung zum Stillstand in der G1-Phase.(18)

Wenn die durch UV-Bestrahlung verursachte DNA-Schädigung zu schwerwiegend ist und nicht repariert werden kann, werden apoptotische Wege aktiviert, um geschädigte Zellen zu eliminieren. Hierbei kann als Transaktivator der Transkription das p53-Protein die Apoptose auslösen, indem es entweder die Expression von Apoptose-fördernden Genen wie Bax oder Fas/Apo-1 fördert, oder die Expression von Apoptose-unterdrückenden Genen wie Bcl-2 herunterreguliert. Darüber hinaus kann das Wildtyp-p53-Protein das Apoptose-fördernde Fas-Gen aktivieren, indem es sich an die transkriptionelle Aktivierungsstelle innerhalb des Fas-Gens, sowie an dessen Promotorregion bindet. Weitere wichtige Funktionen sind die Aufrechterhaltung der Genomstabilität, die Förderung der DNA-Replikation und Reparatur über das GADD45-Gen und die Hemmung der Angiogenese über die Gene TSP1 und BAI1, die einen bedeutenden Faktor bei der Entwicklung von Malignität darstellen. Auf diese Weise spielt p53 eine zentrale Rolle beim Schutz des Genoms, der Zellen und des Hautgewebes vor UV-bedingten Schäden nach Exposition.(18)

Photokarzinogenese

Die Entstehung der aktinischen Keratosen bzw. des weißen Hautkrebses (NMSC) korreliert eng mit der individuellen kumulativen UV-Dosis, wobei gezeigt wurde, dass die relative Wirksamkeit, NMSC hervorzurufen bei 300 nm UVB-Strahlung ca. 1000-fach höher ist als bei 380nm UVA-Strahlung.(22) Die Karzinogenese durch UV-Strahlung beruht dabei unter anderem häufig auf der Inaktivierung eines oder mehrerer Tumorsuppressorgene oder auf der Überaktivierung von wachstumsstimulierenden Protoonkogenen. Tumorsuppressorgene sind negative Wachstumsregulatoren und sind in der Regel rezessiv, das heißt es müssen beide Kopien des Gens inaktiviert werden, bevor es zum Verlust der Kontrolle über das Zellwachstum kommt. Protoonkogene, die normalen Versionen der Onkogene, steuern die Zellvermehrung und Differenzierung und benötigen eine Veränderung in nur einer Kopie des Gens, um eine Wirkung zu erzielen. Es gibt dabei mehrere Gene, die mutagen verändert sein können und so zur Karzinogenese führen können, wobei ein Verlust oder eine Mutation von p53 bei etwa 50 % aller untersuchten menschlichen Krebsarten nachgewiesen wurde.(18) Dies trifft auch auf die Entwicklung der Aktinischen Keratosen und des weißen Hautkrebses zu, wo bei einem Großteil der Erkrankungen Mutationen im p53 Gen gefunden wurden. So können UV-spezifische p53-Mutationen in 75-80% der AK und in mehr als 90% der Plattenepithelkarzi-

nome der Haut gefunden werden.(22) Hierbei ist das Auftreten von C-zu-T- und CC-zu-TT-Transitionen bzw. die Umwandlung von einem Pyrimidin (C) zum anderen (T) charakteristisch, die an Dipyrimidinstellen („hot-spots“) ausschließlich im p53 Gen von UV-induzierten Plattenepithelkarzinomen, aber nicht in nicht UV-induzierten Karzinomen auftreten.(23, 24) Daher werden diese Läsionen als "Signaturmutationen" oder "molekulare Fingerabdrücke" für die UV-vermittelten mutagenen Veränderungen bezeichnet.(23) Abgesehen davon hat unter den verschiedenen Arten von Onkogenen, die in menschlichen Tumoren analysiert wurden, die Gruppe der ras-Onkogene am wahrscheinlichsten das Potential, an der Karzinogenese beteiligt zu sein. Die Familie der ras Onkogene besteht aus den drei Mitgliedern H-ras, K-ras und N-ras, welche in aktivierter Form Papillome auslösen und, in Zusammenarbeit mit mindestens einer anderen genetischen Veränderung, eine bösartige Umwandlung auslösen können.(18)

Photoaging

Als weitere Langzeitkomplikation durch chronische UV-Exposition gilt das Photoaging, also die vorzeitige, licht- bzw. sonneninduzierte Hautalterung, die differenziert von der chronologischen (intrinsischen) Hautalterung betrachtet werden muss. Denn im Gegensatz zur intrinsischen Alterung, die vom Zeitablauf an sich abhängt, ist die Lichtalterung in erster Linie vom Grad der Sonneneinstrahlung und dem vorhandenen Hautpigment abhängig.(25)

Aufgrund seiner Fähigkeit, tiefer in die Dermis einzudringen und das Bindegewebe zu schädigen, spielt hierbei vor allem UVA-Strahlung eine besonders wichtige Rolle bei den dermalen Veränderungen des Photoagings.(26)

Prinzipiell vermitteln eine Reihe von UV-induzierten Signaltransduktionswegen die Schädigung von dermalelem Bindegewebe. Der primäre Mechanismus, durch den UV-Bestrahlung molekulare Reaktionen in der menschlichen Haut auslöst, ist die photochronische Erzeugung von ROS, die im weiteren Verlauf Zytokin-Kaskaden und dadurch strukturelle Veränderungen der Haut auslösen können.(25, 27) Außerdem aktiviert ultraviolette Strahlung Proteinkinase-vermittelte Signalwege, wobei die in weiterer Folge aktivierten Signalkinasen die Expression und funktionelle Aktivierung des nuklearen Transkriptionsfaktors AP-1 regulieren. Dieser regt wiederum die Transkription von Genen für Matrix-abbauende Enzyme wie Metallproteinase 1

(MMP1), Metallproteinase 3 (MMP3) und Metallproteinase 9 (MMP9) an.(28) Nach der durch MMP1 induzierten Spaltung von fibrillärem Kollagen (Typ 1 und Typ 3) wird dieses schlussendlich durch erhöhte Mengen an MMP3 und MMP9 abgebaut.(29) Dadurch kommt es zur Beeinträchtigung der strukturellen Integrität der Dermis -die Haut wird dünner-, wobei die MMP-vermittelten Kollagenschäden mit jeder weiteren UV-Exposition akkumulieren. Diese kumulativen Kollagenschäden tragen wahrscheinlich wesentlich zum Phänotyp der durch Licht gealterten menschlichen Haut bei.(25)

Darüber hinaus beeinträchtigt UV-Strahlung die laufende Kollagensynthese durch das Herabregulieren der Genexpression von Prokollagen 1 und Prokollagen 3, indem AP-1 Faktoren des Transkriptionskomplexes für die Prokollagen-Transkription bindet. Der Verlust von Kollagenfasern führt zu einer verminderten Elastizität, erhöhter Fragilität und einer verminderten Fähigkeit zur Wundheilung. (25)

Histologisch weist die Epidermis neben einem unterschiedlichen Pigmentierungsgrad eine unterschiedliche Dicke mit atrophischen und akanthotischen Arealen auf.(13) Die Dermis zeigt verworrene Massen von abgebauten elastischen Fasern sowie eine amorphe Masse aus desorganisiertem Tropoelastin und Fibrillin. Darüber hinaus ist die Menge der Grundsubstanz in geschädigter Haut erhöht, während die Menge an Kollagen abnimmt. Außerdem weist photogeschädigte Haut häufig eine erhöhte Anzahl hyperplastischer Fibroblasten auf, sowie vermehrt entzündliche Zellen, einschließlich Mastzellen, Histozyten und anderen mononukleären Zellen. Dermale Gefäße in leicht lichtgeschädigter Haut zeigen eine Verdickung der Venenwände, wobei bei stark lichtgeschädigter Haut dünne, erweiterte Gefäßwände (Teleangiektasien) zu sehen sind.(30)

Klinisch ist die durch Licht gealterte Haut durch Falten, unregelmäßige Pigmentierung (Lentiginos, Sommersprossen, Melasma), Trockenheit, Rauheit, Verdünnung, solare Keratose, Teleangiektasien und eine Vielzahl von prämaligen Läsionen, wie Aktinische Keratosen charakterisiert.(13)Darüber hinaus ist vor allem die durch Elastinzunahme bedingte Elastosis cutis charakteristisch (aktinische Elastose), die als faltig schlaffe Haut mit pflastersteinartig angeordneten flachen gelblichen Plaques vor allem an Hals, Gesicht und Nacken (Cutis rhomboidalis nuchae) imponiert. Falls es noch zusätzlich zum Auftreten von senilen Komedomen kommt, werden die Hautveränderungen als Favre-Racouchot-Syndrom bezeichnet.(11)(Abb.5)



Abbildung 5 Favre-Racouchot-Syndrom (11)

1.2.3 Schutzmechanismen der Haut

Um vor den nun genannten möglichen Kurz- bzw. Langzeitfolgen besser geschützt zu sein, verfügt die Haut über verschiedene „Verteidigungsmechanismen“. Den wichtigsten Verteidigungsmechanismus stellt hierbei das Hautpigment Melanin dar, welches in epidermalen Melanozyten synthetisiert wird.(31) Prinzipiell wird dabei zwischen dem roten/gelben Phäomelanin und dem schwarzen/braunen Eumelanin unterschieden, die nicht nur in ihrer Farbe, sondern auch in der Größe, Form und Verpackung ihrer Granula voneinander abweichen.(32) Beide Formen entstehen jedoch aus einem von Tyrosinase abhängigen Stoffwechselweg mit Tyrosin als Vorläufer. Einzelne Melanozyten synthetisieren normalerweise sowohl Eumelanine als auch die photolabileren Phäomelanine, wobei das Verhältnis der beiden durch ein Gleichgewicht von bestimmten Variablen bestimmt wird, darunter die Expression von Pigmentenzymen und die Verfügbarkeit von Tyrosin.(33) Nach der Synthese in den Melanozyten wird das Melanin von den runden Melanosomen verpackt und an Keratinozyten abgegeben, wobei helle Haut kleinere, in Melanosomen-Komplexen angeordnete Melanosomen enthält und dunkle Haut größere und einzeln liegende.(3, 32) Einmal in Keratinozyten angekommen, werden die Melanosomen verteilt und als Reaktion auf UVR strategisch über der "sonnenexponierten" Seite der Zellkerne positioniert. Dabei bilden sie kappenartige Strukturen. Aufgrund dieser Vorgänge sind die Bildung, die Reifung und der Transport von Melanosomen entscheidende Faktoren für die Pigmentierung. Die Haut wird bräunlich getönt.(32)

Das normale Hautpigment dient also als Schutz vor Schäden durch UV-Strahlung und unter dem geeigneten Reiz der Ultraviolettstrahlung erhöht sich die Pigmentbildungsrate und bereits vorhandenes Pigment erscheint dunkler.(31) Dabei können Pigmentierungsunterschiede durch den genetisch bedingten Hauttyp und Variationen in der Anzahl, Größe, Zusammensetzung und Verteilung der Melanosomen entstehen, während die Anzahl der Melanozyten in der Regel relativ konstant bleibt.(32) Bei einer gegebenen Exposition gegenüber UV-Strahlung weisen dabei Personen mit weniger Pigment (hellere Hautfarbe) ein stärkeres Erythem und eine geringere Bräunung als Personen mit mehr Pigment (dunklere Hautfarbe) auf, was die Grundlage des Klassifizierungssystems der 6 Hautphototypen (4 in Europa) nach Fitzpatrick bildet.(25) (Abb.6)

Das erworbene Pigmentierung entspricht der Bräunung durch Sonnenlicht, wobei zwischen UVA-induzierter Sofortbräunung und UVB-induzierter „verzögerter“ Bräunung unterschieden wird. Erstere ist wenig photoprotektiv, erreicht ihr Maximum direkt nach UV-Exposition und entsteht durch sauerstoffabhängige Photooxidation von ungefärbten Vorstufen von Melanin. Die „eigentliche“ „verzögerte“ Bräunung läuft ungefähr 72 Stunden nach UV-Exposition an und ist charakterisiert durch das Auslösen der Pigmentproduktion.(11)

Neben der Schutzfunktion durch Melanin trägt die sogenannte „Lichtschwiele“, also die Verdickung der Hornschicht durch Hyperkeratose bzw. Akanthose der Epidermis, zum UV-Schutz bei.(1) So steht der Lichtschutz der Haut in direktem Zusammenhang mit der Dicke des Stratum corneum.(34)

Diese beiden Arten der Photoprotektion verringern die UV-Dosis, welche die epidermalen Keratinozyten, Melanozyten und immunologisch kompetenten Zellen in der Epidermis und die Fibroblasten, Fasern und Endothelzellen in der Dermis erreicht, wodurch diese Strukturen geschützt werden(35).

Fitzpatrick (FZ) scale (measures skin prototypes)			
Type	skin	burns	tans
FZ I	white	always	never
FZ II	white	always	minimal
FZ III	white	minimally	moderately and gradually
FZ IV	light brown	minimally	well
FZ V	brown	rarely	deeply
FZ VI	brown/black	never	deeply

Abbildung 6 Hautphototypen nach Fitzpatrick, entnommen aus (36)

1.3 Aktinische Keratosen

Die beiden nun zuvor behandelten Kapitel spielen eine bedeutsame Rolle, um grundlegende Kenntnisse über die Entstehung und Pathogenese der Aktinischen Keratose (AK) zu erlangen. Aktinische Keratosen, auch solare Keratosen genannt, sind UV-induzierte, kutane, präkanzeröse Läsionen, die durch eine örtlich begrenzte, abnorme Proliferation von atypischen epidermalen Keratinozyten charakterisiert sind.(37) Dabei ist die Aktinische Keratose die häufigste präkanzeröse Hautläsion bei hellhäutigen Menschen und gilt als erste Manifestation eines Kontinuums von klinischen und histologischen Anomalien, das sich zu einem invasiven Plattenepithelkarzinom (Squamous Cell Carcinoma, SCC) weiterentwickeln kann.(38)

Epidemiologie

In zahlreichen Studien wurde versucht, die tatsächliche Prävalenz von Aktinischen Keratosen in der allgemeinen Bevölkerung zu ermitteln. Jedoch haben inhärente Verzerrungen bei der Auswahl der Probandenpopulationen zu vielen unterschiedlichen Prävalenzraten geführt.(39) Sicher ist jedoch, dass die Prävalenz der solaren Keratosen mit zunehmendem Alter zunimmt, wobei im dritten Lebensjahrzehnt eine Prävalenz von unter 10% berichtet wird, die bei hellhäutigen Menschen im Alter von 60 bis 69 Jahren auf über 80% ansteigt.(40) Australien hat die höchste bekannte Rate an Aktinischen Keratosen der Welt, mit einer Prävalenz von 40-60 % in einer kaukasischen Bevölkerung im Alter von über 40 Jahren.(41) Dies entspricht einer Mindestprävalenzrate bzw. Inzidenz von 15.000/100.000 pro Jahr. Dabei können Patient:innen einzelne oder mehrere Läsionen haben, wobei die durchschnittliche Anzahl von AK pro Person bei 6 bis 8 liegt.(42) Epidemiologische Studien in der nördlichen Hemisphäre, vor allem in den USA, berichten über eine Prävalenz von 11-25 % in der Bevölkerung, wogegen eine Studie in einer kaukasischen Bevölkerung in Nordwestengland eine Gesamtprävalenz von 15,4 % bei Männern und 5,9 % bei Frauen beschreibt.(43, 44) Generell sind Männer häufiger betroffen als Frauen, was vermutlich auf die stärkere Sonnenexposition bei Männern zurückzuführen ist.(40) Eine Untersuchung in einem ländlichen Bezirk in Tennessee ergab eine Rate von 26,5 betroffenen Männern aus einer Anzahl von 100 gegenüber 10,2 betroffenen Frauen aus derselben Anzahl.(45) Auch eine australische Studie zeigte, dass eine solitäre AK bei 63,4% der Männer auftrat, wogegen dies bei 47,8% der Frauen der Fall war.(40) Ein noch deutlicherer

Unterschied zwischen den beiden Geschlechtern zeichnet sich in den jüngeren Altersgruppen ab: Dabei sind 13 % der Frauen und 27 % der Männer im Alter von 16 bis 49 Jahren von Aktinischen Keratosen betroffen. Diese Ungleichverteilung mag auch mit den Hautpflegegewohnheiten zu tun haben, denn Frauen wenden UV-Schutzmittel konsequenter an.(46)

