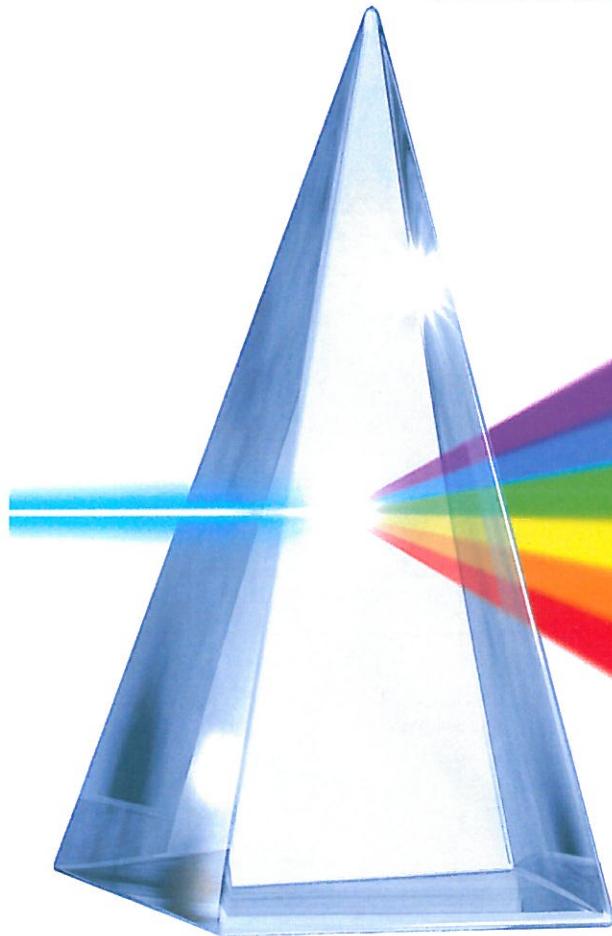


Bio Sun

UV free light therapy (free from erythema- effective UV radiation)



**Neurodermatitis
Psoriasis
Acne
Sun allergy
Vitiligo
Fibromyalgia
Lupus erythematosus
Urticaria pigmentosa
T-cell lymphoma
Depression
Scleroderma
Sarcoidosis**

**Gert Rose
Arthur Wiskemann
Stanislav Pavel
Olaf Dittschlag**

ISBN 978-3-9813306-0-1 • € 79,90

Contents

Chapter 1	General introduction	1
Chapter 2	UVA-1 cold light therapy in the treatment of atopic dermatitis: 61 patients treated in the Leiden University Medical Center <i>Photodermatol Photoimmunol Photomed</i> 2005;21:93-96	35
Chapter 3	A double blind, placebo controlled trial of UVA-1 in the treatment of dyshidrotic eczema <i>Clin Exp Dermatol</i> 2003;28:584-587	49
Chapter 4	Ultraviolet A-1 in the treatment of generalized lichen planus: A report of 4 cases <i>J Am Acad Dermatol</i> 2004;50:646-7	59
Chapter 5	UVA-1 cold light treatment of SLE: a double blind, placebo controlled crossover trial <i>Ann Rheum Dis</i> 2001;60:111-115	67
Chapter 6	Efficacy of UVA-1 cold light as an adjuvant therapy for systemic lupus erythematosus <i>Rheumatology (Oxford)</i> 2004;43:1402-1404	81
Chapter 7	UVA-1 radiation suppresses immunoglobulin production of activated B lymphocytes in vitro (submitted)	93
Chapter 8	General discussion	115
	Summary	133

Chapter 1 / Kapitel 1

General Introduction / Einleitung

Kapitel 1 - Einleitung



Einleitung

Prof. Dr. med. A. Wiskemann

Ehem. Direktor Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Dermatologie

Weltweit erstmalig gelang es 1985 (Europapatent Nr. 0190533) dem Erfinder und Forscher Professor Rose ein UVA-1 Kaltlichtgerät zu entwickeln, indem UV-Strahlung kürzerer Wellenlängen als 340 nm (UVC, UVB und UVA-2-Intensität) zuverlässig gefiltert wurden. Neu ist die gleichzeitige Eliminierung wärmewirksamer Strahlung, so dass nur „kalte“ Strahlung von 340-440 nm abgegeben wird.

