

## 1. EINLEITUNG

### 1.1. Psoriasis vulgaris

#### 1.1.1. Epidemiologie

Die Psoriasis vulgaris ist eine genetisch determinierte, chronisch-entzündliche Hauterkrankung, deren *Häufigkeit* weltweit mit 0,1-2,8% angegeben wird (Farber & Nall, 1974). Sie variiert erheblich je nach geographischer Lage. In nichtselektionierten Bevölkerungsgruppen wurden Prävalenzen von 0,5% (USA), 1,6% (England), 2% (Ungarn), bis maximal 11,8% (Kasachstan-Mittelasiens) ermittelt (Farber & Nall, 1998). Die Prävalenz ist in vorselektionierten Studienkollektiven, ausgewählt aus Krankenhäusern, Polikliniken und Arztpraxen, wesentlich höher. Die Psoriasis vulgaris tritt bei Kaukasiern Nord-Europas am häufigsten auf, während sie bei den Völkern Asiens und Afrikas bei weitem seltener vorkommt.

Die Frequenz der Psoriasis vulgaris wird bei *Männern* und *Frauen* in den meisten Studien als gleich häufig angegeben (Braun-Falco et al., 1972; Farber & Nall, 1974; Brandrup & Green, 1981; Kononen et al., 1986; Nanda et al., 1990; Swanbeck et al., 1994).

Das *Alter bei Erstmanifestation* der Erkrankung ist schwierig festzustellen, da der Zeitpunkt der Diagnose selten dem tatsächlichen Erstauftreten der Erkrankung entspricht. Oft werden schon jahrelang bestehende psoriatische Stigmata (z. B. Nagelbefall, Schuppung der Kopfhaut) erst nach Auftreten typischer psoriatischer Hautläsionen mit der Diagnose Psoriasis vulgaris in Zusammenhang gebracht. Eine Studie an 5600 Psoriasis-Patienten ergab ein mittleres Erstmanifestationsalter von 28 Jahren (Farber & Nall, 1974). Das Alter bei Erstauftreten der Psoriasis variiert ebenfalls je nach geographischer Lage (Tab.1).

Im *Kindesalter* tritt die Psoriasis selten auf, jedoch kann sich die Erkrankung auch gelegentlich bereits bei Säuglingen manifestieren (Farber & Jacobs, 1977).

Die *Typ-I-Psoriasis* mit frühem Beginn (Auftreten vor dem 40. Lebensjahr) weist eine starke genetische Prädisposition auf mit HLA-Cw6 Nachweis in 85% der Fälle (im Vergleich zu 15% bei Typ II) und häufig schwerem Verlauf. Die *Typ-II-Psoriasis* tritt eher

sporadisch im höheren Erwachsenenalter (nach dem 40. Lebensjahr) auf, mit üblicherweise negativer Familienanamnese (Henseler & Christophers, 1985).

Es konnte bisher kein direkter Zusammenhang zwischen Alter bei Erstmanifestation und klinischem Typ der Psoriasis ermittelt werden (Henseler & Christophers, 1998). Die Prävalenz der Psoriasis ist bei HIV-positiven Patienten höher als in der Normalbevölkerung und erhöht sich mit Übergang ins AIDS-Stadium (Stern, 1997).

	Frauen	Männer
Dänemark	9 J.	8 J.
Deutschland	16-30 J.	16-30 J.
Japan	35 J.	29 J.
USA	15-29 J.	15-29 J.

**Tab. 1:** Mittleres Alter bei Erstmanifestation der Psoriasis (Henseler & Christophers, 1998)

### 1.1.2. Klinik und Histologie

Die Psoriasis vulgaris lässt sich klinisch-morphologisch in 7 Typen unterteilen, wobei die ersten beiden die Hauptmanifestationen darstellen und ihnen mehr als 90% aller Psoriasis-Patienten zuzuordnen sind (Stern, 1997):

- Akute eruptive Psoriasis vulgaris (Psoriasis guttata)
- Chronisch-stationäre Psoriasis vulgaris (Psoriasis nummularis, Psoriasis geographica, u.a.)
- Psoriasis erythrodermica
- Psoriasis pustulosa palmoplantaris (Typ Königsbeck-Barber)
- Akrodermatitis suppurativa continua (Typ Hallopeau)
- Generalisierte pustulöse Psoriasis (Typ von Zumbusch)
- Psoriasis arthropathica

Häufigste *Hautmanifestationen* sind scharf begrenzte, erythematöse Effloreszenzen, die von einer silbrigen Schuppung bedeckt sind. Diese können im Falle der Psoriasis guttata

in Form von disseminierten Papeln am gesamten Integument auftreten, während bei der Psoriasis vom chronisch-stationären Typ die Effloreszenzen in Form von Plaques bevorzugt die Prädispositionsstellen befallen (behaarter Kopf, Ellenbogen- und Kniegelenkstreckseiten, Periumbilikalregion, Sakralbereich, Rima ani).

Eine *psoriatische Nagelbeteiligung* ist bei bis zu 50% aller Patienten zu diagnostizieren (Farber & Nall, 1974). Die Nagelmatrixpsoriasis zeigt Tüpfelnägel bis hin zur Onychodystrophia psoriatica, wobei die Nagelbettpsoriasis durch subunguale Hyperkeratosen mit den typischen Ölflecken bis hin zur Onycholysis psoriatica gekennzeichnet ist.

Häufig entspricht der erste Schub einer Psoriasis vulgaris der Guttata-Form. Der weitere Verlauf ist in der Regel chronisch-stationär welcher jedoch, mit wenigen exanthematischen Läsionen, die sich nur langsam zurückbilden oder mit erythrodermischen, z. T. auch pustulösen Phasen einhergehen kann. Psoriatische Stigmata (Tüpfelnägel, verstärkte Kopfschuppung, Verhornungsstörungen palmoplantar u.a.) können während ansonsten erscheinungsfreien Intervallen bestehen bleiben.

Die *Psoriasis arthropathica* betrifft ca. 5-7% aller Psoriatiker (Krueger et al., 1984; Stern, 1985; Golfieri et al., 1992). Neben dem peripheren Typ der Psoriasis arthropathica mit Befall der distalen Interphalangealgelenke der Hände und der Füße, kommen sowohl die Monoarthritis der großen Gelenke (Knie, Hüftgelenk, Sprunggelenk und selten Mandibulargelenk) als auch der axiale Typ mit Befall von Sakroiliakalgelenk oder Halswirbelsäulengelenken vor, sowie die seltene Arthritis mutilans (mit Knochenresorption an den peripheren Gelenken), die oft mit den pustulösen Formen der Psoriasis assoziiert auftritt.

Weitgehend unabhängig vom Psoriasistyp zeigt das histologische Bild folgende vier charakteristische Veränderungen in Epidermis und Dermis:

Epidermis: -Epidermale Hyperproliferation  
-Verzögerung der epidermalen Differenzierung

Dermis: -Milde Infiltration durch Entzündungszellen in der oberen Dermis  
-Veränderungen von Kapillaren in der Papillarzone

Die *Hyperproliferation* der Keratinozyten in der Psoriasisläsion zeigt sich histologisch in

einer *Akanthose* mit einem stark verdickten Stratum suprabasale, dessen Keratinozyten einen von 310 auf 36 Stunden verkürzten Zellzyklus aufweisen (Weinstein & van Scott, 1965; Weinstein et al., 1985). Die Epidermis über den Papillenspitzen besteht aus nur wenigen Schichten von Keratinozyten. Ferner findet sich eine Verhornungsstörung im Sinne einer *Hyperparakeratose* während das Stratum granulosum meist fehlt. Ansammlungen eingewanderter neutrophiler Leukozyten zeigen sich innerhalb einer parakeratotischen Schicht als sogenannte *Munro'sche Mikroabszesse* an der Grenze zum Stratum spinosum. Darüber hinaus lassen sich unilokuläre, spongiforme Pusteln mit Ansammlungen von Neutrophilen im oberen Stratum spinosum (*Kogoj-Pusteln*) finden. Das Stratum papillare weist lang ausgezogene Papillen auf, und es findet sich häufig ein perivaskuläres, chronisch-entzündliches Infiltrat aus Histiozyten, Lymphozyten, Mastzellen und vereinzelt polymorphkernigen neutrophilen Leukozyten. Typisch sind geschlängelte und erweiterte Kapillaren in den Papillen (Toussaint & Kamino, 1997).

### 1.1.3. Ätiologie und Provokationsfaktoren

**Ätiologie.** Folgende Befunde sprechen für eine *genetische Determination* der Psoriasis vulgaris:

- Circa ein Drittel aller Patienten berichtet über eine positive Familienanamnese (Braun-Falco et al., 1972; Krueger & Duvic, 1994). Es besteht eine starke Verbindung zwischen Psoriasis vulgaris und HLA-Markern insbesondere bei der Typ-I-Psoriasis (Henseler & Christophers, 1985). Folgende HLA-Antigene der Klasse I und II haben eine positive Assoziation zur Psoriasis gezeigt: HLA-B13, -B17, -B39, -B57, -Cw6, -Cw7, -DR4 und -DR7 (Elder et al., 1994). Die Assoziation zu HLA-Cw6 ist die stärkste, obwohl umgekehrt nur wenige Menschen, die diesen Marker aufweisen, eine Psoriasis entwickeln.
- Studien an Zwillingen haben eine Konkordanz von 72% bei monozygoten Zwillingen gezeigt im Vergleich zu 15% bei dizygoten Zwillingen (Brandrup et al., 1978).
- Mehrere Studien beschäftigten sich mit der Suche nach einem "Psoriasis-Gen". Am distalen Ende des langen Arms von Chromosom 17q wurde ein Psoriasis-Locus gefunden. Die acht untersuchten Familien zeigten keine Assoziation zu HLA-Cw6,

was die Autoren einen polygenen Erbgang vermuten lies (Tomfohrde et al., 1994). Weitere Psoriasis-Loci wurden auf Chromosom 4q, 6p, 2, 8, 20 und zuletzt 1p identifiziert (Matthews et al., 1995, 1996; Trembath et al., 1997; Veal et al., 2001). Insgesamt scheint jedoch ein polygener Vererbungsmodus, welcher zu einer Disposition für das Auftreten von Psoriasis vulgaris führt, erwiesen.

**Provokationsfaktoren.** Das Vorhandensein unspezifischer Provokationsfaktoren kann von einer psoriatischen Disposition zu einer klinisch manifesten Psoriasis führen bzw. eine bestehende Psoriasis verschlechtern:

*Mechanische Reize:* Köbner erkannte 1872, dass eine Verletzung der Haut zu einer lokalisierten Psoriasis führen kann. In retrospektiven Studien zeigten 30-50% aller Psoriatiker dieses sogenannte Köbner-Phänomen. Druck, Reiben und Narben können u.a. ebenfalls Psoriasis herde provozieren (Krueger & Duvic, 1994).

*Infektionen:* Sowohl bakterielle als auch virale und mykotische Infekte sind als Provokationsfaktoren der Psoriasis vulgaris bekannt. Eine Streptokokkeninfektion der oberen Atemwege wird am häufigsten mit einer exanthematischen Psoriasis in Verbindung gebracht, und zwar am häufigsten im Kindes- und frühen Erwachsenenalter.

*Medikamente:* Eine Reihe von Medikamenten wurde für eine Triggerung bzw. Exazerbation der Psoriasis verantwortlich gemacht: Chloroquin, Lithium,  $\beta$ -Rezeptoren-Blocker, ACE-Hemmer, Indometacin und Kortikosteroide sowie Interferon  $\alpha$  (Skott et al., 1977; Lowe & Ridgway, 1978; Halevy & Feuerman, 1979; Hauschild et al., 1986; Abel et al., 1986; Nicolas et al., 1988; Sasaki et al., 1989; Wolf et al., 1990, 1994, 1999; Wölfer et al., 1996).

*Klimafaktoren:* Die Mehrheit der Psoriasis Patienten berichtet über eine deutliche Verbesserung ihrer Erkrankung bei warmem Wetter sowie nach UV-Exposition und andererseits über eine Verschlechterung bei feucht-kaltem Wetter (Farber & Nall, 1974).

*Xerosis:* Allgemeine Austrocknung der Haut sowie intensives Waschen mit Detergenzien, welche zur Entfettung der Haut führen, können zusätzlich einen Proliferationsschub der Psoriasis vulgaris auslösen (Orfanos & Garbe, 1995).

*Alkohol:* Anhand pathologischer Leberbiopsien von Psoriasis-Patienten wurde ein Zusammenhang zwischen Psoriasis vulgaris und erhöhtem Alkoholkonsum vermutet (Zachariae & Sogaard, 1973). In Frankreich und Skandinavien wurden bei Alkoholikern deutlich höhere Prävalenzen für Psoriasis ermittelt (Barrucand et al., 1997; Lindegard, 1986). Allerdings scheint sich bei vielen Psoriasis-Patienten ein erhöhter Alkoholkonsum erst nach Diagnosestellung bzw. Auftreten der Erkrankung zu manifestieren (Poikolainen et al., 1990, 1994).

*Nikotin:* Es gibt doppelt so häufig Raucher unter Psoriasis-Patienten als in der übrigen Population (Poikolainen et al., 1994; Naldi et al., 1992; Mills et al., 1992). Im Gegensatz zur Alkoholkarenz scheint jedoch die Nikotinabstinenz keinen positiven Einfluss auf den Verlauf der Psoriasis zu haben (Naldi, 1998).

*Psychische Belastungen:* Es konnte ein klarer Zusammenhang zwischen Stress und dem Entstehen bzw. dem Exazerbieren einer Psoriasis erbracht werden, wobei Stress sowohl Verlust oder Veränderung der Arbeitssituation als auch finanzielle und private Probleme beinhaltet (Farber & Nall, 1993).

