



MASTERARBEIT | MASTER'S THESIS

Titel | Title

Erhebung biophysikalischer Parameter zur Beurteilung der Phototoxizität oral verabreichter Arzneistoffe: Durchführung einer klinischen Studie mittels konfokaler Raman-Spektroskopie und Haut-Messsonden

verfasst von | submitted by

Verena von Aufschnaiter BSc

angestrebter akademischer Grad | in partial fulfilment of the requirements for the degree of
Magistra pharmaciae (Mag. pharm.)

Wien | Vienna, 2025

Studienkennzahl lt. Studienblatt | Degree programme code as it appears on the student record sheet:

UA 066 605

Studienrichtung lt. Studienblatt | Degree programme as it appears on the student record sheet:

Masterstudium Pharmazie

Betreut von | Supervisor:

Mag. Dr. Victoria Klang Privatdoz.

Danksagung

Ich möchte mich herzlich bei Mag. Dr. Victoria Klang bedanken, dass sie mich durch diese Arbeit begleitet hat und mir geholfen hat eine Arbeit zu schaffen, auf die ich stolz bin. Zudem bedanke ich mich bei ihr für ihre Rolle als meine Betreuerin und meine Ansprechperson bei allen Problemen und auch für alle Gespräche, die wir in den letzten Jahren hatten.

Ich bedanke mich weiters beim Team der Medizinischen Universität Wien der Abteilungen Klinische Pharmakologie und Dermatologie für die Möglichkeit, im Zuge einer Kooperation die Arbeitsabläufe einer klinischen Arzneimittelstudie kennenzulernen. Sowie bei all meinen KollegInnen vor Ort im Praktikum Magistrale Arzneimittelherstellung.

Mein größter Dank gilt meiner Familie – insbesondere meinen Eltern – und meinen FreundInnen, die mich all die Jahre begleitet haben. Danke für eure Geduld, Unterstützung und Liebe.

Danke an Victor, der mir nicht nur durch diese Arbeit, sondern auch die letzten Jahre durch das Studium geholfen hat. Danke, dass du mich immer aufgebaut hast und an mich glaubst.

Inhaltsverzeichnis

1	Kurzbeschreibung / Abstract	7
2	Einleitung und Zielsetzung.....	9
3	Allgemeines.....	10
3.1	<i>Haut – Aufbau, Funktion</i>	<i>10</i>
3.1.1	Hautoberfläche	11
3.1.2	Epidermis	11
3.1.3	Dermis	12
3.1.4	Subkutis.....	13
3.2	<i>Licht und der Effekt auf die Haut</i>	<i>13</i>
3.3	<i>Begriffsabgrenzung.....</i>	<i>16</i>
3.4	<i>ICH S10-Leitlinie</i>	<i>22</i>
3.5	<i>Untersuchte Wirkstoffe.....</i>	<i>25</i>
3.5.1	Acetylsalicylsäure (ASS).....	26
3.5.2	Amiodaron	27
3.5.3	Diclofenac.....	29
3.5.4	Doxycyclin	30
3.5.5	Enalapril	33
3.5.6	Furosemid	35
3.5.7	Hydrochlorothiazid (HCT).....	38
3.5.8	Pantoprazol	40
3.5.9	Verapamil	41
3.5.10	Voriconazol	43
4	Verwendete Methoden – Hintergrund und Anwendung	45
4.1	<i>Messung von Erythem- und Melaninindex (Mexameter®).....</i>	<i>45</i>
4.2	<i>Messung des transepidermalen Wasserverlustes (Aquaflux™).....</i>	<i>48</i>
4.3	<i>Messung der Hautfeuchtigkeit (Corneometer®)</i>	<i>50</i>
4.4	<i>Skin-pH-Meter®.....</i>	<i>52</i>
4.5	<i>Konfokale Raman-Spektroskopie (CRS).....</i>	<i>54</i>
5	Studiendesign.....	59
5.1	<i>Konzept und Zielsetzung</i>	<i>59</i>
5.2	<i>Primäre und sekundäre Ziele.....</i>	<i>60</i>
5.3	<i>Primäre und sekundäre Endpunkte.....</i>	<i>61</i>
5.4	<i>Recruiting.....</i>	<i>61</i>
5.5	<i>Ablauf der Studie (Medizinische Universität Wien).....</i>	<i>65</i>
5.6	<i>Vermessung der Hauteigenschaften (Universität Wien).....</i>	<i>66</i>
6	Ergebnisse	67
6.1	<i>Erythemwert</i>	<i>68</i>
6.2	<i>Melaninwert.....</i>	<i>71</i>
6.3	<i>TEWL-Wert.....</i>	<i>74</i>
6.4	<i>Hautfeuchtheitswerte</i>	<i>77</i>

6.5	<i>pH-Wert</i>	80
6.6	<i>NMF-Gehalt</i>	83
6.7	<i>Urea-Gehalt</i>	85
6.8	<i>Wassergehalt</i>	88
7	Diskussion	90
8	Zusammenfassung	96
9	Abbildungsverzeichnis	97
10	Tabellenverzeichnis	103
11	Literatur	103
12	Anhang	118
12.1	<i>Überblick Gruppe 2</i>	118
12.2	<i>Abbildungen Sonden Gruppe 2</i>	119
12.3	<i>Abbildungen CRS Gruppe 2</i>	124
12.3.1	NMF-Gehalt.....	124
12.3.2	Urea-Gehalt.....	128
12.3.3	Wassergehalt	132
12.4	<i>Abbildungen CRS Gruppe 1</i>	135
12.4.1	NMF-Gehalt.....	135
12.4.2	Urea-Gehalt.....	137
12.4.3	Wassergehalt	138

Abkürzungsverzeichnis

ACE-Hemmer	Angiotensin-Converting-Enzym-Hemmer
AE	unerwünschte Ereignisse
AK	aktinische Keratose
ANA	antinukleäre Antikörper
ASS	Acetylsalicylsäure
BCC	Basalzellkarzinome
COX	Cyclooxygenase-Enzym
CRS	konfokale Raman-Spektroskopie
DI-DLE	drug-induced discoid lupus erythematosus
DI-SCLE	drug-induced subacute cutaneous lupus erythematosus
DILE	drug-induced systemic lupus erythematosus
DIP	drug-induced photosensitivity
DLE	chronic discoid lupus erythematosus
HCT	Hydrochlorothiazid
HWN	Hochwellenzahlbereich
ICH-Guidelines	International Council for Harmonisation of

	Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use
IR	Infrarotstrahlung
MAX-UVA	maximale Dosis für UVA-Strahlung
MAX-UVB	maximale Dosis für UVB-Strahlung
MEC	molarer Extinktionskoeffizient / molarer Absorptionskoeffizient
MED	minimale Erythemdosis
MED-UVA	minimale Erythemdosis für UVA-Strahlung
MED-UVB	minimale Erythemdosis für UVB-Strahlung
MM	malignes Melanom
NMF	natürlicher Feuchthaltefaktor
NMSC	nicht-melanozytärer Hautkrebs
NOAEL	No Observed Adverse Effect Level
NSAR	nicht steroidale Antirheumatika
PBHRT	Photo-Basophil-Histamin-Release-Test
PCT	Porphyria cutanea tarda
PDT	photodynamic therapy
PPI	Protonenpumpeninhibitor
ROS	reaktive Sauerstoffspezies
SAE	schwerwiegende unerwünschte Ereignisse
SC	Stratum corneum
SCC	Plattenepithelkarzinom
SCLE	subacute cutaneous lupus erythematosus
TEWL	transepidermaler Wasserverlust
UV-Licht	ultraviolette Licht
UV/VIS-Licht	ultraviolette/sichtbares Licht
VIS	sichtbares Licht
VNO	Voriconazol-N-Oxid
VNOP	VNO-Photoprodukt
VNOPD	Hydroxyl-Voriconazol

1 Kurzbeschreibung / Abstract

Arzneimittelinduzierte Photosensibilität stellt eine klinisch relevante Nebenwirkung zahlreicher Wirkstoffe dar und ist bislang ein unterberichteter Effekt. Besonders PatientInnen die mehrere Medikamente einnehmen oder viel Zeit im Freien verbringen, ohne entsprechenden Schutzmaßnahmen und Aufklärung, können davon betroffen sein. Ziel dieser Arbeit war die Beurteilung der Phototoxizität oral verabreichter Medikamente unter kontrollierten UV-Bestrahlungsbedingungen. Im Rahmen einer klinischen Studie wurden zehn Wirkstoffe mit bekanntem photosensibilisierendem Potenzial systemisch verabreicht und anschließend deren Einfluss auf verschiedene biophysikalische Hautparameter untersucht. Die Messungen erfolgten 24 Stunden nach einem standardisierten Bestrahlungsregime mit UVA-, UVB- und sichtbarem Licht. Zum Einsatz kamen verschiedene Hautsonden (Mexameter®, Aquaflux™, Corneometer®, Skin-pH-Meter®) sowie ein konfokales Raman-Spektroskop (gen2-SCA®). Parameter wie Erythem, Melanin, transepidermaler Wasserverlust, Hydratation, Haut-pH-Wert, natürliche Feuchthaltefaktoren, Urea und Wassergehalt wurden damit erfasst, um substanzspezifische Unterschiede in der phototoxischen Reaktionsbereitschaft aufzuzeigen. Die Studie hebt zudem die Bedeutung interindividueller Unterschiede sowie die Herausforderungen bei der standardisierten Bewertung photosensibilisierender Effekte hervor. Die Arbeit leistet einen explorativen Beitrag zur Methodenetablierung und zur differenzierten Beurteilung der Photosicherheit von Arzneimitteln.

Drug-induced photosensitivity is a clinically relevant adverse effect of numerous pharmaceutical agents and remains underreported. Patients taking multiple medications or spending extended time outdoors without adequate protection and education may be particularly affected. The aim of this study was to assess the phototoxicity of orally administered drugs under controlled UV irradiation conditions. Within the framework of a clinical study, ten substances with known photosensitising potential were administered systemically, and their effects on various biophysical skin parameters were subsequently examined. Measurements were taken 24 hours after a standardised irradiation protocol involving UVA, UVB, and visible light. Multiple skin probes (Mexameter®, Aquaflux™, Corneometer®, Skin-pH-Meter®) and a confocal Raman spectroscope (gen2-SCA®) were used. Parameters such as erythema, melanin, transepidermal water loss, hydration, skin-pH, natural moisturizing factors, urea, and water content were recorded to identify substance-specific differences in phototoxic reactivity. The study also highlights the relevance of interindividual variability and the challenges associated with the standardised evaluation of photosensitising effects. It provides an exploratory contribution to methodological development and differentiated assessment of drug photosafety.

2 Einleitung und Zielsetzung

In Hitzeperioden kommt es zur vermehrten Exposition von Hautarealen gegenüber Sonnenlicht, und obwohl UV-Strahlung auch gesundheitlich relevante positive Effekte hat, beispielsweise auf die Vitamin-D-Produktion, hat sie auch negative Effekte. Dazu zählen viele kurzfristige Schäden wie Sonnenbrände, aber auch langfristige Schäden wie frühzeitige Hautalterung oder Hautkrebs. Gerade kurzfristige Schäden sind kumulativ und langfristig für viele der Spätfolgen verantwortlich und werden von den Menschen unterschätzt (1).

Zahlreiche Wirkstoffe können die Lichtempfindlichkeit der Haut steigern, indem sie mit Wellenlängen der UVA-, UVB-Strahlen und des sichtbaren Lichts interagieren und photodynamische Reaktionen auslösen (1,2). Diese arzneimittelinduzierte Photosensibilität der Haut ist eine bekannte Nebenwirkung von Arzneistoffen und betrifft besonders PatientInnen, die mehrere Medikamente einnehmen oder viel Zeit im Freien verbringen, ohne Schutzmaßnahmen wie Sonnenschutzprodukte oder textilen Sonnenschutz zu verwenden (3,4). Oft ist es jedoch schwierig, arzneimittelinduzierte Photosensibilitätsreaktionen zu erkennen und sie in ihre klinischen Subtypen einzuteilen. Dadurch kommt es zu mangelnden Meldungen und fehlender Diagnosestellung bezüglich phototoxischer oder photoallergischer Arzneimittelreaktionen (4). Bisherige Studien zur Bewertung der Phototoxizität von Arzneistoffen nach Bestrahlung mit UV-Licht sind durch uneinheitliche Bestrahlungsprotokolle und variable Ergebnisse gekennzeichnet.

Daher war es das Ziel der vorliegenden Arbeit, im Rahmen einer klinischen Studie zur Beurteilung der Phototoxizität oral eingenommener Wirkstoffe sämtliche messbaren Hautveränderungen 24 Stunden nach Bestrahlung zu dokumentieren und zu beurteilen.

Dafür sollten erstmals für diesen Zweck folgende Methoden am Department für Pharmazeutische Technologie zum Einsatz kommen: Messung des Erythem- und Melanin-Index, Messung des transepidermalen Wasserverlustes (TEWL), Messung des Hydratationsstatus, Messung des pH-Werts der Haut und Raman-spektroskopische Messung von Hautbestandteilen wie Urea, natürlicher Feuchthaltefaktor (NMF) und Wassergehalt via Tiefenprofil.

Das Studiendesign sah vor, dass zwölf ProbandInnen einmalig je fünf verschiedene Wirkstoffe mit aus der Literatur bekannten photosensibilisierenden Eigenschaften einnahmen. Anschließend wurden sie mit UVA- und UVB-Strahlung und sichtbarem Licht in einer ihrem Hauttyp angepassten Dosis bestrahlt. Die Bestrahlung erfolgte in Form einer Lichttreppe; Ziel war die Vermessung der jeweiligen Stelle der minimal erythema dose (MED-Stelle). Um Referenzwerte zu erhalten, wurde zu Beginn der Studie ein Screening ohne Wirkstoffaufnahme durchgeführt; 24 Stunden nach dieser initialen Bestrahlung erfolgte die dermatologische Analyse mittels

Messung der physiologischen Hauteigenschaften. Dabei wurde mit einem Mexameter®, Aquaflux™, Corneometer®, Skin-pH-Meter® und einem konfokalen Raman-Spektroskop (gen2-SCA®) gearbeitet.