Risikofaktoren

Neben dem zuvor erläuterten, erhöhten Risiko für solare Keratosen durch zunehmendes Alter und männliches Geschlecht stellen die lebenslange, kumulative UV-Exposition bzw. die Anfälligkeit für Sonnenschäden die wichtigsten Risikofaktoren dar.(3, 47) Hierbei spielen vor allem genetische Faktoren eine wichtige Rolle, wobei Menschen mit blauen Augen, roten Haaren und einem Auftreten von Sommersprossen in der Kindheit mit einem erhöhten Risiko behaftet sind.(38) In einer Studie, die in Queensland, Australien, durchgeführt wurde, war beispielsweise das relative Risiko für AK für Personen mit heller Haut 14 Mal so hoch wie das Risiko für Personen mit olivfarbener Haut.(48) Zusätzlich gehen Episoden von schweren Sonnenbränden in der Kindheit und das Vorhandensein von solarer Elastose und solaren Lentiginen mit einer erhöhten Anfälligkeit für solare Keratosen einher. Nicht außer Acht gelassen werden darf zudem die Tatsache, dass auch das Arbeiten im Freien als Risikofaktor für die Entstehung der AK gilt.(44, 49) Als Prädispositionsfaktoren gelten zudem noch chronische Narben, länger bestehende Dermatosen, insbesondere Lichen sclerosus et atrophicus und Lichen ruber, und ulzerierende, fistulierende Entzündungsprozesse.(3)

Menschen, die an Genodermatosen wie mukokutanem Albinismus oder Xeroderma Pigmentosum leiden, sind erheblich gefährdet, Aktinischen Keratosen sogar im frühen Lebensalter zu entwickeln.(50, 51) In einer Studie aus Nordtansania hatten Albinos, die älter als 20 waren, eine Inzidenz von 91% gegenüber 100% bei über 30-Jährigen.(50)

Neben der Wirkung von direktem Sonnenlicht und Tageslicht sind sowohl PUVA-Bestrahlungen als auch eine therapeutische Radiatio in der Lage, Aktinische Keratosen (PUVA-Keratosen bzw. Röntgen-Keratosen) am Einwirkort zu verursachen. Die Gruppe der chemischen Karzinogene der AK stellen Teer, Öle und Arsen dar. Darüber hinaus gilt auch eine immunsuppressive Therapie als Risikofaktor für die Entstehung der solaren Keratose, wobei das Auftreten von weißem Hautkrebs einen direkt proportionalen Zusammenhang mit

der Stärke bzw. Dauer der Immunsuppression zeigt.(3)

Auch die Ernährung kann als Risikofaktor für die Entwicklung von Aktinischen Keratosen angeführt werden. Patient:innen mit einer 40%-igen Fettdiät wurden in einer Studie mit jenen verglichen, deren Ernährung sich aus einem Fettanteil von 20% zusammensetzte. Über einen Zeitraum von 2 Jahren entwickelten Patient:innen mit der fettreichen Diät 11,6 AK im Vergleich zu 3,2 neuen Läsionen bei denen, die eine fettarme Diät einhielten.(52) Auch der Einfluss des Breitengrads als Risikofaktor für Aktinische Keratosen wurde in einer japanischen Population nachgewiesen, in der die Häufigkeit von AK in Kensai (Breitengrad 34°56' N) mit der Häufigkeit auf der Insel Le Island (25°10' N) verglichen wurde. Die UV-B-Exposition war auf dem niedrigeren Breitengrad doppelt so hoch, und mehr als dreimal so viele AK wurden diagnostiziert.(49)

Pathogenese

UV-Strahlung, insbesondere UVB, ist der wichtigste ätiologische Faktor bei der Entwicklung sowohl von AK, als auch von NMSC.(53) Die molekularen Schäden, die dadurch verursacht werden, wurden zwar schon im Kapitel „Negative Folgen der UV-Bestrahlung“ aufgezeigt, aufgrund der Wichtigkeit hier noch einmal eine Zusammenfassung. UV-Strahlung verursacht eine sehr spezifische Mutation in der DNA, bei der Cytosin in Thymin umgewandelt wird, wenn zwei Cytosine, oder ein Cytosin und ein Thymin benachbart sind.(53, 54) Die meisten Aktinischen Keratosen weisen diese „Signaturmutation“ dabei im Tumorsuppressorgen p53 auf. Diese Mutation führt zu einer fehlerhaften DNA-Reparatur und zu einem verminderten Apoptose-Antrieb geschädigter Zellen.(53) Daher können sich diese mutierten Keratinozyten durch Zellteilung vermehren und, da sie „Apoptose-resistent“ sind, können sich weitere strahleninduzierte genetische Schäden anhäufen.(55) In einer Studie aus Arizona wurden Mutationen auf dem p53 Gen sogar in 53% der Aktinischen Keratosen nachgewiesen.(56) Neben den „Signaturmutationen“ können auch aktivierte Formen der Gruppe der ras-Onkogene zur AK Entstehung beitragen.(57)

UV-Licht verursacht nicht nur Genmutationen, sondern unterdrückt auch das Immunsystem und stört die Erkennung und zellvermittelte Zerstörung von neoplastischen Zellen. Dies wird durch eine Abnahme der Anzahl und Funktion der Langerhans-Zellen in der Haut vermittelt.

Wenn UV-transformierte neoplastische Keratinozyten beginnen, sich in der Epidermis zu vermehren, bilden sich kleine Aggregate, die sich mit der Zeit vergrößern. Anfänglich lösen diese transformierten Keratinozyten keine tumorunterdrückenden Reaktionen des Immunsystems aus, was vermutlich auf die verminderte Langerhans-Zellen-Aktivität zurückzuführen ist. Dadurch kann es zur Vermehrung dieser transformierten Zellen kommen.(58)

Histologisches Bild

Prinzipiell wird zwischen mehreren histologischen Varianten der aktinischen Keratose unterschieden. So kann es zum Auftreten von AK vom atrophen, akantholytischen, hypertrophen, bowenoiden oder pigmentierten Typ kommen, die auch in kombinierter Form vorkommen können.(3) Jede dieser Formen der AK ist durch eine atypische Proliferation von Keratinozyten in der Epidermis gekennzeichnet. Die Aggregate von atypischen Keratinozyten können sich von der Basalzellschicht bis in das Stratum granulosum bzw. auch in das Stratum corneum ausweiten.(59) Dabei weisen die atypischen Keratinozyten neben den hyperchromatischen, pleomorphen und vergrößerten Zellkernen auch einzelne Mitosen auf. Durch ihr amorphes und eosinophiles Zytoplasma können auch Einzelzelldyskeratosen nachgewiesen werden.(3) Obwohl die Keratinozyten weniger basophil anmuten, erscheint die Basalzellschicht oft basophiler als normal, was eine Folge der dichten Ansammlung der atypischen Keratinozyten ist.(3, 59) Die dysplastischen Veränderungen der Aktinischen Keratose reichen definitionsgemäß jedoch nicht über die Basalmembran der Epidermis hinaus und betreffen normalerweise keine bzw., nur selten adnexalen Strukturen, wie Infundibulum und Akrosyringium.(3, 60) Mit Fortschreiten der Läsion kann die Basalmembran jedoch durch kleine Knospen atypischer Keratinozyten, die sich bis in die papilläre Dermis erstrecken, Unregelmäßigkeiten aufweisen.(37) Der Grad der epidermalen Dysplasie wird durch die KIN (Keratinocytic intraepithelial neoplasia)-Klassifikation bestimmt, die anhand der Einnahme des Epithels festgelegt wird:

KIN I: Dysplastische Veränderungen sind auf das untere Drittel beschränkt (Abb.7, Abb.8)

KIN II: Dysplastische Veränderungen sind auf die unteren zwei Drittel beschränkt (Abb.9, Abb.10)

KIN III: Dysplastische Veränderungen im gesamten Epithel (vergleichbar mit einem Carcinoma in situ) (3) (Abb.11, Abb.12)

Zusätzlich kann man innerhalb der KIN II Läsionen zwischen KIN IIa, bei der Anomalien wie eine ausgeprägte Akanthose oder eine Beteiligung epithelialer Strukturen der Adnexe fehlen, und KIN IIb, bei der atypische Keratinozyten in den epithelialen Strukturen der Adnexe vorhanden sind, oder Knospen atypischer Keratinozyten sich bis in die papilläre Dermis erstrecken, unterscheiden.(58)

Die Epidermis in AK ist in der Regel hyperkeratotisch, wobei das Stratum corneum entweder locker oder kompakt erscheint. So weist sie neben den orthohyperkeratotisch verhornten Bereichen auch parakeratotisch verhornte Areale auf und es ergibt sich ein Wechsel von Orthohyperkeratose und Parakeratose, wobei erstere über einem nicht betroffenen Schweißkanal, einer Schweißdrüse oder einem Haarfollikel auftritt. Das abwechselnde Bild der Hyper- bzw. Parakeratose wird daher als „flag sign“ („Fahnenzeichen“) bezeichnet, was im histologischen Bild aufgrund der Färbung als eine Alternation zwischen „pink and blue“ imponiert.(3, 61) Weiters können in der Oberhaut auch akanthotische oder atrophe Bereiche vorkommen.(3) Im Vergleich dazu zeigt die Dermis in der Regel neben einer basophilen Degeneration ein leicht entzündliches Infiltrat aus Lymphozyten, Histozyten und einer variablen Anzahl von Plasmazellen, sowie Ödeme in der oberen dermalen Schicht.(38)

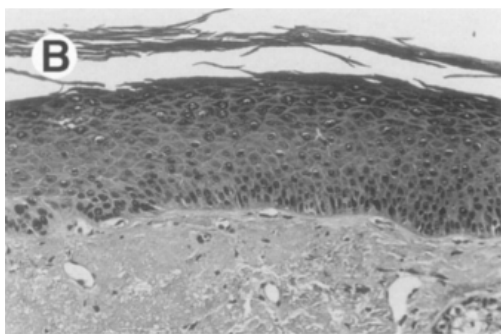


Abbildung 7 KIN I: Atypische Keratinozyten im unteren Drittel der Epidermis (58)

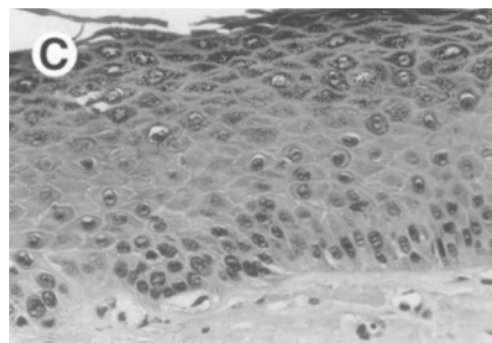


Abbildung 8 KIN I in Vergrößerung: Hyperchromatische Zellkerne und einzelne Mitosen (58)

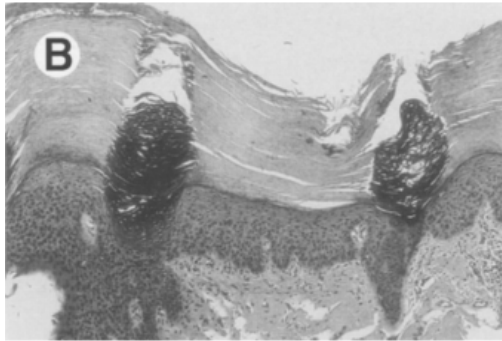


Abbildung 9 KIN IIa: Atypische keratinozytäre-Proliferation in den unteren zwei Dritteln der Epidermis mit „flag sign“ (58)

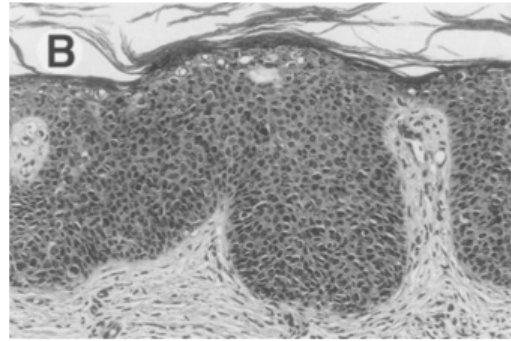


Abbildung 11 KIN III: Atypische Keratinozyten Proliferation in der gesamten Epidermis mit Acanthose und psoriasisiformer Hyperplasie (58)

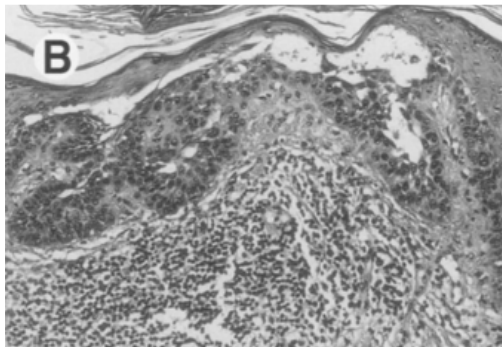


Abbildung 10 KIN IIb: Acanthose, Knospen atypischer Keratinozyten bis in die papilläre Dermis reichend und Acantholyse (58)

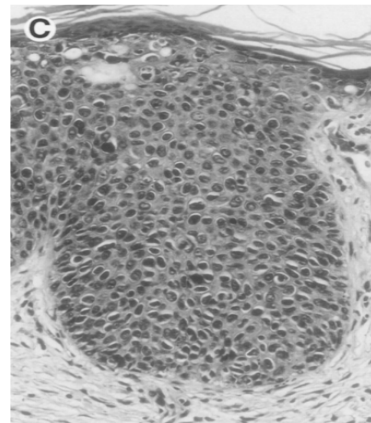


Abbildung 12 KIN III in höherer Vergrößerung: Typische zytologische Merkmale der Neoplasie (58)

Zusätzlich zu den allgemein gültigen histologischen Veränderungen der Aktinischen Keratose werden die histologischen Subtypen durch weitere unterschiedliche Merkmale charakterisiert. Die Variante der hypertrophen aktinischen Keratose zeigt dabei eine ausgeprägter Hyperkeratose, die sogar eine Hornbildung (Cornu Cutaneum) bewirken kann, eine leichte bis mäßige Papillomatose, eine Verdickung der Epidermis alternierend mit Atrophie, sowie eine ungeordnete Anordnung der Zellen des Stratum basale und des Stratum spinosum.(3, 62) Darüber hinaus kann es im oberen Anteil der Epidermis zum Auftreten von epidermolytischen Arealen kommen.(3)

Die lichenoid aktinische Keratose imponiert vor allem mit einer Degeneration des Stratum basale und einem lichenoiden (bandartigen) Infiltrat unterhalb der Epidermis. Dabei muss von

der benignen lichenoiden Keratose unterschieden werden, bei der jegliche Zellatypien fehlen.(3)

Namensgebend für die atrophe aktinische Keratose ist die deutliche epidermale Atrophie, bei gleichzeitig wenig ausgeprägter Hyperkeratose und verstrichenen Reteleisten. Zudem können sich atypische Keratinozyten des Stratum basale knospenförmig bis in die Dermis erstrecken.(3)

Der bowenoide Typ der AK weist neben einer Akanthose und Parakeratose nur eine geringe Hyperkeratose auf, sodass das „flag sign“ meistens nicht vorhanden ist. Daneben imponiert die Epidermis mit einer Mehrzahl an atypischen Zellen und einem abwechslungsreichen Zellbild, was dazu führt, dass histologisch keine Unterscheidung zum Morbus Bowen möglich ist.(3)

Bei der akantholytischen aktinischen Keratose ist neben den typischen zellulären Atypien vor allem die suprabasale Akantholyse, die bis zur Lakunenbildung führen kann, charakteristisch. Ursächlich dafür sind zelluläre Veränderungen im unteren Bereich der Epidermis im Sinne einer Anaplasie, die mit dem Verlust der interzellulären Bindungen einhergeht.(3)

Die Charakteristik der pigmentierten AK zeigt sich neben den Atypien der basalen Keratinozyten und der Parakeratose, die das Follikelepithel ausspart, in deutlich vermehrtem Melanin in Epidermis und Dermis.(63)

