

**HAUT**

**UND**

**LICHT**

HAUT UND LICHT

# FREUND ODER FEIND?

ALEXANDER ENK & HOLGER HÄNBLE



**PROF. DR. ALEXANDER ENK** studierte Medizin und wurde an der Westfälischen Wilhelms-Universität in Münster promoviert. Seit dem Jahr 2004 hat er eine Professur an der Ruperto Carola inne und ist Ärztlicher Direktor der Universitäts-Hautklinik Heidelberg. Alexander Enk ist derzeit Präsident der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft sowie der International Societies for Investigative Dermatology. Er ist Mitglied der Akademie der Wissenschaften Leopoldina und Sprecher des Sonderforschungsbereichs „Die Haut als Sensor und Effektororgan lokaler und systemischer Immunreaktionen“. Sein Forschungsschwerpunkt ist die Immunologie der Haut.

Kontakt: alexander.enk@med.uni-heidelberg.de

**Wo Licht ist, da ist auch Schatten – das gilt insbesondere für den Einfluss des Lichts auf die menschliche Haut. Sonnenlicht ist wichtig für unser Wohlbefinden, es sorgt dafür, dass die Haut lebenswichtiges Vitamin D produzieren kann und stimuliert unser Immunsystem. Licht kann die Haut aber auch schwer schädigen und Erkrankungen bis hin zum gefürchteten schwarzen Hautkrebs entstehen lassen. Aktuelle Forschungsarbeiten der Heidelberger Universitäts-Hautklinik gehen den bislang noch weitgehend unbekanntem Effekten des Lichts auf das Immunsystem nach und prüfen neue Methoden zur besseren Diagnose und Therapie von Hauterkrankungen.**



**DR. HOLGER HÄNBLE** studierte Medizin und promovierte mit einer Arbeit im Institut für Hämatopathologie der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel. Derzeit ist er Oberarzt an der Universitäts-Hautklinik Heidelberg und lehrt als Privatdozent an der Ruperto Carola. Zudem ist er Direktoriumsmitglied der Internationalen Dermatoskopie-Gesellschaft. Die Forschungsschwerpunkte des Mediziners sind verbesserte Methoden zur Früherkennung von Hautkrebs. Darüber hinaus führt er Entwicklungsprojekte und klinische Studien im Bereich innovativer bildgebender Untersuchungsverfahren durch.

Kontakt: holger.haenssle@med.uni-heidelberg.de

# „Die WHO zählt Solarien neben dem Rauchen von Tabak und der Inhalation von Asbest inzwischen zur Gruppe I der krebserzeugenden Stoffe.“

# D

Das „Bad in der Sonne“ ist für viele Menschen gleichbedeutend mit Entspannung und Wohlbefinden. Die positiven Gefühle, berichtete kürzlich der amerikanische Wissenschaftler David Fisher in der Fachzeitschrift „Cell“, werden von Glückshormonen, sogenannten Beta-Endorphinen, vermittelt: Die Zellen der Haut produzieren die Hormone unter dem Einfluss des Sonnenlichts und geben sie ins Blut ab. Ein weiteres, womöglich bekannteres Beispiel für die positiven Effekte des Sonnenlichts ist die UV-induzierte Produktion von Vitamin D. Allerdings stehen diesen Wirkungen zahlreiche schädigende Einflüsse gegenüber, etwa eine beschleunigte Hautalterung oder das Risiko, an Hautkrebs zu erkranken. Allein in Deutschland werden jährlich mehr als 250.000 neue Fälle diagnostiziert, Tendenz steigend. Auch in vielen anderen Ländern der Erde nimmt die Häufigkeit von Hautkrebs weiter zu.