Das Ziel dieser Arbeit war es, die akuten photoinduzierten Hautreaktionen nach einmaliger oraler Einnahme verschiedener Wirkstoffe mit standardisiertem Bestrahlungsregime zu untersuchen. Dabei lag der Fokus auf der Erprobung der unterschiedlichen Messgeräte zur Erfassung der physiologischen Hauteigenschaften im Rahmen von Bestrahlungsstudien sowie auf der Analyse interindividueller Unterschiede.

3 Allgemeines

3.1 Haut – Aufbau, Funktion

Die Haut ist eines der größten Organe des Körpers (5). Sie nimmt im Durchschnitt 10 % des gesamten Körpergewichts ein und bedeckt fast 2 m² Körperoberfläche (6). Sie fungiert als Barriere, um den Körper vor physikalischen, chemischen und thermischen Einflüssen zu schützen (5). Des Weiteren reguliert sie die Körpertemperatur und den Wassergehalt, fungiert als Sinnesorgan und Immunorgan (7). Die Haut ist aus verschiedenen Schichten aufgebaut, wobei jede Gewebeschicht aus unterschiedlichen Zelltypen besteht, die spezifische Funktionen erfüllen (6). Man teilt die Haut grob in drei Schichten ein: die Epidermis (Oberhaut) mit ihren Anhangsgebilden (Haare, Nägel, Drüsen), die Dermis (Lederhaut) und die Subkutis oder Hypodermis (Unterhaut) (2,5–7).

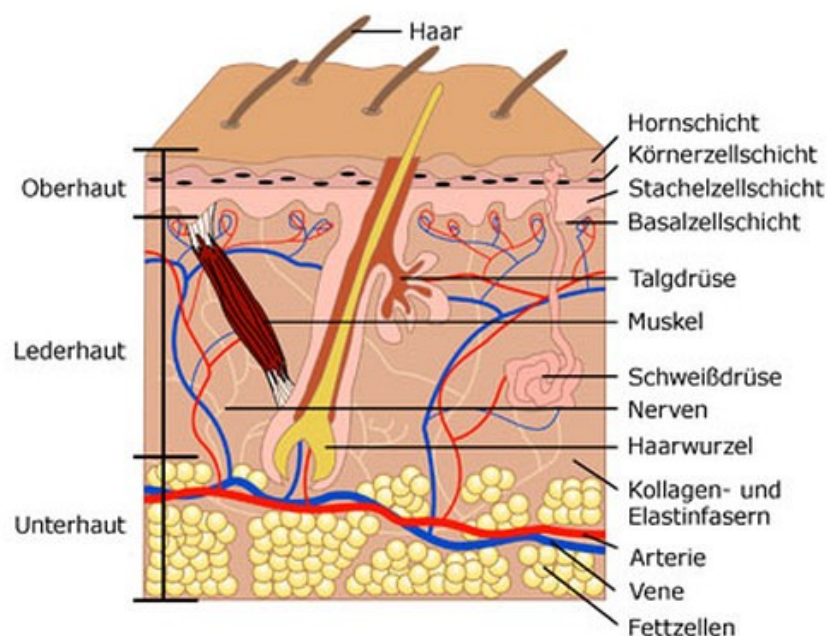


Abbildung 1: Anatomie der Haut (8)

3.1.1 Hautoberfläche

Die Hautoberfläche ist von abgestorbenen Hornhautzellen bedeckt und besitzt einen Hautoberflächenfilm. Dieser Schutzfilm, auch Säureschutzmantel genannt (2,6) ist wichtig, um die Haut vor Austrocknung, pathogenen Erregern oder auch zu niedrigen pH-Werten zu schützen. Dabei handelt es sich um eine Hydrolipid-Emulsion, welche die Haut fett-feucht hält. Diese Emulsion besteht aus Schweiß aus Schweißdrüsen und Lipiden aus Talgdrüsen. Gemeinsam bilden sie einen intakten Lipidfilm. Er sorgt dafür, dass der pH-Wert zwischen 4 – 6 liegt, und entsteht vorwiegend durch organische Säuren, beispielsweise Milchsäure. Dafür werden die organischen Säuren als wasserlösliche Stoffe mit dem Schweiß an die Hautoberfläche gebracht und können dort von außen einwirkende saure oder alkalische Änderungen des pH-Werts puffern (2). Dadurch wird die natürliche Hautflora aufrechterhalten und das Wachstum pathogener Erreger verhindert (6,9). Zudem hilft der Säureschutzmantel, die Barriereintegrität des Stratum corneum (SC) zu erhalten, da viele Enzyme in diesem pH-Bereich optimal funktionieren (6).

3.1.2 Epidermis

Die Epidermis, auch Oberhaut, bildet die äußerste Schicht der Körperoberfläche (2,5,7). Je nach Körperstelle variiert ihre Dicke stark, von 0,05 mm an den Augenlidern bis zu 1,5 mm an den Handflächen und Fußsohlen (2,5–7). Die Epidermis ist unterteilt in das SC (Hornschicht), Stratum granulosum (Körnerschicht), Stratum spinosum (Stachelzellschicht) und Stratum basale (Basalzellschicht oder Stratum germinativum) (6). Des Weiteren gibt es das Stratum lucidum (Glanzschicht), das meist zum SC gezählt wird. Es befindet sich an Körperstellen mit verdickter Haut, wie Handflächen und Fußsohlen (6). Dabei bestehen alle durchbluteten Schichten der Epidermis aus metabolisch aktiven Zellen, bis auf das äußerste SC, das aus verhornten, abgestorbenen Zellen ohne Zellkern besteht (2,5). Eine genaue Abgrenzung der einzelnen Schichten ist jedoch nicht möglich, da durch die Regeneration fließende Übergänge entstehen und so eine exakte Zuordnung der Zellen nicht möglich ist (2). Den Großteil der Zellen machen die Keratinozyten aus, zudem findet man Langerhans-Zellen, Melanozyten, Merkel-Zellen und T-Zellen (7). Darüber hinaus gibt es hautanhängende Strukturen wie Haarfollikel und Schweißdrüsenkanäle, welche die verschiedenen Hautschichten von der Dermis aus durchziehen (2,6).

Die Hautoberfläche eines Erwachsenen macht etwa 1,5 bis 2 m² aus. Die Unterseite der Epidermis ist aber um ein Vielfaches größer, da sie Zapfen ausbildet, die eine größere Kontaktfläche zwischen Epidermis und Dermis ermöglichen. Diese ist für den Stoffaustausch zwischen den Schichten nötig und sorgt für einen starken Zusammenhalt. Mechanische und/oder physikalische Einflüsse können jedoch an dieser Nahtstelle leicht zu Schäden führen, da sich die Übergangszone leicht spalten

lässt. Gewebswasser kann beispielsweise einfließen, woraufhin sich typische Verbrennungsblasen oder Druckblasen bilden können (2).

Die Zellregeneration findet in der untersten Zellschicht der Epidermis, dem Stratum basale, statt (2,5,7). Dabei wandern Tochterzellen der Basalschicht im Laufe von vier Wochen durch ihre verschiedenen Reifungsprozesse und durch die darüber liegenden Schichten der Epidermis (2,7). Auf ihrem Weg nach oben kommt es zur Verhornung der Zellen (Hornzellen oder Korneozyten) und am Ende bilden sie an der Oberfläche die Hornschicht (Stratum corneum) (2,5,7). Die Hornschicht besteht dabei aus den verhornten Zellen, die gemeinsam mit einer Lipidmatrix eine Struktur bilden, die Ziegelsteinen mit Mörtel ähnelt (2,5). Die Korneozyten sorgen für physikalische Stabilität, während die Lipidmatrix das Eindringen von Wasser und gelösten Stoffen sowie das übermäßige Verdampfen von Wasser aus der Haut verhindert (2,5,9). Die Korneozyten schützen den Körper gegen die Umwelt und fallen kontinuierlich als feine Schüppchen ab (2,7). Im Stratum basale befinden sich außerdem die Pigmentzellen (2,5,7). Diese Melanozyten sind große Zellen mit langen Ausläufern. Sie enthalten das Pigment Melanin, dessen Bildung durch verstärkte Sonneneinstrahlung angeregt wird (7). Die Hauptfunktion der Melanozyten besteht in der Produktion von Melanin als Schutz vor der schädigenden Wirkung von UV-Strahlung (5,7). Melanin kann aber auch mit Substanzen Komplexe bilden. Handelt es sich dabei um Wirkstoffe, kommt es zu Depotbildung mit Konzentrationserhöhung und Langzeitwirkung (10). Das Melanin wird dabei in Melanosomen gespeichert und an benachbarte Keratinozyten weitergegeben. Diese nehmen das Pigment auf, während sie sich im Stratum basale teilen und sich im Verlauf ihrer Differenzierung zur Hautoberfläche hinbewegen (5).

3.1.3 Dermis

Die Dermis, auch Lederhaut oder Corium, ist die mittlere Schicht der Haut und besteht aus Bindegewebe, das direkt an die Epidermis anschließt (2). Sie ist der Hauptanteil der Haut und sorgt für Elastizität und mechanische Stabilität durch kollagene und elastische Fasern (5–7). Dabei machen die Kollagenfasern etwa 98 % der Dermis aus (2). Weitere Gewebekomponenten sind Nervenfasern, Muskelzellen, Immunabwehrzellen, Schweiß- und Talgdrüsen, Lymphgefäße und Haarfollikel (2,5–7). Die Hauptaufgabe der Dermis ist die Versorgung der Epidermis mit Nährstoffen und Sauerstoff und der Abtransport von Abfällen über ein Kapillarnetz (5,6). Man teilt die Dermis in das Stratum papillare und das Stratum reticulare ein. Das Stratum papillare liegt direkt unterhalb der Basalmembran und ist durch bindegewebige Papillen mit der Epidermis verzahnt, was zu einer Vergrößerung der Kontaktfläche der Dermis mit der Epidermis führt und somit zur Erhöhung der Reißfestigkeit (2,5–7). Im darunterliegenden Stratum reticulare sind die Fasern dichter gepackt und enthalten vor allem Kollagen- und elastische Fasern. Sie sind in komplexe Netzwerke geflochten und verleihen der Haut ihre Zugfestigkeit und eine begrenzte Rückstellkraft. Diese begrenzte Elastizität ist der Grund, warum Wundränder auseinanderklaffen (5,7). Die Nervenstrukturen ermöglichen die Wahrnehmung verschiedener Reize wie Druck,

Temperatur oder Schmerz und spielen somit eine zentrale Rolle in der Weiterleitung sensorischer Signale (2). Die Muskulatur der Dermis besteht hauptsächlich aus glatten Muskelzellen, die sich willkürlich zusammenziehen, was gut bei thermischen Reizen beobachtet werden kann. Quergestreifte Muskulatur ist nur im Gesicht- und Halsbereich zu finden und für die Mimik nötig (2). Die extrazelluläre Matrix der Dermis enthält zudem eine Grundsubstanz aus Mukopolysacchariden wie Hyaluronsäure und Chondroitinsulfaten. Diese besitzen hohe Wasserbindungskapazität und tragen so zum Hautturgor (Hautspannung) bei (2,7). Die Dermis ist auch immunologisch aktiv und enthält Mastzellen und Plasmazellen (2,6). Die hohe Dichte an Immunzellen in der Haut korreliert mit einer erhöhten Bereitschaft, eine Sensibilisierungsreaktion zu entwickeln. Die Mastzellen speichern biologisch aktive Substanzen wie Histamin, die eine Rolle in der Entwicklung von allergischen Reaktionen (Soforttyp) spielen und sich durch Quaddelbildung auf der Haut äußern (2).

3.1.4 Subkutis

Die Subkutis, auch Hypodermis oder Unterhaut, ist die unterste Schicht der Haut und besteht vor allem aus lockerem Bindegewebe mit eingelagerten Adipozyten, Fibroblasten und Makrophagen (2,5). Die Subkutis enthält größere Blut- und Lymphgefäße, wobei zwischen Subcutis und Cutis ein Netz von Arterien und Venen verläuft, aus dem sich Äste bis in die Papillarkörper der Lederhaut ziehen (7). Fasrige Strukturen der Subkutis verankern die oberen Hautschichten mechanisch an tiefer liegenden Gewebekomponenten wie tiefen Faszien und Knochen (5). Es stellt so die Verbindung zu den darunterliegenden Faszien her, wodurch sie größtenteils für die Verschiebbarkeit der Haut verantwortlich ist (6,7). Die Subkutis wirkt als Energiespeicher, bietet thermische Isolation und schützt das Gewebe vor mechanischer Belastung (2,5). Die Ausprägung dieser Schicht variiert individuell und ist unter anderem abhängig von Ernährungszustand und Körperregion (2,5,7).

3.2 Licht und der Effekt auf die Haut

Licht wird in Form von elektromagnetischer Strahlung von der Sonne freigesetzt. Die Strahlung ergibt ein elektromagnetisches Spektrum, das in entsprechende Wellenlängenbereiche eingeteilt wird. Ein Großteil dieser Strahlung wie Gamma- oder Röntgenstrahlung wird durch die Ozonschicht und die Luftverschmutzung unserer Erdatmosphäre abgefangen. Deshalb wird der Mensch von nur drei Komponenten der optischen Strahlung beeinflusst, und hierbei reicht der Bereich von ca. 290 nm bis ca. 3.000 nm: ultraviolette Strahlung (UV), der Bereich des sichtbaren Lichts (VIS) und Infrarotstrahlung (IR) (1,2).