Weiters können histopathologisch auch Formen der Aktinischen Keratose beschrieben werden, die durch übermäßige Arsenaufnahme (Arsenkeratose) bzw. therapeutische UVA-Exposition (PUVA-Keratose) verursacht werden. Die Arsenkeratose weist eine ausgeprägte kompakte Hyperkeratose, Parakeratose und Akanthose als konstante Merkmale auf, wobei auch eine Papillomatose und vakuolisierte Keratinozyten vorhanden sein können. Der Schweregrad kann dabei von einer leichten Atypie bis hin zu Merkmalen eines Carcinoma in situ variieren, das vom Mb.Bowen nicht zu unterscheiden ist.(64) Die PUVA-Keratose ist an nicht UV-exponierten Stellen lokalisiert und ist durch eine ausgeprägte Hyperkeratose, Akanthose von unterschiedlichem Ausmaß, und variablen Zellatypien, charakterisiert.(3, 65)

Klinisches Bild

Klinisch zeigen sich Aktinische Keratosen typischerweise als erythematöse Makulae, Papeln oder Plaques, in der Regel mit unscharfen Rändern, die von anhaftenden trockenen Schuppen bedeckt sein können.(66, 67) (Abb.13) Die Läsionen können dabei entweder einzeln oder multipel auftreten, wobei das Farbspektrum zwischen rosa, erythematös, oder bräunlich variieren und die individuelle Größe einzelner AK wenige Millimetern bis zu 1-2 Zentimetern betragen kann. Zusätzlich können die umliegenden Hautbereiche weitere sonneninduzierte Läsionen, wie Lentigo solaris, Teleangiektasien und solare Elastose aufweisen.(67) Grundsätzlich treten Aktinische Keratosen vorwiegend in chronisch lichtexponierten Hautarealen auf. Hierzu zählen besonders Areale im Gesicht wie Stirn, Wangen, Nase, Ohrmuschel und Unterlippe („Sonnenterrassen“), die Kopfhaut im Bereich der Glatze, der Nacken, die Halsregion, die Schultern, die Unterarme und die Handrücken.(1, 43) Bei beiden Geschlechtern treten die Läsionen dabei tendenziell am häufigsten an den oberen Gliedmaßen sowie im Gesicht und auf der Kopfhaut auf.(43) Patient:innen mit schweren Lichtschäden können multiple AK aufweisen, die auch manchmal nicht genau abgegrenzt und gezählt werden können. Bei diesen Erscheinungsbildern spricht man von einer Feldkanzerisierung, die durch präneoplastische Veränderungen des Epithels nach langer Exposition gegenüber krebserregenden Stoffen, insbesondere UV-Strahlung, entsteht. Die Feldkanzerisierung besteht dabei aus Läsionen in verschiedenen Phasen, die von subklinischen Aktinischen Keratosen bis hin zum SCC reichen können.(68, 69) Prinzipiell sind Solare Keratosen in den meisten Fällen asymptomatisch, obwohl es einige Berichte über Beschwerden wie Brennen, Schmerzen, Blutungen und Juckreiz gibt.(70)

Generell können AK aufgrund ihrer charakteristischen rauhen Oberfläche besser durch Palpation als durch visuelle Inspektion erkannt werden.(67) Darauf basiert auch die Klassifikation der AK nach Olsen et al., welche die Läsionen nach klinischen Aspekten in drei Grade einteilt:

Grad I: Läsion ist leicht tastbar und kaum sichtbar

Grad II: Läsion ist leicht tastbar und sichtbar

Grad III: Läsion ist sichtbar und hyperkeratotisch (71)

Neben den genannten unterschiedlichen histologischen Formen existieren auch klinisch ver-

schiedene Variationen der Aktinischen Keratose. Das Cornu cutaneum (sog. „Hauthorn“) imponiert als deutlich hyperkeratotischer, weiß bis gelblich verfärbter, konischer Vorsprung der Haut mit erythematöser, papulöser Basis und einem unterschiedlich starken Ausmaß an Infiltration.(72) (Abb.15) Bei dieser Läsion muss vor allem ein SCC als Differentialdiagnose ausgeschlossen werden.(73)

Die lichenoid AK präsentiert sich als rosa Papel oder Plaque, die häufig an den oberen Extremitäten und am Oberkörper zu finden ist und klinisch schwer von einem Basalzellkarzinom (BCC) zu unterscheiden ist.(67)

Die Proliferative AK erscheint als erythematöse Makula oder Plaque mit schlecht definierten Rändern und einem Durchmesser von mehr als 1 cm. Hierbei sollten ein Mb.Bowen bzw. ein SCC als Differentialdiagnosen berücksichtigt werden.(67)

Eine weitere klinische Form der AK stellt die pigmentierte AK dar, die eine variable Farbe aufweist, welche von braun bis gelblich-schwarz reicht. Zusätzlich zeigt die Oberfläche ein glattes, verruköses oder leicht schuppiges Bild. Die pigmentierte AK kann daher klinisch nur schwer von einem Lentigo maligna Melanom, einer seborrhoischen Keratose oder einem pigmentierten Basalzellkarzinom unterschieden werden.(67)

Die aktinische Cheilitis, eine UV-bedingte chronische Entzündung und Keratose an den Lippen, zeigt rötliche und/oder leukoplastische Plaques mit Schuppung, Fissuren, Ulzerationen und/oder Bereichen fokaler Hyperkeratose (in 95 % der Fälle an der Unterlippe).(74) (Abb.14) Darüber hinaus verliert der Lippenrand seine übliche Plastizität, und kleine Fältchen erscheinen senkrecht zur Längsachse der Lippe. Auch das Bild einer Lippe mit fleckiger und atropher Morphologie mit einem undeutlichen und unregelmäßigen Lippenrand kann sich zeigen. Generell ist das Risiko für eine Transformation in ein invasives SCC bei AK auf den Halbschleimhautoberflächen viel größer als bei AK auf normaler Haut.(75)



Abbildung 13 Aktinische Keratosen: Multiple kleine Papeln und erythematöse Plaques mit weißlichen Schuppen auf der Oberfläche und unterschiedlich stark ausgeprägter Hyperkeratose. (70)



Abbildung 14 Aktinische Cheilitis (1)



Abbildung 15 Cornu cutaneum am rechten Oberlid (11)

Dermatoskopisches Bild

Ein weiteres diagnostisches Hilfsmittel ist die Dermatoskopie, welche als nicht-invasive und schnell durchzuführende Methode aufgrund etablierter Kriterien zur Diagnostik der AK bzw. zum Ausschluss von Differentialdiagnosen dient. Sie bietet für die Diagnosestellung der AK sowohl eine hohe Spezifität (95%), als auch Sensitivität (98,7%).(76, 77) Auch hier kann man, nach Zalaudek et al., die AK hinsichtlich ihres dermatoskopischen Bildes in drei Grade unterteilen:

Grad I: Erythematöses Pseudonetz, diskrete Schuppen (Abb.16a)

Grad II: Erythematöses Pseudonetz in Kombination mit keratotischen und vergrößerten Follikelöffnungen – Aufgrund seines charakteristischen Aussehens wird dies oft als „Erdbeermuster“ beschrieben.(76) (Abb.16b)

Grad III: Hyperkeratose mit dicken Schuppen oder mit Schuppen assoziierten, vergrößerten, keratotischen Follikelöffnungen (78) (Abb.16c/d)

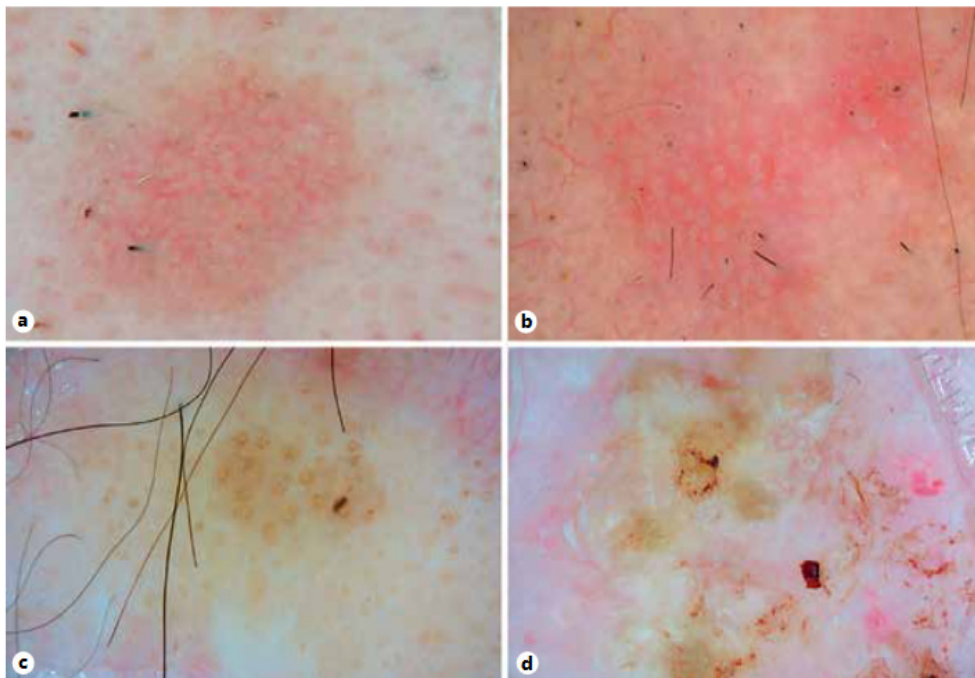


Abbildung 16 a) Grad 1 mit rotem Pseudonetz b) Grad 2 mit Erdbeermuster c) Grad 3 mit weißen bis gelben, strukturlosen Bereichen und keratotischen Follikeln d) Grad 3 mit weißen bis gelben, strukturlosen keratotischen Bereichen (79)

Zusätzliche Diagnostikmittel

Neben klinischer, dermatoskopischer und histologischer Diagnostik gibt es noch einige andere diagnostische Mittel, die jedoch nicht routinemäßig eingesetzt werden. Das sind die folgenden:

Konfokale Mikroskopie: Diese nicht-invasive in vivo Diagnostik, ist für die Differenzierung von nicht eindeutig zuordenbaren Läsionen äußerst bedeutsam. Ihr Wirkungsprinzip beruht auf Reflexion, Absorption und Streuung von Nahinfrarotlicht und macht eine horizontale Beurteilung von Läsionen in der Epidermis bzw. der oberflächlichen Dermis möglich.(80, 81) Die Hauptcharakteristika der AK bei der Konfokalmikroskopie sind: Schuppen auf der Ebene des Str.corneum mit unterschiedlicher Refraktärität, Parakeratosen, und ein unregelmäßiges „Wabenmuster“ im Str.spinosum und Str.granulosum.(70)

Optische Kohärenztomographie: Sie ist eine weitere nicht-invasive in vivo Bildgebungsmethode, basierend auf der Interferometrie, die mittels Infrarotstrahlung die biologisch dreidimensionale Visualisierung der einzelnen Schichten der Epidermis, sowie der vaskulären und adnexen Strukturen gewährleistet.(80, 82) Der charakteristische Befund für AK sind dabei die Verdickungen des Str.corneum.(82)

Immunhistochemie: Bei dieser histologische Diagnostik sind die Anti-Zytokeratin (CK)-Antikörper die bedeutsamsten Antikörper im immunhistochemischen Panel für AK, da Keratine die wichtigsten epidermalen Proteine sind.(83)

1.3.1 Behandlungsmöglichkeiten Aktinischer Keratosen

Es gibt zurzeit einige hochwirksame Therapiemöglichkeiten gegen AK, wobei nicht alle davon für jede Patientin/jeden Patient bzw. jede Ausprägung der Läsionen geeignet sind. AK weisen eine Vielzahl von Unterschieden hinsichtlich ihrer klinischen Erscheinung auf und auch die Patient:innen sind keineswegs gleich. Daher müssen die Therapieoptionen individuell gewählt werden, um individuelle, fallspezifische Kriterien zu berücksichtigen.(84)

Hierbei wird vor allem zwischen den „läsionsgezielten“ Therapien, die fokal ablativ Verfahren beinhalten, und den „feldgerichteten“ Therapien, die sowohl gegen die klinisch sichtbaren als auch nicht sichtbaren AK-Läsionen wirksam sind, unterschieden.(85, 86)

Läsionsgezielte Therapien:

Kryotherapie: Sie ist besonders geeignet für eine geringe Anzahl an Läsionen (<15). Hierbei wird meist flüssiger Stickstoff (-195,8°C) als Kryogen genutzt. Die Hauttemperatur wird durch das Auftragen des Kryogens mittels Spray oder eines Applikators mit Kegelspitze auf minus 50°C gesenkt, was eine unspezifische Zerstörung der Läsion und somit auch der atypischen Zellen der AK bewirkt. Diese Therapieform weist eine gute Patientenverträglichkeit mit hohen Heilungsraten auf (bis zu 98,8%). Prinzipiell treten nur selten Nebenwirkungen wie Blasen, Narben, Veränderungen der Hautstruktur, Infektionen, Hypo- oder Hyperpigmentierung auf.(87, 88)

Lasertherapie: Hier werden zwischen Lasern (CO₂ und Erbium-Yttrium-Aluminium-Granat), welche die oberflächlichen Hautschichten (Epidermis und oberflächliche Dermis) entfernen, und nicht-ablativen Lasern (Erbium-Glas-Laser), welche winzige Flächen koagulieren oder verdampfen und die umgebende Haut nicht beschädigen, unterschieden.(85, 89) Diese Behandlungsmöglichkeit erlaubt die schonende Entfernung der aktinischen Keratosen, eine langfristige Rezidivprophylaxe, und eine Senkung der Inzidenzrate von AK-assoziierten SCC. Schmerzen, Pigmentveränderungen, Entzündungen, und verzögerte Heilung gehören zu den möglichen Nebenwirkungen.(89, 90)

Chirurgische Entfernung: Diese Behandlungsmethode wird besonders bei SCC-verdächtigen, hyperkeratotischen Läsionen durchgeführt. Hierbei ist eine Anästhesie erforderlich und Nebenwirkungen wie Entzündungen im Exzisionsbereich und Narbenbildung sind möglich.(89)

Kürettage: Die Kürettage, das mechanische Abschaben von atypischen Zellen mithilfe einer Ringkürette oder eines scharfen Löffels, ist vor allem bei hyperkeratotischen Läsionen oder bei Nicht-Ansprechen auf andere Behandlungen indiziert.(89, 91, 92) Nach der Kürettage können zur Definition der Wundränder bzw. zur Hämostase auch elektrochirurgische Verfahren zur Anwendung kommen. Zur Durchführung der Behandlung wird jedoch ein Lokalanästhetikum benötigt und das Risiko der Narbenbildung ist gegeben.(93)

Feldgerichtete Therapien

5-Fluorouracil: 5-Fluorouracil (5-FU) ist als Pyrimidinanalogon zur Gruppe der Antimetaboliten gehörig und wird vor allem zur Chemotherapie bei Malignomen eingesetzt. Die Wirkung basiert auf der Inhibition der Thymidylat-Synthase und dem Einbau von 5-FU in DNA und RNA. Aufgrund der einfachen Handhabung und der niedrigen Kosten wird es auch zur topischen Behandlung von multiplen aktinischen Keratosen verwendet.(94) Das Medikament kann in unterschiedlicher Galenik verabreicht werden, wobei die typische europäische Darreichungsform, 5% FU Creme oder Lösung, zweimal täglich über vier Wochen auf die Läsionen appliziert werden soll.(95) Zudem ist in Europa eine gut verträgliche Kombinationstherapie von 5-FU mit 10%iger Salicylsäure (1x täglich für 12 Wochen) als Therapiemöglichkeit zulässig, wobei es durch den keratolytischen Effekt der Salicylsäure zu einer verbesserten Penetration von 5-FU kommt.(96) Als Nebenwirkungen der Behandlung mit 5-FU gelten prinzipiell Juckreiz, Brennen, Schmerzen, Entzündungen, Erosionen und Erytheme.(94)

Retinoide: Die topische bzw. orale Verabreichung von Retinoiden wirkt antiproliferativ und antiapoptotisch, führt zur Regulation von Keratinozytenwachstum bzw. Differenzierung, reguliert Proto-Onkogene und bewirkt eine erhöhte Expression von Caspasen und p53.(97-99) Vor allem bei multiplen AK (>6) bzw. bei Risikopatient:innen (bspw. Immunsuppressionstherapie nach Organtransplantation, Xeroderma pigmentosum, Basalzellkarzinom-Syndrom) kann die orale Gabe von Retinoiden als Therapie, sowie als Prophylaxe induziert sein. Vor allem die Kombination von 20mg Isotretinoin mit zweimal täglicher topischer Applikation von 5-Fluorouracil als sogenannte „Turbo-Turbo-Therapie“ wird als vielversprechend erachtet.(95)