#### 1.1.4. Pathogenese

Die Pathogenese der Psoriasis vulgaris bleibt trotz wesentlicher Einblicke in das Zusammenspiel epidermaler und dermaler Prozesse Mittelpunkt zahlreicher Diskussionen. Dabei scheinen T-Zellen eine Hauptrolle in der Pathogenese der Psoriasis zu spielen: T-Zellen aus Psoriasisläsionen sezernieren Mediatoren, die in der Lage sind, die Proliferation von Keratinozyten zu stimulieren (Prinz et al., 1994). Eine psoriasiforme Dermatitis kann durch Transfer von CD4-positiven T-Helfer-Lymphozyten in SCID-Mäusen induziert werden (Schön et al., 1997). Darüberhinaus sind bakterielle Superantigene in der Lage über eine Aktivierung der T-Zellen eine Psoriasis indirekt zu triggern (Leung et al., 1993, 1995; Boehncke et al., 1996, 1997). Umgekehrt werden immunsuppressive Therapien erfolgreich in der Behandlung der Psoriasis eingesetzt (Vallat et al., 1994; Mrowietz, 2001). So führt die Gabe von IL-2/Toxin-Fusionsprodukten und die dadurch erwirkte Elimination von aktivierten, d.h. IL-2-Rezeptor-positiver T-Lymphozyten zur Abheilung der Psoriasis (Gottlieb et al., 1995).

Die veränderte *Differenzierung* der Keratinozyten zeigt sich histologisch in einer Hyper- und Parakeratose sowie in einem verschmälerten oder fehlenden Stratum granulosum. Quantitative Verschiebungen im Zytokeratinmuster (z.B. Keratine 1, 5, 6, 10 und 16) können Ausdruck einer verzögerten Differenzierung der Basalzellschicht in der psoriatischen Läsion sein (Hunter & Skerrow, 1981; Weiss et al., 1984; McGuire et al., 1984; Lane et al., 1985). Desweiteren wurden in normalen und psoriatischen Keratinozyten unterschiedliche *Stoffwechsel- und Signaltransduktionswege* gefunden. Diese betreffen z.B. bestimmte Proteinkinasen, Eikosanoide und Neuropeptide (Voorhees, 1983; Farber et al., 1986; Horn et al., 1987). Die pathogenetische Bedeutung dieser Veränderungen kann allerdings noch nicht endgültig beurteilt werden.

#### 1.1.5. Therapie

In der Therapie der Psoriasis vulgaris wird eine breite Palette von Antipsoriatika eingesetzt, deren Wirkung auf unterschiedlichen Mechanismen beruht, so dass *Kombinationstherapien* am sinnvollsten erscheinen. Bei allen therapeutischen Ansätzen unter Berücksichtigung des polygenen Vererbungsmodus muss jedoch davon ausgegangen werden, dass die Psoriasis vulgaris in den meisten Fällen nicht heilbar ist. Die vorgestellten Therapieformen reduzieren die Ausprägung sowie die Ausdehnung der psoriatischen Hautveränderungen und führen in den besten Fällen zu Erscheinungsfreiheit, ohne jedoch langfristig Rezidive verhindern zu können. Die Schwere der Psoriasis ist neben individuellen patientenbezogenen Faktoren sowie bereits vorausgegangenen Therapien ein wichtiges Auswahlkriterium für die Entscheidung der Therapieform. Die Therapieoptionen umfassen lokale Therapiemaßnahmen, photo(chemo)therapeutische Verfahren sowie systemisch applizierte Antipsoriatika.

**Lokale Therapie.** Die lokalen Therapieformen werden bei der Psoriasis vulgaris milder Ausprägung allein oder in Kombination mit weiteren Therapieoptionen angewandt.

*Teere:* Die lokale Teerapplikation erfolgt vor allem in Verbindung mit phototherapeutischen Maßnahmen. Den Teeren wird eine lichtsensibilisierende und antientzündliche Wirkung zugeschrieben. Flüssiger Teer (Liquor Carbonis Detergens,

LCD) in höheren Konzentrationen in Vaseline oder pur und z. B. Ölbäder mit Teerzusatz kommen dabei zur Anwendung. Die kombinierte Teer-/Phototherapie nach *Goeckerman* besteht aus der zweimal täglichen topischen Anwendung von Teer mit täglicher Ganzkörperbestrahlung bis zur Erythemschwelle.

*Dithranol*: Dithranol ist ein synthetisches Chrysarobinanalogon und gehört zu den ältesten lokaltherapeutischen Antipsoriatika (Ashton et al., 1983). An der Haut wird eine Irritation mit anschließender Abheilung hervorgerufen. Hauptindikation ist die Psoriasis vom chronisch-stationären Typ. Eine traditionelle Kombinationstherapie ist das *Ingram*-Schema bestehend aus Teerbad, UVB-Bestrahlung und lokaler Applikation von Dithranol (Baker, 1975). Das in der dermatologischen Klinik des Universitätsklinikum Benjamin Franklin der Freien Universität Berlin häufig angewandte sogenannte *Berliner Schema* setzt sich zusammen aus LCD, SUP-Bestrahlung und topischem Dithranol (Orfanos & Garbe, 1995).

*Calcipotriol*: Es handelt sich um ein Vitamin D<sub>3</sub>-Derivat mit Einfluss sowohl auf Hyperproliferation als auch gestörte Differenzierung der Keratinozyten. Im Vergleich zur lokalen Kortisontherapie wurden signifikant höhere Ansprechraten nachgewiesen (Bruce et al., 1994). Die Indikation von Calcipotriol ist die Psoriasis vulgaris milder bzw. mäßiger Ausprägung.

*Tazaroten*: Es handelt sich um ein lokal anzuwendendes Retinoid der 3. Generation, das seit Mitte der 90er Jahren in der Behandlung der Psoriasis vom chronisch-stationären Typ Anwendung findet (Chandraratna, 1996; Foster et al., 1998; Krueger et al., 1998). Es konnten bis zu 70% Erfolgsraten für alle Psoriasisläsionen nach 12wöchiger Therapie gezeigt werden (Weinstein et al., 1997). Der antipsoriatische Effekt kann durch Kombination mit Ölbädern, Teeren oder UVB-Therapie verstärkt werden (Orfanos, 1999).

*Kortikosteroide*: In den USA ist die lokale Kortisontherapie ein sehr häufig angewandtes Verfahren in der Behandlung der Psoriasis vulgaris wodurch der häufige Vergleich zu den oben genannten Therapieoptionen begründet liegt. In Deutschland finden Kortikosteroide weniger Anhänger aufgrund der bekannten Nebenwirkungen, v.a. Hautatrophie, Striae, Candidainfektionen, Steroidakne, sowie allergische Kontaktdermatitis und Reboundphänomene nach Absetzen (Morison et al., 1978; Orfanos & Garbe, 1995;

Greaves & Weinstein, 1995; Liem & McCullough, 1995; Trozak, 1999).

**Phototherapie und Photochemotherapie.** Die Phototherapie findet ihren Einsatz, sobald die Ausdehnung der psoriatischen Hautläsionen eine Lokalthherapie allein unpraktikabel bzw. unökonomisch macht und/oder die Lokalthherapie als Monotherapie für die Schwere der Psoriasis nicht mehr ausreicht. Sie erfolgt in Form von Heliotherapie, UV-Monotherapie oder in Verbindung mit einem Lichtsensibilisator, der sowohl lokal als auch systemisch appliziert werden kann.

Die *UVB-Monotherapie* ist bei einer Wellenlänge von 280-320 nm die am häufigsten angewandte Phototherapie in der Psoriasisbehandlung, wobei der effektivste UV-Anteil bei 311-313 nm liegt (Parrish & Jaenicke, 1981; Green et al., 1988). Indikation ist die mittlere bis schwere Psoriasis sowie die Psoriasis guttata und die generalisierte pustulöse Form. Kombinationen erfolgen mit lokaler Teeranwendung (*Goeckerman-Regime*), Teerbad und Dithranol (*Ingram-Regime*) oder mit systemischen Retinoiden. Nebenwirkungen bei kurzer Anwendung sind v.a. Rötung und Xerosis der Haut. Längere Anwendung kann zu frühzeitiger Hautalterung und zur Entstehung aktinischer Keratosen führen (Abel, 1995).

*PUVA*: Behandlung mit UVA-Licht (320-400 nm) erfolgt meist als PUVA-Therapie in Kombination mit Psoralenen als Lichtsensibilisatoren und ist bei der ausgedehnten hartnäckigen Psoriasis indiziert. Die als Lichtsensibilisatoren zur Anwendung kommenden Psoralene sind: 8-Methoxypsoralen (8-MOP), Trimethylpsoralen (TMP) und 5-Methoxypsoralen (5-MOP). Deren Gabe erfolgt entweder oral vor Lichtexposition (*systemische PUVA*) oder lokal als *Crema-PUVA*, *Bade-PUVA* und *Dusch-PUVA*. Bei der *Re-PUVA* handelt es sich um die Kombination von PUVA mit oralen Retinoiden. Sonnenbrandähnliche Nebenwirkungen können bei allen PUVA-Formen stärker sein und länger bestehen als bei der UVB-Monotherapie (Gonzalez, 1995).

**Systemische Therapie.** Die systemische Psoriasisstherapie kommt nach Versagen lokaler Therapieoptionen und phototherapeutischen Maßnahmen bei der schweren Psoriasis zum

Einsatz.

*Methotrexat*: Dieser Antagonist der Folsäure kommt wegen seiner zytostatischen Wirkung bei schwerer, therapieresistenter Psoriasis vulgaris sowie bei verschiedenen Sonderformen (hartnäckige Psoriasis palmoplantaris - Psoriasis arthropathica - Psoriasis pustulosa) zum Einsatz (Orfanos & Garbe, 1995).

*Orale Retinoide*: Anfang der 80er Jahre wurden die oralen Retinoide in die Behandlung der Psoriasis eingeführt und werden seitdem für schwere generalisierte Psoriasisformen weltweit verwendet (Orfanos et al., 1987; Olsen et al., 1989; Cunningham & Geiger, 1992; Gollnick, 1996; Orfanos et al., 1997). Etretinat und sein aktiver Metabolit Acitretin werden sowohl als Monotherapie (v.a. für die erythrodermischen und pustulösen Formen sowie Nagelpsoriasis) als auch in Kombination mit allen lokalen Antipsoriatika, UVB und PUVA für die chronisch-stationäre und die therapieresistente Psoriasis eingesetzt (Rabinovitz et al., 1983; Lassus & Geiger, 1988; Lauharanta & Geiger, 1989; Tanew et al., 1991; Lowe et al., 1991; Orfanos & Garbe, 1995; Gollnick, 1996; Orfanos, 1999). Die Wirkung der Retinoide erfolgt über anti-inflammatorische, anti-proliferative und keratolytische Prozesse. Die RePUVA (orale Retinoide plus PUVA) ist ein effektives Therapieschema für die schwere Psoriasis und ermöglicht eine Reduktion der zu applizierenden UVA-Dosis (Saurat et al., 1988; Tanew et al., 1991).

Ein weiteres orales Retinoid stellt Isotretinoin dar, welches wesentlich wirkungsärmer in der Behandlung der Psoriasis ist, jedoch besonders in den USA für gebärfähige Frauen mit schwerer Psoriasis eingesetzt wird aufgrund der geringeren Teratogenität im Vergleich zu Etretinat und Acitretin (Hotard, 2000).

*Ciclosporin A*: Dieses stark immunsuppressiv wirkende Medikament kann bei der therapieresistenten Psoriasis effektiv sein (Guzzo, 1997), wird aber wegen seiner nephrotoxischen Nebenwirkungen nur bei der Behandlung schwerster, therapierefraktärer Psoriasis eingesetzt.

*Fumarsäure*: In den letzten Jahren konnten mehrere Studien die effektive Wirkung von Fumarsäureester in der Behandlung der schweren Psoriasis belegen (Altmeyer et al., 1994; Ameen et al., 1999; Mrowietz et al., 1999). Als Wirkungsmechanismen werden unter anderen eine Modulierung von Zytokinen in aktivierten T-Zellen und eine Hemmung der

Keratinocyten angenommen (De Jong et al., 1996; Mrowietz et al., 1999).

*Mycophenolatmofetil*. Die Mycophenolsäure wird seit 1975 erfolgreich in der systemischen Therapie der Psoriasis vulgaris eingesetzt (Jones et al., 1975; Marinari et al., 1977). Ihr Ester Mycophenolatmofetil konnte erfolgreich in die Therapie ausgedehnter erythrodermischer Psoriasis und schwerer Psoriasis vom chronisch-stationären Typ (Geilen et al., 1998, 2000, 2001) eingesetzt werden.

*Lasertherapie*: Sowohl der CO<sub>2</sub>-Laser, der Neodymium YAG-Laser als auch der FDL-Farbstofflaser (Flashlamp-pumped pulsed tunable dye Laser) und zuletzt der 308 nm-Excimer-Laser kamen in der Behandlung einzelner psoriatischer Plaques zum Einsatz (Katugampola et al., 1995; Ruiz-Esparza, 1999; Bonis et al., 1997; Asawanonda et al., 2000).