Tabelle 1: Einteilung der optischen Strahlung (2)

Art der Strahlung	Wellenlänge (nm)
UV-C	100 – 280
UV-B	295 – 315
UV-A	315 – 380
VIS	380 – 780
IR	780 – 5.000

Den größten medizinischen Effekt auf die Haut hat die UV-Strahlung, obwohl sie nur 5 % des gesamten Sonnenspektrums ausmacht (1). Dabei hat das UV-Licht je nach Art der Strahlung und Dauer der Exposition sowohl positive als auch negative Auswirkungen auf die menschliche Haut (11). Die UV-Strahlung wird unterteilt in UVA, UVB und UVC. Jedoch wird UVC größtenteils durch die Ozonschicht herausgefiltert und spielt keine bedeutende Rolle bezüglich Einflüsse auf die Haut. UV-Strahlen können nach dem Welle/Teilchen-Prinzip als Welle oder Energiepaket beschrieben werden. Die Energie der Lichtquanten entspricht dem Produkt aus Planckschem Wirkungsspektrum (h , eine Konstante) und Frequenz (ν) der jeweiligen Strahlung. Bei gleicher Anzahl der Lichtquanten ist daher eine Strahlung umso energiereicher, je kürzer ihre Wellenlänge ist (2). Dadurch haben UV-Strahlen aufgrund ihrer kurzen Wellenlänge eine hohe Energie und können organische Molekülbindungen zerstören. Überdosierte UV-Strahlung führt zu akuten und chronischen Hautschädigungen (2).

Des Weiteren wirken UV-Lichtstrahlen aufgrund ihrer unterschiedlichen Eindringtiefe ins Gewebe auf unterschiedliche Weise schädigend. UVB-Strahlen ab ca. 290 nm können von den oberen Epidermisschichten abgefangen werden und nur bis zu 10 % der Strahlen erreichen die Basalzellen. UVA-Strahlen haben größere Wellenlängen mit geringerer Energie, können aber bis in die Dermis sowie das dort befindliche Bindegewebe und die Blutgefäße vordringen. Dadurch erreicht die UVA-Strahlung im Blut zirkulierende Substanzen, wodurch photodynamische Reaktionen wie Phototoxizität und Photoallergie ausgelöst werden können (1,2,12).

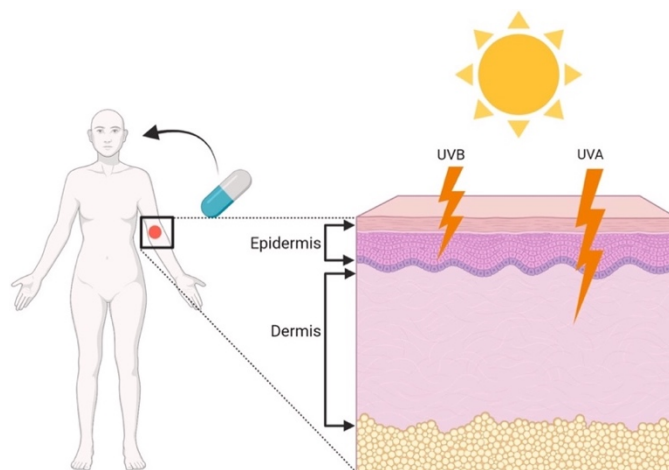


Abbildung 2: Unterschiedliche Eindringtiefe von UVA- und UVB-Strahlung und die Wechselwirkungen mit Wirkstoffen in der humanen Haut (13)

UVA- und UVB-Strahlen unterscheiden sich in ihren Auswirkungen, abhängig von den betroffenen Molekülen und Zellstrukturen. In der Haut sind betroffene Zielstrukturen DNA-Basen, Peptide, Proteine und Enzyme. Beispielsweise führt UVB-Strahlung zur Ankurbelung der Vitamin-D-Synthese und der Bildung eines natürlichen Absorptionsschutzes der Haut durch Melaninpigmente in Form von Bräunung, jedoch auch zu Erythemen, Schädigung der Zellkerne und Immunschwäche. Dabei sind UVB-Strahlen zuerst nicht wahrnehmbar und führen noch nicht zu klinischen Veränderungen. Sobald die individuelle Erythemschwelle jedoch überschritten wird, kommt es zur Freisetzung von Mediatoren und typischen Entzündungssymptomen wie Hautrötung, Brennen und Berührungsempfindlichkeit. Das liegt daran, dass UV-Strahlen zunächst generell nicht spürbar wahrgenommen werden können. Menschen beurteilen fälschlicherweise die UV-Strahlungsstärke anhand des ausgelösten Wärmeempfindens durch die IR-Strahlung (1).

UVA-Strahlung wurde lange Zeit für harmlos gehalten, da es erst ab der 1.000-fach höheren Dosis im Vergleich zu UVB-Strahlung zur Erythembildung kommt (1). UVA-Strahlung macht etwa 95 % der UV-Strahlung aus, die die Erdoberfläche erreicht (3,11). Heute weiß man, dass UVA-Strahlung für eine Reihe von schädlichen Reaktionen mitverantwortlich ist. Hierzu zählen photoallergische und phototoxische Reaktionen mit Arzneimitteln, Induktion von bestimmten Hautkrebsarten, krankhafte Hautreaktionen, Hautalterungsprozesse und Immunsuppression (1,3). Fensterglas ist kein ausreichender Schutz vor UVA-Strahlen, da diese im Gegensatz zu UVB-Strahlen nicht gefiltert werden (1,4).

Ein weiterer wichtiger Faktor, der die Auswirkungen von UV-Strahlung auf die Haut beeinflusst, ist die individuelle Empfindlichkeit. Diese ist bedingt durch genetische Disposition und die körpereigene Abwehrfähigkeit gegen UV-Strahlen. Diese Abwehrfähigkeit bedingt, ob bereits nach 10 Minuten Sonnenexposition ein Sonnenbrand entsteht oder erst nach 30 Minuten. Dabei teilt man die menschliche Haut in sechs Pigmentierungstypen ein, die in der seit 1988 etablierten Fitzpatrick-Skala (Tabelle 7) zusammengefasst werden. Jeder Pigmenttyp wird dabei in seinem Aussehen/Erscheinungsbild, seiner Sonnenbrandreaktion, seiner Bräunung, seiner Eigenschutzzeit in der Sonne in Minuten und seiner individuellen minimalen Erythem-Dosis (MED-Bestrahlungsdosis) in J/m^2 beschrieben. In Europa ist Pigmenttyp III mit 78 % am häufigsten in der Bevölkerung vertreten (1).

Die minimale Erythem-Dosis (MED) beschreibt die kleinste UV-Strahlendosis, die 24 Stunden nach der Sonnenexposition eine sichtbare Rötung der Haut einer Person hervorruft (2,14). Sie kann experimentell mit Hilfe einer Bestrahlungstreppe ermittelt werden (2). Dabei trennt man MED-UVA und MED-UVB und testet bestrahlte Haut an einer Körperstelle wie dem unteren Rücken, dem Gesäß oder der Innenseite des Unterarms; dies wird bevorzugt im Frühjahr durchgeführt. In einer Studie von Welti et al. (15) wurde der Zusammenhang zwischen der MED für UVA- und UVB-Strahlung mit den verschiedenen Hauttypen erforscht. Es zeigte sich, dass die UVB-MED stark

vom Hauttyp abhängt und helle Hauttypen empfindlicher reagieren. Das lässt sich durch physiologische Veränderungen der Epidermisdicke und Melaninpigmentierung der unterschiedlichen Hauttypen erklären. Die UVA-MED hingegen war in dieser Studie weitgehend unabhängig vom Hauttyp. Die Schlussfolgerung hierfür war, dass UVA-Strahlung primär nicht für das Erythem, sondern vielmehr für Sofortpigmentierung und Hautalterung verantwortlich ist. Daher ist es nachvollziehbar, dass die MED-UVA-Werte weitgehend unabhängig vom Hauttyp sind, und es erscheint nicht notwendig, hier zwischen Hauttypen zu unterscheiden (15). Sinkt die MED für UVA- oder UVB-Strahlung während der Einnahme eines Wirkstoffs ab, lässt dies auf arzneimittelinduzierte Photosensibilität schließen (14).

3.3 Begriffsabgrenzung

Die begrifflichen Abgrenzungen und Definitionen im Bereich der Phototoxizität werden in der Praxis nicht immer eindeutig berücksichtigt, was zu Widersprüchlichkeiten bei der Meldung von photoinduzierten Hautreaktionen führt (4,16,17). Insbesondere die mangelhafte Unterscheidung zwischen phototoxischen und photoallergischen Reaktionen und überlappende Darstellungen komplexer klinischer Erscheinungsbilder ist ein Problem in der Diagnosestellung (18). Des Weiteren ist die Verwendung des allgemeinen Begriffs „photosensitiv“ unzureichend für die Einordnung klinischer Fälle. Somit kommt es möglicherweise zu einer Untererfassung von leichter Phototoxizität oder Photoallergien sowie ihren Subtypen (4,16,17). Für besseres Verständnis und Überblick im weiteren Verlauf der Arbeit folgen einige Begriffsdefinitionen:

Photosensitizer, photosensible Moleküle oder auch *Photosensibilisatoren* sind Substanzen, die Licht einer bestimmten Wellenlänge absorbieren und so photochemische oder photophysikalische Reaktionen auslösen. Das passiert, indem die Moleküle ein Photon (Lichtteilchen) der Lichtstrahlung absorbieren und infolgedessen aus ihrem energetischen Grundzustand S_0 in einen elektronisch angeregten Singulett-Zustand (S_1 oder S_2 , abhängig von der Wellenlänge) übergehen (19). Durch spontane Emission des Photons in Form von Fluoreszenz oder der Abgabe von Energie in Form von Wärme können sie in ihren energetischen Grundzustand S_0 zurückkehren. Aber es gibt auch die Möglichkeit, dass ein aktivierter Photosensibilisator durch Umkehr seines Elektronenspins vom Singulett-Zustand S_1 in den Triplett-Zustand T_1 übergeht. In diesem Zustand kann ein Photosensibilisator mit molekularem Sauerstoff reagieren. Es kommt zum Elektronen- oder Energietransfer. Bei einem Elektronentransfer (Typ-I-Mechanismus) entstehen freie Radikale und Anionen-Radikale, die anschließend reaktive Sauerstoffspezies (ROS) bilden. Bei einem direkten Energietransfer (Typ-II-Mechanismus) entstehen die besonders reaktiven Singulett-Sauerstoff-Teilchen. In beiden Fällen kommt es zur photoinduzierten Schädigung intrazellulärer Organellen wie von Proteinen, Aminosäuren, Lipiden und durch diese zytotoxischen Metabolite (19–21). Der Angriff dieser intrazellulären Moleküle führt letztlich zu Zellschäden bis hin zum Zelltod.

Abhängig von der Lokalisation des Photosensibilisators in der Zelle und dem Zelltyp kommt es zur Aktivierung einer der drei Signalwege Apoptose, Nekroptose oder Autophagie (16,19–21).

Die *photodynamic therapy* (PDT) ist eine nicht invasive Therapie, die selektiv erkranktes Gewebe zerstört. Sie nutzt dabei photodynamische Agenzien. Darunter versteht man eine Kombination von Photosensibilisator, Bestrahlung mit Licht einer spezifischen Wellenlänge und Nutzung von molekularem Sauerstoff. Gemeinsam führen sie zur Bildung von zytotoxischen Molekülen wie ROS und zum Untergang der erkrankten Zellen, in denen der Photosensibilisator angereichert vorliegt (19–21).

Der Begriff *Photosensibilität* bezeichnet eine erhöhte Lichtempfindlichkeit der Haut. Dabei wird die Photosensibilität von topisch oder systemisch vorliegenden exogenen Photosensibilisatoren ausgelöst. Das kann nicht nur durch pharmazeutische Wirkstoffe, sondern auch durch natürliche Stoffe, wie sie in Engelwurz oder Pastinaken enthalten sind, ausgelöst werden, was bereits 1897 erstmals Erwähnung in der Literatur fand (17). Substanzen lösen entweder stärkere phototoxische oder stärkere photoallergene Wirkungen aus. Dabei ist der grundlegende Mechanismus in bestimmten Aspekten der einer allergischen oder irritativen Kontaktdermatitis. Die Photoallergie äußert sich als eine ekzematöse Dermatitis im Bereich der Lichtexposition. Die Phototoxizität ist eine sonnenbrandähnliche Reaktion, die der irritativen Kontaktdermatitis gleicht (22). Psoralen- und Porphyrinderivate bewirken starke Phototoxizität, während Ketoprofen und Fluorchinolone eine starke Aktivierung von Photoallergie und/oder Photokontaktdermatitis verursachen (16). Allerdings gilt, dass alle photoallergischen Substanzen bis zu einem gewissen Grad auch phototoxisch sind, da es zu Beginn einer allergischen und somit immunologischen Reaktion immer zu einer ROS-Bildung kommen muss (16,17).

Photoinduzierte Reaktionen beschränken sich auf bestimmte Bereiche der elektromagnetischen Strahlung, und dabei spielt der UVA-Bereich (315 – 400 nm) die Hauptrolle. Einige Arzneistoffe lösen auch unter UVB-Bestrahlung (280 – 315 nm) oder sichtbarem Licht (400 – 740 nm) eine Reaktion aus. Zudem gibt es auch Wechselwirkungen zwischen verschiedenen Wellenlängen (4,16,17). Sowohl natürliches Sonnenlicht als auch künstliche UV-Strahlen können Auslöser sein, wie beispielsweise Phototherapie-Lampen, Sonnenbetten oder LEDs (4).

Arzneimittelinduzierte Photosensibilität durch Wirkstoffe oder englisch *drug induced photosensitivity* (DIP) ist die durch UV/VIS-Strahlung erzeugte Nebenwirkung von Wirkstoffen und/oder ihren Metaboliten (4,16). Sie macht 8 % der berichteten Fälle kutaner Nebenwirkungen von Arzneimitteln aus (14). Dabei spielen die Menge und der Ort des Arzneimittels auf/in der Haut, die Dicke der Hornschicht, der Grad der Melaninpigmentierung, der immunologische Status der betroffenen Person sowie die Menge, das Spektrum und die Penetration der aktivierenden Strahlung eine Rolle und beeinflussen die Photosensibilitätsreaktionen (4,13,16). Zu den arzneimittelinduzierten

Photosensibilitätsreaktionen gehören in erster Linie Phototoxizität und Photoallergie. Die Phototoxizität wird meist durch systemische Wirkstoffe ausgelöst und die Photoallergie durch topisch applizierte Stoffe. Oft treten die Reaktionen atypisch auf und verschwinden innerhalb von wenigen Tagen (4). Beide Photosensibilitätsreaktionen werden in Subtypen unterteilt, die relevantesten sind die folgenden: Pseudoporphyrie, pellagra-ähnliche Reaktion, Hyperpigmentierung bzw. Dyschromie, Photo-Onycholyse, eruptive Teleangiektasien, Cheilitis, photodistribuiertes Erythema multiforme oder subakuter bzw. chronischer kutaner Lupus erythematodes (4,13,14,16). Zudem stellt die arzneimittelinduzierte Photosensibilität ein zukünftiges Risiko dar, denn die Häufigkeit von kanzerogenen Entwicklungen wie Melanomen und Karzinomen wie Basalzellkarzinomen (BCC) und Plattenepithelkarzinomen (SCC) nimmt in der Bevölkerung zu (14).