Die Anregung zur Ausschaltung des Hitzeeffekts von UV-Geräten mit hoher bis sehr hoher UVA-Intensität ($20-110 \text{ mW/cm}^2$) entnahm ich meinem Referat über „Langzeitwirkungen optischer Strahlung auf die Haut“ (Akt. Dermatol. 14, 320-322, 1988). Bezuglich einer dauernd wiederholten Einwirkung hitzeerzeugender Strahlung fasste ich zusammen:

Lichtalterung der Haut

Nach Untersuchungen von L. Kligman et al. (1985 u. 1987) bewirkt die Bestrahlung haarloser Mäuse mit UVA-1 (340-400 nm) geringer Intensität ($2,3 \text{ mW/cm}^2$) bis zu einer Gesamtbestrahlung von 16000 J/cm^2 keine signifikante Schädigung des Hautbindegewebes (Hautalterung), wohl aber die Bestrahlung mit UVA($315-400\text{nm}$), hoher Intensität (30 mW/cm^2) bis zu einer Gesamtbestrahlung von 4000 J/cm^2 . Hieraus kann geschlossen werden, dass die in der Haut durch hohe UVA-Intensitäten erzeugte Hitze

Kapitel 1 - Einleitung



UVA-induzierte Bindegewebsschäden verstärkt oder selbst produziert. Die letzte Hypothese wird durch Versuche von S. Riemann erhärtet, wonach hohe Intensitäten sichtbarer (57 mW/cm^2) und naher Infrarot-Strahlung (50 mW/cm^2) ohne UV-Zusatz bis zu Gesamtbestrahlungen von 700 J/cm^2 das Hautbindegewebe der Maus ebenfalls schädigen.

Erzeugung von Hautkrebsen

Seit langem ist bekannt, dass die UV-Karzinogenese bei Mäusen durch eine erhöhte Umgebungstemperatur gesteigert wird (Freeman and Knox 1964). Über die Tierexperimentelle Erhitzung von Stachelzellkarzinomen durch Strahlungshitze (Infrarot-Strahlung 755-2500 nm, 50 mW/cm^2) hat meine Doktorandin S. Riemann 1986 erstmals berichtet. Danach ist zu befürchten, dass eine chronisch wiederholte Einwirkung von Strahlungshitze die kanzerogene Wirkung von UV-Strahlung verstärkt oder selbst Hautkrebs erzeugt. Durch Strahlungshitze induzierte Karzinome auf einem Erythema ab igne als Folge einer langfristig wiederholten Einwirkung des Herdfeuers auf die nackten Beine der davor sitzenden Hausfrau waren um die Jahrhundertwende in England keine Seltenheit (Peterkin 1955).

Die Intensität des UVA-Anteils der Strahlung von Sonne und Himmel beträgt ca. 5 mW/cm^2 . Mit UVA-Hochleistungsstrahlern werden $20-110 \text{ mW/cm}^2$ erreicht. Die Geräte erzeugen Hitze durch die direkte Einwirkung hochintensiver UVA- und langwelliger Infrarotstrahlung wie auch indirekt über erhitze Filter und erwärmte Raumluft. Es ist Herrn Professor Rose gelungen erstmalig weltweit potenziell schädliche