## **Haut und Licht – eine komplexe Beziehung**

Das Licht der Sonne, das unsere Haut erreicht, umfasst die Wärmestrahlung (infrarotes Licht), das sichtbare Licht (von

rot bis violett) sowie einen Teil der Ultraviolettstrahlung (UV-Strahlung; Wellenlänge 100 bis 380 Nanometer). Während die kurzwellige UV-C-Strahlung (100 bis 280 Nanometer) vom Ozon der Stratosphäre absorbiert wird, gelangen die langwellige UV-A-Strahlung (315 bis 380 Nanometer) und Teile der UV-B-Strahlung (280 bis 315 Nanometer) auf die Erde. Beide können somit auf unsere Haut einwirken.

UV-A-Strahlen verursachen Schäden im Gewebe sowie am Erbmolekül DNA in den Zellen und lassen lichtbedingte Hauterkrankungen, etwa die Sonnenallergie, entstehen. Ebenso können sie eine beschleunigte Zerstörung elastischer und kollagener Fasern in der Lederhautschicht veranlassen und zum „Photoaging“, der sogenannten Lichtalterung, beitragen. Darüber hinaus sind UV-A-Strahlen am Entstehen von Hautkrebs beteiligt. Neben der natürlichen Sonneneinstrahlung gelten auch Solarien aufgrund ihres hohen Anteils an UV-A-Strahlen als Risikofaktor für eine beschleunigte Hautalterung und Hautkrebs: Studien zeigen, dass bereits nach 20 Solarien-Sitzungen die übliche UV-A-Jahresdosis für die menschliche Haut um mehr als 100 Prozent überstiegen ist.

UV-B-Strahlen sind verantwortlich für den Sonnenbrand und tragen – über das Auslösen von Schäden am Erbmolekül DNA – ebenfalls zum Entstehen von Hautkrebs bei. Auch hier rückten die Solarien in den letzten Jahren in den Fokus der Wissenschaft: Zahlreiche Untersuchungen belegen, dass Menschen, die vor ihrem 25. Lebensjahr regelmäßig Solarien benutzen, ein deutlich gesteigertes Risiko haben, an Hautkrebs zu erkranken. Das Risiko ist sowohl für den sogenannten weißen wie auch für den schwarzen Hautkrebs, das Melanom, erhöht. Die Weltgesundheitsorganisation hat Solarien deshalb mittlerweile in die Gruppe I der krebs-erzeugenden Stoffe, der Karzinogene, eingestuft. Zu dieser Gruppe zählen auch das Rauchen von Tabak oder die Inhalation von Asbest. Seit August 2009 ist Personen unter 18 Jahren die Benutzung von Sonnenbänken zudem gesetzlich verboten.

#### Vitamin D – wie viel Sonne ist genug?

Vitamin D ist ein besonderes Vitamin: Während die meisten Vitamine von uns mit der Nahrung aufgenommen werden müssen, kann Vitamin D von den menschlichen Hautzellen unter der Einwirkung von UV-B-Strahlen aus Cholesterinderivaten (7-Dehydrocholesterin) selbst hergestellt werden. Eine ausreichende Versorgung mit Vitamin D ist wichtig für den Kalzium- und Phosphat-Stoffwechsel, für die Mineralisierung der Knochen und zahlreiche Funktionen des Immunsystems.

Wie viel Sonne aber ist notwendig, damit der Körper ausreichende Mengen an Vitamin D erzeugen kann? Pauschal lässt sich diese Frage nicht beantworten, da neben dem Hauttyp – helle Hauttypen bilden bei gleicher UV-Dosis

mehr Vitamin D als dunkle Hauttypen – auch Einflüsse wie der Breitengrad, die Jahreszeit oder die Bewölkung eine Rolle spielen. Für Deutschland gilt gemeinhin eine Sonnenexposition von Gesicht, Unterarmen und Händen von fünf bis 25 Minuten in den Sommermonaten als ausreichend. Im alltäglichen Leben können diese Zeiten ohne weitere besondere Maßnahmen erreicht werden. Die konsequente Anwendung von Sonnenschutzmitteln zur Prophylaxe von Hautkrebs führt dabei nicht zu einem Mangel an Vitamin D – das haben zahlreiche Studien gezeigt.