Die Phototoxizität ist eine nicht immunologisch bedingte Reaktion und kann bereits nach der ersten Exposition mit einem Photosensibilisator und Licht entstehen (17). Phototoxische Reaktionen haben generell eine höhere Inzidenz als photoallergische Reaktionen (17). Dafür muss die kritische Schwelle der Substanz-Dosis oder der Bestrahlung im entsprechenden Spektrum erreicht werden (17,23). Phototoxizität entsteht vor allem durch die Bildung von ROS. Dabei spielen die Singulett-Sauerstoffe die bedeutendste Rolle (Typ-II-Mechanismus der photodynamischen Reaktionen) (16). Die Art der Phototoxizitätsreaktionen der Haut ist anschließend abhängig vom Typ des Photosensibilisators, den Zielmolekülen und der Dosis des verabreichten Wirkstoffs. Je höher die Dosis, desto stärker die Reaktion (13). Das am häufigsten auftretende klinische Bild ist ein Erythem. Es kann als sofortiges, verzögertes (12 – 24 Stunden) oder spätes (24 – 120 Stunden) Erythem auftreten (17). Zusätzliche Symptome können Ödeme, Schwellung, Bläschen oder Bullae, Exsudation, Schälen, Brennen, Juckreiz, Hyperpigmentierung und epidermale Nekrose sein (3,12,22). Diese Symptome treten nur in Hautbereichen auf, die der Strahlung ausgesetzt waren, da Kleidung eine protektive Wirkung hat (13). Dies gibt auch einen klinischen Hinweis für die Diagnosestellung (17). Grundsätzlich haben Phototoxizitätsreaktionen ein Decrescendo-Muster, mit einem schnellen Auftreten der Symptome nach UV-Exposition, wobei der Höhepunkt nach 24 bis 48 Stunden erreicht wird (17). Nach Absetzen oder vollständiger Ausscheidung des Wirkstoffs kommt es nach einigen Tagen zur Rückbildung der Symptome (17,18).

Unter Photoallergie versteht man die Entstehung einer allergischen Reaktion unter Anwesenheit eines Photosensibilisators und Licht. Es handelt sich um eine zellvermittelte Überempfindlichkeitsreaktion vom Typ IV und ist eine dosisunabhängige Reaktion (13,16,17). Dies steht im Unterschied zur Phototoxizität, die durch eine Dosisreduktion auch schwächere Reaktionen ausbildet (17). Die Reaktion ist meist vom Spättyp, weshalb eine Photoallergie auch nicht direkt bei Erstkontakt, sondern zeitverzögert auftritt (13,16,17). Das heißt, es muss vor einer Reaktion eine Sensibilisierung gegenüber dem Photosensibilisator stattgefunden haben. Bei bereits sensibilisierten Personen kann es trotz Dosisunabhängigkeit bei

höheren Dosen zu stärkeren Reaktionen kommen (18). Die Photoallergie manifestiert sich als eine ekzematöse und papulöse Hautveränderung, ohne scharfe Abgrenzung (1,17). Sie manifestiert sich zwischen 24 – 72 Stunden nach Exposition und erreicht den Höhepunkt der Hautveränderungen nach 48 bis 72 Stunden (Crescendo-Muster) (17). Zu Beginn der Photoallergie muss der Wirkstoff (Photosensibilisator) sich an ein Haut-Protein der Dermis oder Epidermis binden und dadurch einen Antigen-Komplex bilden. Dieser Komplex führt zu einer immunologischen Sensibilisierung und nach erneuter Lichtexposition zu einer photoallergischen Reaktion. Der weitere Ablauf der immunologischen Reaktion läuft wie bei einer gewöhnlichen Kontaktdermatitis ab (13,16,17). Die Reaktion kann sich auch als systemische Photoallergie äußern, was allerdings seltener vorkommt (17,23). Wie bereits bei der Photosensibilität erwähnt, haben alle photoallergen Substanzen auch eine phototoxische Wirkung. Das liegt daran, dass es nur infolge von ROS-Bildung zur Protein-Photosensibilisator-Bindung kommen kann und so zu typischen Allergiereaktionen (16). Grundsätzlich wird vermutet, dass Haptene wie Prohaptene und Photohaptene eine Rolle spielen (16,22). Das inaktive Prohaptene wird durch UV-Strahlung in ein vollständiges aktives Haptene umgewandelt. Anschließend bindet es durch Konjugation an ein Protein der Dermis oder Epidermis und kann dadurch eine Photoallergie auslösen (17,22). Das Photohaptene muss bereits an ein Protein gebunden vorliegen und kann erst dann durch UV-Strahlung aktiviert werden (16,22). Man geht davon aus, dass die meisten photoallergischen Reaktionen über Photohaptene entstehen (16). In beiden Fällen binden sie kovalent an eine Aminosäure wie Lysin in Proteinen der Haut, und es entstehen so die Haptene-Protein-Konjugate, die als immunologische Epitope erkannt werden (16). Diese modifizierten Haptene können von den Langerhans-Zellen prozessiert und den naiven T-Zellen in den Lymphknoten als Antigen präsentiert werden (17,22). Anschließend kommt es zum *Homing*, bei dem die aktivierten T-Lymphozyten in die Haut wandern, um dort Entzündungsreaktionen auszulösen (17). Als verantwortliche Strahlung für die Photoallergie wird die UVA-Strahlung vermutet. Dies lässt sich damit erklären, dass sie sowohl tiefer eindringen kann und dort Substanzen chemisch so verändert, dass sie immunologisch als fremd erkannt werden (22).

Die Subtypen der Photosensibilitätsreaktionen werden entweder zu den Phototoxizitäts-Subtypen oder zu den Photoallergie-Subtypen gezählt. Zu den Phototoxizitätsreaktionen gehören: Hyperpigmentation und Dyschromie, Pseudoporphyrie, Photo-Onycholyse, photovermittelte Teleangiektasie und Pellagra-ähnliche Reaktion. Zu den Photoallergiereaktionen gehören: lichenoid Reaktion, photovermitteltes Erythema multiforme, subakuter oder chronischer kutaner Lupus erythematodes (4,17). Im Folgenden werden die für die in der vorliegenden Studie verwendeten Wirkstoffe relevanten Subtypen näher beschrieben.

Hyperpigmentation und Dyschromie gehören zu den wirkstoffinduzierten Photopigmentierungen und sind häufige Nebenwirkungen nach akuten Phototoxizitätsreaktionen. Sie können aber auch als alleiniges Merkmal einer

phototoxischen Reaktion auftreten. Die Hyperpigmentierung äußert sich dabei optisch durch eine dunklere Färbung der Hautstelle, da es zu einer Überaktivierung der Melanozyten und Akkumulation des Melanins kommt. Kommt es zur Einlagerung des Photosensibilisators oder seiner Metabolite in der Haut, entsteht entweder Hyperpigmentierung oder Dyschromie. Dyschromie äußert sich dabei durch eine blaubraune bis schiefergraue Verfärbung der Haut. Der Wirkstoff Amiodaron ist ein Beispiel für einen Wirkstoff, der verstärkt in der Haut akkumuliert wird (4).

Die Pseudoporphyrie ist eine photodistributive Erkrankung mit Blasenbildung, die sowohl klinisch als auch histologisch Ähnlichkeiten zur Porphyria cutanea tarda (PCT) aufweist. Im Gegensatz zur PCT treten bei einer Pseudoporphyrie jedoch keine biochemischen Porphyrin-Anomalien im Urin auf und keine Begleitsymptome wie Hypertrichose, Sklerodermie oder dystrophische Verkalkungen. Das Krankheitsbild zeigt sich durch die Bildung von Bläschen und Bullae, Ödemen, erhöhter Hautfragilität, die Ausbildung von Milien (weiße Zysten) und Narben auf sonnenexponierten Hautstellen. Übermäßige Sonnenexposition, insbesondere UVA-Strahlung, gelten als potenzielle Auslöser der Pseudoporphyrie. Durch die phytotoxische Reaktion mit Entstehung von Singulett-Sauerstoff kommt es zur Schädigung des Endothels und deshalb zu Autoantikörper-Bildung, die zur Ablagerung von IgG führt, sowie zu weiteren Immunreaktionen (4,13,24,25). Wirkstoffe wie Tetracycline, Voriconazol, Furosemid und Amiodaron sind Auslöser einer Pseudoporphyrie (4).

Photo-Onycholyse ist das Ablösen der Nagelplatte vom Nagelbett. Es kann als isoliertes Symptom auftauchen oder in Kombination mit weiteren kutanen phototoxischen Reaktionen (26). Neben der Einnahme eines phototoxischen Wirkstoffs in Kombination mit UV-Strahlung kann es auch nach einer photodynamischen Therapie auftreten. Entwickelt sich eine Photo-Onycholyse, kann sie sich als schmerzhaftes Krankheitsbild äußern, das ca. zwei Wochen nach Wirkstoffeinnahme auftritt (4). Dabei unterscheidet man vier Subtypen nach klinischem Schweregrad. Der genaue Zusammenhang zwischen den verschiedenen Wirkstoffen und Subtypen ist dabei noch nicht geklärt (4,26). Die Nägel sind besonders anfällig für phototoxische Reaktionen, weil sie keine Talgdrüsen, Melanozyten und kein Stratum granulosum als Schutz besitzen. Da keine Hautlipide vorhanden sind, um die UV-Strahlen abzuschwächen, können UV-Strahlen leichter eindringen (4,13,26). Die gewölbte Form des Nagels wirkt wie eine Linse und bündelt UV-Strahlen auf dem Nagelbett (4). Eine Behandlung ist unnötig, da es nach Absetzen des Arzneimittels zur Regeneration des Nagels kommt. Nur in seltenen Fällen bleiben Vernarbung oder Nageldystrophie zurück (26). Wirkstoffe wie Tetracycline, Voriconazol, Doxycyclin und Diclofenac sind bekannte Auslöser einer Photo-Onycholyse (13,26).

Bei einer lichenoiden Reaktion kommt es zur Bildung von schuppenden, violett gefärbten Erythemen oder auch violetten Papeln und Plaques mit Wickham-Streifung (4,27). In manchen Fällen kommt es zu dyschromischen Flecken auf exponierten Hautstellen. Die Schleimhäute sind nicht betroffen. Es wird eine Immunreaktion

ausgelöst mit Beteiligung von CD8⁺-Zellen. Die zytotoxischen T-Zellen infiltrieren die obere Dermis und führen zu Entzündungen und Schädigung der Keratinozyten (4). Thiazid-Diuretika wie das Hydrochlorthiazid sind Auslöser einer lichenoiden Reaktion (4,13).

Ein weiterer Subtyp ist der DILE (drug-induced lupus erythematosus). Er wird unterteilt in den subakuten oder chronischen kutanen Lupus erythematosus (SCLE oder DLE). Dabei ähnelt er klinisch und immunpathologisch dem Lupus erythematosus. Bei wirkstoffinduziertem Lupus klingen die Symptome aber nach Absetzen des auslösenden Wirkstoffs, wie beispielsweise ACE-Hemmer, ab. Es gibt mehrere Unterformen des kutanen Lupus erythematosus (CLE), wie den DI-SCLE (drug-induced subacute cutaneous lupus erythematosus) oder den DI-DLE (chronic cutaneous lupus oder auch discoid lupus). Der DI-SCLE äußert sich durch ringförmige, polyzyklische und/oder papulosquamöse Hautveränderungen, erythematöse Ausschläge an sonnenexponierten Stellen und die Entstehung von ANA (antinukleäre Antikörper). Histon-Antikörper-Bildung wird selten beobachtet. DI-SCLE ist eine seltene Unterform, über die es noch wenige klinische Daten gibt. Er zeigt sich klinisch durch erythematöse, schuppige diskoide Hautläsionen (4,28). Wirkstoffe der Gruppen Calciumkanal-Inhibitoren, Diuretika und Protonenpumpen-Inhibitoren können Auslöser sein (4).

Die zwei Hauptreaktionen Phototoxizität und Photoallergie werden zum Abschluss des Kapitels als tabellarische Gegenüberstellung gezeigt.

Tabelle 2: Gegenüberstellung Phototoxizität und Photoallergie (4)

Phototoxizität	Photoallergie
- äußert sich durch direkte zelluläre Schädigung. - der Wirkstoff absorbiert die Energie der UVA-Strahlen und setzt sie in der Haut frei, was zu den Zellschäden führt. - ist dosisabhängig. Deshalb ist die Stärke der Reaktion proportional zur Wirkstoff- und Lichtdosis. - tritt 30 Minuten bis 24 Stunden nach der Sonnenexposition auf und je nach Typ des Photosensibilisators ist es eine vorübergehende oder bis zu 4 Tage andauernde Reaktion. - symptomatisch ähnlich einem übertriebenen Sonnenbrand mit brennenden und/oder schmerzhaften Erythemen, Ödemen und Blasen.	- löst einen immunvermittelten Wirkmechanismus aus. - das Licht führt zu strukturellen Veränderungen des Wirkstoffs. Eine Proteinbindung entsteht, welche zum Photoallergen wird, das eine T-Zellen-vermittelte Immunreaktion auslöst. - ist dosisunabhängig, da es eine vorherige Exposition gegenüber dem Photosensibilisator erfordert, und tritt als verzögerte Überempfindlichkeitsreaktion auf. - tritt erst einige Tage nach der Sonnenexposition auf. - Symptome sind ekzematöse, juckende Dermatitis.