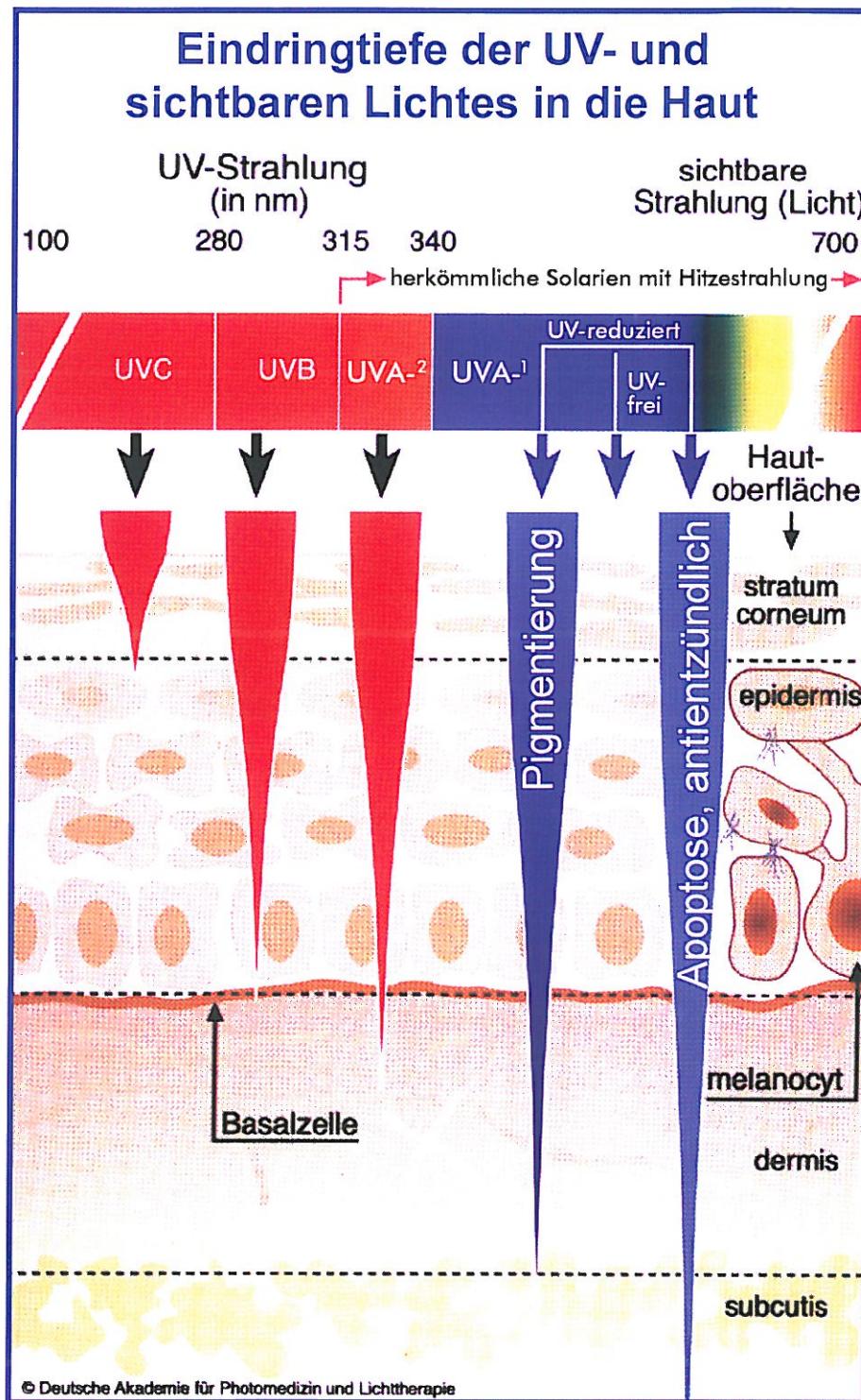
Kapitel 1 - Einleitung



wärmewirksame Strahlung durch Spezialfiltersysteme zu eliminieren und dadurch den Begriff UVA-1 Kaltlicht zu prägen. Hierdurch wird ein enormer Zuwachs an Strahlensicherheit und Strahlenverträglichkeit garantiert. Der Fortfall von Wärmebelastungen ist insbesondere bei Neurodermitis-Patienten von großem Erfolg. Ebenfalls wirkt sich die UVA-1 Kaltlicht-Therapie positiv auf kreislauflabile Personen aus. (Derm, 38, Heft 10, 1990)

