

**Aus der Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie
der Medizinischen Fakultät Charité Universitätsmedizin Berlin**

DISSERTATION

**Exploration der pathophysiologischen Mechanismen von
Diclofenac 3% in 2,5% Hyaluronsäure bei der Behandlung
aktinischer Keratosen**

**zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)**

**vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin**

von

Adrienne Maltusch

aus Spremberg

Gutachter: 1. Prof. Dr. med. E. Stockfleth
2. Prof. Dr. med. R.-M. Szeimies
3. Prof. Dr. med. M. Volkenandt

Datum der Promotion: 14.06.2009

**Exploration der pathophysiologischen Mechanismen von
Diclofenac 3% in 2,5% Hyaluronsäure bei der Behandlung
von aktinischen Keratosen**

Danksagung

Meinem Doktorvater, Professor Dr. med. Eggert Stockfleth, bin ich für die Überlassung des Themas und das Ermöglichen dieser wissenschaftlichen Arbeit zu großem Dank verpflichtet.

Meiner Betreuerin, Frau Dr. med. Susanne Astner, bin ich besonders dankbar, dass Sie mir jederzeit für Fragen und Diskussionen zur Verfügung stand und mich durch Hinweise zum weiteren eigenständigem Denken und Arbeiten animierte.

Ein großer Dank gilt Herrn Dr. med. Joachim Röwert-Huber für die histologische Auswertung der Biopsien.

Auch gilt mein Dank meinem Freund Jonathan Bob, der mir stets den Rücken freigehalten und mich bestärkt hat, wenn ich ins Zweifeln kam und mir mit Rat und Tat bei statistischen Problemen zur Seite stand.

Meinen Eltern möchte ich dafür danken, dass sie mir diesen Bildungsweg ermöglicht haben und fortwährend an mich geglaubt haben.

Zu guter Letzt sind noch alle freiwilligen Studienteilnehmer zu erwähnen, ohne die diese Studie nicht möglich gewesen wäre.

Meinen lieben Eltern

INHALTSVERZEICHNIS

1. EINLEITUNG	8
1.1 Aktinische Keratose	8
1.2 Epitheliale Photokarzinogenese	9
1.3 Behandlungsoptionen	11
1.3.1 Diclofenac 3% in 2,5% Hyaluronsäure	12
2. PATIENTEN UND METHODEN	15
2.1 Studienpopulation	15
2.2 Diagnosestellung von aktinischen Keratosen.....	16
2.2.1. Klinische Kriterien der aktinische Keratose	16
2.2.2. Histologische Kriterien der aktinischen Keratose.....	17
2.3 Studienprotokoll	17
2.3.1 Studiendesign.....	17
2.3.2 Behandlungsprotokoll	18
2.3.3 Klinisches Untersuchungsprotokoll.....	19
2.4 Hautbiopsien	20
2.4.1 Routinehistologie	20
2.4.2 Immunhistochemische Untersuchungsparameter	20
2.4.3 Immunhistochemische Färbung	21
2.5 Statistische Analyse	22
3. ERGEBNISSE	23
3.1 Klinische Untersuchungsergebnisse	23
3.2 Routinehistologie Analyse.....	25
3.3 Immunhistochemische Analyse.....	26
3.3.1 COX-2-Expression.....	27
3.3.2 CD3-Expression	29
3.3.3 CD8-Expression	30
3.3.4 Granzyme B-Expression.....	31
3.3.5 p53-Expression.....	32
3.3.6 p21-Expression.....	33
3.3.7 Ki67-Expression	34
3.3.8 CD31-Expression	35

3.4 Therapeutische Effektivitätsanalyse.....	37
3.5 Behandlungsassoziierte Hautreaktionen.....	38
3.6 Kosmetisches Behandlungsergebnisse	39
4. DISKUSSION	41
5. ZUSAMMENFASSUNG	49
6. LITERATURVERZEICHNIS	51
7. ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	65