3.4 ICH S10-Leitlinie

Die folgenden Inhalte des Kapitels wurden vollständig auf Basis der ICH S10 Guideline „Photosafety Evaluation of Pharmaceuticals“ erstellt (29).

Die "International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use"-Richtlinien (ICH Guidelines) sind international anerkannte Leitlinien. Sie wurden entwickelt, um die Qualität, Sicherheit und Wirksamkeit von Arzneimitteln sicherzustellen sowie regulatorische Anforderungen zwischen Europa, USA und Japan zu harmonisieren. Arzneimittel sollen so auf möglichst ressourceneffiziente Weise entwickelt und registriert werden (30). Die Leitlinie S10 "Photosafety Evaluation of Pharmaceuticals" befasst sich spezifisch mit der Bewertung der Photosicherheit von Arzneimitteln. Sie wurde am 13. November 2013 verabschiedet und von den Regulierungsbehörden von Europa, den USA und Japan durchgesetzt. Ziel der S10-Leitlinie ist es, einen internationalen Standard für die Photosicherheit und eine Harmonisierung der Beurteilung des phototoxischen Potenzials von Substanzen zu schaffen. Klinische Studien und Zulassungsverfahren können so global standardisiert werden. Die Leitlinie wird für neue Wirkstoffe, neue Hilfsstoffe, klinische Formulierungen zur dermalen Anwendung und für photodynamische Therapieprodukte angewendet. Bereits zugelassene Wirkstoffe müssen nicht rückwirkend auf Phototoxizität und Photoallergie getestet werden, deswegen erfüllen sie nicht automatisch die ICH S10-Leitlinie. Gibt es jedoch bei alten Zulassungen neue Sicherheitsbedenken oder es wird eine Reformulierung des Arzneimittels vorgenommen, muss die Richtlinie angewendet werden. Die Bewertung der Photosicherheit stellt fest, ob Maßnahmen zur Risikominimierung erforderlich sind. So können unerwünschte Ereignisse beim Menschen verhindert werden.

Allgemein unterscheidet man im Zusammenhang mit der Photosicherheit vier photoinduzierte Effekte: Phototoxizität, Photoallergie, Photogenotoxizität und Photokarzinogenität. Nur Phototoxizität und Photoallergie werden in der Leitlinie adressiert. Die ICH S10-Leitlinie verwendet Photosensibilität nicht als Begriff, um photoinduzierte Gewebsreaktionen zu beschreiben, da dieser zu allgemein definiert ist. Phototoxizität, auch Photoirritation genannt, beschreibt eine akute, photoinduzierte Gewebereaktion auf eine photoreaktive chemische Substanz. Photoallergie beschreibt eine immunologisch vermittelte Reaktion auf eine chemische Substanz, die durch die Bildung von Photoprodukten (z. B. Proteinaddukte) nach einer photochemischen Reaktion ausgelöst wird. Substanzen werden in der Leitlinie als phototoxisch oder photoallergen bezeichnet, wenn sie folgende Kriterien erfüllen: die Substanz muss Licht im Bereich von 290 – 700 nm absorbieren, nach der Absorption von UV/VIS muss die Substanz reaktive Spezies erzeugen, die gewebsschädigend wirken, und die Substanz muss in einem Gewebe verteilt vorliegen, das dem Licht ausgesetzt wird.

Nur wenn alle drei Kriterien erfüllt sind, ist direkte Phototoxizität möglich. Erhöhte Sensitivität der Haut gegenüber Licht durch indirekte Mechanismen ist eine

mögliche Reaktion, die in den Leitlinien adressiert wird, aber auf die nicht getestet wird. Um das Gesamtpotential der Phototoxizität einer Substanz messen zu können, müssen laut ICH S10 zwei Hauteigenschaften kontrolliert werden: die photoaktive Eigenschaft und die Gewebsverteilung der Substanz. Die photoaktive Eigenschaft ist anhand ihres gemessenen MEC bestimmbar. Der MEC ist der molare Extinktionskoeffizient oder auch molare Absorptionskoeffizient. Er spiegelt wider, mit welcher Effizienz ein Molekül ein Photon bei einer bestimmten Wellenlänge (zwischen 290 – 700 nm) absorbieren kann. Durch die Anregung des Moleküls durch Licht kommt es zur Bildung von ROS. Bei diesem Mechanismus der Energieübertragung können auch andere molekulare Produkte entstehen, doch reaktive Sauerstoffspezies sind typische Entstehungsprodukte. Nach der Bestrahlung mit UV-sichtbarem Licht sind ROS somit ein Indikator für das Phototoxizitätspotenzial. Die Gewebsverteilung misst man an der Konzentration einer photoreaktiven Substanz im Gewebe zum Zeitpunkt der Lichtexposition. Es ist ein wichtiger pharmakokinetischer Parameter und bestimmt, ob eine phototoxische Reaktion stattfinden kann. Dabei hängt die Konzentration von verschiedenen Faktoren ab, wie der Plasmakonzentration, der Gewebepерfusion, der Verteilung der Kompartimente sowie der Bindung, Retention und Akkumulation der Substanz im Gewebe. Die Dauer der Exposition hängt von den Eliminationsraten ab, die sich in den Halbwertszeiten in Plasma und Gewebe widerspiegeln. Zusammen definieren diese Parameter die mittlere Verweilzeit der photoreaktiven Substanz im Gewebe. Theoretisch wäre es möglich, Schwellenwerte für Gewebekonzentrationen zu definieren, unter denen phototoxische Reaktionen unwahrscheinlich sind. Jedoch existieren derzeit keine universellen Grenzwerte.

Für die nichtklinischen Photosicherheitsprüfungen ist die Auswahl geeigneter Bestrahlungsbedingungen entscheidend, da die Testergebnisse stark davon beeinflusst werden. Ein zentrales Problem stellt die komplexe Natur des natürlichen Sonnenlichts dar, da es schwer standardisierbar ist. Variierende Faktoren wie Breitengrad, Höhenlage, Jahreszeit, Tageszeit und Wetterbedingungen erschweren einheitliche Testdurchführungen. Zusätzlich ist auch die Empfindlichkeit der menschlichen Haut gegenüber Sonnenlicht stark unterschiedlich und wird von unterschiedlichen Faktoren beeinflusst, wie dem Hauttyp (Fitzpatrick-Skala), der bestrahlten Region oder dem aktuellen Bräunungsgrad der Haut. Diese Variabilitäten erschweren die Übertragbarkeit nichtklinischer Testergebnisse auf die menschliche Haut. Deshalb gibt es standardisierte Sonnenlicht-Simulatoren, die auf definierten Richtlinien basieren. Besonders UVA-Bestrahlung kann relevante phototoxische Reaktionen auslösen, da UVA-Strahlen tiefer in die Haut eindringen. Bei systemischen Arzneimitteln haben UVA-Strahlen somit eine höhere klinische Bedeutung, da sie bis in die Blutkapillaren vordringen können und so mit dem Wirkstoff interagieren. UVB-Strahlung hingegen spielt bei topischen Formulierungen, die direkt auf lichtexponierte Hautstellen aufgetragen werden, eine größere Rolle. UVB-Strahlen sind maßgeblich für Sonnenbrandreaktionen verantwortlich und dringen nur bis in die Epidermis vor.

Aufgrund des Umfangs der ICH S10-Leitlinie wird im Folgenden ausschließlich auf die in-vivo-Empfehlungen für systemisch angewendete Stoffe eingegangen, da dieser Abschnitt für diese Arbeit relevant ist. Die Abschnitte zu den in-vitro-Empfehlungen (systemische und dermale Verabreichungen) sowie zu den in-vivo-Empfehlungen für die dermalen Verabreichungen werden daher nicht erwähnt, sind aber in den ICH S10-Leitlinien vorhanden.

Phototoxizitätstests für systemisch verabreichte Substanzen können an verschiedenen Tiermodellen wie Meerschweinchen und Ratten durchgeführt werden. Die Auswahl der Tierart berücksichtigt Faktoren wie die Empfindlichkeit der Haut gegenüber Bestrahlung, Hitzetoleranz der Tiere und Referenzsubstanzen. Zudem spielt die Pigmentierung der Haut eine wichtige Rolle. Nicht pigmentierte Haut reagiert empfindlicher auf phototoxische Effekte. Pigmentierte Haut wird bei Wirkstoffen, die stark an Melanin binden, eingesetzt. Es gibt aber noch keine standardisierten Testprotokolle.

Für die Planung der in-vivo-Phototoxizitätsstudie sollten Informationen über das pharmakokinetische Profil der Substanz vorliegen. Sollten keine Informationen vorhanden sein, sollen sie während der Studie gesammelt werden. Durch die Informationen wird sichergestellt, dass die Bestrahlung der Tiere bei der $T_{\max}$ durchgeführt wird und eine geeignete Studiendauer gefunden wird. Die Studiendauer ist wichtig, da eine Akkumulation der Substanz in den lichtexponierten Geweben nach wiederholter Verabreichung zu einer verstärkten phototoxischen Reaktion führen kann. Das trifft ebenfalls auf eine wiederholte Bestrahlung nach jeder Dosis zu. Es kann aufgrund der Akkumulation der Schäden zu verstärkten phototoxischen Reaktionen kommen. Die Dosiswahl der Bestrahlung folgt den Richtlinien der ICH M3 (R2). Negative Testergebnisse bei Höchstdosen schließen weitere Tests bei niedrigerer Dosis aus. Positive Testergebnisse verlangen zusätzliche Testungen mit niedrigeren Dosierungen zur Ermittlung des NOAEL (No Observed Adverse Effect Level). Dabei sind frühe Anzeichen der Phototoxizität Erythem- und Ödembildung sowie entzündliche Hautreaktionen oder Lymphknotenveränderungen.

Die Bewertung des Phototoxizitätspotenzials erfolgt über den MEC. Bei einem MEC-Wert von unter $1.000 \text{ L/mol}^1/\text{cm}^{-1}$, wird keine Prüfung der Photosicherheit empfohlen und es ist keine direkte Phototoxizität beim Menschen zu erwarten. Jedoch kann es bei dieser Substanz immer noch zu Phototoxizität durch indirekte Mechanismen kommen und so beispielsweise Pseudoporphyrie entstehen. Diese phototoxischen Reaktionen, die durch indirekte Mechanismen ausgelöst werden, werden nicht explizit und standardisiert getestet. Substanzen mit einem MEC-Wert über $1000 \text{ L/mol}^1/\text{cm}^{-1}$ müssen vom Hersteller genauer geprüft werden. Grundsätzlich sollten in-vivo-Tests mit bekannten phototoxischen Referenzsubstanzen validiert werden. Tests auf systemisch induzierte Photoallergie sind nicht vorgesehen, da solche Reaktionen selten sind und keine etablierten Testmethoden existieren.

Zusätzlich empfiehlt die ICH S10-Leitlinie Methoden ohne Tierversuche (3R-Grundsätze mit Replacement/Reduction/Refinement) oder klinische Daten für die Bewertung der Photosicherheit zu bevorzugen. Zudem enthält sie weitere Einzelheiten darüber, wann eine Prüfung der Photosicherheit gerechtfertigt ist und welche Bewertungsstrategien möglich sind.

Die ICH S10-Leitlinie führte strategische sowie praktische Prüfansätze zur Bewertung der Photosicherheit in der Arzneimittelentwicklung ein. Die Leitlinie hat dazu geführt, dass umfangreiche Sammlungen im Bereich der Photosicherheitsprüfung angelegt werden konnten. Dabei handelte es sich um in-vitro- und in-vivo-Daten. Diese Datensätze unterstützen nun die Risikobewertung für den Menschen im Kontext der Arzneimittelentwicklung seit der Implementierung der ICH S10-Leitlinie (31).

3.5 Untersuchte Wirkstoffe

Es ist bekannt, dass viele Arzneimittel starke Photosensibilität hervorrufen. Dies betrifft sowohl topische als auch systemische Präparate. Dabei kann die Reaktion sehr unterschiedlich ausfallen, da sie von vielen Faktoren abhängt. Dazu zählen Medikamentendosis, Stärke und Art der UV-Strahlung, Dicke des SC, sowie das Verteilungsvolumen des Medikaments in der Haut (13,17). Ausschlaggebend für das phototoxische Potenzial von Substanzen sind ihre molekularen und chemischen Eigenschaften (13). Zwei Hauptfaktoren sind dabei entscheidend: ungesättigte Verbindungen und die richtige Molekülstruktur. Ungesättigte Verbindungen können in Form von Doppelbindungen oder aromatischen Strukturen vorhanden sein. Ihre π -Elektronen werden durch die UV-Strahlung angeregt, hochaktiv, und in der Folge entstehen Photoprodukte (12,13,17). Die Molekülstruktur der Arzneimittel ist so aufgebaut, dass sich genügend Wirkstoff in der Haut anreichern kann, um dort Licht zu absorbieren und eine sensibilisierende Wirkung auszulösen. Dabei sind niedriges Molekulargewicht (200 – 500 Dalton) und planare Struktur mit trizyklischer oder polyzyklischer Konfiguration anfällig. Viele Moleküle besitzen diese Eigenschaften, zeigen aber keine nachweisbare phototoxische Wirkung. Warum bestimmte Medikamente phototoxische Reaktionen hervorrufen, während andere strukturell ähnliche Medikamente das nicht tun, ist noch nicht erforscht (17). Ein möglicher Grund ist der individuelle Metabolismus der PatientInnen, bei dem leicht unterschiedliche Metabolite entstehen können. Zusätzlich spielen Pharmakodynamik, Pharmakokinetik, Dosierung, antioxidative Abwehrmechanismen sowie altersbedingte Faktoren eine Rolle (12,13,17).

3.5.1 Acetylsalicylsäure (ASS)

Acetylsalicylsäure ist ein Wirkstoff der Gruppe der nichtsteroidalen Antirheumatika (NSAR) und ist ein Antiphlogistikum mit analgetischer, antipyretischer und antiphlogistischer Wirkung. Es hemmt die Cyclo-Oxygenase-Enzyme (COX) irreversibel und so die Prostaglandinsynthese. Außerdem hemmt es die Thrombozytenaggregation durch Hemmung der Thromboxan-A₂-Synthese (32,33). In dieser Studie wurde das Präparat des Herstellers Genericon Pharma verwendet. Eine Tablette ASS Genericon enthält 500 mg Acetylsalicylsäure. Der Hersteller gibt keine Angaben zu Nebenwirkungen an, die durch Sonnenexposition entstehen können, und in der Packungsbeilage gibt es keine Angaben für PatientInnen zum Schutz der Haut für die Zeit während oder nach der Einnahme von ASS.