Zusammenfassung

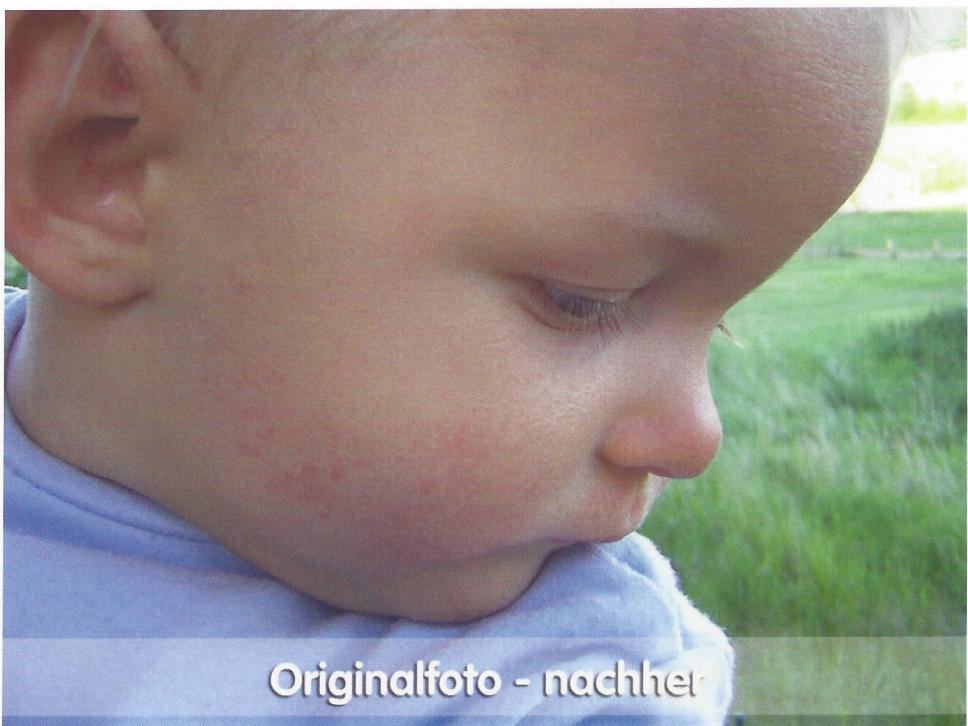
Durch die Weiterentwicklung zum weltweit ersten UV-freien Lichtgerät Bio Sun im Jahr 1999 gelang es Professor Rose (auch den erythemwirksamen UVA-1 Anteil auf 0 zu reduzieren. Dies bedeutet, dass bei gleicher medizinisch /therapeutischer Wirksamkeit (z.B. **Neurodermitis, Psoriasis, Akne, Fibromyalgie, Sklerodermie, Sonnenallergie, Depressionen, T-Zell-Lymphom, rheumatoide Syndrome, Lupus erythematoses, Wundheilung, Urticaria pigmentosa, hypertrophe Narbenbildung, Parapsoriasis, Rosazea, Lichen planus Sarkoidose, Vitiligo**) auch das Risiko durch erythemwirksame UV-Strahlung sowie Infrarotstrahlung auf 0 gesenkt wurde. Technisch wurde die Aufgabe von Professor Rose dadurch gelöst, dass neueste optische Filtersysteme (Glasreflektoren, Lichtumleitsysteme) entwickelt und zum Einsatz gebracht wurden. BioSun Erfinder Professor Rose gehört zu den international bekanntesten Forschern im Bereich der Photomedizin (Dermatologie, rheumatische Formkreise) und erhielt für die von ihm entwickelten Kaltlichtgeräte und die damit international publizierten Studien (UVA-1 Kaltlichttherapie) **im Jahre 2009 den Doktorgrad. Im Frühjahr 2010 erfolgte die Ernennung zum Professor honoris causa (Minsk).**