Diclofenac: Da in AK das für die Prostaglandinsynthese benötigte Enzym COX-2 exprimiert wird, ist Diclofenac als NSAR aufgrund der COX-2 Hemmung bzw. durch die Inhibition von UV-bedingten proinflammatorischen Zytokinen ein wichtiges Therapeutikum zur Behandlung sehr oberflächlicher AK.(93) Zudem führt es zu einer Blockade der Tumorzellproliferation sowie der Angiogenese und induziert den keratolytischen und kollagenabbauenden Effekt der Metallproteinasen. Diclofenac wird als 3%iges Gel zur besseren Penetration der Epidermis bzw. oberflächlichen Dermis in 2,5% Hyaluronsäure verabreicht und sollte über 60-90 Tage täglich auf die betroffenen Stellen aufgetragen werden.(96, 100) Die Therapie wird trotz Ne-

benwirkungen wie Erytheme, Juckreiz, sowie schuppige und trockene Haut, als gut verträglich erachtet, sollte aber bei „Aspirin-sensitiven“ Patient:innen nicht eingeleitet werden.(89)

Chemische Peelings: Hierbei werden säurehaltige Zubereitungen als ätzende Substanzen auf die betroffenen Hautstellen aufgetragen, was zum Zelltod bis in, je nach Konzentration und ph-Wert der Säure, eine bestimmte Tiefe der Haut führt (epidermal oder oberflächlich dermal). Häufig werden dafür Trichloressigsäure, Alphahydroxysäuren, Salicylsäure oder Milchsäure bei recht ausgedehnten, nicht abgrenzbaren aktinischen Keratosen im Gesichtsbereich verwendet. Phenolsäure kommt wegen möglicher kardialer Nebenwirkungen relativ selten zur Anwendung. Entzündungen, Superinfektionen, Schmerzen, Narbenbildung und abnorme Pigmentierung zählen dabei zu den häufigeren Nebenwirkungen, ihre Inzidenz hängt von der Erfahrung der Behandler ab.(93)

Photodynamische Therapie: Die Wirkung der photodynamischen Therapie beruht auf einem Wechselspiel zwischen einem topischen Photosensibilisator, beispielsweise 5-Aminolävulinsäure (ALA) oder Methylaminolevulinat (MAL), einer geeigneten Wellenlänge des Lichtspektrums, und Sauerstoff. Die Photosensibilisatoren werden vom präkanzerösen Gewebe der AK aufgenommen und durch die Einwirkung spezifischer Licht-Wellenlängen, die im Absorptionsspektrum des Photosensibilisators enthalten sind, aktiviert. Dies regt wiederum durch Vermittlung unterschiedlicher Prostaglandine und Zytokine (IL-1, PGE-2, TNF- α , IL-2), über photochemische Mechanismen zur Bildung von ROS an, was zur Nekrose, Apoptose, sowie einer Schädigung des Gefäßendothels des betroffenen Gewebes führt. Die photodynamische Therapie ist besonders bei multiplen Läsionen bzw. bei vorhandener Feldkanzerisierung an Kopfhaut und Gesicht wirkungsvoll, wobei der Vorteil darin besteht, dass trotz möglicher Entzündungsreaktionen nach der Behandlung keine Narben entstehen. Die photodynamische Tageslichttherapie gilt als First-Line Therapie bei immunkompetenten Patient:innen mit AK Grad 1 und 2 auf der Kopfhaut und im Gesicht. Hierbei wird die betroffene Stelle nach Einwirkung des topischen Photosensibilisators für zwei Stunden dem Tageslicht ausgesetzt. Zur Reduktion von etwaigen übermäßigen Schmerzen sollte dabei gleichzeitig auch ein chemischer UV-Filter zur Vermeidung eines Sonnenbrands verwendet werden.(85, 89)

Ingenolmebutat: Ingenolmebutat ist ein Zytostatikum, das aus der Pflanze *Euphorbia peplus* gewonnen wird.(101) Es wird vor allem für die Behandlung von Feldkanzerisierungen und weniger für einzelne, lokalisierte AK empfohlen und ist als Gel in 0,015%iger Konzentration für das Gesicht und in 0,05%iger Konzentration für den restlichen Körper verfügbar.(102, 103) Die Dauer der Anwendung liegt bei zwei Tagen bei Läsionen am Körper und 3 Tagen bei Gesichtsläsionen, was einen durchaus positiven Effekt auf die Patientencompliance (ca. 98%) für die Therapie hat.(96, 103) Die Wirkungsweise von Ingenolmebutat liegt dabei in der Nekroseinduktion von abnormen Keratinozyten, Förderung des inflammatorischen Zustands und dem positiven Effekt auf die Produktion von tumorspezifischen Antikörpern.(96, 103) Zu den möglichen Nebenwirkungen der Behandlung mit Ingenolmebutat zählen Bläschenbildung, Ödeme, Erytheme, Krustenbildung und Erosionen bzw. Ulzerationen. Aufgrund der möglichen, in einigen klinischen Studien berichteten, kanzerogenen Wirkung wurden Ingenolmebutat-hältige Externa vor einigen Jahren vom Markt genommen.(104)

Imiquimod:

Imiquimod wirkt als Agonist am Toll-like-Receptor-7 (TLR-7) und am TLR-8 Rezeptor in der mRNA Expression von immunmodulatorischen Genen, was durch die Freisetzung sowie Produktion von Zytokinen wie Interleukin-12 (IL-12), Interferon-gamma (IFN- γ), Interferon-alfa (IFN- α) und vor allem Tumor-Nekrose-Faktor-alfa (TNF- α) die Immunantwort anregt.(96, 105, 106) TLR sind auf Immunzellen exprimierte Transmembranproteine mit überwiegendem Vorkommen auf den Zelloberflächen von antigenpräsentierenden Zellen wie Makrophagen, Monozyten und dendritischen Zellen.(106) Sobald es durch Imiquimod zur Aktivierung von TLR-7 kommt, wird durch die interzelluläre TLR-7 Domäne ein MyD88-abhängiger Signalweg ausgelöst, der als Auslöser des Signaltransducers und des Aktivators der Transkription 1 (STAT-1) fungiert. Dies führt wiederum zur Aktivierung von Faktor Kappa B (NF- κ B) und des Interferon-Transkriptionsfaktors, welche die mRNA Expression von immunmodulatorischen Genen für die zuvor genannten Zytokine beeinflussen.(107, 108) Fast alle diese Zytokine besitzen wiederum eine proinflammatorische Aktivität und bewirken die Immunantwort der TH-1 Zellen.(109) Darüber hinaus erhöht Imiquimod die Anzahl an CD8 T-Zellen im inflammatorischen, peritumoralen Infiltrat bei malignen Hauttumoren, die wiederum zytotoxische Granula und Granzym B exprimieren.(110, 111) Klinisch kommt es dabei zu einer ausgeprägten

Entzündungsreaktion mit Rötung, Schuppung, Juckreiz und gegebenenfalls auch zur Krustenbildung. Weiters hat Imiquimod durch den antiangiogenen Effekt von IL-18 eine starke inhibitorische Wirkung auf die Tumorzell-assoziierte Angiogenese und induziert in vitro in menschlichen Epithelzellen (HeLa S3), menschlichen Keratinozyten-Zelllinien (HaCaT) und Plattenepithelkarzinomen (SCC) die Apoptose. Klinisch kommt es, durch die Entzündungsreaktion aktiviert, zum Untergang der Krebszellen und damit zur Abheilung der Läsion.(112-115)

Imiquimod ist zurzeit als 2,5%ige, 3,75%ige und 5%ige Creme erhältlich.(96) Das Behandlungsschema mit der Imiquimod 3,75%igen Creme besteht aus dem täglichen Auftragen der Creme für zwei zweiwöchige Behandlungszyklen, die durch ein behandlungsfreies Intervall von zwei Wochen getrennt sind. Die 5%ige Creme sollte im Gegensatz dazu dreimal wöchentlich über einen Zeitraum von 4 Wochen auf die betroffenen Stellen appliziert werden.(93) Imiquimod ist vor allem für superfizielle Basaliome, äußere Genitalwarzen bzw. Perianalwarzen und klinisch typische nicht-hypertrophe, nicht-hyperkeratotische Aktinische Keratosen an Gesicht bzw. an der Kopfhaut bei immunkompetente Patient:innen zugelassen, wobei auch der Off-label Gebrauch bei Molluscum contagiosum, gewöhnlichen flachen Warzen, Morbus Bowen, Aktinischer Cheilitis, etc. erfolgversprechend ist.(106) Vor allem die 3,75%ige Creme ist zur Behandlung der Feldkanzerisierung im Bereich von Gesicht und Kopfhaut auf einer Fläche von bis zu 200cm² sehr wirkungsvoll.(85) Darüber hinaus können durch die Behandlung auch subklinische, nicht sichtbare Aktinische Keratosen erkannt und behandelt werden. Ein Großteil der Patient:innen erreicht durch diese Behandlungsoption sowohl eine komplette klinisch-pathologische Tumorfreiheit (60%-100%), als auch ein äußerst zufriedenstellendes kosmetisches Ergebnis ohne Operation und/oder Narbenbildung (106, 116) Als Nebenwirkungen können bei dieser Therapie lokale Reaktionen wie Juckreiz, Erytheme, Brennen, Erosionen oder Ulzerationen auftreten.(105) Das seltene Auftreten von systemische Nebenwirkungen (Fieber, Kopf- und Gliederschmerzen) wurde vor allem bei Imiquimod 5%iger Creme beobachtet.(117)

1.3.2 Differentialdiagnosen

Differentialdiagnostisch können unterschiedliche Hauterkrankungen das klinische Bild der Aktinischen Keratose imitieren. Die klinischen Charakteristika der jeweiligen Erkrankungen können hier bei der Unterscheidung helfen:

Seborrhoische Keratose: Hier zeigt sich vor allem eine verruköse Oberfläche mit brüchiger und weicher Konsistenz ohne Entzündungszeichen, welche hauptsächlich am Rumpf auftritt.(118)

Solare Lentigo: Sogenannte Altersflecken imponieren als gleichmäßig braune, relativ unregelmäßig begrenzte Makulae.(118)

Verruköse Nävi: Normalerweise bereits kongenital oder im Frühkindesalter vorhanden.(118)

Diskoider Lupus erythematoses: Typischerweise zeigen sich hier diskoidale Makulae mit dicken, anhaftenden Schuppen und teilweise zentraler, atrophischer Narbenbildung mit peripherer Hyperkeratose.(118)

Keratoakanthom: Kuppelförmiger, 1-2 cm großer, gut abgegrenzter Knoten mit einem zentralen hyperkeratotischen „Knopf“, welcher sich meist in sehr kurzer Zeit, innerhalb von 2-4 Monaten entwickelt.(118, 119) (Abb.18)

Basalzellkarzinom (Basaliom): Knotige hautfarbene Läsion mit Teleangiektasien an der Oberfläche mit perlschnurartigem Rand und möglicher zentraler Ulzeration.(118) (Abb.17)

Morbus Bowen: Intraepidermale Neoplasie bzw. Carcinoma in-situ der Haut, welches nicht immer an sonnenexponierten Hautstellen auftritt. Normalerweise imponiert die Erkrankung als einzelne, 1-2cm große, ringförmige, erythematöse, meist schuppige, plaqueartige Läsion mit langsamem Wachstum. Die Diagnose kann explizit nur histologisch gestellt werden.(120)

Invasives Plattenepithelkarzinom (SCC): Die klinische Differenzierung ist hier bei frühen Formen aufgrund des ähnlichen klinischen Erscheinungsbildes schwierig. Bei ausgeprägtem Plattenepithelkarzinom tritt Hyperkeratose, periläsionelle Rötung und Schuppung auf (121)

Lentigo Maligna (Melanoma in situ): Langsam wachsende, unregelmäßig begrenzte, pigmentierte bzw. teilweise auch hypopigmentierte Makulae, die sich mit der Zeit auch in Papeln, Knötchen oder dicke Plaques umwandeln können.(122)



Abbildung 17 Noduläres Basaliom mit Telangiektasien (123)



Abbildung 18 Keratoakanthom: Gut abgegrenzter Nodus mit einem zentralen hyperkeratotischem Krater (119)

1.3.3 Komplikationen

Die schwerwiegendste bzw. am häufigsten thematisierte Komplikation der AK ist die Transformation in ein kutanes Plattenepithelkarzinom (SCC). Das SCC gilt nach dem Basaliom als der zweithäufigste Hauttumor, wobei die Inzidenz zunehmend steigt.(124) Klinisch imponiert es als erythematöse, schuppige Plaque, welche typischerweise solitär an sonnenexponierten Stellen auftritt.(125) Das SCC weist eine Reihe von histopathologischen Subtypen auf, von denen das Keratoakanthom und das verruköse Karzinom als gut differenziert mit geringem

Metastasierungspotential gelten. Das desmoplastische bzw. das adenosquamöse kutane Plattenepithelkarzinom weisen dagegen eine schlechtere Prognose auf.(126) Das dermatoskopische Bild zeigt vor allem für das SCC charakteristische verlängerte, geschlängelte und linear unregelmäßige Gefäße bzw. „Haarnadelgefäße“.(127) Das SCC wird mittels Hautbiopsie diagnostiziert, klinisch auffällige Lymphknoten sollten mitentnommen werden, und es sollte eine klinische Untersuchung bezüglich einer Nervenbeteiligung erfolgen. Falls diese positive ist, oder Lymphknoten, Muskel oder Knochen infiltriert sind, sollte zusätzlich eine Bildgebung durchgeführt werden. Dies kann entweder mit CT mit Kontrastmittel (Weichteile, Knochen, Lymphknoten) oder mittels MRT (Nervenbeteiligung) durchgeführt werden.(125) Die Metastasierungsrate des SCC beträgt 4%, wobei sich die Metastasen meistens als kutane in-transit Metastasen, oder als regionale Lymphknotenmetastasen präsentieren.(128, 129) Das Risiko der Metastasenbildung ist dabei bei folgenden Charakteristika erhöht: Tumortiefe >2mm oder unter subkutanem Fett, Tumordurchmesser>2cm, Nervenbeteiligung, Immunsuppression und niedriger Differenzierungsgrad.(125, 130) Die Behandlung des kutanen invasiven Plattenepithelkarzinoms erfolgt hauptsächlich mittels chirurgischer Exzision mit 4-6mm Sicherheitsabstand bei low-risk Tumoren und mittels mikrographischer Mohs Chirurgie bei high-risk SCCs. Eine Radiatio kann adjuvant bei Nervenbeteiligung oder bei Unmöglichkeit einer chirurgischen Exzision erfolgen. Bei Lymphknotenmetastasen bzw. Fernmetastasen kann zusätzlich eine Lymphadenektomie in Kombination mit einer adjuvanten Radiatio bzw. bei Inoperabilität sogar eine Radiochemotherapie erfolgen.(125, 128) Die Mortalität des kutanen Plattenepithelkarzinoms beträgt in den USA beispielsweise trotzdem zwischen 1,5-2%.(125)

Bezüglich der Entwicklung von Aktinischen Keratosen gibt es drei Möglichkeiten: die Spontanremission, die Persistenz ohne Fortschreiten in ein invasives SCC, oder die Progression in ein invasives SCC. Die Spontanremission der Läsionen innerhalb eines Jahres beträgt zwischen 15-25%, wogegen das invasive Plattenepithelkarzinom bei bereits vorhandenen Aktinischen Keratosen mit einer Häufigkeit von 5-20% innerhalb eines Nachbeobachtungszeitraums von 10-25 Jahren auftritt.(131) Im Gegensatz dazu können in 80% der Patient:innen mit SCC Aktinische Keratosen mit verschiedengradigen Dysplasien beobachtet werden. Die Latenzzeit für die Entstehung eines SCC aus einer Aktinischen Keratose beträgt 10-20 Jahre, wobei die Transformationsrate einer AK in ein SCC innerhalb eines Jahres nur zwischen 0,1% und 0,24% liegt.(131, 132). Das Risiko für die Entstehung von AK bzw. eines invasiven Plat-

tenepithelkarzinoms bei organtransplantierten Patient:innen ist dagegen 250- bzw. 100-fach erhöht.(132)

1.3.4 Prävention

Zur Prävention für das Auftreten von Aktinischen Keratosen gibt es mehrere Möglichkeiten bzw. Ansatzpunkte, jedoch bedarf es bei einigen noch vermehrten Forschungsaufwand, um eine sichere und effektive Handhabung zu gewährleisten.