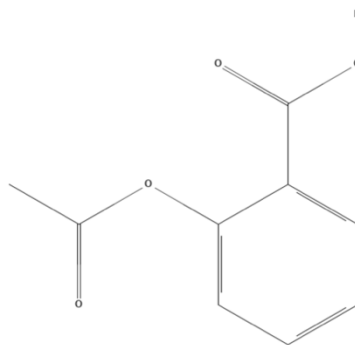


Abbildung 3: Chemische Struktur von Acetylsalicylsäure (ASS) (34)

Phototoxizität von NSAR wie Acetylsalicylsäure kann in vitro mit dem Photo-Basophil-Histamin-Release-Test (PBHRT) untersucht werden. Dafür wird eine Zellsuspension aus menschlichen Leukozyten mit 1 – 100 J/cm² UVA bestrahlt. Anschließend erfolgt die Messung der Histaminfreisetzung, deren Maximum bei einer Bestrahlungsdosis von 25 – 50 J/cm² UVA-Licht liegt. Bei ASS beträgt die Histaminfreisetzung 4 %; zum Vergleich beträgt sie bei Ketoprofen 55 % und bei Diclofenac 28 %. Dies lässt vermuten, dass viele NSAR Phototoxizität auslösen. Ob Mediatorfreisetzungen von Histamin oder Leukotrienen nach UVA-Bestrahlung eine generelle Eigenschaft aller NSAR sind, muss noch weiter untersucht werden. Aber es könnte einen Rückschluss auf die Intensität der Phototoxizität und ihre phototoxischen oder photoallergischen Nebenwirkungen in-vivo geben (35).

In transgenen Mäusen kommt es durch UV-Therapie zur Amplifikation von COX-2 und deshalb zu einer gesteigerten Entwicklung von SCC. NSAR, wie ASS, hemmen COX-Enzyme und führen dadurch zu einer Tumorsuppression (13). Durch eine Metaanalyse wurde diese Vermutung unterstützt, da PatientInnen, die Aspirin oder andere NSAR einnahmen, ein signifikant geringeres Risiko für aktinische Keratose (AK) und SCC entwickelten (36). Trotzdem vermutet man bei NSAR ein langfristiges Hautkrebsrisiko aufgrund ihrer akuten UV-Effekte und des paradoxen

positiven Effekts auf nicht-melanozytären Hautkrebs (NMSC) (13). Fischer-Nielsen et al. demonstrierten in ihrem Versuch mit Hamsterzellen die UV-protective Eigenschaft von ASS. Die Zellen wurden mit ASS inkubiert und anschließend mit UV-Licht bestrahlt. Als Marker der Zellschädigung wurde 8-Hydroxydeoxyguanosin bestimmt. Im Vergleich zur Kontrollgruppe wiesen die Zellen eine deutlich reduzierte Produktion von 8-Hydroxydeoxyguanosin auf. Laut Studie wird eine radikalfangende Eigenschaft von ASS vermutet (37).

In einer Studie von Neumann et al. (38) wurden die photoprotektiven Eigenschaften von ASS mittels des Photo Hen's Egg Test untersucht. Mit diesem Test können Phototoxizität und Schutzwirkung von chemischen Substanzen beurteilt werden. Befruchtete Hühnereier wurden UVB-Strahlen ausgesetzt und mit ASS behandelt. Es kam zum Schutz vor photoinduzierten Schäden durch Hemmung der Prostaglandinsynthese und weitere Mechanismen wie das Abfangen von freien Radikalen. Die Studie unterstützt somit die These von Fischer-Nielsen et al., dass ASS potenziell zur Prävention von UV-Schäden in der Haut verwendet werden kann (38).

Es gibt in der Literatur wenig Nachweise zu photoinduzierten Nebenwirkungen von Acetylsalicylsäure, häufiger steht ASS in Assoziation mit Schutzmechanismen gegen kanzerogene Effekte.

3.5.2 Amiodaron

Amiodaron gehört zur Arzneimittelgruppe der Antiarrhythmika Klasse III und kann zur Unterdrückung und Vorbeugung eines abnormalen oder unregelmäßigen Herzrhythmus beitragen (39). Es verlängert die Dauer des Aktionspotentials und somit die Refraktärperiode des Myokards. In dieser Studie wurde das Präparat des Herstellers Arcana Arzneimittel verwendet. Eine Tablette Amiodaron Arcana enthält 200 mg Amiodaronhydrochlorid. Laut Packungsbeilage und Fachinformation gibt der Hersteller an, dass nach Beendigung der Behandlung Amiodaron bis zu einem Monat im Blut vorhanden ist und es somit auch nach dem Absetzen zu Nebenwirkungen in diesem Zeitraum kommen kann. Er gibt an, dass eine sehr häufige Nebenwirkung (bei mehr als 1 von 10 Behandelten) gesteigerte Photosensibilität ist. Des Weiteren ist eine häufige Nebenwirkung (bei bis zu 1 von 10 Behandelten) das Auftreten von blauen oder grauen Flecken auf der Haut. Dabei betrifft es Hautstellen, die dem Sonnenlicht stark exponiert sind, insbesondere im Gesicht. Die Rückbildung der Flecken kann sehr lange dauern, auch nach Absetzen des Wirkstoffs. Der Hersteller empfiehlt, die Haut sowohl während der Einnahme als auch in den Monaten nach dem Absetzen vor Sonnenlicht zu schützen und direkte Sonnenbestrahlung zu vermeiden, da die Haut empfindlich auf die Sonne reagieren kann. Symptome wie Hautrötung, Brennen, Kribbeln oder schwere Blasenbildung sind als mögliche Symptome aufgelistet. Es wird zu Sonnencreme und abdeckender Bekleidung geraten (40,41).

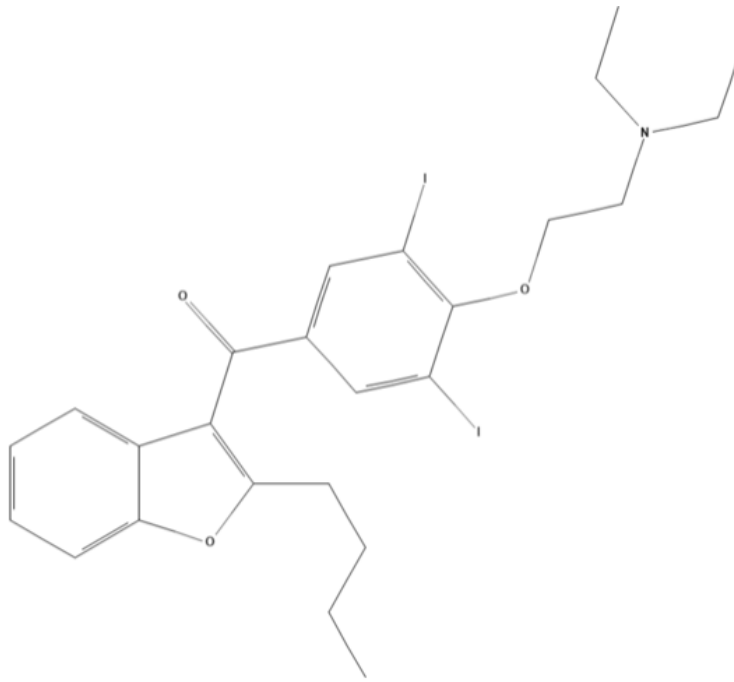


Abbildung 4: Chemische Struktur von Amiodaron (42)

Amiodaron löst bei ca. 75 % der PatientInnen bei Langzeitanwendung Photosensibilitätsreaktionen aus (43,44). Dabei handelt es sich meist um phototoxische Reaktionen, während photoallergische Reaktionen seltener sind, jedoch bei andauernder Therapie zunehmen können (43). Sowohl der Wirkstoff Amiodaron als auch sein Metabolit Desethylamiodaron sind phototoxisch, wobei Desethylamiodaron ein zwei bis zehn-fach stärkeres phototoxisches Potential aufweist (45). Die chemischen Strukturen sorgen durch gesteigerte Bildung von ROS und freien Radikalen für die Senkung der MED bei UVA- und UVB-Strahlung (13,43). Dadurch steigt die Hautempfindlichkeit an (13,43). Dies konnte experimentell nachgewiesen werden, wobei dies nur für die MED-UVA zutraf und nicht für die MED-UVB. Nach zwölf Monaten wurde eine signifikante Senkung der MED-UVA beobachtet (44). Hautveränderungen treten bei PatientInnen meist nach vier Monaten Therapie auf, bei einer kumulativen Dosis über 40 g. Typische Manifestationen sind Erytheme und Exantheme in sonnenexponierten Bereichen der Haut. Begleitsymptome können Pruritus, Brennen und Kribbeln sein. Die lange Eliminationshalbwertszeit (zwei – vier Monate) führt dazu, dass auch bis zu 100 Tage nach Therapieende Nebenwirkungen anhalten (13). Fallbeispiele wie von Wiper et al. beschrieben zeigen, dass eine chronische Anwendung (drei Jahre mit einer totalen Tagesdosis von 330 g) zu einer Hyperpigmentierung der Haut führen kann (45). Davon sind aber nur 4 – 9 % der PatientInnen, insbesondere solche mit Hauttyp I, betroffen. Es kommt dabei zu einer blau-grauen Verfärbung der exponierten Bereiche der Haut (43). Hyperpigmentierung oder Dyschromie entstehen durch Medikamentenablagerungen gemeinsam mit der Bildung von Lipofuszin-Aggregaten und der Ablagerung von Entzündungszellen (4,43,45). Typischerweise sieht man Hyperpigmentierung etwa nach 20 Monaten Therapie bei höheren Dosierungen (400 – 800 mg/Tag). Eine vollständige Remission

der Symptome benötigt nach Absetzen mehrere Jahre (43). Die generelle Lichtempfindlichkeit nimmt erst zwischen vier und zwölf Monaten nach dem Absetzen ab (44). Selten kann es bei Amiodaron zur Pseudoporphyrie kommen (4,13,43).

Man vermutet, dass Amiodaron bei Langzeitanwendung eine kanzerogene Eigenschaft hat. Dabei wird vor allem ein Zusammenhang mit BCC vermutet, aber eine überzeugende Datengrundlage fehlt bislang (5,7,10). Als auslösender Lichttyp der Reaktionen bei Amiodaron wird UVA-Strahlung vermutet (13).

3.5.3 Diclofenac

Diclofenac ist ein Wirkstoff der Gruppe der NSAR. Es hat eine antirheumatische, antiphlogistische, analgetische und antipyretische Wirkung, indem es die Prostaglandinsynthese hemmt. In dieser Studie wurde das Präparat des Herstellers Ratiopharm verwendet. Eine Retardkapsel Diclobene enthält 100 mg Diclofenac-Natrium. Laut Packungsbeilage gibt der Hersteller an, dass eine sehr seltene kurz- oder längerfristige Nebenwirkung (bei bis zu 1 von 10.000 Behandelten) bei der Anwendung eine erhöhte Photosensibilität der Haut sein kann. Weitere Empfehlungen für PatientInnen bezüglich Sonnenexposition oder Hautschutz werden laut Packungsbeilage nicht angegeben (46,47).

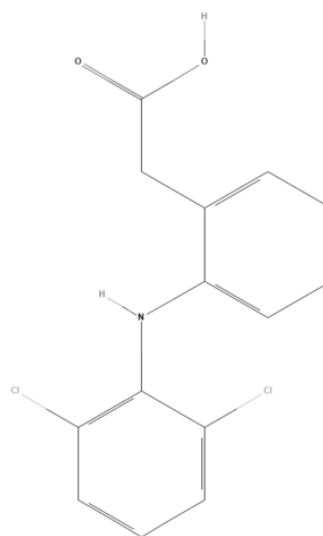


Abbildung 5: Chemische Struktur von Diclofenac (48)

Diclofenac führt durch Absorption von UVA-Licht zur Bildung von freien Radikalen, die bis zu 30 Minuten stabil sind. Durch direkte oder indirekte Wechselwirkung können die Radikale mit Biomolekülen interagieren und phototoxische Schäden wie Lipidoxidation, Proteinschäden oder DNA-Mutationen verursachen (13,49). Im Körper wird Diclofenac vor allem über CYP-Enzyme (Phase-I-Mechanismus der Metabolisierung) hydroxyliert oder teilweise über die Glucuronyltransferase UGT2 (Phase-II-Mechanismus der Metabolisierung) konjugiert.

Die beiden wichtigsten Hauptmetabolite der Phase-I sind dabei 5'-OH-Diclofenac und 4'-OH-Diclofenac. Sie entstehen durch Hydroxylierung an den Positionen 4' und 5'. Durch die Hydroxylierung wird der Chromophor des Wirkstoffs chemisch umgewandelt und die lichtabsorbierende Eigenschaft steigt signifikant. Studien von Garcia-Lainez et al. und Encinas et al. stellten fest, dass der Metabolit 5'-OH-Diclofenac das höchste photo(geno)toxische Potenzial hat. Es führt zu den meisten Einzelstrangbrüchen (SSB) und verursacht so schwere DNA-Schäden, die nur zu 75 % repariert werden können. Außerdem bildet es zusätzlich am meisten ROS, was die gesteigerte Phototoxizität erklären würde. 5'-OH-Diclofenac absorbiert UV-Licht am effizientesten, vor allem im UVA-Bereich. Zusätzlich bilden Diclofenac und seine Metabolite das fluoreszierende Chlorocarbazol-Derivat, das zu Hämolyse und Lipidperoxidation führt. 5'-OH-Diclofenac bildet am meisten Chlorocarbazol-Derivat (50,51). Eine Möglichkeit, die Phototoxizität von Diclofenac besser quantifizieren zu können, ist der PBHRT. Wie bereits bei Acetylsalicylsäure erwähnt, ist es ein in-vitro-Test mit menschlichen Leukozyten. Die von den Zellen freigesetzte Menge photo-basophilen Histamin betrug 28 % bei Diclofenac (35).