Menschen, die sich überhaupt nicht der Sonne aussetzen, empfiehlt die Deutsche Gesellschaft für Ernährung, täglich 800 Internationale Einheiten Vitamin D über Nahrungsergänzungsmittel zuzuführen. Dies betrifft auch Menschen, die in den sehr nördlichen oder südlichen Hemisphären der Erde leben und somit über mehr als sechs Monate im Jahr kein Vitamin D via Sonneneinstrahlung erhalten. Hier jedoch ist die Ernährung traditionell reich an Speisen, beispielsweise an fetthaltigen Fischgerichten, die natürlicherweise hohe Mengen an Vitamin D enthalten, sodass eine künstliche Zugabe überflüssig ist.

#### Licht und Immunsystem

Mannigfaltige Effekte übt die Ultraviolettstrahlung auf das Immunsystem der Haut aus. Ein Beispiel ist der Einfluss der UV-B-Strahlen auf die „Langerhanszellen“ der Haut. Diese Zellen sind imstande, der körpereigenen Abwehr Antigene – etwa Bestandteile von Viren oder Bakterien – zu präsentieren und auf diese Weise komplexe Immunantworten auszulösen. UV-B-Strahlen jedoch verwandeln die wirkmächtigen Immunstimulatoren, sodass sie keine körpereigenen Abwehrreaktionen mehr hervorrufen oder diese sogar abschalten. Darüber hinaus veranlassen sowohl UV-A- als auch UV-B-Strahlen die Produktion von Entzündungsmediatoren, sogenannten Zytokinen, in der Haut: Diese Botenstoffe können das Immunsystem lokal aktivieren, beispielsweise beim Sonnenbrand, sie können die körpereigene Abwehr aber auch hemmen, etwa durch Freisetzen des gegenregulatorischen Botenstoffs Interleukin 10.

Welche Effekte überwiegen und wie das UV-Licht lokale Immunantworten auslöst, ist derzeit Gegenstand intensiver Arbeiten im kürzlich etablierten Sonderforschungsbereich „Transregio: die Haut als Koordinator lokaler und systemischer Immunantworten“ (SFB/TRR 156). In dem überregionalen Verbund untersuchen Wissenschaftler der Universitäts-Hautklinik Heidelberg, welche Rolle die Haut bei der Abwehr von Krankheitserregern spielt und wie kutane Abwehrzellen miteinander und mit anderen Zelltypen der Haut wechselwirken. Die Forschungsarbeiten sollen neue Einsichten bringen, in welcher Weise verschiedene Zelltypen der Haut Immunzellen und damit die vielschichtige Krankheitsabwehr des Körpers beeinflussen.

**„Moderne  
Diagnose-  
verfahren  
erlauben es,  
gesunde  
Hautareale  
mithilfe von  
Fluoreszenz  
präzise  
von kranken  
Bereichen  
abzugrenzen.“**

An dem von der Deutschen Forschungsgemeinschaft geförderten SFB sind auch die Universitäten Tübingen und Mainz sowie das Deutsche Krebsforschungszentrum Heidelberg beteiligt.

#### Licht für eine bessere Diagnose

So schädlich Licht für die Haut auch sein mag, so nutzbringend können seine physikalischen Eigenschaften für Diagnose und Therapie eingesetzt werden. Bei der „Dermatoskopie“ oder Auflichtmikroskopie – einem herkömmlichen Verfahren zur Diagnose von Hauttumoren – wird sichtbares Licht in die Haut gesendet. Das reflektierte Licht erlaubt einen Blick in die Haut mit bis zu 80-facher Vergrößerung. In letzter Zeit wurden neue bildgebende Untersuchungsverfahren entwickelt, beispielsweise die „konfokale Laserscanmikroskopie“. Diese liefert mithilfe eines 830-Nanometer-Lasers Bilder von der obersten Hautschicht (Epidermis) und der darunter liegenden Schicht (Dermis oder Lederhaut) in Echtzeit und mit hoher Auflösung bis hin zu den einzelnen Zellen.