Orale Retinoide: Hierunter versteht man synthetische Vitamin A Derivate wie beispielsweise Acitretin und Isotretionin, die vor allem zur Chemoprävention von NMSC bei high-risk Patient:innen verwendet werden. Der chemopräventive Effekt wird hierbei durch Apoptose, Immunmodulation, Hemmung der Zellproliferation und Keratinisierung, und Förderung der Zelldifferenzierung erzielt.(70, 133) In einer klinischen Studie wurde Acitretin 30mg bei 44 Transplantatempfängern täglich für 6 Monate verabreicht, wobei dabei eine Reduktion der AK um 13,4% gegenüber einem Anstieg der Läsionen um 28,2% in der Placebogruppe beobachtet werden konnte.(134)

Orales Nicotinamid: Die Amidform von Vitamin B3 fungiert als Cofaktor für die Produktion von ATP und steuert somit der durch die UV-Strahlung induzierten ATP-Erschöpfung entgegen, was einen positiven Effekt für die DNA-Reparatur hat. Gleichzeitig wirkt es auch der durch UV-Strahlung induzierten Immunsuppression entgegen. Der Verwendungszweck für die Prävention von AK ist jedoch noch auch aufgrund von fehlenden Studien zu dieser Thematik umstritten.(70, 135)

Photoprotektion: Die weitaus wichtigste Präventionsmaßnahme stellt die Photoprotektion dar. Eine Empfehlung der American Academy of Dermatology sieht dabei einen großzügigen Gebrauch von Sonnenschutzmitteln mit LSF 30 oder mehr vor, um der Entstehung von UV-assoziiertem Hautkrebs entgegenzuwirken.(136) Schon das regelmäßige Auftragen von Sonnenschutzmitteln mit Lichtschutzfaktor (LSF) >15 reduziert bei immunkompetenten Patient:innen das Auftreten von neuen Aktinischer Keratosen innerhalb eines Jahres um bis zu 50 % (Studie mit Lichtschutzfaktor 29) bzw. 37% innerhalb von 2 Jahren (Studie mit Lichtschutzfaktor 16).(70, 137, 138) Die Patientengruppe, die am meisten von der Anwendung von Sonnenschutzmitteln bezüglich der Entstehung von AK profitiert, sind junge Menschen ohne

vorherige Historie eines NMSC und Menschen, die nach dem Sonnen zur Bräunung neigen (ab Phototyp III).(70, 138) Auch bei immunsupprimierten Patient:innen bewirkt die Anwendung von Sonnenschutzmitteln mit LSF 50 eine signifikante Reduktion von neuen Läsionen.(139) Darüber hinaus wurde bei immunkompetenten gleichsam wie immunsupprimierten Patient:innen mit täglichem Gebrauch von Sonnenschutzmitteln eine Spontanregression der AK festgestellt, die höher ist als bei Patient:innen, die keine Sonnenschutzmittel applizieren. Zudem kommt es durch die tägliche Anwendung einer geeigneten Photoprotektion zu einer Reduktion der Entstehung von neuen SCCs.(70, 139)

2 Material und Methoden

2.1 Studiendesign und Teilnehmerkollektiv

Bei dieser Diplomarbeit handelt es sich um eine prospektive klinische Studie mit 46 Teilnehmer:innen, welche von der Ethikkommission mit der Nummer EK: 2020-00316-27 genehmigt wurde. Die Proband:innen mussten dabei älter als 50 sein und durften zum Behandlungszeitpunkt an keinen Defekten oder Erkrankungen der (Gesichts-)Haut bzw. an Erkrankungen, die das Hauterscheinungsbild betreffen, leiden. Dabei wurde so gut wie möglich darauf geachtet, die beiden Geschlechter gleichmäßig abzubilden.

2.2 Durchführung

Nach Rekrutierung der Teilnehmer:innen wurden Termine für eine Fotodokumentation des gegenwärtigen Ist-Zustands ambulant an der Abteilung für Dermatologie der Medizinischen Universität Graz vereinbart. Dort wurde den Patient:innen das Behandlungsprozedere bzw. die Zielsetzung der Studie erklärt, sowie ein Informed Consent ausgehändigt und unterschrieben. Danach wurde die Fotodokumentation des (ungeschminkten) Gesichts durchgeführt und ein Fragebogen über den persönlichen Umgang mit UV-Licht und die Hautpflegegewohnheiten ausgehändigt. Die Proband:innen wurden angehalten, zweimal täglich (morgens und abends) für 14 Tage die Imiquimod 3,75% Creme auf die gesamte Haut des Gesichtsbereichs aufzutragen und den täglichen Gebrauch bzw. etwaige Nebenwirkungen oder Besonderheiten in einem mitgegebenen Behandlungstagebuch zu dokumentieren. Nach diesen 2 Wochen wurden die Patient:innen gebeten, nochmals an die Klinik zu kommen, um eine weitere Fotodokumentation anzufertigen bzw. um den Therapieverlauf zu verfolgen. Bei etwaigen Beschwerden oder Fragen während bzw. nach dem Behandlungszeitraum konnten sich die Proband:innen jederzeit telefonisch sowie persönlich bei Univ.-Prof. Dr. Kopera vorstellen. Die Beurteilung der Fotodokumentation erfolgte anschließend durch die Prüffärztin Frau Univ.-Prof. Dr. Kopera, sowie zwei weitere unabhängige Dermatologen an anonymisierten Fotos. Hierbei wurde die entzündliche Hautreaktion frontal, im Halbprofil rechts und im Halbprofil links nach zwei Wochen Behandlung in vier sichtbare Stufen (0-3) eingeteilt:

- Keine Reaktion (0): Keine Entzündungsreaktion

- Leichte Reaktion (1): 1-2 Läsionen < 1cm
- Mäßige Reaktion (2): 3-5 Läsionen < 1cm
- Schwere Reaktion (3): > 5 Läsionen > 1cm

Die Bewertungen 0 bis 3 wurden anschließend für jede Stelle (frontal, rechts, links) als Mittelwert zusammengefasst und dann durch die Anzahl der Patient:innen geteilt, um den Gesamtschweregrad zu ermitteln. Auch die Antworten des Fragebogens wurden nach demselben Prinzip statistisch ausgewertet.

2.3 Literaturrecherche

Für die Literaturrecherche wurden Quellen aus der medizinischen Datenbank PubMed sowie aus einigen Fachbüchern herangezogen.

3 Ergebnisse

Geschlechterverteilung

Von den 46 Teilnehmer:innen, die in die Studie miteingeschlossen wurden, waren 20 männlich (43,5%) und 26 weiblich (56,5%). (Abb.19)

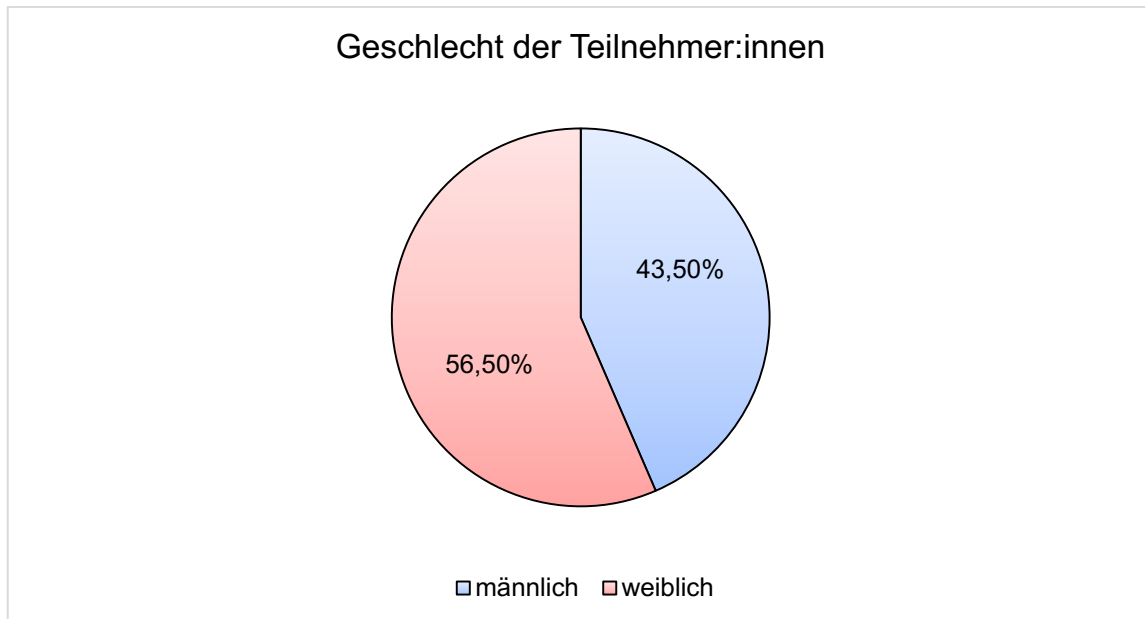


Abbildung 19 Geschlechterverteilung in der Studie

Auftreten von Entzündungsreaktionen

Entzündungsreaktionen als Zeichen des Vorhandenseins von subklinischen Aktinischen Keratosen bei der topischen Behandlung mit Imiquimod traten bei 90,00 % der Männer (18 von 20) und 92,31 % (24 von 26) der Frauen auf. Im Umkehrschluss zeigten daher 10,00 % (2 von 20) der Männer und 7,69 % der Frauen (2 von 26) keine Entzündungsreaktion. (Abb.20, Abb.21, Abb.22, Abb.23)

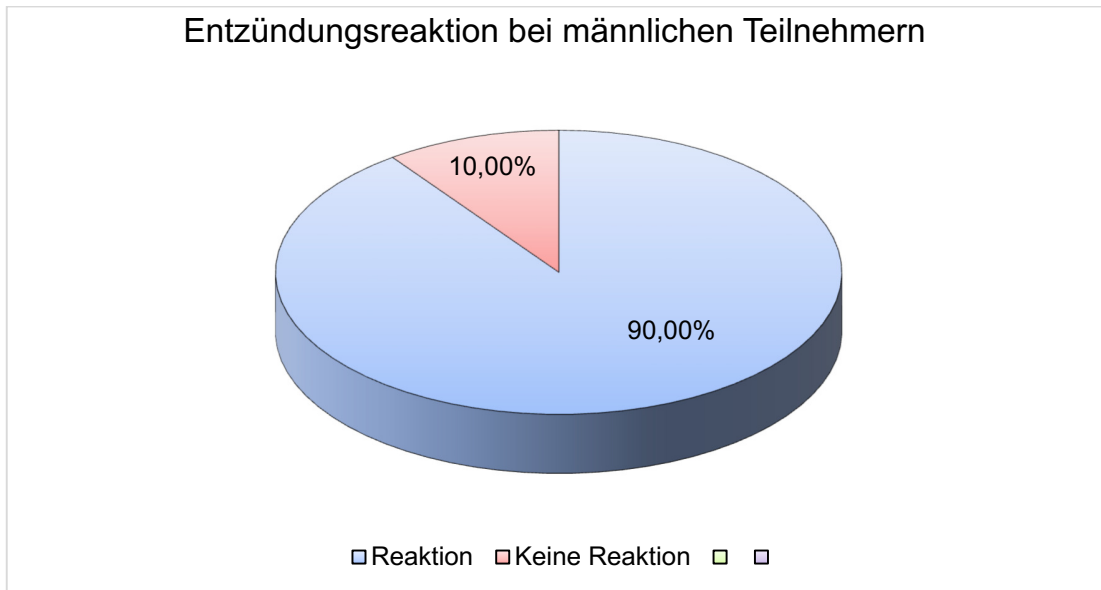


Abbildung 20 Entzündungsreaktion bei männlichen Teilnehmern



Abbildung 21 Männlicher Proband ohne Entzündungsreaktion (oben: Tag 0, unten: Tag 14)

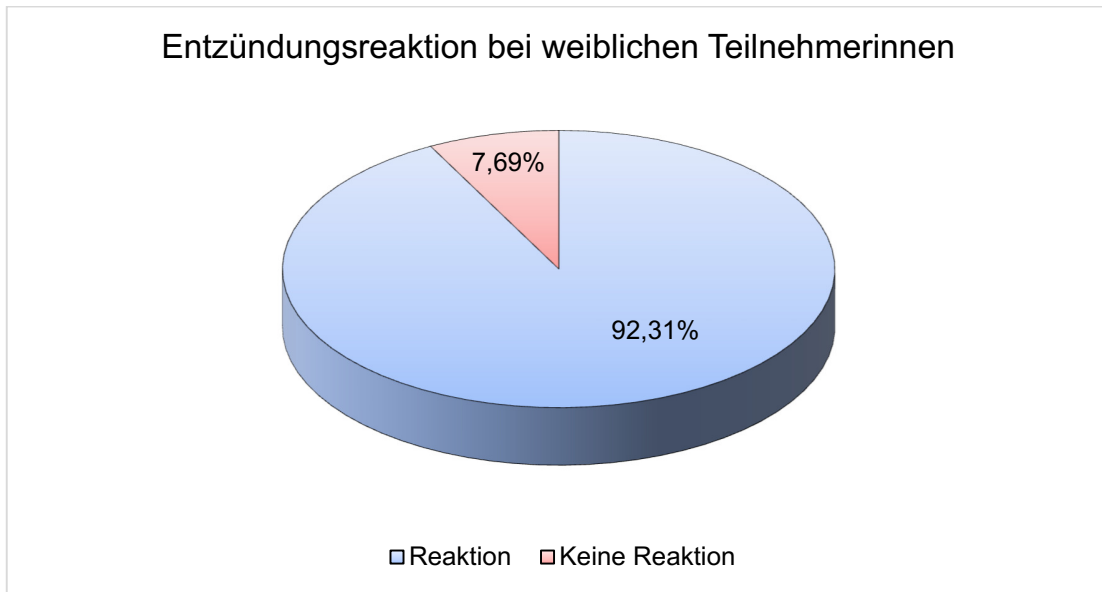


Abbildung 22 Entzündungsreaktion bei weiblichen Teilnehmerinnen



Abbildung 23 Probandin mit Entzündungsreaktionen an multiplen Stellen (oben: Tag 0, unten: Tag 14)

Zeitlicher Beginn der Entzündungsreaktionen

Die ersten Entzündungsreaktionen traten im Durchschnitt nach 5,43 Tagen auf, wobei der Beginn bei Männern und Frauen unterschiedlich war. Bei den männlichen Probanden setzte die Entzündung im Durchschnitt früher, nämlich an Tag 4,47, ein als bei den Frauen, bei denen die Entzündung erst an Tag 6,16 auftrat. (Abb.24)