NSAR haben durch ihre COX-Hemmung tumorsuppressive Eigenschaften, da in Tumoren wie AK und SCC meist gesteigerte COX-Enzymspiegel vorliegen. Ein 3 %iges Diclofenac-Gel wurde von der Zulassungsbehörde der USA als topische Behandlung für präkanzeröse AK zugelassen, da es als selektiver COX-2-Hemmer wirkt (13). In einer Fallstudie (26) wird über einen 46-jährigen Patienten berichtet, der infolge einer Diclofenac-Einnahme von 100 mg und anschließendem Sonnenbad eine Photo-Onycholyse entwickelte. Dabei äußerte sich die Photo-Onycholyse durch schmerzhaftes Schwellungen unter den Fingernägeln und nach zwei Tagen durch das Ablösen des Nagels vom Nagelbett. Der Patient setzte den Wirkstoff nach Symptombeginn sofort ab und nach drei Monaten kam es zur vollständigen Genesung ohne bleibende Schäden der Nagelstruktur (26). Es gibt zahlreiche Erwähnungen von Diclofenac in Studien, die auf Phototoxizität hinweisen (13,17,26,50,51). Dokumentierte Fälle wie von Al-Kathiri et al. zeigen das chemische Potential von Diclofenac (26,50).

3.5.4 Doxycyclin

Doxycyclin ist ein Breitbandantibiotikum und gehört zur Gruppe der Tetracycline. Es führt zur Wachstumshemmung von zahlreichen Bakterienstämmen und anderen Erregern. Dabei hemmt es die Proteinbiosynthese der Erreger, indem es an die 30S-Untereinheit der Ribosomen bindet und so die Elongation der Peptidketten hemmt. Es wirkt bakteriostatisch. In dieser Studie wurde das Präparat des Herstellers Ratiopharm verwendet. Eine lösliche Tablette Doxybene® enthält 200 mg Doxycyclin. Der Hersteller gibt an, dass eine häufige Nebenwirkung (bei bis zu 1 von 10 Behandelten) Photosensibilitätsreaktionen mit Erythem, Ödem, Hautschwellung und Blasenbildung sein kann. Eine seltene Nebenwirkung (bei bis zu 1 von 1.000 Behandelten) bei chronischer Anwendung kann Onycholyse oder Hyperpigmentierung

der Haut sein. Laut Packungsbeilage gibt der Hersteller an, dass Tetracycline zu Photosensibilität führen können und es zu Ausschlägen sowie beschleunigtem Auftreten von Sonnenbränden kommen kann. Er empfiehlt, Sonnenbäder und UV-Strahlung zu meiden. Sollte es zu Reizerscheinungen der Haut kommen, soll die Behandlung abgesetzt werden und medizinisches Fachpersonal aufgesucht werden (52,53).

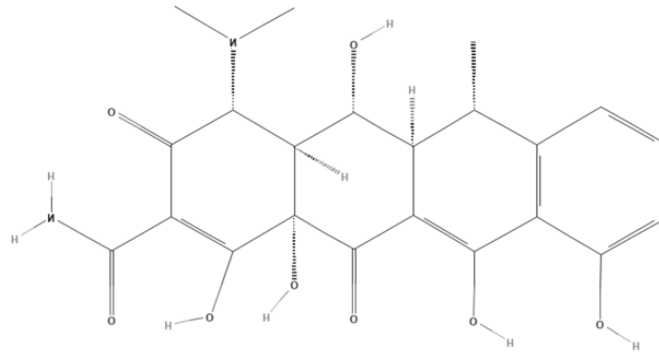


Abbildung 6: Chemische Struktur von Doxycyclin (54)

Doxycyclin und andere Tetracycline sind bekannte Auslöser von Photosensibilitätsreaktionen, genauso wie ihre Photoprodukte. Dabei kann es ab einer täglichen Dosis von 100 mg aufwärts zu phototoxischen Reaktionen kommen (13). Die phototoxische Reaktion äußert sich in Form von Erythem und sonnenbrandähnlichen Hautausschlägen innerhalb der ersten 24 Stunden (22). Hasan et al. kommen zu der Schlussfolgerung, dass die starke phototoxische Wirkung insbesondere von den Photoprodukten abhängig ist (55). Die Studie „Phototoxicity of lumidoxycycline“ erforscht die Phototoxizität von Doxycyclin und einem seiner stabilen Photoprodukte, Lumidoxycyclin. Lumidoxycyclin ist eines der Haupt-Photoprodukte und entsteht unter UVA-Strahlung durch Bildung eines Norbornyl-Rings. Es ist photostabiler als Doxycyclin und man vermutet aufgrund seiner starken photobiologischen Aktivität eigene Phototoxizität. In der in-vitro-Studie wurden menschliche MGH-U1-Blasenkarzinomzellen mit beiden Molekülen behandelt und mit UVA-Licht (351 nm) bestrahlt. Doxycyclin verteilt sich diffus in den Zellen und führt in den Mitochondrien zur Anschwellung mit einem Maximum nach etwa einer Stunde, die sich nach zwei bis vier Stunden wieder zurückbildet. Lumidoxycyclin hingegen reichert sich selektiv in den Mitochondrien an und führt zu deren Fragmentierung, die erst nach mehreren Stunden sichtbar wird und rund 24 Stunden zur Reparatur benötigt. Die zellulären Effekte scheinen stark von der intrazellulären Verteilung abhängig zu sein. Beide Moleküle bilden Singulett-Sauerstoff, wobei Doxycyclin zusätzlich stark reaktive Sauerstoffspezies (ROS) erzeugt. Doxycyclin absorbierte fünfmal so viele Photonen und war etwa 50-mal phototoxischer als Lumidoxycyclin. Auch die zelluläre Aufnahme war etwa fünfmal höher (56). Die Studie von Al-Kathiri et al. äußert die Vermutung, dass Lumidoxycycline in Verbindung mit Photo-Onycholyse steht (26). Es gibt viele klinische Fälle, die Doxycyclin-Einnahmen mit Photo-Onycholyse verbinden. Dabei sind die einzelnen Fälle unterschiedlich, je nach Alter der PatientInnen, Geschlecht

oder Therapiedauer (4,57–64). Zudem gibt es Fälle, in denen lichenoide Reaktionen mit polygonalen Papeln oder aktinische Granulome beschrieben wurden (4,56). Des Weiteren kann es bei Langzeitanwendung bei der Behandlung von beispielsweise Akne, Rosazea oder Malaria zu lang anhaltender Hyperpigmentierung kommen (23).

Eine systematische Übersicht von Goetze et al. befasste sich mit gemeldeten Fällen phototoxischer Reaktionen von 1990 bis 2015. In den meisten Fällen traten 24 Stunden nach Einnahme von Doxycyclin in Kombination mit UV-Strahlung sonnenbrandähnliche Reaktionen auf. Symptome wie Brennen der Haut und Erytheme wurden vorrangig an Nase, Lippe, Wangen, Handrücken und Unterarmen dokumentiert. Einige Verläufe ähnelten Pseudoporphyrie. Schwere Fälle betrafen den gesamten Körper. In der Regel klangen die Symptome 10 bis 14 Tage nach Absetzen des Medikaments ab. Die Studien von Baxter et al. und Layton et al. zeigten, dass diese Reaktionen dosisabhängig sind (56). Als verantwortliches Strahlungsspektrum gilt primär UVA-Strahlung (ab 340 – 400 nm) (22,56,65). Eine Dosis von ca. 50 J/cm² reicht für eine Erythemreaktion. Zudem wurde durch Doxycyclin-Einnahme die MED-UVB gesenkt. Die Reaktion ist unabhängig von Alter oder Geschlecht, könnte jedoch bei hellen Hauttypen (Fitzpatrick I – II) oder immungeschwächten PatientInnen, z. B. mit Mukoviszidose, verstärkt auftreten (56).

Auch in präklinischen Studien wird der phototoxische Effekt untersucht. Rok et al. zeigten, dass die Phototoxizität von Tetracyclinen antitumorale Wirkung auf maligne Melanome haben kann. Dafür wurden COLO 829- und G-361-Melanomzellen mit Doxycyclin und Chlortetracyclin behandelt. Die Tetracycline senkten die Zellanzahl, indem sie den Zellzyklus arretieren und die Lebensfähigkeit der Zellen reduzierten. Aufgrund der starken Bindung an Melanin kam es zur Akkumulation in pigmentierten Geweben. Phototoxische und zytotoxische Wirkungen traten nach UV-Bestrahlung auf, beispielsweise durch Depolarisation der Mitochondrien, oxidativen Stress und Einleitung der Apoptose. Klinisch äußert sich dies unter anderem durch Ödeme, Erytheme, Urtikaria, Blasen und Photo-Onycholyse (65).

In einer Studie von Nguyen et al. wurden die klinischen Fälle von drei jungen Erwachsenen dokumentiert, bei denen es nach Behandlung mit Doxycyclin zu dem sogenannten "Heart Sign" gekommen ist. Das damit verbundene Symptom beschreibt eine Rötung der Hände, bei der beim Aneinanderlegen der Hände ein Herz entsteht (13).

Trotz weitverbreiteten Einsatzes von Tetracyclinen fehlen systematische Studien, die Nebenwirkungen wie Phototoxizität systematisch erfassen. Bei Hasan et al. zeigte sich, dass Photoprodukte von Doxycyclin eine starke phototoxische Wirkung entfalten. Der Ausgangsstoff selbst ist unter UVA jedoch noch phototoxischer. Studien aus den USA und Dänemark belegen zudem erhöhtes Risiko für Hauttumore nach Tetracyclin Einnahme, insbesondere für BCC, SCC und maligne Melanome (MM). Bei Einnahme im jungen Alter wurde ein um 11 % erhöhtes BCC-Risiko festgestellt. Ein

relevanter Befund, da Tetrazykline häufig im Jugendalter bei Akne eingesetzt werden, in einem Lebensabschnitt mit hoher UV-Exposition (13).

3.5.5 Enalapril

Enalapril gehört zur Gruppe der ACE-Hemmer (Angiotensin-Converting-Enzym-Hemmer) und führt zur Abnahme von Angiotensin-II im Plasma, was Vasokonstriktion verhindert. Es senkt den Blutdruck durch seine vasodilatatorische Eigenschaft und wird bei Hypertonie und Herzinsuffizienz angewendet. In dieser Studie wurde das Präparat des Herstellers Ratiopharm verwendet. Eine Tablette Enalapril „Ratiopharm“ enthält 10 mg Enalaprilmaleat. In der Fachinformation gibt der Hersteller als Nebenwirkung unbekannter Häufigkeit eine Lichtempfindlichkeit oder andere dermatologische Manifestationen an. Der Grund für die fehlende Abschätzung ist eine zu geringe verfügbare Datengrundlage für sichere Nachweise. Es werden laut Packungsbeilage keine weiteren Empfehlungen für PatientInnen bezüglich Sonnenexposition oder Hautschutz angegeben (66,67).

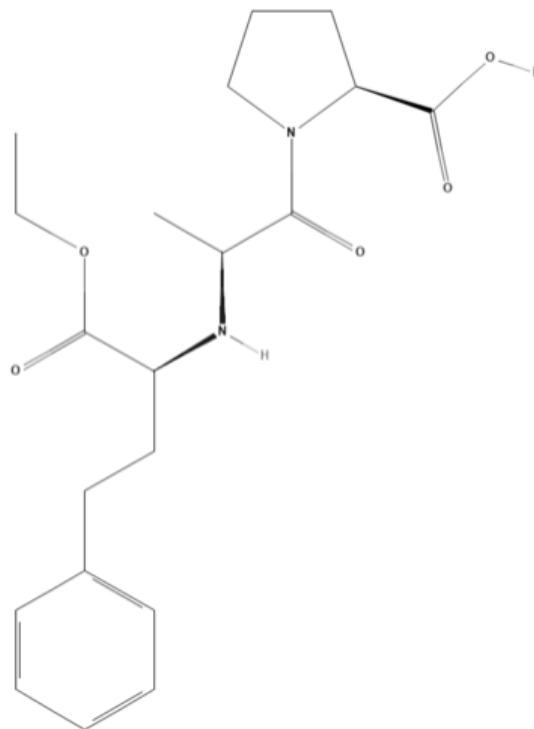


Abbildung 7: Chemische Struktur von Enalapril (68)

Mehr als 40 Millionen Menschen weltweit nehmen ACE-Hemmer wie Enalapril ein (69,70). Enalapril war im Jahr 1986 für 696 von 15.527 gemeldeten unerwünschten Arzneimittelwirkungen in Großbritannien verantwortlich (69). ACE-Hemmer wie Ramipril, Quinapril und Enalapril werden mit Photosensibilitätsreaktionen in Verbindung gebracht; wobei für Ramipril positive Photopatch-Testergebnisse und für Quinapril Evidenz aus Reexpositionstests vorliegen (71). Enalapril ist vermutlich für lichenoiden und photoallergische Reaktionen verantwortlich (69,72,73). Dabei treten

diese Reaktionen typischerweise als erythematöse, ekzematöse Plaques in sonnenexponierten Bereichen der Haut auf und können von starkem Pruritus begleitet sein. In den von Sánchez-Borges et al. beschriebenen Fallbeispielen werden drei PatientInnen vorgestellt, die alle Enalapril gegen Hypertonie einnahmen. Alle drei PatientInnen litten bereits einige Zeit unter juckenden Ausschlägen an unterschiedlichen Körperstellen wie im Gesicht, am Hals und an Gliedmaßen. Alle drei sprachen nicht auf die jeweils verschriebene Therapie (Antihistaminika oder topische Steroide) an. Die Diagnose Photoallergie ließ sich ableiten, da weitere Ursachen auszuschließen waren und eine Besserung der Symptome innerhalb von zwei bis sechs Wochen nach Absetzen der ACE-Hemmer zu sehen war. Zudem wurde anschließend ein Provokationstest mit Bestrahlung durchgeführt, bei dem die Diagnose erneut bestätigt wurde (69). Das Fallbeispiel (72) einer 44-jährigen Patientin zeigt, dass Enalapril zu typischen lichenoiden Reaktionen führen kann. Die Patientin entwickelt lichenoid Plaques auf Stirn und Unterarmen mit moderatem Pruritus, nachdem sie 10 mg Enalapril zweimal täglich eingenommen hatte. Nach Absetzen des Medikaments und Behandlung mit topischen Kortikosteroiden und systemischen Antihistaminika verschwanden die Ausschläge innerhalb von drei Wochen (72). ACE-Hemmer können zudem SCLE oder DLE auslösen (14). Studien zeigten, dass auslösende Wirkstoffe meist aus der Klasse der Antihypertensiva stammen (14,73). Darunter befinden sich Thiazid-Diuretika, Calciumkanalblocker, ACE-Hemmer und Beta-Blocker. Meist entwickeln PatientInnen nach durchschnittlich zwei bis drei Monaten SCLE. Es ist diagnostisch an typischen Hautveränderungen und Ro/SS-A-Autoantikörpern im Blut erkennbar. Diese Autoantikörper sind oft noch lange nach Abheilung der Haut im Blut nachweisbar. Die Studie erwähnt außerdem, dass die betroffenen PatientInnen meist immunogenetisch prädisponiert sind, wenn sie SCLE entwickeln (73).