## 1.2. Biologische Wirkung des Lichtes

*Elektromagnetische Strahlen* unterschiedlicher Wellenlängen beeinflussen den Organismus direkt durch Zelltransformation oder indirekt durch vermittelte Reaktionen, z. B. über lokale und systemische Immunmodulatoren (Balch et al., 1992). Der Strahlungswirkungsgrad wird dabei beeinflusst von der Wellenlänge, der Leistungsdichte und Expositionsdauer sowie von den Absorptions- und Streuungseigenschaften des bestrahlten Gewebes. Die Eindringtiefe der Bestrahlung ist abhängig vom Wellenlängenbereich, mit unterschiedlichen Absorptionsmaxima für die verschiedenen Gewebestrukturen. Die *Lichtenergie* wird von *Chromophoren* aufgenommen. Die Mechanismen der Lichtwirkung werden in direkte, sauerstoffunabhängige und indirekte Reaktionen, die sowohl sauerstoffabhängig (= *photodynamische Reaktionen*) als auch sauerstoffunabhängig sein können, unterschieden (Schmitz et al., 1995). Eine *direkte Lichtschädigung* der DNS-Chromophoren, mit einem Absorptionsmaximum bei 260 nm erfolgt insbesondere durch UVB-(280-320 nm) und UVC-(200-280 nm) Strahlung. Bei der *indirekten Lichtschädigung* wird die Lichtenergie erst von Molekülen absorbiert, die über Zwischenreaktionen mit der Bildung toxischer Sekundärprodukte zu Veränderungen biologischer Strukturen im bestrahlten Gewebe führen. Bei Wellenlängen > 334 nm

kommt es kaum zur Absorption durch die DNS, und bei  $> 347$  nm (UVA, sichtbares und Infrarotlicht) überhaupt nicht. Die Wirkung erfolgt in diesem Fall indirekt über „Nicht-DNS-Chromophoren“, die nach Absorption der Strahlen aktiviert werden (Peak & Peak, 1986). Indirekte, sauerstoffabhängige Reaktionen werden als photodynamische Reaktionen bezeichnet. Hierbei werden die Chromophoren durch die Lichtenergie aktiviert und führen über die Übertragung der Energie auf molekularen Sauerstoff zur Bildung von reaktiven Sauerstoffspezies. Durch Übertragung von Elektronen durch die entstandenen Folgeprodukte oder des aktivierten Photosensibilisators auf molekularen Sauerstoff kommt es zur Bildung freier Radikale (Schmitz et al., 1994).

Photosensibilisatoren sind Chromophoren, die über die lichtinduzierte Aktivierung zu photochemischen Reaktionen führen mit der Bildung toxischer Folgeprodukte. Bei der PUVA-Therapie dienen die Psoralene als Photosensibilisatoren, welche über sauerstoffunabhängige Reaktionen durch UVA wirksam werden und dann mit den DNS-Basenpaaren reagieren (siehe Abschnitt Psoralene).

Die Eindringtiefe des Lichtes in die menschliche Haut hängt von der Wellenlänge der Strahlen, ihrem Einfallwinkel, den Reflexions-, Streuungs- und Absorptionseigenschaften der Haut ab. Von dem die Erdoberfläche erreichenden Sonnenlicht bildet das kurzwellige UVB-Licht das in der Haut hochwirksame *Sonnenbrandspektrum* (296-300 nm). Die *minimale Erythemdosis* (MED) ist die Mindestdosis von UV-Strahlen, welche ein Erythem an der Haut verursacht. Sie ist im UVB-Bereich deutlich niedriger (in Abhängigkeit des Hauttyps 30-120 mJ/cm<sup>2</sup>) als im UVA-Bereich (2-60 J/cm<sup>2</sup>) (Kaidbey & Kligman, 1978; Margolis et al., 1989; Krien & Moyal, 1994; Diffey, 1994; Anders et al., 1995).

Ein chronischer UV-Schaden der Haut verursacht irreversible Funktionsstörungen der Epidermis und Dermis. Epidermal kommt es zu Verhornungsstörungen. Dermal kommt es zur Degeneration des elastischen und kollagenen Bindegewebes durch Proteinquervernetzungen von Kollagen, Elastin und Keratin sowie zu Teleangiektasien; klinisch tritt die Elastose ein. Es kommt zur Beschleunigung der Hautalterungsprozesse in Epidermis und Dermis. Die Dermatoheliosis, d.h. die durch chronischen UV-Schaden verursachte Hautalterung, ist charakterisiert durch Verlederung, Falten- und Fleckenbildung, Sprenkelung, Erschlaffung der Haut sowie durch prä malignem und malignem Tumorwachstum (Kligman, 1988). Eine weitere Wirkung des UV-Lichtes ist die erhöhte

Barrierefunktion der Haut durch UV-induzierte Erhöhung der Lipide des Stratum corneum mit Beeinflussung der Permeabilität und der Wasserretention. Eine antiinflammatorische Wirkung und Verminderung der Kontaktsensibilisierung der Haut wird in einer Aktivierung der Suppressor-T-Lymphozyten sowie der Beeinflussung der Antigenexpression von Langerhanszellen vermutet. Von einer immunsuppressiven Wirkung durch UV-Licht wird ebenfalls ausgegangen (Lehmann et al., 1992). Als am deutlichsten sichtbare Wirkung kommt es nicht zuletzt durch UV-Bestrahlung zur Hautpigmentierung durch Melanin, mit der *Sofortpigmentierung* durch UVA- und sichtbaren Lichtes bis 470 nm und der *Spätpigmentierung* durch UVA- und UVB-Licht. Als weiterer Lichtschutzmechanismus der Haut wird eine sogenannte Lichtschwiele, dh. Verdickung des stratum corneum, vor allem durch UVB-Licht induziert.

**UVA-Licht.** UVA-Licht wird von der DNS kaum resorbiert und wirkt vor allem indirekt über „Nicht-DNS-Chromophoren“. Das Absorptionsspektrum der DNS entspricht 250-334 nm, mit einem Maximum bei 260 nm. Die DNS kann durch UVA-Licht mit einer Wellenlänge > 347 nm nur indirekt geschädigt werden. Bei UVA-Wellenlängen < 347 nm kann es sowohl zur direkten als auch zur indirekten DNS-Schädigung kommen. Diese DNS-Schäden beinhalten hauptsächlich Einzelstrangbrüche und Proteinquervernetzungen und sind durch photodynamische Reaktionen vermittelt.

Die UVA-Strahlen werden an der Haut zu 21% reflektiert, 80% gelangen in die Epidermis, 57% ins Korium und 1% in die Subcutis (Urbach, 1986). Die Erythembildung durch UVA-Licht ist auf indirekte, sauerstoffabhängige (photodynamische) Reaktionen zurückzuführen. Die UVA-Bestrahlung bewirkt ebenfalls Veränderungen an dermalen Kapillaren (Schwellung bis Nekrose der Endothelzellen, Verdickung der Gefäßwände, mononukleäre dermale Infiltrate) und kann sogar zirkulierende Blutbestandteile beeinflussen (Margolis et al., 1989; Stüttgen, 1989). Es wurde z. B. eine Verminderung der zirkulierenden T-Lymphozyten beobachtet (Rivers et al., 1989). UVA kann über die Bildung von Sauerstoffradikalen zu einer Stimulierung der Kollagenase führen, was wiederum eine Schädigung des Bindegewebes nach sich zieht. Aufgrund der hohen Eindringtiefe der UVA-Strahlen wird ein direkter Effekt auf Entzündungsprozesse in der Dermis mit Beeinflussung der Funktion der Hornschichtbarriere vermutet (Wlaschek et

al., 1995).

**UVB-Licht.** UVB-Licht wird von der DNS vollständig absorbiert und wirkt direkt mit Entstehung einer Dimerisierung von Pyrimidinbasen und Bildung von 6,4-Photoaddukten. Es kann auch zusätzlich über indirekte Reaktionen mit Bildung von toxischen Sekundärprodukten zu einer UVB-Wirkung kommen. UVB-Strahlen werden an der Haut zu 7% reflektiert, 35% gelangen in die Epidermis und 15% ins Korium (Urbach, 1986). UVB-Bestrahlung induziert die Freisetzung von Histamin, Kininen, Serotonin,  $\text{TNF}\alpha$ ,  $\text{TGF}\alpha$ , Interleukin-1a, Interleukin-6 und Interleukin-8 aus dem bestrahlten Gewebe. Dadurch kommt es zu exsudativen Entzündungsreaktionen an der Haut in Form von Rötung, Schwellung, Schmerz sowie Basenbildung. Klinisch spricht man vom *Erythema solare*. Die scharf demarkierten Erytheme erreichen ihr Maximum 12-24 Stunden nach Bestrahlung, um dann nach 48-72 Stunden wieder langsam abzublassen. Diese Reaktion der Erythembildung durch UVB ist auf direkte, sauerstoffunabhängige Reaktionen zurückzuführen (Auletta et al., 1986).

### 1.3. Psoralene

Psoralene gehören zu den Furocumarinen und wirken als photosensibilisierende Substanzen. Sie wurden schon im Altertum zusammen mit Sonnenlicht zur Behandlung von Dermatosen verwendet. Mit ihrer Einführung in die Photochemotherapie in Kombination mit künstlicher UV-Bestrahlung begann in den 70er Jahren eine neue Ära der Psoriasisstherapie.

### 1.3.1. Historische Entwicklung der Psoralene

**Psoralene und PUVA in der Behandlung von Vitiligo und Psoriasis.** Bereits 2000-1200 vor unserer Zeitrechnung wurden zur Behandlung der Vitiligo vor Sonnenexposition Extrakte aus den Pflanzen Ammi majus in Ägypten und aus Psoralea corylifolia in Indien entweder auf die Haut appliziert oder als Aufguß getrunken (Parrish et al., 1974; Fitzpatrick & Pathak, 1959). Erste Beschreibungen der entlang des Nils wachsenden Knorpelmöhre, Ammi majus, und ihrer phototoxischen Eigenschaften finden sich bereits im 13. Jahrhundert in den Schriften des islamischen Gelehrten Ebn Baithar (1197-1248). 1938 berichtete der Schweizer Hans Kuske (1909-1970), dass „langwelliges Ultraviolettes Licht von der Wellenlänge 366 nm für das Gelingen der Furokumarin-Photosensibilisierung notwendig, eventuell ausschlaggebend ist" und isolierte 5-MOP aus Bergamotteöl (Kuske, 1938). Allerdings wurde erst in den 40er Jahren das Chrystallin Methoxsalen (8-MOP) durch den ägyptischen Hautarzt Abdel Monem El Mofty in die Behandlung der Vitiligo eingeführt, nachdem es kurz zuvor vom ägyptischen Pharmakologen Fahmy aus der Pflanze Ammi majus isoliert worden war (El Mofty, 1948; Fitzpatrick & Pathak, 1959). Erste klinische Studien folgten 1953 durch Lerner (Lerner et al., 1953). Psoralene wurden zunächst aus Pflanzen extrahiert und identifiziert; anschliessend folgte deren synthetische Herstellung. In den 60er und frühen 70er Jahren wurde das photosensibilisierende Aktionsspektrum der Psoralene, sowie ihre Photoreaktivität mit DNS, RNS und Proteinen, aber auch ihre karzinogenen und mutagenen Eigenschaften erforscht (Buck et al., 1960; Pathak, 1961; Musajo et al., 1965; Dall'Acqua et al., 1970; Cole, 1970).

In Deutschland wurde erstmals 1972 8-MOP in Verbindung mit künstlichem UVA-Licht bei anderen Krankheiten als der Vitiligo erprobt und als Lokaltherapeutikum erstmals bei der Psoriasis vulgaris erfolgreich angewandt (0,15% 8-MOP). Ein Jahr später wurde über die Anwendung von oralem 8-MOP und TMP in Verbindung mit anschliessender UVA-Bestrahlung in der Vitiligobehandlung berichtet. Zu diesem Zweck wurde eine neue hochintensive UVA-Lichtquelle entwickelt. Die Kombination von Medikament und UV-Licht wurde als PUVA-Photochemotherapie bezeichnet. Wie sich wenig später herausstellte war diese systemische PUVA-Therapie auch für die Behandlung der Psoriasis, eine geeignete Methode, die in Studien weltweit erfolgreich erprobt wurde (Parrish et al., 1974; Wolff et

al., 1975).

In den folgenden fünf Jahren wurden in den USA und in Europa Daten von über 5000 mit PUVA behandelten Psoriasis-Patienten in multizentrischen Studien erfasst, und die Effektivität der PUVA-Therapie konnte so mehrfach bestätigt werden (Melski et al., 1977; Roenigk & Martin, 1977; Henseler et al., 1981; Wolff & Hönigsmann, 1981). Umfangreiche Publikationen erschienen über Chemie, Pharmakologie, Toxikologie und therapeutische Wirksamkeit der Psoralene (Kanof, 1959; Jameson et al., 1984; Dunnick et al., 1984; Pathak et al., 1984; Pathak, 1984, Bickers & Pathak, 1984). Die PUVA-Therapie kam in den letzten drei Jahrzehnten bei vielen dermatologischen Erkrankungen zum Einsatz, wobei als Hauptindikationen die Psoriasis vulgaris, die Vitiligo, die malignen kutanen Lymphome und die Graft versus host-Krankheit galten.

Ende der 70er Jahren kamen erste Bedenken über die PUVA-Langzeitnebenwirkungen wie ein eventuell erhöhtes Krebsrisiko und UV-bedingte unerwünschte Hautveränderungen auf, wodurch der Bedarf einer Optimierung der PUVA-Therapie entstand (Stern et al., 1979). 1978 wurde die Kombinationstherapie PUVA plus orale Retinoide eingeführt, die sich unter anderem als äußerst wirksam für die pustulösen und erythrodermischen Formen der Psoriasis erwies (Fritsch et al., 1978; Grupper & Berretti, 1981; Heidbreder & Christophers, 1979).

**Psoralene und Photochemoprotektion.** Bei Menschen mit Hauttyp I und II (Klassifikation nach Fitzpatrick), bei denen das Risiko UV-bedingter Basaliome und Plattenepithelkarzinome am höchsten ist, kann der UV-induzierte Lichtschutz der Haut (vermehrte Melaninproduktion und Verdickung des Stratum corneum) durch lokale Anwendung von 5-MOP in Verbindung mit anschließender Sonnenexposition verstärkt werden. Diese *Photochemoprotektion* durch Psoralene wird in der Herstellung von Sonnenschutzpräparaten eingesetzt (Young et al., 1991). Allerdings wurde eine erhöhte Inzidenz von atypischen Lentigines solares bei Anwendung von 5-MOP-haltigen Sonnenschutzmitteln festgestellt, so dass deren Einsatz weiterhin zu Kontroversen führt (Pierard et al., 1995).