Anhang



Abb. 4 + 5:
Neurodermitis-Patient Max S. vor und nach der
Behandlung mit BioSun



References

1. Krutmann J, Czech W, Diepgen T, Niedner R, Kapp A, Schopf E. High-dose UVA1 therapy in the treatment of patients with atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 1992;26:225-30.
2. von Kobyletzki G, Freitag M, Herde M, Hoxtermann S, Stucker M, Hoffmann K et al. Phototherapie bei schwerer atopischer Dermatitis. Vergleich zwischen herkömmlicher UVA1-Therapie, UVA1-Kaltlicht- und kombinierter UVA-UVB-Therapie. *Hautarzt* 1999;50:27-33.
3. Grabbe J, Welker P, Humke S, Grewe M, Schopf E, Henz BM et al. High-dose ultraviolet A1 (UVA1), but not UVA/UVB therapy, decreases IgE- binding cells in lesional skin of patients with atopic eczema. *J Invest Dermatol* 1996;107:419-22.
4. Krutmann J, Diepgen TL, Luger TA, Grabbe S, Meffert H, Sonnichsen N et al. High-dose UVA1 therapy for atopic dermatitis: results of a multicenter trial. *J Am Acad Dermatol* 1998;38:589-93.
5. Tzaneva S, Seeber A, Schwaiger M, Honigsmann H, Tanew A. High-dose versus medium-dose UVA1 phototherapy for patients with severe generalized atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 2001; 45:503-7.
6. Severity scoring of atopic dermatitis: the SCORAD index. Consensus Report of the European Task Force on Atopic Dermatitis. *Dermatology* 1993;186:23-31.
7. Finlay AY, Khan GK. Dermatology Life Quality Index (DLQI); a simple practical measure for routine clinical use. *Clin Exp Dermatol* 1994;19:210-6.
8. Asawanonda P, Ortel B, Taylor CR. Temperatures reached inside stand-up ultraviolet treatment boxes. *Photodermat Photoimmunol Photomed* 1999;15:179-82.
9. Kowalzick L, Kleinheinz A, Weichenthal M, Neuber K, Kohler I, Grosch J et al. Low dose versus medium dose UV-A1 treatment in severe atopic eczema. *Acta Derm Venereol* 1995;75:43-5.
10. Dittmar HC, Pflieger D, Schopf E, Simon JC. UVA1 phototherapy. Pilot study of dose finding in acute exacerbated atopic dermatitis. *Hautarzt* 2001;52:423-7.
11. Abeck D, Schmidt T, Fesq H, Strom K, Mempel M, Brockow K et al. Long-term efficacy of medium-dose UVA1 phototherapy in atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 2000;42:254-7.
12. Krutmann J. Phototherapy for atopic dermatitis. *Dermatological Therapy* 1996;1:24-31.
13. Stern RS. Genital tumors among men with psoriasis exposed to psoralens and ultraviolet A radiation (PUVA) and ultraviolet B radiation. The Photochemotherapy Follow-up Study. *N Engl J Med* 1990;322:1093-7.
14. Nijsten TE, Stern RS. The increased risk of skin cancer is persistent after discontinuation of psoralen+ultraviolet A: a cohort study. *J Invest Dermatol* 2003;121:252-8.
15. de Gruijl FR, Sterenborg HJ, Forbes PD, Davies RE, Cole C, Kelfkens G et al. Wavelength dependence of skin cancer induction by ultraviolet irradiation of albino hairless mice. *Cancer Res* 1993;53:53-60.
16. de Laat A, van der Leun JC, de Gruijl FR. Carcinogenesis induced by UVA (365 nm) radiation: the dose-time dependence of tumor formation in hairless mice. *Carcinogenesis* 1997;18:1013-20.
17. Sterenborg HJ, van der Leun JC. Tumorigenesis by a long wavelength UV-A source. *Photochem Photobiol* 1990;51:325-30.