Die Darstellung der zellulären Strukturen und der Architektur des Gewebes wird möglich aufgrund einer punktförmigen (konfokalen) Beleuchtung in einer frei

einstellbaren Eindringtiefe. Anschließend wird das reflektierte Laserlicht in horizontalen Schnittebenen abgebildet. Neben der detailreichen Darstellung von Haut- oder Entzündungszellen können so auch Blutgefäße sehr hell und kontrastreich sichtbar gemacht werden. Die konfokale Laserscanmikroskopie erhielt kürzlich als Medizinprodukt zur Untersuchung von Hauterkrankungen eine Marktzulassung in Europa.

Noch in einem experimentellen Stadium ist die „Zwei-Photonen-Spektroskopie“. Sie wird derzeit von der Heidelberger Hautklinik in einer Zulassungsstudie auf ihre Eignung zur Diagnose von Hauttumoren geprüft. Das Verfahren basiert auf der Fluoreszenzanregung von Melanin, dem in den Melanozyten der Haut enthaltenen Pigment. Die Anregung erfolgt mit zwei im Abstand von Nanosekunden verabreichten Photonen eines 800-Nanometer-Lasers. Da nur die Melanozyten der Haut Pigmente enthalten, sind auch nur sie in der Lage, die beiden kurz aufeinanderfolgenden Photonen zu absorbieren. Eine im Vergleich zu gutartigen Pigmentmalen abweichende Melaninfluoreszenz in Melanomen macht es möglich, das Verfahren zur Diagnose von Hauttumoren einzusetzen. Eine aktuelle Studie, an der auch die Heidelberger Hautklinik mitwirkt, soll nun

**„So schädlich Licht für die Haut auch sein mag, so nutzbringend sind seine physikalischen Eigenschaften für Diagnose und Therapie.“**

LIGHT ON OUR SKIN

# FRIEND OR FOE?

ALEXANDER ENK &amp; HOLGER HÄNBLE

Sunbathing – for many people this is the epitome of relaxation, well-being, and pleasure. However, besides the positive effects that sunlight has on our skin, including UV-B-dependent vitamin D production and local endorphin release, there are also detrimental effects such as tumour induction and immunosuppression. UV-A radiation contributes significantly to oxidative DNA damage and to an accelerated degradation of elastic and collagen fibres of the skin, an effect known as ‘photoageing’. Studies over the past two decades have shown that UV-A also plays a significant role in the development of skin cancer. Short-waved UV-B radiation, the chief cause of sunburn, tends to damage the DNA strands of epidermal cells by inducing the formation of abnormal linkages between neighbouring base pairs. UV-B also plays a key role in the development of skin cancer and a contributory role in tanning and photoageing. Both types of UV radiation have distinct immunological effects on the skin that we are only just beginning to understand.

True to the motto ‘fight fire with fire’, light-induced skin damage can be diagnosed and effectively treated by means of light. Examination techniques used in the detection of skin cancer include routine epiluminescence microscopy or more experimental approaches like reflectance confocal microscopy and two-photon spectroscopy, all of which use certain physical characteristics of light. If the UV damage is too severe for the repair mechanisms of the cells, large areas of the skin may be affected by early cancerous alterations in a process known as field cancerisation. As long as these alterations are limited to the upper epidermal layer, light-based photodynamic therapy has proven to achieve a high rate of complete remissions. While we have already learned a great deal about some of the effects of sunlight on our skin, we are still in the dark about many others. ●

PROF. DR ALEXANDER ENK studied medicine and obtained his PhD from the University of Münster. He has held a chair at Heidelberg University since 2004 and is the medical director of Heidelberg University Hospital's Department of Dermatology. Alexander Enk is the current president of the German Dermatological Society (DDG) and of the International Societies for Investigative Dermatology. He is a member of the Leopoldina Academy of Sciences and Humanities and speaker of the Collaborative Research Centre 'The skin as a sensor and effector organ orchestrating local and systemic immune responses'. His research focus is skin immunology.