1989 wurde ein photochemisches Psoralen-System zur Dekontaminierung von

Thrombozytenkonzentraten entwickelt, indem Thrombozyten in Anwesenheit von 8-MOP mit UVA bestrahlt werden. Durch diese Methode konnten zuvor inokulierte Bakterien sowie HIV, „vesicular stomatitis virus“, Pseudorabiesvirus und Leukämieviren (FeLV) inaktiviert werden, ohne Funktion und Eigenschaften der Thrombozyten zu beeinträchtigen (Lin et al., 1989, 1993, 1994, 1997; Moroff et al., 1992). Diese Anwendungsmöglichkeit der Psoralene steht noch in den Entwicklungsphasen und hat bei zu hohem zeitlichen und finanziellen Aufwand noch nicht Eingang in die tägliche Klinikroutine gefunden.

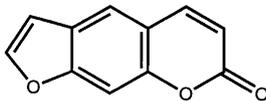
**Psoralene und Extrakorporale Photopherese.** 1987 wurde die Extrakorporale Photopherese (ECP), eine Kombination aus PUVA-Therapie und Leukopherese, in der Behandlung maligner kutaner T-Zell-Lymphome eingeführt (Edelson et al., 1987). Nach oraler Einnahme von 8-MOP oder direkter Zuführung ins Blut, wird venös entnommenes Blut hämozentrifugiert, die Erythrozyten reinfundiert während das leukozytenangereicherte Plasma mit UVA bestrahlt und anschliessend dem Patienten reinfundiert wird. Man nimmt dabei eine immunmodulierende Reaktion gegen maligne T-Zellen an (Edelson et al., 1987; Edelson, 1991; Heald et al., 1992; Holloway et al., 1992). Weitere Indikationen dieser besonderen PUVA-Methode sind verschiedene Autoimmunerkrankungen wie Sklerodermie, Pemphigus vulgaris, akute Graft versus host-Krankheit und rheumatoide Arthritis (Malawista et al., 1991). Die ECP verspricht ebenfalls gute Erfolge in der Behandlung der Organ-Allograft-Rejektion nach Transplantation von Herz, Lunge, Niere und Leber sowie in der Behandlung von AIDS-definierenden Erkrankungen (Bisaccia et al., 1990; Costanzo-Nordin et al., 1992; Sunder-Plassman et al., 1995; Villanueva et al., 2000; Lehrer et al., 2000).

### 1.3.2. Pharmakobiologie der Psoralene

Nachdem El Mofty in den 40er Jahren die Psoralene und ihre Wirkung in der Behandlung der Vitiligo neuentdeckte, folgten die Extraktion der Psoralene aus den verschiedenen Pflanzen und ihre Identifizierung, anschliessend die Entwicklung von synthetischen Psoralenen, die Erforschung derer photosensibilisierenden und pigmentbildenden

Eigenschaften sowie die Bestimmung des Aktionsspektrums des Lichtes. Die Photoreaktivität von Psoralenen mit DNS, RNS und Proteinen, ihre Pharmakologie und Toxikologie sowie die karzinogenen und mutagenen Eigenschaften waren ebenso Gegenstand intensiver Forschung.

**Natürliches Vorkommen und Synthese der Psoralene.** Furocumarine, zu denen die Psoralene gehören, sind Cumarinderivate bestehend aus einem Furanring und einem Cumarinmolekül.



Psoralen

**Abb. 1:** Struktur von Psoralen

Durch seine chemische Struktur kann der Furanring auf 12 verschiedenen Wegen an das Cumarinmolekül kondensieren, und jede daraus resultierende Verbindung kann zu weiteren Derivaten führen (Fowlks, 1959).

Furocumarine kommen in der Natur in verschiedenen Pflanzen vor und wurden aus unterschiedlichen Teilen (Blätter, Früchte, Samen und Rhizome) dieser Pflanzen isoliert. Vier große Pflanzenfamilien enthalten die Mehrzahl der identifizierten Furocumarine: *Umbelliferae* (Doldengewächse), *Rutaceae* (Rautengewächse), *Leguminosae* (Schmetterlingsblüter) und *Moraceae* (Maulbeerbaumgewächse). Tabelle 2 zeigt einen Teil der bekannten Furocumarine mit entsprechender Herkunftspflanze (nach Pathak et al., 1962). Nicht alle Furocumarine können eine Photosensibilisierung hervorrufen; bei lokaler Anwendung einiger Furocumarine entsteht kein Erythem (z. B. Imperatorin, Isopimpinellin, Oxypeucedanin, Bergaptol, Xanthotoxol, Angelicin, Isobergapten und Pimpinellin). Psoralen, 5-MOP, 8-MOP, Isoimperatorin und Bergamotin sind die biologisch aktivsten Furocumarine.

**Tab. 2.:** Furocumarine

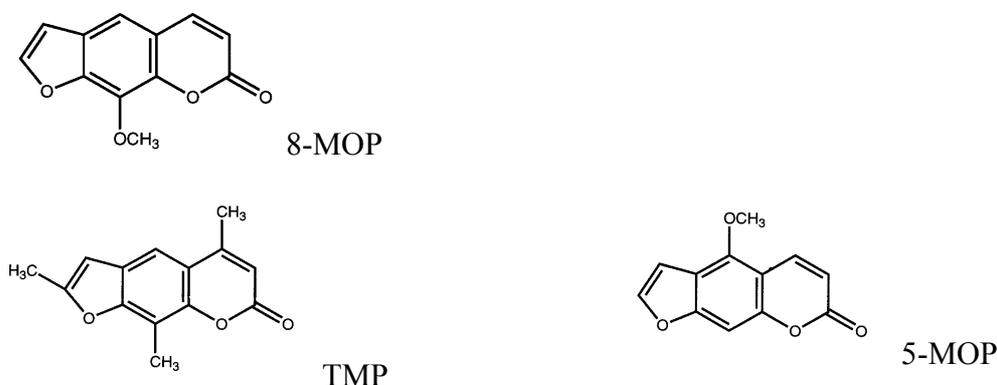
<b>Furocumarine</b>	<b>Pflanze</b>	<b>Familie</b>
<b>Psoralen</b> (Syn.: Ficusin) Moraceae	Psoralea corylifolia Ficus carica (Feige)	Leguminosae
	Xanthoxylum flavum	Rutaceae
<b>5-Methoxypsoralen</b> (Syn.: Bergapten, Majudin, Heraclin)	Ficus carica (Feige) Citrus limonum (Zitrone) Heracleum giganteum Citrus acida (Limonen) Seseli indicum (Sellerie) Ammi majus Linn (Knorpelmöhre)	Moraceae Rutaceae Umbelliferae Rutaceae Umbelliferae Umbelliferae
<b>8-Methoxypsoralen</b> (Syn.: Xhantoxin, Umbelliferae Methoxsalen, Ammoidin)	Ammi majus Angelica archangelica Xanthoxylum flavum Ficus carica (Feige) Ruta graveolens	Umbelliferae  Rutaceae Moraceae Rutaceae
<b>8-Isopentenylloxypsoralen</b> (Syn.: Imperatorin, Ammidin) Umbelliferae	Imperatoria ostruthium (Fenchel) Angelica archangelica (Engelwurz)	Umbelliferae
<b>5,8-Dimethoxypsoralen</b> (Syn.: Isopimpinellin)	Heracleum sphondylium (Petersilie) Citrus acida (Limonen)	Umbelliferae Rutaceae
<b>5-Isopentenylloxypsoralen</b> (Syn.: Isoimperatorin)	Peucedanum ostruthium Imperatoria ostruthium (Fenchel)	Umbelliferae Umbelliferae

<b>Prangenine</b>	Prangos pabularia	Umbelliferae
<b>4'-Methoxy,-5'-isopropylpsoralen</b>	Peucedanum officinale	Umbelliferae
<b>5-Epoxyisopentenylloxypsoralen</b> (Syn.: Oxypeucedanin)	Peucedanum officinale Imperatoria ostruthium (Fenchel)	Umbelliferae Umbelliferae
<b>Oreoselone</b>	Peucedanum officinale	Umbelliferae
<b>Ostruthol</b>	Peucedanum ostruthium	Umbelliferae
<b>5-Methoxy,8-isopentenyl-oxypsoralen</b>	Angelica glabra	Umbelliferae
<b>4',5-dihydro,5'psoralen</b>	Peucedanum decursivum	Umbelliferae

Die ersten Beobachtungen der biologischen Aktivität der Furocumarine betreffen die Verursachung einer Phytophotodermatitis nach Kontakt mit Limonen, Karotten, Sellerie, Feigen, Fenchel und Petersilie vor Sonnenexposition (Sams, 1941; Klaber, 1942; Peck et al., 1944; Klauder & Kimmich, 1956; Birmingham et al., 1961). Klaber prägte 1942 den Terminus "Phytophotodermatitis" und beschrieb die Hautreaktion auf Sonnenlicht nach Kontakt mit gewissen Pflanzen.

Die Synthese von Psoralenen begann bereits in den frühen 60er Jahren. Intensive Forschung führte zu einer Vielzahl an synthetischen Psoralenen, die sich als wirkungsvoller und nebenwirkungsärmer als die natürlichen Psoralene im therapeutischem Einsatz erwiesen (Brown et al, 1970; Caporale et al., 1981; Innocenti et al., 1978). Die Synthese von Trioxsalen (4,5',8-TMP) erfolgte erstmalig durch Kaufman aus 7-Allyloxy-4,8-dimethyl-Cumarin (Kaufman, 1961).

Die drei meist verwendeten Psoralene in der Photochemotherapie sind 8-Methoxypsoralen (8-MOP), 4,5',8-Trimethylpsoralen (TMP) und 5-Methoxypsoralen (5-MOP) (Abb. 2).



**Abb. 2:** Strukturformel der 3 meist verwendeten Psoralene

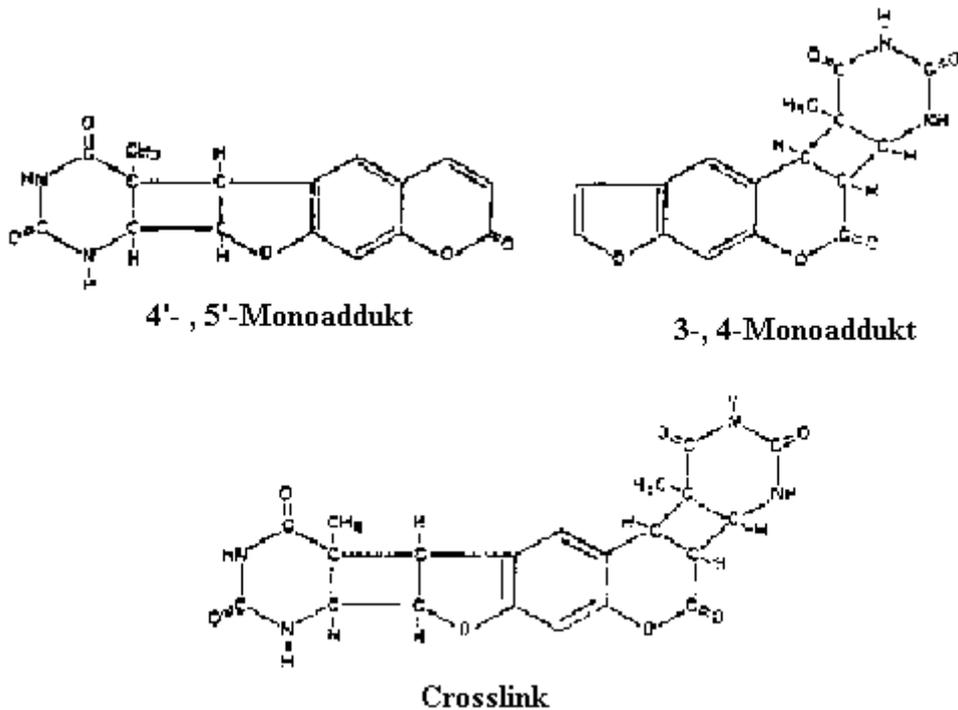
**Wirkungsmechanismus der Psoralene.** Die Verbindung zwischen der 2,3-Furan-Bindung und der aromatischen 6,7-Cumarin-Bindung ist verantwortlich für die Eigenschaft der Psoralene ultraviolettes Licht zu absorbieren. Die meisten Psoralene haben ihre stärkste UV-Absorption bei 200-350 nm. Die Absorption wird um so schwächer, desto näher man dem langwelligerem sichtbaren Lichtspektrum kommt. Langwelliges ultraviolettes Licht (320-400 nm, UVA) führt zur stärksten Aktivierung von 8-MOP (Lerner et al., 1953). Die Psoralene absorbieren die Photonen der UVA-Strahlung, wodurch deren Elektronen aktiviert werden und sie die Fähigkeit erlangen mit anderen Molekülen aus der Umgebung zu reagieren. Die Reaktion mit DNS-Molekülen wurde am besten erforscht. Die planare, aromatische Struktur ermöglicht die Einfügung der Psoralene zwischen die DNS-Basenpaare. Diese photochemischen Reaktionen zwischen Psoralenen und Nukleinsäuren konnten am Beispiel von 8-MOP seit 1965 gut dargestellt werden (Musajo et al., 1965; Musajo & Rodhigiero, 1970; Cimino et al., 1985; Boyer et al., 1988; Yun et al., 1992; Olack et al., 1993; Gasparro et al., 1997; Bethea et al., 1999). Die reaktiven Anteile von 8-MOP sind die Kohlen-Kohlen Doppelbindungen im Furan (4',5')- und Pyron (3,4)-Ring. Diese werden nach der Einfügung von 8-MOP zwischen den DNS-Basenpaaren durch UV-Exposition aktiviert, wodurch es zur Bildung von sogenannten Photoaddukten kommt. Bei den Thymin-Basen der DNS, welche am häufigsten Photoaddukte mit 8-MOP bilden, ist der reaktive Anteil die 5,6-

Doppelbindung. Die Cytosinbasen der DNS bilden vergleichsweise 10-20mal weniger Photoaddukte mit 8-MOP. Durch Photoisomerisation können 4',5'-Monoaddukte in 3,4-Monoaddukte umgewandelt werden. Wenn ein zuvor gebildeter Monoaddukt ein weiteres UVA-Photon absorbiert bildet sich ein Doppel-Addukt oder sogenannter Crosslink. Untersuchungen von Crosslink-Bildungen ergaben als optimale Wellenlänge zu deren Entstehung 320-350 nm, was dem Aktionsspektrum von 4',5'-Monoaddukt entspricht und darauf hinweist, dass letzteres der Vorbote für diesen Crosslink ist (Gasparro et al., 1985a). Die Hypothese, dass die Crosslinks allein für die biologischen Effekte der Psoralene verantwortlich sind, wird dadurch widerlegt, dass auch winklige Psoralene wie Angelicin, die aufgrund ihrer geometrischen Struktur keine Crosslinks bilden können, ebenfalls fähig sind die DNS-Synthese zu blockieren (Bredberg et al., 1982; Gasparro et al., 1985b).