General discussion

18. Polderman MC, Govaert JC, Le Cessie S, Pavel S. A double-blind placebo-controlled trial of UVA-1 in the treatment of dyshidrotic eczema. *Clin Exp Dermatol* 2003;28:584-7.
19. Petering H, Breuer C, Herbst R, Kapp A, Werfel T. Comparison of localized high-dose UVA1 irradiation versus topical cream psoralen-UVA for treatment of chronic vesicular dyshidrotic eczema. *J Am Acad Dermatol* 2004;50:68-72.
20. Gonzalez E, Momtaz T, Freedman S. Bilateral comparison of generalized lichen planus treated with psoralens and ultraviolet A. *J Am Acad Dermatol* 1984;10:958-61.
21. Kerscher M, Volkenandt M, Lehmann P, Plewig G, Rocken M. PUVA-bath photochemotherapy of lichen planus. *Arch Dermatol* 1995;131:1210-1.
22. Ortonne JP, Thivolet J, Sannwald C. Oral photochemotherapy in the treatment of lichen planus (LP). Clinical results, histological and ultrastructural observations. *Br J Dermatol* 1978;99:77-88.
23. Cribier B, Frances C, Chosidow O. Treatment of lichen planus. An evidence-based medicine analysis of efficacy. *Arch Dermatol* 1998;134:1521-30.
24. Polderman MC, Wintzen M, van Leeuwen RL, de Winter S, Pavel S. Ultraviolet A1 in the treatment of generalized lichen planus: A report of 4 cases. *J Am Acad Dermatol* 2004;50:646-7.
25. Feit H. Light as exciting agent in systemic lupus erythematosus and other dermatoses. *J Med Soc N Jersey* 1927;24:226-8.
26. Rasch C. Effect of light on skin diseases. *Proc R Soc Med* 1926;20:1-20.
27. Cervera R, Khamashita MA, Font J, Sebastiani GD, Gil A, Lavilla P et al. Systemic lupus erythematosus: clinical and immunologic patterns of disease expression in a cohort of 1,000 patients. The European Working Party on Systemic Lupus Erythematosus. *Medicine (Baltimore)* 1993;72:113-24.
28. Hasan T, Nyberg F, Stephansson E, Puska P, Hakkinen M, Sarna S et al. Photosensitivity in lupus erythematosus, UV photoprovocation results compared with history of photosensitivity and clinical findings. *Br J Dermatol* 1997;136:699-705.
29. McGrath H, Jr. Ultraviolet-A1 irradiation decreases clinical disease activity and autoantibodies in patients with systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Rheumatol* 1994;12:129-35.
30. McGrath H, Martinez-Osuna P, Lee FA. Ultraviolet-A1 (340-400 nm) irradiation therapy in systemic lupus erythematosus. *Lupus* 1996;5:269-74.
31. Grammer AC, Lipsky PE. CD154-CD40 interactions mediate differentiation to plasma cells in healthy individuals and persons with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2002;46:1417-29.
32. Gescuk BD, Davis JC, Jr. Novel therapeutic agents for systemic lupus erythematosus. *Curr Opin Rheumatol* 2002;14:515-21.
33. Wallace DJ. Management of lupus erythematosus: recent insights. *Curr Opin Rheumatol* 2002;14:212-9.
34. Hansen A, Gosemann M, Pruss A, Reiter K, Ruzickova S, Lipsky PE et al. Abnormalities in peripheral B cell memory of patients with primary Sjogren's syndrome. *Arthritis Rheum* 2004;50:1897-908.
35. Gruss C, Reed JA, Altmeyer P, McNutt NS, Kerscher M. Induction of interstitial collagenase (MMP-1) by UVA-1 phototherapy in morphea fibroblasts. *Lancet* 1997;350:1295-6.