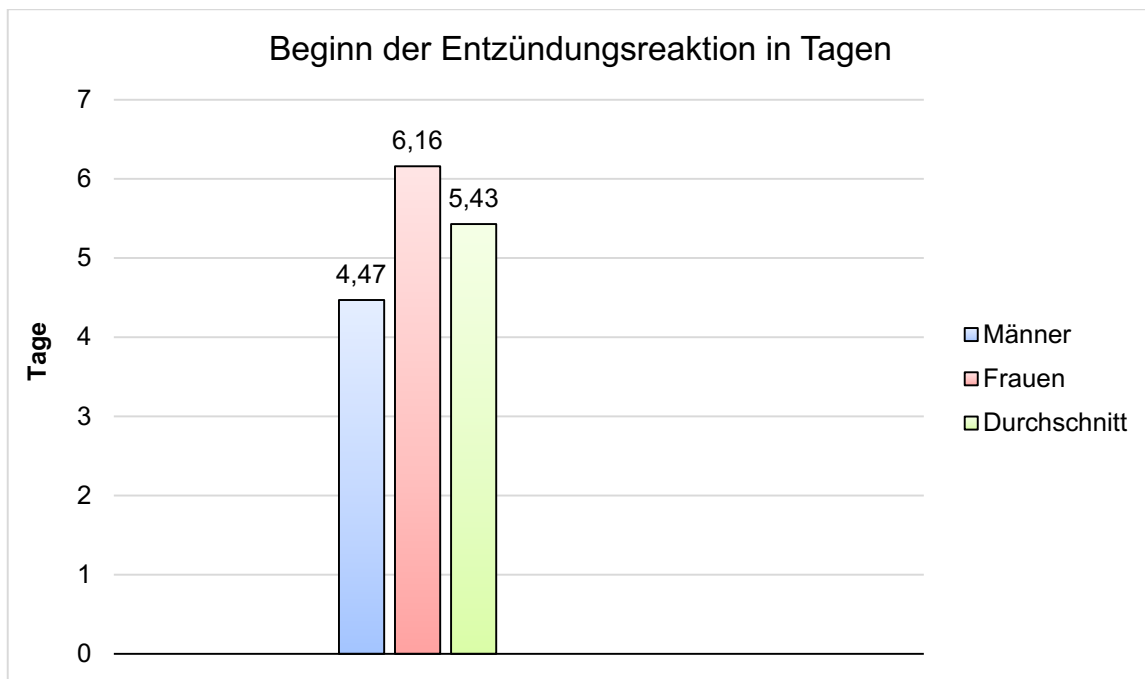


Abbildung 24 Beginn der Entzündungsreaktion in Tagen

Schweregrad der Reaktion

Der Schweregrad der Reaktion wurde wie zuvor erwähnt in vier sichtbare Stufen (0-3) eingeteilt und anschließend für jede Stelle (frontal, rechts, links) als Mittelwert zusammengefasst und durch die Anzahl der Patient:innen geteilt, um den Gesamtschweregrad zu ermitteln. Hierbei zeigte sich mit 1,41 (1,58 frontal, 1,41 rechts, 1,25 links) ein geringerer Schweregrad bei den weiblichen Probandinnen als bei den männlichen Probanden mit 2,56 (2,52 frontal, 2,58 rechts und links). (Abb.25, Abb.26)

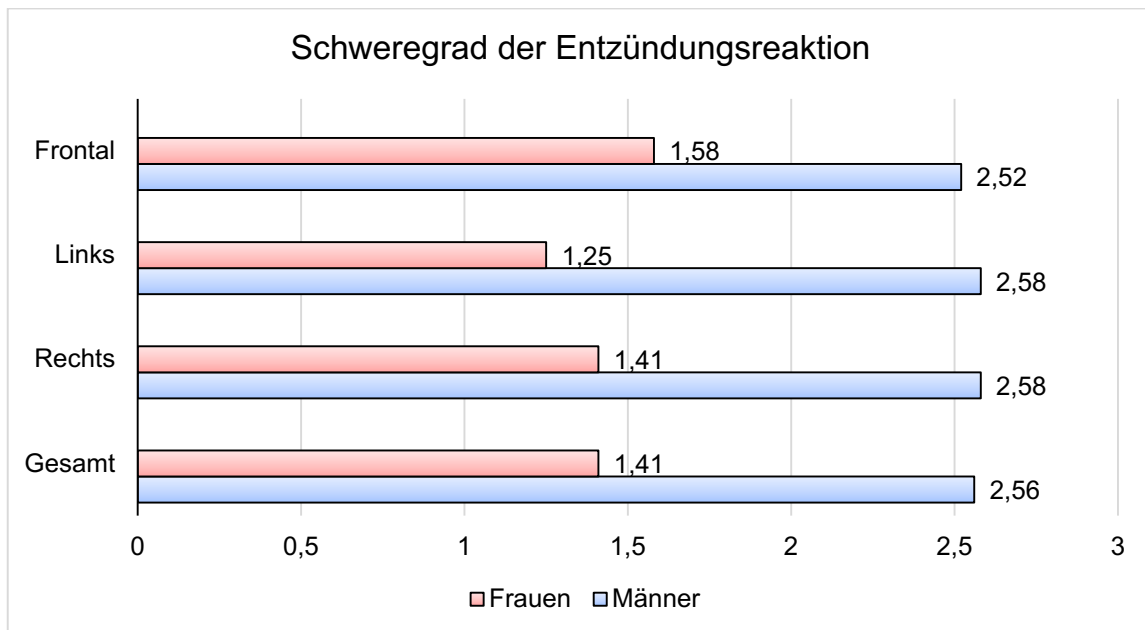


Abbildung 25 Schweregrad der Entzündungsreaktion



Abbildung 26 Schwere Reaktion bei einem männlichen Teilnehmer

Nebenwirkungen

Nebenwirkungen traten nur bei 10,00 % (2 von 20) der männlichen Teilnehmer im Sinne von grippeähnlichen Symptomen (1 von 20) sowie Aphten an der Unterlippe (1 von 20) auf. (Abb.27) Die weibliche Patientengruppe wies häufiger Nebenwirkungen auf. Bei 57,69 % (15 von 26) der Frauen, die Nebenwirkungen präsentierten, zeigten 46,15 % (12 von 26) Aphten an den Innenseiten der Lippen, 7,69 % (2 von 26) eine begleitende Bindehautentzündung und 3,84 % (1 von 26) eine Schwellung der Lippen. (Abb.27) Alle Reaktionen und Nebenwirkungen heilten innerhalb der Nachbeobachtungszeit von 4 Wochen ohne Folgeerscheinungen ab.

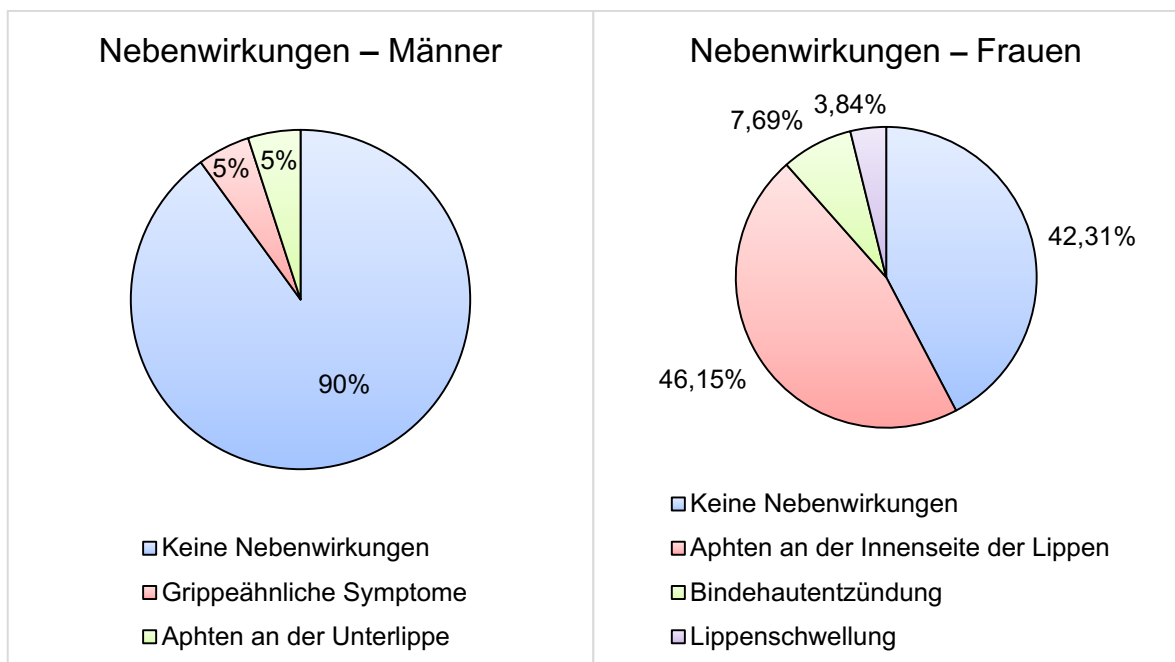


Abbildung 27 Nebenwirkungen bei männlichen (links) und weiblichen (rechts) Teilnehmer:innen

Auswertung der Fragebögen

Die Auswertung der Fragebögen ergab einige interessante Details und Unterschiede bei Männern und Frauen in unserem Kollektiv. Frauen in unserem Kollektiv erlitten in ihrer Kindheit weniger Sonnenbrände im Gesicht. Bezüglich der Verwendung eines Sonnenschutzes verwenden 57,7% der Frauen (15 von 26) täglich UV-Schutz, während dies nur 50% (10 von 20) der Männer im Urlaub und 40% (8 von 20) der Männer beim Sport im Freien tun. Nur 1 Mann

(5%) verwendet täglich Sonnenschutzmittel. (Abb.28) Darüber hinaus wussten 30% aller Teilnehmer:innen (14 von 46) – Männer und Frauen gleichermaßen – nicht, dass UV-Licht Hautkrebs verursacht.

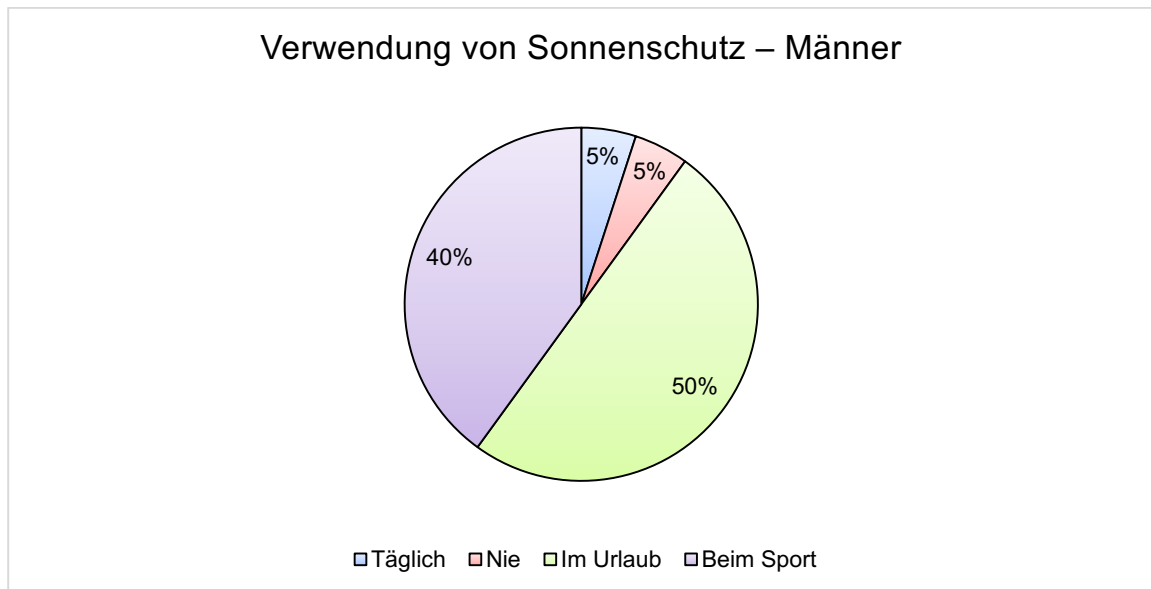


Abbildung 28 Verwendung von Sonnenschutz bei Männern

4 Diskussion

Mit dieser Versuchsanordnung sollte die Frage beantwortet werden, wie wirksam Imiquimod 3,75% Creme bei der selektiven Erkennung und gleichzeitig auch Behandlung von noch nicht klinisch sichtbaren (subklinischen) Aktinischen Keratosen bei Patient:innen im Alter über 50 Jahren ist. Hauptzielgröße war diesbezüglich der Prozentsatz der Teilnehmer:innen, bei denen eine subklinische Form der AK durch die Wechselwirkung von UV-geschädigten Keratinozyten mit dem Wirkstoff Imiquimod im Sinne einer entzündlichen Hautreaktion detektiert wurde. Der Anteil der Patient:innen, bei denen subklinische AK durch die Anwendung von Imiquimod 3,75% sichtbar wurden, war bedeutend hoch. 90,0% der männlichen Teilnehmer zeigten Entzündungsreaktionen und somit subklinische AK, wogegen dies bei 92,3% der weiblichen Probandinnen der Fall war. Das heißt nur weniger als 10% der Probandinnen hatten keine subklinischen AK. Zu einem ähnlichen Ergebnis im Sinne von mehreren Stellen mit leichten bis mittelschweren Entzündungsreaktionen kam die Studie von Kopera et al., bei der vier Wochen lang dreimal wöchentlich Imiquimod 5% Creme auf Gesicht oder Kopfhaut ohne klinische Anzeichen von AK aufgetragen wurde. Alle 15 Patient:innen wiesen Hautreaktionen auf, wobei in drei Fällen mit ausgeprägten Entzündungszeichen nach erfolgter Biopsie während der Behandlung sehr frühe bösartige Veränderungen nachgewiesen werden konnten. Bei diesen 3 Patient:innen wurden nach dem Behandlungszeitraum erneute Hautbiopsien durchgeführt, wobei sich histologisch eine vollständige Beseitigung der bösartigen Veränderungen zeigte. Hier ist zu erwähnen, dass diese Studie einen hohen Männeranteil (80%) im Vergleich zu dieser Studie (43,5%) aufweist.(140) Diese Ergebnisse bestärken noch mehr die Annahme, dass die topische Imiquimod-Behandlung von chronisch sonnenexponierter Haut ohne offensichtliche klinische Anzeichen von AK in der Lage ist, subklinische aktinische Keratosen zu detektieren und die Läsionen vollständig zu beseitigen, noch bevor sie klinisch als AK diagnostiziert werden können.(140)

Die Effektivität der Behandlung von Imiquimod 3,75% Creme gegen AK wird auch im Vergleich mit 2 randomisierten Studien von Swanson et al., sowie Hanke et al. deutlich, welche die Wirksamkeit von Placebo, Imiquimod 2,5% Creme und Imiquimod 3,75% Creme bei Patient:innen mit bereits klinisch sichtbaren AK miteinander verglichen. In diesen beiden Studien

kam es zu einer kompletten Clearance der Läsionen in 35,6% bzw. 34% der Fälle, verglichen mit einer partiellen Clearance, also einer Verminderung der Läsionen um mehr als 75%, in 59,4% bzw. 53,7% der Patient:innen nach Behandlung mit Imiquimod 3,75% Creme.(141, 142) Auch in diesen beiden Studien ist der Anteil der Männer deutlich höher, was unter anderem mit der Tatsache korreliert, dass Männer häufiger von AK betroffen sind bzw. Frauen UV-Schutzmittel konsequenter anwenden.(40, 46) In unserer Studie wird dies auch durch die Auswertung der Fragebögen deutlich, in denen 57,7% der Frauen (15 von 26) angaben, täglich UV-Schutz zu verwenden, während dies nur 50,0% (10 von 20) der Männer im Urlaub und 40% (8 von 20) der Männer beim Sport im Freien tun. Nur 1 Mann (5%) verwendet täglich Sonnenschutzmittel. (Abb.28) Diesbezüglich stimmt die Auswertung der Fragebögen mit einer randomisiert kontrollierten Studie von Falk et al. überein, welche impliziert, dass Frauen in größerem Ausmaß Sonnenschutzmittel verwenden und gleichzeitig auch eine erhöhte Bereitschaft aufweisen, den Gebrauch von UV-Schutzmitteln zu intensivieren.(143)

Die Erkenntnis über den weitaus selteneren Gebrauch von Sonnenschutzmitteln bei Männern korreliert mit dem Schweregrad der entzündlichen Hautreaktionen bei den Probanden im Vergleich zu den Probandinnen. Der Gesamtschweregrad von 2,58 bei Männern ist in dieser Studie gegenüber einem Gesamtschweregrad von 1,41 bei den Frauen deutlich erhöht, was höchstwahrscheinlich auf die Unterschiede in den Hautpflegegewohnheiten bezüglich der regelmäßigen prophylaktischen Anwendung von Sonnenschutzmitteln der beiden Geschlechter zurückzuführen ist. Aus demselben Grund wäre auch die Annahme logisch, dass die Reaktionen bei Männern, durch den höheren Schweregrad bedingt, früher (am Tag 4,47) als bei Frauen (am Tag 6,16) auftraten. In einer niederländischen Studie von SC Flohil et al. mit sehr ähnlicher Geschlechterverteilung (Frauenanteil 55%, Männeranteil 45%) wurde die Prävalenz von AK in der niederländischen Population > 45a untersucht und die Läsionen nach ihrer Anzahl in Kategorien eingeteilt. Hierbei zeigte sich, dass Männer, bei denen AK detektiert wurden, in 26,87% 10 oder mehr Läsionen aufwiesen, wogegen dies bei Frauen in nur 12,85% der Fall war.(144) Natürlich korreliert dies nicht zwangsweise mit dem Schweregrad der Läsionen, nichtsdestotrotz besteht das Risiko, die Läsionen erst in einem höheren Schweregrad zu entdecken, je mehr Läsionen vorhanden sind.