Das Ausmaß der Bildung der Photoaddukte ist abhängig von:

- der Psoralenstruktur (Lineare Furocumarine bilden 50% aller Addukte. Die Anzahl der Methylgruppen am Psoralenmolekül erhöht die Einfüfungskapazität zwischen den DNS-Basenpaaren.),
- der Nukleinsäuresequenz (Thyminbasen bilden die meisten Addukte.),
- der Dosis und Wellenlänge der Bestrahlung (Das gesamte UVA-Spektrum wirkt am stärksten.).

Es ist nicht bekannt welche Menge an Photoaddukten erforderlich ist, um eine therapeutische Wirkung zu erzielen (Gasparro et al., 1997). Die Bildung der Photoaddukte konnte in den letzten Jahren dank der Fortschritte der Technik und der Verfügbarkeit von radioaktivem 8-MOP qualitativ und quantitativ charakterisiert werden. Bevilacqua, Edelson und Gasparro entwickelten monoklonale Antikörper um zwei der 8-MOP-Photoaddukte zu identifizieren. Durch eine Reverse Phase-HPLC-Methode konnten drei Haupt-Photoaddukte nachgewiesen werden: 4',5'-Monoaddukte mit Absorptionsmaximum bei 330 nm, 3,4-Monoaddukt bei 400 nm und eine nicht näher bezeichnete Querverbindung (Crosslink) bei 400 nm (Gasparro et al., 1985a; Bevilacqua et al., 1991).



**Abb. 3:** Struktur der Photoaddukte (Bethea et al., 1999)

Aktiviert Psoralene können auch mit Proteinen und anderen Zellbestandteilen reagieren, wobei allerdings höhere UVA-Dosen benötigt werden (Schmitt et al., 1995; Bordin et al., 1993). Tierversuche zeigten in der Epidermis von Ratten eine 17%ige Bindung von 8-MOP an DNS, in 57% an Proteine und in 26% an Lipide. Proteine und Lipide reagieren dabei mit dem Pyronring des 8-MOP-Moleküls. Die daraus resultierende Wirkung ist noch nicht hinreichend bekannt, um eine Aussage über einen Einfluss auf die biologische Wirkung der Psoralene zu treffen (Bethea et al., 1999). Reaktionen mit molekularem Sauerstoff scheinen zu reaktiven Sauerstoffspezies zu führen mit daraus resultierender Zellmembranzerstörung und Aktivierung von Cyclooxygenase und Stoffwechselwegen der Arachidonsäure (Potapenko, 1991).

Die biologische Wirkung der durch UVA aus 8-MOP gebildeten Photoaddukte auf die menschliche Zelle wurde viele Jahre ausschließlich als antiproliferativer Effekt auf die Keratinozyten verstanden (Cole, 1970). PUVA-Behandlung induziert die Bildung von Photoaddukten, welche wiederum die DNS-Replikation in den Keratinozyten durch Verknüpfung der Stränge der DNS-Helix und somit die Zellteilung verhindern

(Frederiksen et al., 1989). In Abhängigkeit des Ausmasses der Adduktbildung kann eine Zelle subletal oder letal geschädigt werden. Zu hohe UVA-Dosen können zum Zelltod führen. Subletale Dosen von 8-MOP und UVA führen zur DNS-Schädigung mit anschliessender DNS-Reparatur.

In den 90er Jahren wurde festgestellt, dass Keratinozyten relativ resistent gegen diese PUVA-Wirkung sein können, jedoch die epidermalen Lymphozyten eine deutlich höhere Sensitivität zeigten (Johnson et al., 1996). Ein zusätzlicher antiproliferativer Effekt soll durch die kovalente Bindung zwischen 8-MOP und Wachstumsfaktor-Rezeptoren der epidermalen Basalzellen entstehen mit Hemmung der Signal-Transduktion (Yang et al., 1988). Weitere zytotoxische, entzündungshemmende und immunsuppressive Effekte werden durch 8-MOP-Proteinphotoaddukte sowie oxidative Schädigung von Proteinen und Zellmembranen vermutet (Shephard & Panizzon, 1999). Es bleibt allerdings unklar, wieviele photochemische Reaktionswege und spezifische Photoprodukte am antipsoriatischen Effekt der Psoralene beteiligt sind.

**Photosensibilisierung und Phototoxizität.** Die Photosensibilisierung der Haut manifestiert sich als Erythem, Ödem bis zu sichtbaren Zeichen der Zellmembranschädigung. Im Gegensatz zur anoxischen Reaktion, die zur Photoadduktbildung mit den DNS-Basenpaaren führt, ist die Photosensibilisierungsreaktion sauerstoffabhängig und beinhaltet die Formation von Singulett-Sauerstoff ( $^1\text{O}_2$ ), Superoxid Anionen ( $\text{O}_2^-$ ) und Hydroxy-Radikalen ( $\text{OH}^\cdot$ ). Letztere sind verantwortlich für die Zellmembranschädigung und Vasodilatation (Pathak, 1984). Zur Entstehung dieses Erythems wird vermutet, dass die Photoaddukte, welche die Psoralene mit Proteinen, Lipiden und anderen Zellbestandteilen von Epidermis, Dermis und Blutkapillaren bilden, toxische Reaktionen an der Haut induzieren können. Durch diese kommt es zur Oxidation ungesättigter Fettsäuren und zur Schädigung von Proteinen in der Zellmembran durch freie Radikale (Potapenko, 1991). Mehrere Studien mit unterschiedlichen Psoralenen konnten einen direkten Zusammenhang zwischen Bildung freier Radikaler und Induktion von Hautphototoxizität, Ödem, Erythem und Entzündungsreaktionen durch diese Psoralene zeigen (de Mol et al., 1981; Pathak & Joshi, 1984). Zusammenfassend kommt es durch die Kombination von Psoralenen und UVA-

Licht erstens zu einer Reaktion zwischen Psoralenen und DNS mit dem Resultat der nukleären Schädigung und zweitens zu Erythem, Ödem und Zellmembranschädigung durch Bildung von Sauerstoffradikalen.

**Systemische PUVA.** Das *PUVA-Erythem* nach systemischer Applikation der Photosensibilisatoren tritt bei einer Wellenlänge zwischen 330 und 365 nm nach ca. 24 Stunden auf und erreicht sein Maximum nach 48-72 Stunden (Fitzpatrick et al., 1955; Pathak, 1961; Parrish et al., 1976; Cripps et al., 1982; Gupta & Anderson, 1987). Das Erythem bleibt im Vergleich zum UVB-induzierten Erythem länger bestehen und kann bis zu 3 Wochen nach Bestrahlung persistieren. Die Pigmentierung variiert individuell und ist abhängig vom Hauttyp. Die *Erythem Dosis-Antwort* ist steil, d.h. um so höher die UVA-Dosis, desto stärker ist das Erythem (Parrish et al., 1982; Gupta & Anderson, 1987). Die minimale phototoxische Dosis (MPD) wird 72 h nach der PUVA-Behandlung ermittelt und repräsentiert die kleinste UVA-Dosis, welche zu einem gut abgrenzbaren Erythem führt. Die PUVA-Therapie wird mit ca. 50-80% (unterschiedliche Handhabung in verschiedenen Zentren) der MPD begonnen. Die MPD von 8-MOP nach oraler und lokaler Applikation ist nahezu identisch und beträgt 1-3 J/cm<sup>2</sup> (Stolk & Siddiqui, 1988; Degitz et al., 1996, Shephard & Panizzon, 1999).

Es gibt Autoren, die aufgrund eigener Untersuchungen zur Photosensibilisierung der Haut, das maximale PUVA-Erythem nach systemischer PUVA erst nach 72 h bzw. 96 h, sowie nach lokaler PUVA sogar erst nach 5 Tagen (120 h) beobachten konnten (Ibbotson & Farr, 1999; Behrens-Williams et al., 2000). Demzufolge sollte die MPD erst nach 96 h ermittelt werden, um zu verhindern, dass die Patienten erneut bestrahlt werden, bevor das maximale Erythem der vorherigen Behandlung rückläufig ist. Diese diskrepanten Beobachtungen könnten auf unterschiedliche Testmethoden zurückzuführen sein und sollten reevaluiert werden.

**Lokale PUVA.** 8-MOP und TMP werden am häufigsten als Photosensibilisatoren in der lokalen PUVA eingesetzt. 8-MOP, welches bei der systemischen PUVA aktiver wirkt als TMP, zeigt sich bei der lokalen Anwendung weniger phototoxisch (Cripps et al., 1982).

Beide Psoralene induzieren eine Photosensibilisierung zwischen 313 und 365 nm. Bei 313 nm ist die Photosensibilisierung mit TMP um das 3,5-fache stärker als mit 8-MOP; das Sensitivitätsmaximum liegt für TMP bei 335 nm und für 8-MOP bei 330 nm, während bei Wellenlängen > 380 nm keine Photosensibilisierung mehr nachweisbar ist (Cripps et al., 1982). Somit liegt das photosensibilisierende Aktionsspektrum für die lokale 8-MOP- und TMP- Applikation bei 313-365 nm, mit einem Maximum zwischen 330 und 340 nm und unterscheidet sich somit nicht signifikant von dem der oralen PUVA.

Die höhere Effektivität von TMP bzw. seine stärkere Photosensibilisierung im Vergleich zum lokalen 8-MOP könnte auf eine höhere Wasser-Lipid-Löslichkeit von TMP sowie auf Unterschiede in Absorptions- und Resorptionsverhalten der beiden Psoralene zurückzuführen sein (Mandula et al., 1976; Väätäinen, 1980; Ros et al., 1988). Die durch lokale PUVA erzeugte Photosensibilisierung hängt auch von der Grundlage ab, in der das Psoralen verabreicht wird; allerdings sind die dazu erschienenen Berichte widersprüchlich. TMP zeigt gute Aktivität in lipophiler Salbengrundlage und kann in der Form die gleiche Photosensibilisierung wie in der Bade-Anwendung erreichen (Väätäinen, 1980; Hannuksela & Kokkonen, 1985).

Nach Applikation von 8-MOP und TMP in Salben, Cremes oder alkoholischer Lösung kommt es zu einer kontinuierlich ansteigenden Photosensibilisierung der Haut innerhalb der ersten Stunde. Die Photosensibilisierung erreicht ihr Maximum nach 1-2 h (Fischer & Alsins, 1976). Nach Entfernung der Substanz 45 min nach der Applikation nimmt die Photosensibilisierung ab und ist nach ca. 4 h nicht mehr nachweisbar (Väätäinen, 1980). Bei lokaler Applikation von 8-MOP und TMP in unterschiedlichen Konzentrationen und anschließender Bestrahlung nach 2 Stunden konnte in früheren Untersuchungen eine maximale Reaktion erst nach 3-4 Tagen gesehen werden. Beide Substanzen waren dabei gleichstark phototoxisch, wobei eine Konzentration von 0.01% bei allen Probanden Blasenbildung hervorrief (Kligman & Goldstein, 1973).

Nach einem Psoralenbad ist die maximale Photosensibilisierung unmittelbar nach dem

Baden erreicht. Eine Stunde später ist sie bereits um 25% vermindert und nach 24 h nicht mehr nachweisbar (Fischer & Alsins, 1976; Neumann et al., 1997). Nach dem PUVA-Bad verbleibt die Haut jedoch für 2-4 h photosensibilisiert. Bei Vergleichen zwischen 8-MOP- und TMP-PUVA-Bad konnte eine 10-bis 15-fach höhere Phototoxizität von TMP festgestellt werden (Koulu & Jansen, 1984). Mittels MPD-Bestimmungen haben jüngste Untersuchungen eine konzentrationsabhängige Phototoxizität von TMP ergeben. Bei der höchsten applizierten Konzentration (0,33mg/l Wasser) wurde die niedrigste MPD erreicht (0,14 J/cm<sup>2</sup>) (Snellman & Rantanen, 2001). Diese Ergebnisse könnten, nach Bestätigung durch weitere Studien bedeuten, dass eine niedrigere Konzentration bei gleicher Wirksamkeit und geringerer phototoxischer Nebenwirkungen zur Behandlung der Psoriasis ausreichen kann.