Contact: alexander.enk@  
med.uni-heidelberg.de

DR HOLGER HÄNBLE studied medicine and obtained his PhD from the Institute of Haematopathology of the University of Kiel. He is an attending physician at Heidelberg University Hospital's Department of Dermatology and teaches as an associate professor at Heidelberg University. Furthermore, he is a board member of the International Dermoscopy Society. His research focuses on improving methods for early detection of skin cancer. In addition, he conducts development projects and clinical trials of innovative imaging-based examination methods.

Contact: holger.haenssle@  
med.uni-heidelberg.de

**“As harmful as light can be for our skin, it also has physical properties that can be highly useful for diagnosis and therapy.”**

die Datenbasis für die Weiterentwicklung der neuen Methode bis hin zur Marktreife schaffen.

#### Licht für die Therapie

Die „photodynamische Therapie“ ist ein lichtbasiertes Verfahren, das bereits seit mehreren Jahren zugelassen ist, um frühe Formen von Hautkrebs und oberflächliche Basalzellkarzinome der Haut zu behandeln. Dazu wird ein Photosensibilisator (Protoporphyrin IX) mittels einer Creme in die erkrankte Haut transportiert und das Zielareal anschließend mit Licht einer definierten Wellenlänge und Energie bestrahlt. Die Behandlung dauert in der Regel nur wenige Minuten. Das Wirkprinzip beruht auf einer Anregung der Porphyrinmoleküle via Licht in den Tripletzustand. In diesem Zustand bilden die Porphyrinmoleküle mit Sauerstoffmolekülen reaktive Sauerstoffspezies (ROS), zum Beispiel Singletsauerstoff und Radikale. Diese wiederum sind für die Zelle toxisch und lassen die Krebszellen absterben. Das lichtbasierte Verfahren zeigt eine hohe Wirksamkeit und führt in vielen Fällen zu einer kompletten Abheilung der bestrahlten Tumoren. Vor der Behandlung kann noch eine „photodynamische Diagnostik“ erfolgen. Sie macht über Fluoreszenz die Grenzen von erkrankten und gesunden Bereichen im Behandlungsareal sichtbar.

An weiteren Verbesserungen in Diagnose und Therapie wird derzeit gearbeitet. Entwicklungen, an denen auch die Hautklinik Heidelberg beteiligt ist, zielen beispielsweise auf eine kamerabasierte Teilautomatisierung der Hautdiagnose ab: Ähnlich wie in der Industrie, wo Hochleistungskameras Fehler auf den Oberflächen von Materialien analysieren, sollen Algorithmen zum automatisierten Erkennen von Hautkrebs beim Menschen entwickelt werden. Weitere Beispiele für neue Techniken sind die „Ramanspektroskopie“ oder die „Optoakustik“. Auch diese Verfahren werden derzeit von der Heidelberger Hautklinik im Rahmen kooperativer Forschungsarbeiten auf ihre Eignung für die Hautkrebsdiagnostik geprüft.

Bedeutsamer jedoch als alle Diagnoseverfahren ist es, das Bewusstsein für Maßnahmen zur Prävention von schädigenden Einflüssen des Lichts stärker in der Bevölkerung zu verankern – ganz im Sinne des Leitmotivs einer Präventionskampagne aus dem Jahr 2000: „Deine Haut: die wichtigsten zwei Quadratmeter Deines Lebens.“ ●

**„Bedeutsamer als alle Diagnoseverfahren ist es, das Bewusstsein für präventive Maßnahmen stärker in der Bevölkerung zu verankern.“**