Nebenwirkungen traten mit 57,69% bei Frauen überraschenderweise weitaus häufiger auf als bei Männern mit 10,00%, wobei am häufigsten Aphten an der Innenseite der Lippen auftraten. Verglichen mit den Daten in einer Metastudie über die Behandlung von AK mit Imiquimod 5% creme von G Hadley et al., bei der die vorherrschenden Nebenwirkungen Erytheme, Schorfbildung, Ödeme, sowie zu einem sehr geringen Prozentsatz Bläschenbildung waren, ist das vermehrte Auftreten von Aphten doch eher überraschend.(145) Darüber hinaus stellt sich die Frage, warum die Nebenwirkungen bei den Frauen viel häufiger als bei den Männern auftraten, obwohl der Schweregrad der Läsionen bei den weiblichen Teilnehmerinnen weitaus geringer ist.

Diese Studie hat in einem hohen Ausmaß gezeigt, wie häufig subklinische AK in klinisch unauffälligen Patient:innen vorhanden sind und durch den Gebrauch von Imiquimod 3,75% Creme detektiert und auch behandelt werden können. Limitierend kommt jedoch hinzu, dass die Patientengruppe zu klein ist, um eine valide, verallgemeinernde Aussage auf die Gesamtbevölkerung treffen zu können, jedoch als Richtungsweiser sehr bedeutsam ist. Weiters wäre der Therapieerfolg im Sinne einer Beseitigung der bösartigen Veränderungen besser zu veranschaulichen, wenn dies nicht nur klinisch, sondern auch histologisch mittels Hautbiopsien bestätigt werden würde.

Aufgrund der Erkenntnisse aus dieser Studie, sowie nach Zusammenschau von anderen Studien mit ähnlicher Fragestellung, stellt sich die Frage, ob Imiquimod 3,75% Creme präventiv bei der Bevölkerung über 50 Jahren in UV-exponierten Hautbereichen empfohlen werden kann, um eine spätere Entwicklung von AK in SCCs oder NMSCs zu verhindern. Dafür benötigt es weitere Nachforschungen mit einer größeren Anzahl an Patient:innen, sowie ein verstärktes Bewusstsein in der Bevölkerung über die potentiellen Schäden der UV-Strahlung, der Bedeutung der prophylaktischen Verwendung von Lichtschutzmitteln und wenn bereits eine chronische UV-Schädigung exponierter Areale vorliegt, die Früherkennung der ersten Stufen von Plattenepithelkarzinomen, der Aktinischen Keratosen.

Literaturverzeichnis

1. Moll I, Augustin M, Bahmer F, Bahmer J, Bayerl C, Boonen H, et al. Duale Reihe Dermatologie. 8th ed. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2016. 14-27,200-1, 306-7 p.
2. Hermann K, Trinkkeller U. Dermatologie und medizinische Kosmetik. 3rd ed. Berlin,Heidelberg: Springer; 2015. 4-21, 101-9 p.
3. Cerroni L, Garbe K, Metze D, Kutzner H, Kerl H. Histopathologie der Haut. 2nd ed. Berlin,Heidelberg: Springer; 2016. 61-76,577-80 p.
4. Hashim PW, Chen T, Rigel D, Bhatia N, Kircik LH. Actinic Keratosis: Current Therapies and Insights Into New Treatments. *J Drugs Dermatol*. 2019;18(5):s161-6.
5. Freeman SC, Sonthalia S. Histology, Keratohyalin Granules. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021.
6. Lüllmann-Rauch R. Taschenlehrbuch Histologie. 5th ed. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2015. 583-4 p.
7. Niebauer G. [Keratinosomes (Odland-bodies)]. *Arch Dermatol Forsch*. 1972;244:33-40.
8. Eckert RL. Structure, function, and differentiation of the keratinocyte. *Physiol Rev*. 1989;69(4):1316-46.
9. Murphrey MB, Miao JH, Zito PM. Histology, Stratum Corneum. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021.
10. Goebeler M, Hamm H. Basiswissen Dermatologie. Berlin: Springer; 2017. 4-6,71 p.
11. Fritsch P, Schwarz T. Dermatologie Venerologie. 3rd ed. Berlin: Springer; 2018. 10-2, 50-5, 66-7,84,7,376 p.
12. Thulabandu V, Chen D, Atit RP. Dermal fibroblast in cutaneous development and healing. *Wiley Interdiscip Rev Dev Biol*. 2018;7(2).
13. Christensen L, Suggs A, Baron E. Ultraviolet Photobiology in Dermatology. *Adv Exp Med Biol*. 2017;996:89-104.
14. Richards TB, Johnson CJ, Tatalovich Z, Cockburn M, Eide MJ, Henry KA, et al. Association between cutaneous melanoma incidence rates among white US residents and county-level estimates of solar ultraviolet exposure. *J Am Acad Dermatol*. 2011;65(5 Suppl 1):S50-7.

15. Gupta AK, Anderson TF. Psoralen photochemotherapy. *J Am Acad Dermatol.* 1987;17(5 Pt 1):703-34.
16. Ullrich SE. Photoimmune suppression and photocarcinogenesis. *Front Biosci.* 2002;7:d684-703.
17. Streilein JW. Skin-associated lymphoid tissues (SALT): origins and functions. *J Invest Dermatol.* 1983;80 Suppl:12s-6s.
18. Matsumura Y, Ananthaswamy HN. Toxic effects of ultraviolet radiation on the skin. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2004;195(3):298-308.
19. de Jager TL, Cockrell AE, Du Plessis SS. Ultraviolet Light Induced Generation of Reactive Oxygen Species. *Adv Exp Med Biol.* 2017;996:15-23.
20. Runger TM. Role of UVA in the pathogenesis of melanoma and non-melanoma skin cancer. A short review. *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* 1999;15(6):212-6.
21. Karimian A, Ahmadi Y, Yousefi B. Multiple functions of p21 in cell cycle, apoptosis and transcriptional regulation after DNA damage. *DNA Repair (Amst).* 2016;42:63-71.
22. Rass K, Reichrath J. UV damage and DNA repair in malignant melanoma and nonmelanoma skin cancer. *Adv Exp Med Biol.* 2008;624:162-78.
23. Ziegler A, Leffell DJ, Kunala S, Sharma HW, Gailani M, Simon JA, et al. Mutation hotspots due to sunlight in the p53 gene of nonmelanoma skin cancers. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1993;90(9):4216-20.
24. Ziegler A, Jonason AS, Leffell DJ, Simon JA, Sharma HW, Kimmelman J, et al. Sunburn and p53 in the onset of skin cancer. *Nature.* 1994;372(6508):773-6.
25. Fisher GJ, Kang S, Varani J, Bata-Csorgo Z, Wan Y, Datta S, et al. Mechanisms of photoaging and chronological skin aging. *Arch Dermatol.* 2002;138(11):1462-70.
26. Tobin DJ. Introduction to skin aging. *J Tissue Viability.* 2017;26(1):37-46.
27. McCullough JL, Kelly KM. Prevention and treatment of skin aging. *Ann N Y Acad Sci.* 2006;1067:323-31.
28. Angel P, Szabowski A, Schorpp-Kistner M. Function and regulation of AP-1 subunits in skin physiology and pathology. *Oncogene.* 2001;20(19):2413-23.
29. Sternlicht MD, Werb Z. How matrix metalloproteinases regulate cell behavior. *Annu Rev Cell Dev Biol.* 2001;17:463-516.

30. Yaar M, Gilchrest BA. Photoageing: mechanism, prevention and therapy. *Br J Dermatol.* 2007;157(5):874-87.
31. Maverakis E, Miyamura Y, Bowen MP, Correa G, Ono Y, Goodarzi H. Light, including ultraviolet. *J Autoimmun.* 2010;34(3):J247-57.
32. Lin JY, Fisher DE. Melanocyte biology and skin pigmentation. *Nature.* 2007;445(7130):843-50.
33. Land EJ, Riley PA. Spontaneous redox reactions of dopaquinone and the balance between the eumelanin and pheomelanin pathways. *Pigment Cell Res.* 2000;13(4):273-7.
34. Gniadecka M, Wulf HC, Mortensen NN, Poulsen T. Photoprotection in vitiligo and normal skin. A quantitative assessment of the role of stratum corneum, viable epidermis and pigmentation. *Acta Derm Venereol.* 1996;76(6):429-32.
35. Bech-Thomsen N, Wulf HC. Photoprotection due to pigmentation and epidermal thickness after repeated exposure to ultraviolet light and psoralen plus ultraviolet A therapy. *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* 1996;11(5-6):213-8.
36. Roberts WE. Skin type classification systems old and new. *Dermatol Clin.* 2009;27(4):529-33, viii.
37. Burns T, Breathnach S, Cox N, Griffiths C. *Rook's Textbook of Dermatology.* Oxford: Blackwell Publishing; 2004. 36.1-50 p.
38. Butani AK, Arbesfeld DM, Schwartz RA. Premalignant and early squamous cell carcinoma. *Clin Plast Surg.* 2005;32(2):223-35.
39. de Rooij MJ, Rampen FH, Schouten LJ, Neumann HA. Skin cancer screening focusing on melanoma yields more selective attendance. *Arch Dermatol.* 1995;131(4):422-5.
40. Schwartz RA. The actinic keratosis. A perspective and update. *Dermatol Surg.* 1997;23(11):1009-19; quiz 20-1.
41. Marks R, Ponsford MW, Selwood TS, Goodman G, Mason G. Non-melanotic skin cancer and solar keratoses in Victoria. *Med J Aust.* 1983;2(12):619-22.
42. Salasche SJ. Epidemiology of actinic keratoses and squamous cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol.* 2000;42(1 Pt 2):4-7.
43. Frost CA, Green AC. Epidemiology of solar keratoses. *Br J Dermatol.* 1994;131(4):455-64.

44. Memon AA, Tomenson JA, Bothwell J, Friedmann PS. Prevalence of solar damage and actinic keratosis in a Merseyside population. *Br J Dermatol.* 2000;142(6):1154-9.
45. Zagula-Mally ZW, Rosenberg EW, Kashgarian M. Frequency of skin cancer and solar keratoses in a rural southern county as determined by population sampling. *Cancer.* 1974;34(2):345-9.
46. Holman CD, Armstrong BK, Evans PR, Lumsden GJ, Dallimore KJ, Meehan CJ, et al. Relationship of solar keratosis and history of skin cancer to objective measures of actinic skin damage. *Br J Dermatol.* 1984;110(2):129-38.
47. Lebwahl M. Actinic keratosis: epidemiology and progression to squamous cell carcinoma. *Br J Dermatol.* 2003;149 Suppl 66:31-3.
48. Frost CA, Green AC, Williams GM. The prevalence and determinants of solar keratoses at a subtropical latitude (Queensland, Australia). *Br J Dermatol.* 1998;139(6):1033-9.
49. Araki K, Nagano T, Ueda M, Washio F, Watanabe S, Yamaguchi N, et al. Incidence of skin cancers and precancerous lesions in Japanese--risk factors and prevention. *J Epidemiol.* 1999;9(6 Suppl):S14-21.
50. Lookingbill DP, Lookingbill GL, Leppard B. Actinic damage and skin cancer in albinos in northern Tanzania: findings in 164 patients enrolled in an outreach skin care program. *J Am Acad Dermatol.* 1995;32(4):653-8.
51. Lambert WC, Kuo HR, Lambert MW. Xeroderma pigmentosum. *Dermatol Clin.* 1995;13(1):169-209.
52. Black HS. Influence of dietary factors on actinically-induced skin cancer. *Mutat Res.* 1998;422(1):185-90.
53. Leffell DJ. The scientific basis of skin cancer. *J Am Acad Dermatol.* 2000;42(1 Pt 2):18-22.
54. Hutchinson F. Induction of tandem-base change mutations. *Mutat Res.* 1994;309(1):11-5.
55. Fu W, Cockerell CJ. The actinic (solar) keratosis: a 21st-century perspective. *Arch Dermatol.* 2003;139(1):66-70.

56. Nelson MA, Einspahr JG, Alberts DS, Balfour CA, Wymer JA, Welch KL, et al. Analysis of the p53 gene in human precancerous actinic keratosis lesions and squamous cell cancers. *Cancer Lett.* 1994;85(1):23-9.
57. Spencer JM, Kahn SM, Jiang W, DeLeo VA, Weinstein IB. Activated ras genes occur in human actinic keratoses, premalignant precursors to squamous cell carcinomas. *Arch Dermatol.* 1995;131(7):796-800.
58. Yantsos VA, Conrad N, Zabawski E, Cockerell CJ. Incipient intraepidermal cutaneous squamous cell carcinoma: a proposal for reclassifying and grading solar (actinic) keratoses. *Semin Cutan Med Surg.* 1999;18(1):3-14.
59. Brash DE, Ziegler A, Jonason AS, Simon JA, Kunala S, Leffell DJ. Sunlight and sunburn in human skin cancer: p53, apoptosis, and tumor promotion. *J Investig Dermatol Symp Proc.* 1996;1(2):136-42.
60. Schwartz RA. Premalignant keratinocytic neoplasms. *J Am Acad Dermatol.* 1996;35(2 Pt 1):223-42.
61. Cockerell CJ. Histopathology of incipient intraepidermal squamous cell carcinoma ("actinic keratosis"). *J Am Acad Dermatol.* 2000;42(1 Pt 2):11-7.
62. Lever W, Schaumburg-Lever G. *Histopathology of the skin.* 5th ed. Philadelphia: J.B. Lippincott Co.; 1975. 469-71 p.
63. Chung HJ, McGuigan KL, Osley KL, Zendell K, Lee JB. Pigmented solar (actinic) keratosis: an underrecognized collision lesion. *J Am Acad Dermatol.* 2013;68(4):647-53.
64. Schwartz RA. Arsenic and the skin. *Int J Dermatol.* 1997;36(4):241-50.
65. Hassab-El-Naby HM, Al-Ajmi HS, Al-Sabah HY, Kajeji MM. PUVA keratosis in vitiligo. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2006;20(8):1013-4.
66. Schmitt JV, Miot HA. Actinic keratosis: a clinical and epidemiological revision. *An Bras Dermatol.* 2012;87(3):425-34.
67. Peris K, Micantonio T, Piccolo D, Fargnoli MC. Dermoscopic features of actinic keratosis. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2007;5(11):970-6.
68. Cohn BA. From sunlight to actinic keratosis to squamous cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol.* 2000;42(1 Pt 1):143-4.
69. Slaughter DP, Southwick HW, Smejkal W. Field cancerization in oral stratified squamous epithelium; clinical implications of multicentric origin. *Cancer.* 1953;6(5):963-8.

70. Reinehr CPH, Bakos RM. Actinic keratoses: review of clinical, dermoscopic, and therapeutic aspects. *An Bras Dermatol*. 2019;94(6):637-57.
71. Olsen EA, Abernethy ML, Kulp-Shorten C, Callen JP, Glazer SD, Huntley A, et al. A double-blind, vehicle-controlled study evaluating masoprocol cream in the treatment of actinic keratoses on the head and neck. *J Am Acad Dermatol*. 1991;24(5 Pt 1):738-43.
72. Mantese SA, Diogo PM, Rocha A, Berbert AL, Ferreira AK, Ferreira TC. Cutaneous horn: a retrospective histopathological study of 222 cases. *An Bras Dermatol*. 2010;85(2):157-63.
73. Moy RL. Clinical presentation of actinic keratoses and squamous cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol*. 2000;42(1 Pt 2):8-10.
74. Vieira RA, Minicucci EM, Marques ME, Marques SA. Actinic cheilitis and squamous cell carcinoma of the lip: clinical, histopathological and immunogenetic aspects. *An Bras Dermatol*. 2012;87(1):105-14.
75. Freedberg I, Eisen A, Wolff K. Fitzpatrick's dermatology in general medicine. 5th ed. New York: McGraw-Hill; 1999. 823-39 p.
76. Zalaudek I, Giacomel J, Argenziano G, Hofmann-Wellenhof R, Micantonio T, Di Stefani A, et al. Dermoscopy of facial nonpigmented actinic keratosis. *Br J Dermatol*. 2006;155(5):951-6.
77. Huerta-Brogeras M, Olmos O, Borbujo J, Hernández-Núñez A, Castaño E, Romero-Maté A, et al. Validation of dermoscopy as a real-time noninvasive diagnostic imaging technique for actinic keratosis. *Arch Dermatol*. 2012;148(10):1159-64.
78. Torezan LA, Festa-Neto C. Cutaneous field cancerization: clinical, histopathological and therapeutic aspects. *An Bras Dermatol*. 2013;88(5):775-86.
79. Zalaudek I, Argenziano G. Dermoscopy of actinic keratosis, intraepidermal carcinoma and squamous cell carcinoma. *Curr Probl Dermatol*. 2015;46:70-6.
80. Casari A, Chester J, Pellacani G. Actinic Keratosis and Non-Invasive Diagnostic Techniques: An Update. *Biomedicines*. 2018;6(1).
81. Rishpon A, Kim N, Scope A, Porges L, Oliviero MC, Braun RP, et al. Reflectance confocal microscopy criteria for squamous cell carcinomas and actinic keratoses. *Arch Dermatol*. 2009;145(7):766-72.