#### **Pharmakokinetik von 8-MOP, TMP und 5-MOP.**

**8-MOP** wird durch das Cytochrom P<sub>450</sub> in der Leber verstoffwechselt und nach oraler Einnahme ca. 12-24 h später im Urin ausgeschieden (Bickers & Pathak, 1984). Dabei variiert der 8-MOP Plasmaspiegel erheblich sowohl intraindividuell als interindividuell und hängt vom Vorhandensein von der vorherigen Nahrungsaufnahme des Probanden und dessen Leberfunktionstüchtigkeit sowie der pharmazeutischen Natur des Psoralens ab (Hönigsmann et al., 1982; Herfst & de Wolff, 1983). Psoralenplasmaspiegel und Phototoxizität der Haut stehen in enger Korrelation, so dass die Festlegung des Zeitpunktes der Bestrahlung von essentieller Bedeutung für den therapeutischen Effekt ist (Hönigsmann et al., 1982; McLellan et al., 1991). Bei Verwendung des kristallinen 8-MOP (in harten Gelatine kapseln), ist die Bestrahlung 2 h nach Einnahme optimal, während bei dem neueren flüssigen 8-MOP (in weichen Gelatine kapseln) der Plasmaspiegelpeak bereits nach 1 h erreicht ist.

Die Konzentration von 8-MOP in der Epidermis nach oraler Einnahme entspricht ca. 68% der Konzentration im Blut, ist dabei dem Plasmaspiegel direkt proportional, korreliert mit der PUVA-Wirkung (niedrigere 8-MOP-Plasmaspiegel bei PUVA-Versagern) und führt zu deutlich höheren Plasmaspiegeln im Vergleich zur lokalen Applikation (Wagner et al., 1979; Ljunggren et al., 1980; Kornhauser et al., 1982; David et al., 1990; Thomas et al.,

1991). Die Resorption bei lokaler Anwendung variiert je nach Ort der Applikation. Eine ausgedehnte Psoriasis führt zu höheren Plasmaspiegeln (Gomez et al., 1995), was darauf zurückzuführen sein könnte, dass das Psoralen in geringerem Maße von intakter Haut als von psoriatisch geschädigter Haut resorbiert wird.

Der Plasmapeak von **TMP** wird 2 h nach oraler Einnahme erreicht. Im Vergleich zu 8-MOP ist die gastrointestinale Resorption minimal. Es kommt kaum zu Blutspiegelunterschieden nach oraler und lokaler TMP-Anwendung (5,6 ng/ml Plasma) (Ros et al., 1988). Dass die Resultate jedoch sehr unterschiedlich ausfallen können, zeigen z. B. die Untersuchungen von Chakrabarti, der Plasmaspiegel bis zu 800 ng/ml 2 h nach oraler Einnahme von 30 mg TMP nachwies (Chakrabarti et al., 1982). Die Nachweismethode mittels HPLC der verschiedenen Gruppen unterschieden sich stark voneinander, wodurch möglicherweise die Differenzen zu erklären sind. Die vergleichsweise niedrigen Plasmaspiegel nach oraler TMP-Anwendung korrelieren mit den schwachen photosensibilisierenden Eigenschaften bei der systemischen TMP-Anwendung. Untersuchungen von Ros bezüglich der TMP-Konzentration in der Haut ergaben Werte zwischen 30-1250 ng/g Haut (median 85 ng/g) nach oraler Einnahme sowie 390 ng/g gesamte Haut nach TMP-Bad (Ros et al., 1988).

Im Vergleich zu 8-MOP erzielt lokales TMP in niedrigeren Konzentrationen eine höhere Phototoxizität. Dies wurde auf seine hohe Lipophilie zurückgeführt und damit auf eine verbesserte Anreicherung in der Haut bei lokaler Anwendung (Koulu & Jansen, 1984; Turjanmaa et al., 1985).

**5-MOP** unterscheidet sich strukturell von 8-MOP durch die Anordnung der Methoxy-Gruppe auf dem Cumarinring. 5-MOP ist weniger wasserlöslich und hat eine um 75% geringere Darmresorptionsrate als 8-MOP, und wird mit einer Plasma-Halbwertszeit von einer Stunde schneller verstoffwechselt, (Tanew et al., 1988; Treffel et al., 1990). 5-MOP ruft eine stärkere Pigmentierung hervor, verursacht deutlich weniger Nebenwirkungen, benötigt jedoch höhere kumulative UVA-Dosen zur Erreichung des therapeutischen Effektes im Vergleich zu 8-MOP (Calzavara-Pinton et al., 1992). Eine geringere gemessene Konzentration in der Epidermis nach lokaler Anwendung im Vergleich zu 8-MOP könnte diese geringere Phototoxizität erklären (Kornhauser et al., 1982).

### **PUVA-Nebenwirkungen**

**Akute Nebenwirkungen.** Die häufigsten Nebenwirkungen bei der oralen Anwendung der Psoralene sind *Nausea* und *Erbrechen* vor allem im nüchternen Zustand, wobei 8-MOP am schlechtesten vertragen wird. Weitere Beschwerden beinhalten *Kopfschmerzen* und *Schlafstörungen*. Unerwünschte phototoxische Beschwerden sind *persistierende Erytheme*, *Blasenbildung* und *Pruritus*. Ein verstärkter phototoxischer Effekt kann neben der individuellen Reaktionsfähigkeit des behandelten Patienten auf eine Überdosierung und / oder auf gleichzeitig eingenommene photosensibilisierende Medikamente wie z. B. Tetrazykline und Thiaziddiuretika zurückzuführen sein. Insgesamt sind TMP und 5-MOP wesentlich nebenwirkungsärmer bei der oralen Anwendung als 8-MOP.

Bekannte Nebenwirkungen der lokalen Psoralenanwendung sind Erytheme und Blasenbildung, sowie Kontaktdermatitis und Pruritus (Fisch & Alsins, 1976; Fischer & Skogh, 1979; Jansen & Malmiharju, 1981; Collins & Rogers, 1991; Takashima et al., 1991).

**Langzeitnebenwirkungen.** Die vorzeitige *Hautalterung* durch Zerstörung der kollagenen und elastischen Fasern ist ein bekannter Effekt nach hohen kumulativen UVA-Dosen (Talwar et al., 1995). Bei der Anwendung der PUVA-Therapie bleibt ungeklärt, ob die Kombination mit Psoralenen diese Hautalterung zusätzlich verstärkt. Zur Frage nach okulären Langzeitnebenwirkungen wurde 8-MOP nach oraler Einnahme in der Augenlinse, in der Glaskörperflüssigkeit und im Augenkammerwasser nachgewiesen (Lerman et al., 1977, 1980, 1982; Chakrabarti et al., 1982). Klinische Studien an Patienten ergaben unterschiedliche Ergebnisse hinsichtlich des Risikos der Kataraktbildung nach PUVA-Therapie, wobei die meisten keine erhöhte Inzidenz feststellen konnten (Boukes et al., 1985; Calzavara-Pinton et al., 1994a). Jedoch wurde eine akute Bindehaut- und Hornhaut-Toxizität nach PUVA-Therapie festgestellt. Hinsichtlich der Nebenwirkungen an inneren Organen konnten unterschiedliche Studien im Laufe der Jahre keinen hepatotoxischen Effekt der Psoralene feststellen, obgleich gelegentliche Transaminasenerhöhungen in Einzelfällen beschrieben wurden (Labby et al., 1958;

Tucker, 1958; Rassner et al., 1987; Park et al., 1994). Auch haben retrospektive Studien an großen PUVA-Kollektiven in Amerika und Schweden keinen Hinweis auf einen *teratogenen Effekt* der PUVA zeigen können (Stern & Lange, 1991; Gunnarskog et al., 1993). Allerdings fielen ein niedriges Geburtsgewicht und ein erhöhtes Risiko für Frühgeburten auf bei Kindern, deren Mütter während der Schwangerschaft mit PUVA behandelt worden waren (Gunnarskog et al., 1993).

### 1.3.3. Karzinogenität von UV-Licht und PUVA-Therapie

**Mechanismen und Modelle.** UV-Licht induziert epitheliale aber auch melanozytäre Hauttumoren, wobei sowohl das UVB- als auch das UVA-Licht dafür verantwortlich gemacht werden (Staberg et al., 1983; Orfanos et al., 1985; Talve et al., 1990; Kelfkens et al., 1991, Bech-Thomsen et al., 1992; Osterlind, 1993). Versuche an Zellkulturen und Tieren bewiesen eine UV-induzierte, maligne Transformation von Zellen (Donawho et al., 1992; Schaart et al., 1993). Die UV-bedingte Karzinogenese wird durch einen DNS-Defekt, der aufgrund erfolgloser Reparatur zur malignen Transformation des Genoms führen kann, erklärt. Diese erfolgt über die Aktivierung von Onkogenen oder einer Hemmung von Tumor-Suppressor-Genen. In den meisten Malignomen, in 50% aller nicht-melanozytären Tumoren und in den meisten menschlichen Melanomzellen wurden Mutationen des Tumor-Suppressor-Gens p53 nachgewiesen (Brash et al., 1991; Greenblatt et al., 1994). Dieses Gen wiederum hemmt die Tumorzellproliferation und kumuliert nach UV-Bestrahlung im Zellkern mit Hemmung des Zellzyklus zur Reparatur des DNS-Defektes; bei kontinuierlicher Anhäufung von p53 kommt es bei nicht erfolgter DNS-Reparatur zum programmierten Zelltod, der Apoptose (Lübbe et al., 1994). Diese Tumorsuppressorfunktion von p53 kann durch UV-induzierte Mutationen verlorengehen und dadurch die Apoptose hemmen, was im Rahmen der Tumorgenese diskutiert wird (Dittmer et al., 1993). p53 wird sowohl in psoriatischen Läsionen als auch in nicht-läsionaler Haut von Psoriatikern nach PUVA vermehrt exprimiert (Hannuksela-Svahn et al., 1999a). p53-Mutationen konnten in Tierversuchen in PUVA-induzierten Tumoren nachgewiesen werden (Nataraj et al., 1996). Es wird vermutet, dass die durch die PUVA gebildeten Photoaddukte (monofunktionale Addukte und Crosslinks) zu solchen

Mutationen führen. Die PUVA-Therapie verursacht außerdem die Bildung freier Radikale, was eine Schädigung von Enzymen, Zellproteinen, Zellmembranen und Rezeptoren induzieren kann mit daraus resultierender Hemmung und Veränderung der Zellfunktionen von Keratinozyten, Lymphozyten, Langerhanszellen, Neutrophilen etc. (Shephard & Panizzon, 1999). TMP wirkt mutagen auf Bakterien, jedoch liess sich keine Karzinogenese in mit TMP-Bad behandelten Mäusen nachweisen (Kirkland et al., 1983; Hannuksela et al., 1986). Beim Vergleich 8-MOP vs. TMP konnte bei lokaler Applikation im Tierversuch eine Induktion von Papillomen, Keratoakanthomen und Plattenepithelkarzinomen in der 8-MOP Gruppe gesehen werden, nicht jedoch in der TMP-Gruppe (Hannuksela et al., 1986).

**Basaliome.** In einer Multizenter-PUVA-Studie aus den USA konnte eine mäßig erhöhte Inzidenz für die Entwicklung von Basaliomen bei Patienten, die längere Zeit mit PUVA behandelt worden waren, festgestellt werden (Stern & Laird, 1994). Frühere Studien hatten eventuell aufgrund kleinerer Kollektive und kürzerer Beobachtungszeiträume keinen Zusammenhang zwischen Basaliomentstehung und PUVA-Therapie herstellen können (Lobel et al., 1981; Chuang et al., 1992; Lassus et al., 1981; Eskelinen et al., 1985; Henseler et al., 1987). Die gleichzeitige Exposition mit anderen Karzinogenen (Röntgenstrahlen, Arsen) führt zu einer zusätzlichen Risikoerhöhung für Basaliome bei PUVA-Patienten (Forman et al., 1989). Diskrepante Studienergebnisse in Europa und den USA können auf unterschiedliche PUVA-Regimes, eine unterschiedliche Einstellung zur Sonnenexposition in der Freizeit und eine allgemein niedrigere Inzidenz für Hautkarzinome in Europa im Vergleich zu den USA zurückzuführen sein (Henseler et al., 1987).

**Plattenepithelkarzinome.** Eine erhöhte Inzidenz von Plattenepithelkarzinomen bei PUVA-Patienten wurde in den meisten Studien berichtet und scheint dosisabhängig zu sein, wobei ab ca. 200 Behandlungen mit oraler PUVA von einem erhöhten Risiko ausgegangen wird (Stern et al., 1984; Lindelöf et al., 1991,1999; Chuang et al., 1992; Hannuksela-Svahn et al., 2000). Lindelöf ermittelte einen Risikofaktor von 5,6 bei Männern und 3,6 bei Frauen in der schwedischen PUVA-Studie, Stern gibt ein 8- bis 9-faches Risiko an (Lindelöf et al., 1999; Stern et al., 1998). Mehrere Autoren sehen die PUVA lediglich als Ko-Karzinogen in Zusammenhang mit einem weiteren Karzinogen

(ionisierende Strahlen, Arsen, Teer etc.) (Tanew et al., 1986; Torinuki & Tagami, 1988; Gritiyarangsana et al., 1995).

Die Ergebnisse der zwei größten europäischen Studien (Schweden mit 597 Patienten und Finnland mit 527 Patienten) über das Plattenepithelkarzinom-Risiko nach Behandlung mit TMP-Bade-PUVA wurden gemeinsam ausgewertet und konnten keine erhöhte Inzidenz dieses Tumors feststellen (Hannuksela-Svahn et al., 1999b). Ähnliche Ergebnisse liegen bei der Bade-PUVA mit 8-MOP vor, wobei es sich um eine einzige Studie mit einer geringen Patientenzahl (158) handelt (Hannuksela-Svahn et al., 1999c).