Chapter 8

36. Mempel M, Schmidt T, Boeck K, Brockow K, Stachowitz S, Fesq H et al. Changes in collagen I and collagen III metabolism in patients with generalized atopic eczema undergoing medium-dose ultraviolet A1 phototherapy. *Br J Dermatol* 2000;142:473-80.
37. Scharffetter K, Wlaschek M, Hogg A, Bölsen K, Schothorst A, Goerz G et al. UVA irradiation induces collagenase in human dermal fibroblasts in vitro and in vivo. *Arch Dermatol Res* 1991;283:506-11.
38. Morita A, Werfel T, Stege H, Ahrens C, Karmann K, Grewe M et al. Evidence that singlet oxygen-induced human T helper cell apoptosis is the basic mechanism of ultraviolet-A radiation phototherapy. *J Exp Med* 1997;186:1763-8.
39. Breuckmann F, Stuecker M, Altmeyer P, Kreuter A. Modulation of endothelial dysfunction and apoptosis: UVA1-mediated skin improvement in systemic sclerosis. *Arch Dermatol Res* 2004;296:235-9.
40. Muchenberger S, Schopf E, Simon JC. Phototherapy with UV-A-I for generalized granuloma annulare. *Arch Dermatol* 1997;133:1605.
41. Graefe T, Konrad H, Barta U, Wollina U, Elsner P. Successful ultraviolet A1 treatment of cutaneous sarcoidosis. *Br J Dermatol* 2001;145:354-5.
42. Mahnke N, Medve-Koenigs K, Berneburg M, Ruzicka T, Neumann NJ. Cutaneous sarcoidosis treated with medium-dose UVA1. *J Am Acad Dermatol* 2004;50:978-9.
43. Meewes C, Henrich A, Krieg T, Hunzelmann N. Treatment of reticular erythematous mucinosis with UV-A1 radiation. *Arch Dermatol* 2004;140:660-2.
44. Breuckmann F, Appelhans C, Altmeyer P, Kreuter A. Medium-dose ultraviolet A1 phototherapy in transient acantholytic dermatosis (Grover's disease). *J Am Acad Dermatol* 2005;52:169-70.
45. Pinton PC, Capezzera R, Zane C, De Panfilis G. Medium-dose ultraviolet A1 therapy for pityriasis lichenoides et varioliformis acuta and pityriasis lichenoides chronica. *J Am Acad Dermatol* 2002;47:410-4.
46. Herbst RA, Vogelbruch M, Ehnis A, Kiehl P, Kapp A, Weiss J. Combined ultraviolet A1 radiation and acitretin therapy as a treatment option for pityriasis rubra pilaris. *Br J Dermatol* 2000;142:574-5.
47. Plettenberg H, Stege H, Megahed M, Ruzicka T, Hosokawa Y, Tsuji T et al. Ultraviolet A1 (340-400 nm) phototherapy for cutaneous T-cell lymphoma. *J Am Acad Dermatol* 1999;41:47-50.
48. von Kobyletzki G, Kreuter JA, Nordmeier R, Stucker M, Altmeyer P. Treatment of idiopathic mucinosis follicularis with UVA1 cold light phototherapy. *Dermatology* 2000;201:76-7.
49. von Kobyletzki G, Heine O, Stephan H, Pieck C, Stucker M, Hoffmann K et al. UVA1 irradiation induces deoxyribonuclease dependent apoptosis in cutaneous T-cell lymphoma in vivo. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2000;16:271-7.
50. Zane C, Leali C, Airo P, De Panfilis G, Pinton PC. "High-dose" UVA1 therapy of widespread plaque-type, nodular, and erythrodermic mycosis fungoides. *J Am Acad Dermatol* 2001;44:629-33.
51. Gobello T, Mazzanti C, Sordi D, Annessi G, Abeni D, Chinni LM et al. Medium- versus high-dose ultraviolet A1 therapy for urticaria pigmentosa: a pilot study. *J Am Acad Dermatol* 2003;49:679-84.
52. Stege H, Schopf E, Ruzicka T, Krutmann J. High-dose UVA1 for urticaria pigmentosa. *Lancet* 1996;347:64.