82. Sattler E, Kästle R, Welzel J. Optical coherence tomography in dermatology. *J Biomed Opt.* 2013;18(6):061224.
83. Weiss RA, Guillet GY, Freedberg IM, Farmer ER, Small EA, Weiss MM, et al. The use of monoclonal antibody to keratin in human epidermal disease: alterations in immunohistochemical staining pattern. *J Invest Dermatol.* 1983;81(3):224-30.
84. Dinehart SM. The treatment of actinic keratoses. *J Am Acad Dermatol.* 2000;42(1 Pt 2):25-8.
85. Dianzani C, Conforti C, Giuffrida R, Corneli P, di Meo N, Farinazzo E, et al. Current therapies for actinic keratosis. *Int J Dermatol.* 2020;59(6):677-84.
86. Ianhez M, Miot HA, Bagatin E. Liquid nitrogen for the treatment of actinic keratosis: a longitudinal assessment. *Cryobiology.* 2014;69(1):140-3.
87. Kuflik EG. Cryosurgery updated. *J Am Acad Dermatol.* 1994;31(6):925-44; quiz 44-6.
88. Lubritz RR, Smolewski SA. Cryosurgery cure rate of actinic keratoses. *J Am Acad Dermatol.* 1982;7(5):631-2.
89. Chetty P, Choi F, Mitchell T. Primary care review of actinic keratosis and its therapeutic options: a global perspective. *Dermatol Ther (Heidelb).* 2015;5(1):19-35.
90. Martin GM. Impact of interval and combination therapies on the management of actinic keratosis: review and clinical considerations. *J Dermatolog Treat.* 2011;22(5):288-97.
91. Schwartz RA. Therapeutic perspectives in actinic and other keratoses. *Int J Dermatol.* 1996;35(8):533-8.
92. Drake LA, Ceilley RI, Cornelison RL, Dobes WL, Dorner W, Goltz RW, et al. Guidelines of care for actinic keratoses. Committee on Guidelines of Care. *J Am Acad Dermatol.* 1995;32(1):95-8.
93. Berman B, Amini S. Pharmacotherapy of actinic keratosis: an update. *Expert Opin Pharmacother.* 2012;13(13):1847-71.
94. Gold MH, Nestor MS. Current treatments of actinic keratosis. *J Drugs Dermatol.* 2006;5(2 Suppl):17-25.
95. Nashan D, Meiss F, Müller M. Therapeutic strategies for actinic keratoses--a systematic review. *Eur J Dermatol.* 2013;23(1):14-32.
96. Samrao A, Cockerell CJ. Pharmacotherapeutic management of actinic keratosis: focus on newer topical agents. *Am J Clin Dermatol.* 2013;14(4):273-7.

97. Lens M, Medenica L. Systemic retinoids in chemoprevention of non-melanoma skin cancer. *Expert Opin Pharmacother*. 2008;9(8):1363-74.
98. Wright TI, Spencer JM, Flowers FP. Chemoprevention of nonmelanoma skin cancer. *J Am Acad Dermatol*. 2006;54(6):933-46; quiz 47-50.
99. Mrass P, Rendl M, Mildner M, Gruber F, Lengauer B, Ballaun C, et al. Retinoic acid increases the expression of p53 and proapoptotic caspases and sensitizes keratinocytes to apoptosis: a possible explanation for tumor preventive action of retinoids. *Cancer Res*. 2004;64(18):6542-8.
100. Nelson CG. Diclofenac gel in the treatment of actinic keratoses. *Ther Clin Risk Manag*. 2011;7:207-11.
101. Braun SA, Homey B, Gerber PA. [Successful treatment of Bowen disease with ingenol mebutate]. *Hautarzt*. 2014;65(10):848-50.
102. Werner RN, Jacobs A, Rosumeck S, Erdmann R, Sporbeck B, Nast A. Methods and Results Report - Evidence and consensus-based (S3) Guidelines for the Treatment of Actinic Keratosis -International League of Dermatological Societies in cooperation with the European Dermatology Forum. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2015;29(11):e1-66.
103. Costa C, Scalvenzi M, Ayala F, Fabbrocini G, Monfrecola G. How to treat actinic keratosis? An update. *J Dermatol Case Rep*. 2015;9(2):29-35.
104. Martin G, Swanson N. Clinical findings using ingenol mebutate gel to treat actinic keratoses. *J Am Acad Dermatol*. 2013;68(1 Suppl 1):S39-48.
105. Ferrándiz C. Update on actinic keratosis in clinical trial experience with imiquimod. *Br J Dermatol*. 2007;157 Suppl 2:32-3.
106. Vidal D. Topical imiquimod: mechanism of action and clinical applications. *Mini Rev Med Chem*. 2006;6(5):499-503.
107. Imbertson LM, Beaurline JM, Couture AM, Gibson SJ, Smith RM, Miller RL, et al. Cytokine induction in hairless mouse and rat skin after topical application of the immune response modifiers imiquimod and S-28463. *J Invest Dermatol*. 1998;110(5):734-9.
108. Weeks CE, Gibson SJ. Induction of interferon and other cytokines by imiquimod and its hydroxylated metabolite R-842 in human blood cells in vitro. *J Interferon Res*. 1994;14(2):81-5.

109. Wagner TL, Ahonen CL, Couture AM, Gibson SJ, Miller RL, Smith RM, et al. Modulation of TH1 and TH2 cytokine production with the immune response modifiers, R-848 and imiquimod. *Cell Immunol.* 1999;191(1):10-9.
110. Sullivan TP, Dearaujo T, Vincek V, Berman B. Evaluation of superficial basal cell carcinomas after treatment with imiquimod 5% cream or vehicle for apoptosis and lymphocyte phenotyping. *Dermatol Surg.* 2003;29(12):1181-6.
111. Vidal D, Matías-Guiu X, Alomar A. Open study of the efficacy and mechanism of action of topical imiquimod in basal cell carcinoma. *Clin Exp Dermatol.* 2004;29(5):518-25.
112. Majewski S, Marczak M, Mlynarczyk B, Benninghoff B, Jablonska S. Imiquimod is a strong inhibitor of tumor cell-induced angiogenesis. *Int J Dermatol.* 2005;44(1):14-9.
113. Sidbury R, Neuschler N, Neuschler E, Sun P, Wang XQ, Miller R, et al. Topically applied imiquimod inhibits vascular tumor growth in vivo. *J Invest Dermatol.* 2003;121(5):1205-9.
114. Schön M, Bong AB, Drewniok C, Herz J, Geilen CC, Reifenberger J, et al. Tumor-selective induction of apoptosis and the small-molecule immune response modifier imiquimod. *J Natl Cancer Inst.* 2003;95(15):1138-49.
115. Meyer T, Nindl I, Schmook T, Ulrich C, Sterry W, Stockfleth E. Induction of apoptosis by Toll-like receptor-7 agonist in tissue cultures. *Br J Dermatol.* 2003;149 Suppl 66:9-14.
116. Salasche SJ, Levine N, Morrison L. Cycle therapy of actinic keratoses of the face and scalp with 5% topical imiquimod cream: An open-label trial. *J Am Acad Dermatol.* 2002;47(4):571-7.
117. Nashan D, Hüning S, Heppt MV, Brehmer A, Berking C. [Actinic keratoses : Current guideline and practical recommendations]. *Hautarzt.* 2020;71(6):463-75.
118. Rossi R, Mori M, Lotti T. Actinic keratosis. *Int J Dermatol.* 2007;46(9):895-904.
119. Kwiek B, Schwartz RA. Keratoacanthoma (KA): An update and review. *J Am Acad Dermatol.* 2016;74(6):1220-33.
120. Ferrándiz C, Malveyh J, Guillén C, Ferrándiz-Pulido C, Fernández-Figueras M. Precancerous Skin Lesions. *Actas Dermosifiliogr.* 2017;108(1):31-41.
121. Barnaby JW, Styles AR, Cockerell CJ. Actinic keratoses. Differential diagnosis and treatment. *Drugs Aging.* 1997;11(3):186-205.

122. Iznardo H, Garcia-Melendo C, Yélamos O. Lentigo Maligna: Clinical Presentation and Appropriate Management. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2020;13:837-55.
123. Peris K, Fagnoli MC, Garbe C, Kaufmann R, Bastholt L, Seguin NB, et al. Diagnosis and treatment of basal cell carcinoma: European consensus-based interdisciplinary guidelines. *Eur J Cancer*. 2019;118:10-34.
124. Nuño-González A, Vicente-Martín FJ, Pinedo-Moraleda F, López-Estebanz JL. High-risk cutaneous squamous cell carcinoma. *Actas Dermosifiliogr*. 2012;103(7):567-78.
125. Waldman A, Schmults C. Cutaneous Squamous Cell Carcinoma. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2019;33(1):1-12.
126. Que SKT, Zwald FO, Schmults CD. Cutaneous squamous cell carcinoma: Incidence, risk factors, diagnosis, and staging. *J Am Acad Dermatol*. 2018;78(2):237-47.
127. Zalaudek I, Giacomel J, Schmid K, Bondino S, Rosendahl C, Cavicchini S, et al. Dermatoscopy of facial actinic keratosis, intraepidermal carcinoma, and invasive squamous cell carcinoma: a progression model. *J Am Acad Dermatol*. 2012;66(4):589-97.
128. Kim JYS, Kozlow JH, Mittal B, Moyer J, Olenecki T, Rodgers P. Guidelines of care for the management of cutaneous squamous cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol*. 2018;78(3):560-78.
129. Brantsch KD, Meisner C, Schönfish B, Trilling B, Wehner-Caroli J, Röcken M, et al. Analysis of risk factors determining prognosis of cutaneous squamous-cell carcinoma: a prospective study. *Lancet Oncol*. 2008;9(8):713-20.
130. Thompson AK, Kelley BF, Prokop LJ, Murad MH, Baum CL. Risk Factors for Cutaneous Squamous Cell Carcinoma Recurrence, Metastasis, and Disease-Specific Death: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Dermatol*. 2016;152(4):419-28.
131. Dréno B, Amici JM, Basset-Seguin N, Cribier B, Claudel JP, Richard MA. Management of actinic keratosis: a practical report and treatment algorithm from AKTeam™ expert clinicians. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2014;28(9):1141-9.
132. Majores M, Bierhoff E. [Actinic keratosis, Bowen's disease, keratoacanthoma and squamous cell carcinoma of the skin]. *Pathologe*. 2015;36(1):16-29.
133. Hardin J, Mydlarski PR. Systemic retinoids: chemoprevention of skin cancer in transplant recipients. *Skin Therapy Lett*. 2010;15(7):1-4.

134. Bavinck JN, Tieben LM, Van der Woude FJ, Tegzess AM, Hermans J, ter Schegget J, et al. Prevention of skin cancer and reduction of keratotic skin lesions during acitretin therapy in renal transplant recipients: a double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Oncol*. 1995;13(8):1933-8.
135. Gilmore SJ. Nicotinamide and skin cancer chemoprevention: The jury is still out. *Australas J Dermatol*. 2018;59(1):6-9.
136. Stege H, Krutmann J. [New approaches for the prevention of actinic keratosis]. *Hautarzt*. 2017;68(5):354-8.
137. Naylor MF, Boyd A, Smith DW, Cameron GS, Hubbard D, Neldner KH. High sun protection factor sunscreens in the suppression of actinic neoplasia. *Arch Dermatol*. 1995;131(2):170-5.
138. Darlington S, Williams G, Neale R, Frost C, Green A. A randomized controlled trial to assess sunscreen application and beta carotene supplementation in the prevention of solar keratoses. *Arch Dermatol*. 2003;139(4):451-5.
139. Ulrich C, Jürgensen JS, Degen A, Hackethal M, Ulrich M, Patel MJ, et al. Prevention of non-melanoma skin cancer in organ transplant patients by regular use of a sunscreen: a 24 months, prospective, case-control study. *Br J Dermatol*. 2009;161 Suppl 3:78-84.
140. Kopera D, Kerl H. Visualization and treatment of subclinical actinic keratoses with topical imiquimod 5% cream: an observational study. *Biomed Res Int*. 2014;2014:135916.
141. Swanson N, Abramovits W, Berman B, Kulp J, Rigel DS, Levy S. Imiquimod 2.5% and 3.75% for the treatment of actinic keratoses: results of two placebo-controlled studies of daily application to the face and balding scalp for two 2-week cycles. *J Am Acad Dermatol*. 2010;62(4):582-90.
142. Hanke CW, Beer KR, Stockfleth E, Wu J, Rosen T, Levy S. Imiquimod 2.5% and 3.75% for the treatment of actinic keratoses: results of two placebo-controlled studies of daily application to the face and balding scalp for two 3-week cycles. *J Am Acad Dermatol*. 2010;62(4):573-81.
143. Falk M, Anderson CD. Influence of age, gender, educational level and self-estimation of skin type on sun exposure habits and readiness to increase sun protection. *Cancer Epidemiol*. 2013;37(2):127-32.

144. Flohil SC, van der Leest RJ, Dowlatshahi EA, Hofman A, de Vries E, Nijsten T. Prevalence of actinic keratosis and its risk factors in the general population: the Rotterdam Study. *J Invest Dermatol.* 2013;133(8):1971-8.
145. Hadley G, Derry S, Moore RA. Imiquimod for actinic keratosis: systematic review and meta-analysis. *J Invest Dermatol.* 2006;126(6):1251-5.

Anhang

AK Imlquimod

Fragebogen

Version 1.0 vom 06.07.2020

EudraCT number 2020-003316-27 Sponsor's Protocol Code Number 12020

Behandlung Aktinischer Keratosen
mit Imiquimod 3,75% Creme im frühestmöglichen Stadium

Fragebogen

ProbandIn Nr.

Zutreffendes bitte ankreuzen

Hatten Sie in Ihrer Kindheit/Jugend Sonnenbrände im Gesicht?

oft

manchmal

nie

Wieviel Stunden verbringen Sie durchschnittlich im Freien?

0-2 Stunden

2-5 Stunden

> 5 Stunden

Verwenden Sie Sonnenschutzmittel?

täglich

in der Freizeit

im Urlaub

nie

Haben Sie sich jemals darüber Gedanken gemacht an weißem Hautkrebs zu erkranken?

ja

nein

Wussten Sie, dass >75% der Hauterkrankungen im höheren Lebensalter durch UV-Licht bedingter weißer Hautkrebs ist?

ja

nein

Vielen Dank für Ihre Teilnahme!

**Behandlung Aktinischer Keratosen mit Imiquimod 3,75% Crème
im frühestmöglichen Stadium
CRF**

ProbandIn- Nr.: _____

Behandlungs-Tagebuch

(Datum eintragen, durchgeführte Behandlung abhaken)

Prüfmedikation je 1 Sachet	morgens	abends	Bemerkungen: Rötung, Juckreiz, Nebeneffekte
<i>Datum</i>			
Tag 1			
Tag 2			
Tag 3			
Tag 4			
Tag 5			
Tag 6			
Tag 7			
Tag 8			
Tag 9			
Tag 10			
Tag 11			
Tag 12			
Tag 13			
Tag 14			