**Malignes Melanom.** Bis vor kurzem konnten die meisten Studien bis auf einzelne Fallberichte keinen Zusammenhang zwischen systemischer PUVA und erhöhtem Risiko für die Entwicklung von malignen Melanomen, feststellen (Forest & Forrest, 1980; Lassus et al., 1981; Frenk, 1983; Eskelinen et al., 1985; Gupta et al., 1988; Henseler et al., 1987; Forman et al., 1989, Lindelöf et al., 1991, 1999; Olsen et al., 1992; Chuang et al., 1992; Reseghetti et al., 1994; McKenna et al., 1996). In Tierversuchen und an Zellkulturen konnte allerdings gezeigt werden, dass das Wachstum von Melanomzellen durch PUVA induziert werden kann (Alcalay et al., 1990; Aubin et al., 1991).

Bei der Langzeitbeobachtung in einer multizentrischen PUVA-Studie aus den USA berichteten Stern et al. (1997) über ein fünffach erhöhtes Risiko für das Auftreten eines malignen Melanoms bei Patienten mit mindestens 250 PUVA-Behandlungen innerhalb eines Beobachtungszeitraumes von mindestens 15 Jahren. Diese Ergebnisse konnten durch die schwedische PUVA-Follow-up-Studie, welche insgesamt 4799 mit systemischer PUVA behandelte Psoriasis-Patienten über einen Beobachtungszeitraum von 15-21 Jahren erfasst nicht bestätigt werden (Lindelöf et al., 1999). In diesem Jahr erfolgte eine erneute Auswertung der amerikanischen PUVA-Follow-up-Studie, 27 Monate nach dem Stern et al. erstmals über ein erhöhtes Risiko für das Auftreten eines malignen Melanoms berichtet hatten, und durch 7 neu-diagnostizierte maligne Melanome erhöht sich das Risiko auf das 8-10-fache (Stern et al., 1997, 2001). Es ist zu bedenken, dass die Anzahl der PUVA-Behandlungen noch keine Auskunft über die tatsächlich applizierte kumulative UVA-Dosis gibt.

Die bereits erwähnte Auswertung der schwedischen und finnischen lokalen PUVA-

Studien, konnte keine erhöhte Inzidenz für das maligne Melanom nach Behandlung mit TMP-Bade-PUVA feststellen (Hannuksela-Svahn et al., 1999b).

#### 1.3.4. Klinische Anwendung der PUVA-Therapie in der Dermatologie

**Systemische PUVA.** Die systemische PUVA ist vor allem für die Behandlung von Vitiligo, Psoriasis und malignen kutanen Lymphomen indiziert, wobei seit deren Einführung zahlreiche Studien die Effektivität nachweisen konnten. 8-MOP wird in einer Dosierung zwischen 0,3 und 0,8 mg/kg Körpergewicht oral verabreicht mit nachfolgender UVA-Bestrahlung nach 2 h, was im allgemeinen dem Maximum der Photosensitivität entspricht. Die Ermittlung der MPD (minimale phototoxische Dosis) vor PUVA-Beginn ermöglicht es, die Therapie der individuellen Photosensibilisierung anzupassen. Die Festlegung der Initialdosis der UVA-Bestrahlung wird unterschiedlich gehandhabt und vom Hauttyp (Klassifikation nach Fitzpatrick), von der MPD oder vom individuellen Pigmentierungsindex abhängig gemacht (Henseler et al., 1981; Rafal et al., 1991; Orfanos & Garbe, 1995).

**Extrakorporale Photopherese.** Die Extrakorporale Photopherese wird seit ihrer Einführung in der Behandlung des *kutanen T-Zell-Lymphoms* im Jahre 1987, vielfach erfolgreich eingesetzt. Bei einer Langzeitbeobachtung von mit ECP-behandelten Lymphom-Patienten konnte eine mittlere Überlebenszeit von 60 Monaten festgestellt werden, was in Anbetracht der bisher veröffentlichten Literatur einer Verdopplung der Überlebenszeit der nicht-behandelten Patienten entspricht (Green et al., 1981; Weinstock & Horm, 1988; Heald et al, 1992).

Einzelne Anwendungsbeobachtungen liegen auch zu verschiedenen Autoimmunerkrankungen und der Graft versus host-Erkrankung vor. Bei der Psoriasis vulgaris konnten bisher nur mäßige Erfolge erzielt werden (Vonderheid et al., 1989, 1990; Vahlquist et al., 1996; Wilfert et al., 1990).

**Lokale PUVA.** Die lokale Photochemotherapie hat sich seit langem als effektives Therapieschema für verschiedene Dermatosen, wie z. B. der Psoriasis vulgaris bewährt mit folgenden Vorteilen gegenüber der systemischen PUVA-Therapie:

- wesentlich geringere kumulative UVA-Dosen

- wesentlich kürzere Zeitdauer der Phototoxizität
- nebenwirkungsärmerer Einsatz bei vergleichbar guter Wirksamkeit
- breitere Einsatzmöglichkeit bei nahezu fehlenden Kontraindikationen
- Verzicht auf UV-Schutz der Augen mittels Lichtschutz-Brille

Als lokal anzuwendende Psoralene stehen sowohl 8-MOP als auch TMP zur Verfügung. Die häufigsten Nebenwirkungen sind im Kapitel „Psoralene“ besprochen.

### ➤ **Bade-PUVA**

Mehrere Studien belegen die Effektivität der Bade-PUVA in der Behandlung der Psoriasis vom chronisch-stationären Typ und bescheinigen ihr eine der systemischen PUVA vergleichbaren Wirksamkeit (Turjanmaa et al., 1985; Lowe et al., 1986; Collins & Rogers, 1992; Calzavara-Pinton et al., 1994b).

Bei der *Ganzkörper Bade-PUVA* badet der Patient ca. 15 min in einer mit psoralenhaltigem (8-MOP oder TMP) Wasser gefüllten Badewanne bei 37°C, bei einer Konzentration zwischen 2,6 und 3,7 mg/l Wasser (Orfanos & Garbe, 1995; Halpern et al., 2000). Innerhalb von 30 min erfolgt die UVA-Bestrahlung, welche ebenfalls unterschiedlich gehandhabt wird. Beispielsweise kann mit 40% der MPD oder mit 0,2 - 0,5 J/cm<sup>2</sup> begonnen werden. Die anschließende Steigerung erfolgt um 20-40% nach jeder Behandlung bzw. nach 2-3 Bestrahlungen (Orfanos & Garbe, 1995; Halpern et al., 2000). Andere Dermatosen neben der Psoriasis vulgaris können ebenfalls eine Indikation für die Bade-PUVA darstellen, obwohl größere, randomisierte Studien diesbezüglich fehlen: Lichen ruber planus, Urticaria pigmentosa, Pityriasis rubra pilaris, progressiv-systemische Sklerodermie und generalisierte Morphea, Mycosis fungoides und Parapsoriasis en Plaques, Lymphomatoide Papulose, Prurigo simplex subacuta, polymorphe Lichtdermatose, atopische Dermatitis und Prurigo nodularis (Fischer & Skogh, 1979; Väätäinen et al., 1979, 1981; Jansen et al., 1982; Karvonen & Hanuksela, 1985; Morita et al., 1990; Hawk & Grice, 1994; Volkenandt et al., 1995; Kerscher et al., 1995; Kanekura et al., 1996; Streit et al., 1996; Kaskel et al., 1999; de Kort & van Weelden, 2000).

Eine alternative Methode zur Ganzkörper-Bade-PUVA ist das *Folienbad*, wobei durch

Anwendung einer Ganzkörper-Polyethylen-Folie nur 2-10 l Badewasser notwendig sind (im Vergleich zu 150-180 l bei der herkömmlichen Methode) (Streit et al., 1994).

#### ➤ **Vergleich Bade-PUVA und orale PUVA**

Mehrere Studien haben in der Behandlung der Psoriasis vulgaris unter beiden Therapieformen (orale PUVA vs. Bade-PUVA) eine vergleichbare Effektivität erzielt. Hannuksela und Karvonen erzielten eine > 90%ige Ansprechrate mit exzellenter bis guter Abheilung bei Anwendung der TMP-Bade-PUVA an 74 Patienten, was mit den Resultaten von Rogers et al. unter oraler PUVA gut korreliert (Hannuksela & Karvonen, 1978; Rogers et al., 1979). Gleiche Wirksamkeit wurde ebenfalls von Lowe et al. demonstriert, welche jeweils 20 Patienten entweder mit oralem 8-MOP oder mit 8-MOP-Bade-PUVA behandelten, sowie von Collins und Rogers, welche ähnliche Vergleichsuntersuchungen an 44 Psoriasis-Patienten durchführten (Lowe et al., 1986; Collins & Rogers, 1992).

Lokale PUVA mit TMP benötigt eine wesentlich geringere kumulative UVA-Dosis als die orale PUVA mit 8-MOP. Turjanmaa stellte bei dem Vergleich zwischen oralem 8-MOP und lokalem TMP eine 5-fach niedrigere kumulative UVA-Dosis mit TMP fest (23,5 J/cm<sup>2</sup> bei TMP-Bade-PUVA vs. 131 J/cm<sup>2</sup> bei systemischer 8-MOP-PUVA) (Turjanmaa et al., 1985). Hannuksela und Karvonen berichteten sogar über eine zehnfache Einsparung der kumulativen UVA-Dosis bei Anwendung von TMP (Hannuksela & Karvonen, 1978). Ähnliche Resultate wurden bei dem Vergleich zwischen oralem und lokalem 8-MOP erzielt: kumulative UVA-Dosis von 25,3 J/cm<sup>2</sup> bzw. 39,3 J/cm<sup>2</sup> bei 8-MOP-Bad vs. 123,9 J/cm<sup>2</sup> bzw. 123,8 J/cm<sup>2</sup> bei oraler 8-MOP-PUVA (Lowe et al., 1986; Calzavara-Pinton et al., 1994b).

#### ➤ **Lokale PUVA für Hände und Füße**

Für die Behandlung lokalisierter Hautveränderungen, insbesondere der Hände und Füße, stehen weitere Anwendungsmöglichkeiten der lokalen PUVA-Therapie zur Verfügung, welche bei gleichguter Wirksamkeit den Vorteil gegenüber der Ganzkörper-Bade-PUVA bietet, eine Ganzkörperbestrahlung zu vermeiden (Hawk & Grice, 1994).

Psoralen kann als *Lösung*, *Creme*, *Gel* oder *Emulsion* auf lokalisierte Hautveränderungen vor UVA-Bestrahlung aufgetragen werden (Gazith et al., 1978; Grundmann-Kollmann et al., 1999). Die photosensibilisierende Wirkung nimmt in der ersten Stunde stetig zu, um

ein für mehrere Stunden anhaltendes Maximum nach ca. 2 Std. zu erreichen (Gazith et al., 1978). Damit unterscheidet sich diese Form der lokalen PUVA-Therapie von der Bade-PUVA, deren photosensibilisierende Wirkung nach ca. 2 bis maximal 4 Std. bereits erlischt. Erfolgreiche Anwendungsbeobachtungen mit dieser Methode bestehen bei palmoplantarer Psoriasis, palmoplantaren Pustulosen, hyperkeratotischem palmoplantarem Ekzem und dyshidrotischem Handekzem (Abel et al., 1980; Murray et al., 1980; Sheehan-Dare et al., 1989, De Rie et al., 1995; Gritiyarangan et al., 1998). Nachteile im Vergleich zur anschliessend erörterten lokalen Bade-PUVA sind das gelegentliche Auftreten von Hyperpigmentierungen und phototoxischen Reaktionen (Schempp et al., 1997).

Bei der *lokalen Bade-PUVA* werden Hände und Füße in psoralenhaltigem Wasser gebadet und anschliessend bestrahlt. Bei folgenden Krankheitsbildern konnten unter dieser lokalen PUVA Erfolge erzielt werden: hyperkeratotische palmoplantare Psoriasis, palmoplantare Pustulosen, dyshidrotisches sowie hyperkeratotisches Hand- und Fußekzem (Schempp et al., 1997; Davis et al., 1998; Behrens et al., 1999).

Im Gegensatz zu den oben aufgeführten positiven Anwendungsbeobachtungen in der Behandlung der palmoplantaren Pustulosen liegen Studien vor, welche kein Ansprechen auf lokale PUVA-Therapieformen zeigen konnten (Jansen & Malmiharju, 1981; Layton et al., 1991).

#### ► **Lokale PUVA für andere lokalisierte Hautveränderungen**

Die oben beschriebenen Anwendungsmöglichkeiten der lokalen PUVA-Therapie wurden auch bei anderen lokalisierten Dermatosen mit Befall der übrigen Haut, bei denen jedoch eine Ganzkörperbehandlung nicht notwendig ist, angewandt. Allerdings liegen zu folgenden Erkrankungen nur Anwendungsbeobachtungen bei sehr kleinen Patientenkollektiven vor: Vitiligo, psoriatische Plaques, Morphea, Lichen planus, Prurigo nodularis, Necrobiosis lipoidica, atopische Dermatitis, Mycosis fungoides im frühen Plaquestadium und progressiv-systemische Sklerodermie (Grimes et al., 1982; Karvonen & Hannuksela, 1985; Ogawa & Yoshiike, 1992; Nakamura et al., 1995; Morita et al., 1995; De Rie et al., 1995; McKenna et al., 2000; Grundmann-Kollmann et al., 2000). Jüngstens wurde zur Behandlung der Alopecia areata ein *Psoralen-Turban* eingeführt, wobei die Evaluierung seiner Wirksamkeit an größeren Kollektiven noch aussteht (Behrens-Williams et al., 2001).