General discussion

53. Plotz SG, Abeck D, Seitzer U, Hein R, Ring J. UVA1 for hypereosinophilic syndrome. *Acta Derm Venereol* 2000;80:221.
54. Stege H, Berneburg M, Humke S, Klammer M, Grewe M, Grether-Beck S et al. High-dose UVA1 radiation therapy for localized scleroderma. *J Am Acad Dermatol* 1997;36:938-44.
55. Kerscher M, Dirschka T, Volkenandt M. Treatment of localised scleroderma by UVA1 phototherapy. *Lancet* 1995;346:1166.
56. Kerscher M, Volkenandt M, Gruss C, Reuther T, von Kobyletzki G, Freitag M et al. Low-dose UVA phototherapy for treatment of localized scleroderma. *J Am Acad Dermatol* 1998;38:21-6.
57. Kreuter A, Breuckmann F, Uhle A, Brockmeyer N, von Kobyletzki G, Freitag M et al. Low-dose UVA1 phototherapy in systemic sclerosis: effects on acrosclerosis. *J Am Acad Dermatol* 2004;50:740-7.
58. Morita A, Kobayashi K, Isomura I, Tsuji T, Krutmann J. Ultraviolet A1 (340-400 nm) phototherapy for scleroderma in systemic sclerosis. *J Am Acad Dermatol* 2000;43:670-4.
59. von Kobyletzki G, Uhle A, Pieck C, Hoffmann K, Altmeyer P. Acrosclerosis in patients with systemic sclerosis responds to low-dose UV-A1 phototherapy. *Arch Dermatol* 2000;136:275-6.
60. Asawanonda P, Khoo LS, Fitzpatrick TB, Taylor CR. UV-A1 for keloid. *Arch Dermatol* 1999;135:348-9.
61. Grundmann-Kollmann M, Behrens S, Gruss C, Gottlober P, Peter RU, Kerscher M. Chronic sclerodermic graft-versus-host disease refractory to immunosuppressive treatment responds to UVA1 phototherapy. *J Am Acad Dermatol* 2000;42:134-6.
62. Janiga JJ, Ward DH, Lim HW. UVA-1 as a treatment for scleredema. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2004;20:210-1.
63. Kafi R, Fisher GJ, Quan T, Shao Y, Wang R, Voorhees JJ et al. UV-A1 phototherapy improves nephrogenic fibrosing dermopathy. *Arch Dermatol* 2004;140:1322-4.
64. Kreuter A, Jansen T, Stucker M, Herde M, Hoffmann K, Altmeyer P et al. Low-dose ultraviolet-A1 phototherapy for lichen sclerosus et atrophicus. *Clin Exp Dermatol* 2001;26:30-2.
65. Kreuter A, Gambichler T, Avermaete A, Happe M, Bacharach-Buhles M, Hoffmann K et al. Low-dose ultraviolet A1 phototherapy for extragenital lichen sclerosus: results of a preliminary study. *J Am Acad Dermatol* 2002;46:251-5.
66. Stander H, Schiller M, Schwarz T. UVA1 therapy for sclerodermic graft-versus-host disease of the skin. *J Am Acad Dermatol* 2002;46:799-800.
67. Kerscher M, Volkenandt M, Meurer M, Lehmann P, Plewig G, Rocken M. Treatment of localised scleroderma with PUVA bath photochemotherapy. *Lancet* 1994;343:1233.
68. Morison WL. Psoralen UVA therapy for linear and generalized morphea. *J Am Acad Dermatol* 1997;37:657-9.
69. Morita A, Sakakibara S, Sakakibara N, Yamauchi R, Tsuji T. Successful treatment of systemic sclerosis with topical PUVA. *J Rheumatol* 1995;22:2361-5.