### ➤Dusch-PUVA

Als Alternative in der lokalen PUVA-Therapie wurde zuletzt die Dusch-PUVA-Anwendung entwickelt, die als Hydrophototherapie einer Weiterentwicklung der Bade-PUVA entspricht (Radenhausen & Tebbe, 1999). 4,5',8-TMP wird dabei in einer alkoholischen Lösung, in einer in Anlehnung an das Bade-PUVA-Verfahren verwendeten Konzentration von 0,27 mg/l dem Duschwasser zugesetzt. Der Patient duscht in einem geschlossenen Duschesystem mit TMP-haltigen Wasser 5 min bei 37°C. Die ermittelte MPD (minimale phototoxische Dosis) gibt die durch die Dusch-PUVA erzeugte phototoxische Reaktion an. Bei den Untersuchungen von Radenhausen und Tebbe zur Ermittlung der MPD wurde nach 72 Std. eine erythematöse Reaktion beobachtet, welche nach weiteren 48 Std. unter Bildung einer Pigmentierung abblasst. Die phototoxische Reaktion persistierte bis zu 2 Std. nach dem Duschen im niedrig dosierten UVA-Bereich (MPD 0,375-0,625 J/cm<sup>2</sup>). Bei Bestrahlung unmittelbar nach dem Duschen lag die MPD bei durchschnittlich 0,438 J/cm<sup>2</sup>, bei UVA-Bestrahlung nach einer Stunde bei 0,469 J/cm<sup>2</sup> bzw. bei 0,5 J/cm<sup>2</sup> nach 2 Std. Bei UVA-Bestrahlung 3 Stunden nach Dusch-Anwendung wurde keine Photosensibilisierungsreaktion mehr induziert.

Nach Ermittlung der MPD erfolgt im Anschluss an das Duschen eine UVA-Bestrahlungstherapie beginnend mit ca. 30-50% der MPD sowie täglicher Dosissteigerung um 0,125-0,25 J/cm<sup>2</sup> nach jeder 2. Sitzung. Die Behandlung erfolgt 4mal wöchentlich. Die MPD lag bei Hauttyp I-II zwischen 0,125-0,375 J/cm<sup>2</sup> bzw. zwischen 0,375–1,0 J/cm<sup>2</sup> bei Hauttyp III-IV. Bis zu 4 Std. nach Abschluss der Behandlung ist eine zusätzliche Sonnenexposition zu vermeiden.

#### 1.3.5. In-vivo-Nachweis von Psoralen in Gewebe und Körperflüssigkeiten

Der Nachweis von Psoralenen nach lokaler und oraler Applikation in Blut, Haut und Auge wurde mehrfach beschrieben. Ziel war es u.a. folgende Fragen zu beantworten:

- Kommt es zu nachweisbaren Spiegeln in Haut und Blut nach lokaler bzw. oraler Applikation?

- Wie unterscheidet sich die Absorption bei oraler und lokaler Anwendung, bzw. zwischen 8-MOP und TMP?
- Wann erfolgt die maximale Absorption bzw. wann ist der ideale Bestrahlungszeitpunkt nach Applikation?
- Führt die lokale PUVA zu einer gleichmäßigen Psoralenverteilung in der Haut?
- Kommt es nach oraler Anwendung zur Resorption von Psoralen im Auge?

Die meisten Autoren bedienen sich zum Nachweis von Psoralen nach erfolgter Extraktion, der HPLC (high performance liquid chromatographie), einem Trennverfahren der Säulen-Flüssigkeits-Chromatographie, bei dem die Probenflüssigkeit mittels einer mobilen Phase (Eluent) unter hohem Druck über die stationäre Phase (Trennsäule) transportiert wird. Die einzelnen Stoffe werden über ihre unterschiedlichen Retentionszeiten voneinander getrennt und in einer Elutionskurve dargestellt.

Puglisi et al. entwickelten 1977 eine spezifische HPLC-Methode zum Nachweis von 8-MOP im Blut nach oraler Anwendung (Puglisi et al., 1977). Die HPLC ermöglicht die Mengenbestimmung von 8-MOP ohne chemische Veränderung bei Umgebungstemperatur, durch Ausnutzung seiner spektrophotometrischen Eigenschaften. Zur Extraktion von 8-MOP aus den Zellen wurden ein Gemisch aus Borat-Natriumcarbonat und -Kaliumchlorid als Puffer (pH 9) sowie aus n-Hexan und 2-Propanol (im Verhältnis 95:5) als organisches Lösungsmittel verwendet. Zur Durchführung der HPLC diente als mobile Phase ein Gemisch aus Methylenchlorid und Acetonitril (95:5). Die Retentionszeit von 8-MOP betrug dabei 3,8 min, die Wiedergewinnungsrate 75 +/- 5%, und die Sensitivität der Mindestnachweisgrenze lag bei 10-15 ng/ml Blut. Die Messung erfolgte bei 254 nm. Die Plasmaspiegel erreichten bei den verschiedenen Proben (Blut von 3 Patienten nach oraler Einnahme von 0,56 mg 8-MOP/kg KG) Maximalwerte zwischen 92 und 146ng/ml nach 1-2 Stunden, was dem Zeitpunkt der höchsten Photosensibilisierung der Haut entspricht (Parrish et al., 1974).

Chakrabarti et al. wiesen 1982 TMP in menschlichem Blut sowie in Haut und Augenflüssigkeit beim Meerschweinchen nach und demonstrierten somit dass, TMP entgegen vorheriger Publikationen nach oraler Anwendung im Gastrointestinaltrakt

absorbiert wird und somit ein potentielles Risiko für eine Augenschädigung nach oraler Applikation bestehen kann (Kligman & Goldstein, 1973; Kaidbey & Kligman, 1974; Fischer et al., 1980; Chakrabarti et al., 1982). In Anlehnung an die Arbeiten von Puglisi wurde zur TMP-Extraktion 1molarer Natrium-Borat als Puffer sowie n-Hexan und 2-Propanol (95:5) als organisches Lösungsmittel verwendet. Die mobile Phase der HPLC bestand aus einem Gemisch aus Wasser und Acetonitril mit einem linearen Gradienten. Die Retentionszeit von TMP betrug hierbei 16,5 min, die Wiedergewinnungsrate 75-92%, und die Mindestnachweisgrenze lag bei 2 ng/ml. Die TMP-Plasmaspiegel variierten bei den untersuchten Vitiligopatienten zwischen 140 und 800 ng/ml, 1-2 Std. nach oraler Einnahme von 30 mg TMP. Bei 4 Patienten wurde TMP nüchtern verabreicht, was zu einem gleichmäßigen Plasmaspiegelpeak 2 Std. nach Einnahme führte (Chakrabarti et al., 1982). Fischer et al. konnten dagegen nach oraler Anwendung von TMP keinen Nachweis im Blut erbringen (Fischer et al., 1980). Kligman und Goldstein hatten sogar zuvor Untersuchungen veröffentlicht, nach denen TMP in einer Dosierung von 200 mg p.o. keine phototoxische Reaktion hervorruft. Als Erklärung wurden mangelnde Absorption bzw. zu schnelle Verstoffwechslung angeführt (Kligman & Goldstein, 1973).

Der Nachweis in der Haut erfolgte an Meerschweinchen, und die erhobenen Werte 2 Std. nach oraler TMP-Aufnahme betragen 176 +/- 12 ng/g Gewebe in der gesamten Haut und 25 +/- 6 ng/g in der Dermis sowie 226 +/- 15 ng/g in der Epidermis. Die Autoren vermuteten, dass die (9-fach) erhöhte Akkumulation in der Epidermis (im Vergleich zur Dermis) aufgrund von aktiven Bindungsrezeptoren, v.a. in den Pigmentzellen und/oder des schnellen turnover in der Epidermis zustande kommt. Auch konnte TMP 2 Std. nach oraler Einnahme im Auge vom Meerschweinchen, sowohl in Augenkammerwasser als auch Glaskörperflüssigkeit nachgewiesen werden (Chakrabarti et al., 1982).

Nach lokaler Anwendung in Form Bade-PUVA wiesen Väätäinen und Taskinen TMP in Anlehnung an vorherigen Untersuchungen von Taskinen in der Haut nach (Taskinen et al., 1980; Väätäinen & Taskinen, 1981). Nach 10minütigem TMP-Bad (50 mg TMP auf 150 l Wasser) wurden 13 Psoriasispatienten vor UVA-Bestrahlung Hautbiopsien entnommen. TMP wurde in Dichlormethan extrahiert und mittels Glaskapillar-Gas-Chromatographie-Massenspektrometrie gemessen. Die TMP-Menge in der gesamten Haut betrug 1,648 pg/cm<sup>2</sup>, wobei der Anteil in der Epidermis bis zu 5-fach höher lag als in der Dermis. Es

bestanden bis zu 20-fache quantitative Unterschiede zwischen den einzelnen Biopsien. Die Autoren fanden dabei heraus, dass ca. 0,03 mg TMP in der gesamten Haut (0,0165 mg/m<sup>2</sup> KOF) absorbiert wird bei einer TMP-Konzentration von 50 mg in 150 l Badewasser.

Der Vergleich der TMP-Konzentrationen nach systemischer und lokaler PUVA ergab gleiche Spiegel im Plasma (bis zu 5,6 ng/ml) (Ros et al., 1988). Die TMP-Konzentration in der Haut war nach lokaler Anwendung von TMP deutlich höher (Median 390 ng/g Haut) als nach systemischer Applikation (Median 85 ng/g Haut).

Weitere HPLC-Methoden zum Nachweis von Psoralen in Gewebe und Körperflüssigkeiten wurden durch Modifizierung der zuvor beschriebenen Verfahren unter Verwendung anderer Materialien entwickelt (Ljunggren et al., 1980; Bevilacqua et al., 1991; Ketchum et al., 1990). Zusammenfassend können die zu Anfang des Kapitels gestellten Fragen wie folgt beantwortet werden:

8-MOP und TMP sind sowohl nach lokaler als auch systemischer Applikation in Blut und Haut nachweisbar. Die Resorption in der Haut erfolgt zum größten Teil in der Epidermis. Bei oraler Applikation kommt es zu höheren Plasmaspiegeln bei Verwendung von 8-MOP im Vergleich zu TMP. Es wird vermutet, dass TMP entweder geringer gastrointestinal absorbiert oder schneller metabolisiert wird. Bei lokaler Applikation kommt es im Vergleich zur oralen Applikation zu geringeren 8-MOP-Plasmaspiegeln, jedoch zu vergleichbaren TMP-Plasmaspiegeln. Die Resorption in der Haut ist für beide Psoralene nach lokaler Applikation stärker, wobei TMP bei niedrigerer Konzentration eine höhere Phototoxizität hervorrufen kann.

Insgesamt werden maximale Plasmaspiegel in Abhängigkeit der Applikationsart, der Psoralenstruktur und der pharmazeutischen Herstellung des Psoralens ca. 1-2 Std. nach Anwendung erreicht. Sowohl in der Haut als auch im Plasma variieren die 8-MOP- sowie TMP-Spiegel erheblich individuell aber auch intraindividuell.

Sowohl 8-MOP als auch TMP sind im Tierversuch nach oraler Anwendung im Auge nachweisbar und können somit in Verbindung mit UV-Licht potentielle Noxen für die Augen darstellen.

## **1.4. Untersuchungsgegenstand**

### 1.4.1. Fragestellung

Die in der Klinik und Poliklinik für Dermatologie im Universitätsklinikum Benjamin Franklin klinisch erprobte Dusch-PUVA-Therapie bietet Vorteile gegenüber der etablierten Bade-PUVA-Therapie. Neben Ersparnis von Raum, Zeit und Kosten, kommt es zu einer geringeren körperlichen Belastung für die Patienten in der Dusch-Kabine sowie zu einer gleichmäßigen Verteilung des psoralenhaltigen Wassers ohne Auflageflächen. Insgesamt besteht eine verbesserte Compliance der Patienten und nicht zuletzt auch die einfachere Handhabung für das bedienende Personal.

Das in unserer Klinik regelmäßig zur Anwendung kommende und bei der Psoriasis vulgaris gut bewährte klassische Berliner Schema besteht aus der Kombination von lokaler Applikation von Liquor Carbonis Detergens (LCD) und Dithranol plus selektiver UVB Phototherapie (SUP) (Orfanos & Garbe, 1995).

Folgende Fragestellungen sollten durch die vorliegende Arbeit beantwortet werden:

- Ist die Dusch-PUVA-Therapie ein effektives Therapieverfahren in der Behandlung der Psoriasis vulgaris?
- Ist die Effektivität der Dusch-PUVA-Therapie der Therapie nach dem Berliner Schema in der Behandlung der Psoriasis vulgaris vergleichbar?
- Dringt TMP nach seiner Anwendung in Form von Dusch-PUVA-Applikation in die Haut ein?

### 1.4.2. Zielsetzung

Das Anliegen dieser Arbeit war es, die Effektivität der Therapie mit der Dusch-PUVA und nach dem Berliner Schema in der Behandlung der Psoriasis vulgaris zu vergleichen. Dies erfolgte in einer randomisierten, prospektiven Studie, in welcher Patienten mit Psoriasis vulgaris entweder mit der Dusch-PUVA, unter Einsatz von TMP als Photosensibilisator,

oder nach dem klassischen Berliner Schema behandelt wurden. Zur Erfolgskontrolle beider Therapieverfahren diente der Psoriasis Area and Severity Index (PASI).

Ein weiteres Ziel bestand darin, das bei der Dusch-PUVA angewandte TMP in den Hautschuppen der geduschten Patienten mittels HPLC-Analysen nachzuweisen. Um den Nachweis von TMP erstmalig nach Dusch-PUVA-Therapie und in Hautschuppen zu realisieren, wurden bereits beschriebene Methoden zum Psoralen-Nachweis in Hautbiopsien und anderen Geweben unseren Anforderungen angepasst.