Enalapril ist ein Prodrug und muss für die Wirkung hydrolysiert werden. Das Endprodukt dieses Umwandlungsprozesses ist Enalaprilat, eine aktive Dicarbonsäure. Enalaprilmaleat, die orale Form des Wirkstoffs, ist stark photolabil. Dies bedeutet, dass der Wirkstoff durch Photodegradation abgebaut wird und so die Konzentration des Wirkstoffs sinken kann. Dabei wird Enalaprilmaleat unter UVA- und UVB-Bestrahlung abgebaut, wodurch es zu einer Zunahme der Fluoreszenz und zur Bildung des Abbauprodukts Diketopiperazin kommt (70). Pérez et al. prüften Enalapril auf seine Photodegradation. Dafür wurde der Wirkstoff in einem Lösungsmittel suspendiert und mit einer Xenon-Lampe im gesamten Strahlenspektrum, das auch die Erde erreicht, bestrahlt. Enalapril, Enalaprilat und ihre Photodegradationsprodukte wurden mittels UV-Vis-Spektroskopie, Massenspektrometrie und Hochleistungsflüssigkeitchromatographie analysiert. Enalapril wird unter UV/VIS-Licht relativ schnell abgebaut, wobei mehrere Photoprodukte wie Enalaprilat, hydrolysierte Fragmente, Stickstoffringe und andere heterozyklische Strukturen entstehen. Die Abbaurate hängt dabei von der Lichtintensität, dem pH-Wert der Lösung und dem Sauerstoffgehalt ab, der für oxidative Prozesse benötigt wird (74).

Bei Tchernev et al. wird über die Wahrscheinlichkeit diskutiert, dass Phototoxizität und Photokarzinogenese die Hauptfaktoren in der Entwicklung von Hautkrebs wie Melanomen sind. Dabei können zwei Faktoren beobachtet werden: I. das Vorhandensein von Photokarzinogenen/Mutagenen/Genom-Modifikatoren in 95 % der Arzneimittel, die zu Mutationen führen und ein starkes phototoxisches Potential haben, und II. die Korrelation zwischen der Einnahme dieser mutagenen, phototoxischen Arzneimittel und dem Auftreten von Tumoren wie Melanomen. Regulierungsbehörden verpflichten bisher Hersteller von Arzneimitteln nicht dazu, das Vorhandensein von Photokarzinogenen/Mutagenen/Genom-Modifikatoren oder auch Nitrosaminen in Arzneimitteln offiziell anzugeben. Karzinogene in Medikamenten stehen deshalb im Zusammenhang mit dem Auftreten von heterogenen Formen von Krebs. Die Studie stellte in diesem Zusammenhang das Fallbeispiel eines 74-jährigen Patienten vor, der bei Langzeittherapie mit Valsartan und Enalapril ein noduläres Melanom entwickelte (75).

3.5.6 Furosemid

Furosemid gehört zu den Schleifendiuretika und wirkt harntreibend durch die Erhöhung der Flüssigkeitsausscheidung aus dem Körper. Es wird deshalb bei Flüssigkeitsansammlungen im Gewebe, bedingt durch Herz- oder Lebererkrankungen oder Erkrankungen/Funktionsstörungen der Nieren, eingesetzt. Zudem senkt es den Blutdruck (bei Hypertonie leichten bis mittleren Schweregrades) und wird bei Herzinsuffizienz angewendet. In dieser Studie wurde das Präparat des Herstellers Sanofi verwendet. Eine Tablette Lasix® enthält 40 mg Furosemid. In der Packungsbeilage gibt der Hersteller als gelegentliche Nebenwirkung (bei bis zu 1 von 100 Behandelten) erhöhte Photosensibilität an. Es werden laut Packungsbeilage keine weiteren Empfehlungen für PatientInnen bezüglich Sonnenexposition oder Hautschutz angegeben (76,77).

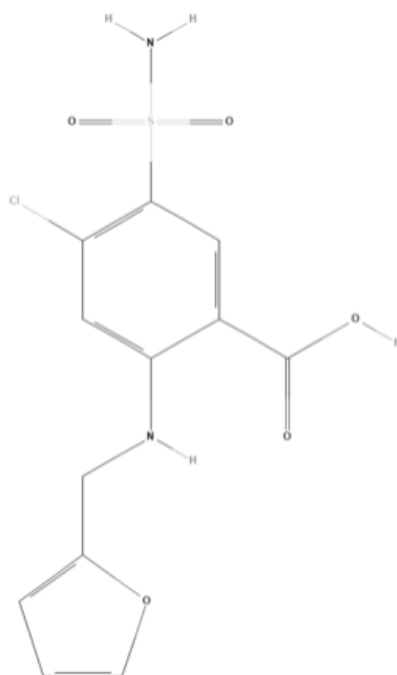


Abbildung 8: Chemische Struktur von Furosemid (78)

Furosemid ist ein chloriertes aromatisches Ringsystem, dem photochemische Aktivität insbesondere im UVA-Bereich zugeschrieben wird (10,79). Dabei handelt es sich um phototoxische und keine photoallergischen Wirkungen (80). Es weist eine hohe Plasmaproteinbindung von ca. 95 % auf, wird nur in geringem Maße metabolisiert und hauptsächlich renal ausgeschieden (81). Furosemid ist photolabil und zerfällt bei UV-Bestrahlung (82). Die Photodegradation von Furosemid erfolgt über Oxidation und Hydrolyse. Dabei kommt es zum Verlust spezifischer Absorptionsbanden im UVA-Bereich (79,82). Durch die Degradation kommt es zur Bildung von Peroxiden, Radikalen und Singulett-Sauerstoffen (Typ-II-Mechanismus) (12,16). Der durch die Radikale entstandene oxidative Stress äußert sich durch ein erhöhtes Niveau oxidierter Thiole und ein gestörtes Gleichgewicht der oxidativen und antioxidativen Zellmechanismen (10). Diese gebildeten Substanzen können Reaktionen mit Lipiden, Proteinen und DNA eingehen und dadurch phototoxische Hautreaktionen auslösen (81). Letzteres wurde experimentell nachgewiesen, indem Furosemid unter aeroben und anaeroben Bedingungen in einer Methanollösung mit UV/VIS-Licht bestrahlt wurde. Anschließend wurde die Photolyse beobachtet, die zur Entstehung von Singulett-Sauerstoff und zu Schädigungen biologischer Moleküle wie Linolsäure und Histidin führte. Es kommt somit zu Lipidperoxidation und Proteinschäden, was auf mögliche zelluläre Schäden in der Haut hinweist (82).

Beobachtungen zeigen, dass Furosemid in hohen Dosen unter UV-Bestrahlung phototoxische Bullae (bullöse hämorrhagische Eruption oder bullöses Pemphigoid vom Typ Brunsting-Perry) (71,81,83), Pseudoporphyrie (12,24,80,84–86) oder DILE (14,73) auslösen kann. Die Ursachen sind bislang nicht vollständig geklärt (80,87). Es gibt Vermutungen, dass das Chloratom des Moleküls eine Rolle spielen könnte, denn

es weist unter UV-Licht photochemische Aktivität auf und führt zu Radikalreaktionen mit Lipiden, DNA und Proteinen (81).

Bei Mizuma et al. wurden Furosemid und sein Hauptmetabolit Furosemid-Glucuronid mit Humanserumalbumin versetzt und anschließend bestrahlt. Die Bindungsfähigkeit der Substanzen unter UV-Licht wurde analysiert und zeigte, dass es zur Bildung kovalenter, irreversibler Bindungen kam. Der Metabolit wies sogar eine stärkere photoinduzierte Bindung auf als der Ausgangsstoff. Es kam zu funktionellen Veränderungen des Serumproteins. Zudem wurde beobachtet, dass Phase-II-Reaktionen der Metabolisierung wie Glucuronidierung die Phototoxizität erhöhten. Dies soll eine Erklärung für klinisch beobachtete Blasenbildungen bei Patienten unter hochdosierter Furosemid-Therapie in Kombination mit Sonnenexposition liefern (87).

Burry et al. präsentierten bereits 1976 Fallbeispiele von PatientInnen, bei denen es unter hohen Dosen von Furosemid zu Blasenbildungen kam. Dabei traten die Bullae an sonnenexponierten Hautstellen auf, wie Handrücken, Fingern, Schienbeinen und Füßen. Nach dem Absetzen des Wirkstoffs kam es in allen Fällen zum Abheilen der Blasen ohne Narbenbildung (80). Zudem dokumentieren Fallserien und Einzelberichte Fälle, bei denen es sich um Pseudoporphyrie handelt, mit typischen Symptomen wie Erythem, Ödemen, subepidermaler Blasenbildung, Vesikeln und erhöhter Hautfragilität (12,24,84,85). Auch hier kam es nach Absetzen von Furosemid zur vollständigen Abheilung (84,85). In einer Übersichtsstudie (86) wurden 56 PatientInnen mit Furosemid (Lasix®) behandelt. Die Tagesdosen lagen bei 500 – 2.000 mg. Zwölf der PatientInnen entwickelten eine Pseudoporphyrie mit Bullae an sonnenexponierten Hautstellen. Die Blasen enthielten seröse Flüssigkeit. Meist entwickelten sie sich in den Sommermonaten und verschwanden im Laufe der weniger sonnigen Monate. Dabei war die Rückbildung unabhängig davon, ob die Behandlung mit Furosemid fortgesetzt wurde oder nicht. Eine Störung des Porphyrin-Stoffwechsels wurde nicht festgestellt (86).

Eine Vergleichsstudie zwischen Furosemid und HCT zeigte das unterschiedliche zytotoxische und phototoxische Potenzial der beiden Substanzen. Dafür wurden metabolisch aktive Hautzellen (Fibroblasten und Melanozyten mit unterschiedlichem Melaningehalt) auf die dosisabhängige Wirkung unter UVA-Strahlung untersucht. Furosemid führte zu verstärkter zytotoxischer Wirkung mit ca. 30 % Zellverlust bei Fibroblasten und ca. 10 % bei Melanozyten. Bei HCT waren es ca. 40 % Zellverlust bei Fibroblasten und ca. 20 % bei Melanozyten. Bei beiden Substanzen wurde eine Abnahme der Zellvitalität und Zellzahl beobachtet, was durch mikroskopische Untersuchungen der Zellmorphologie wie Zellschrumpfung und Verlust von Zellkontakten bestätigt wurde. Es kam außerdem zur Depolarisation der mitochondrialen Membran, was auf mitochondrialen Stress und möglicherweise eine Apoptoseinduktion hinweist, sowie zur Störung des Zellzyklus normaler Hautzellen. Insgesamt wurde HCT im Vergleich ein stärkeres phototoxisches Potenzial zugeschrieben (10).

In einer dänischen Studie von Jensen et al. wurde eine Übersicht erstellt, um den Zusammenhang zwischen Diuretika wie Furosemid oder HCT und der Entwicklung von Hautkrebs zu untersuchen. Dafür wurde auf die dänische Datenbank von 1989 – 2003 zugegriffen. Es wurde ein erhöhtes Risiko für SCC und MM festgestellt. Bei HCT wurde insbesondere das Risiko für die Entwicklung von SSC erkannt (88).

3.5.7 Hydrochlorothiazid (HCT)

Für die Studie wurde die Tablette in zwei gleiche Dosen geteilt, um die gewünschte Dosis von 25 mg zu erhalten. Dies wird auch in der Fachinformation unter „Teilung in gleiche Hälften“ angegeben (89). Hydrochlorothiazid gehört zur Gruppe der Thiazid-Diuretika. Der Wirkstoff führt zur vermehrten Ausscheidung von Salzen über den Harn, wodurch der Harnfluss vergrößert wird. Es wird zur Behandlung von Flüssigkeitsansammlungen im Körper als Folge von Herz-, Leber- oder Nierenerkrankungen und zur Behandlung von Hypertonie angewendet. In dieser Studie wurde das Präparat des Herstellers G. L. Pharma verwendet. Eine Tablette HCT G. L. enthält 50 mg Hydrochlorothiazid. Der Hersteller gibt folgende Information in der Fachinformation von HCT G. L. zum Thema Hautkrebs an: PatientInnen, die Hautkrebs haben oder hatten, werden dazu aufgefordert, ihre Haut regelmäßig auf neue und unerwartete Läsionen zu kontrollieren und gegebenenfalls zu melden. Studien zeigen, dass sich unter HCT-Therapie mit kumulativer Dosis das Risiko für NMSC erhöht. Dabei handelt es sich um BCC und SCC, häufig auf den Lippen. Es wird empfohlen, Sonnenexposition und UV-Strahlen zu meiden und einen Sonnenschutz anzuwenden, solange die Therapie mit HCT andauert. Zusätzlich sollen bei einem Verdacht Hautuntersuchungen oder gegebenenfalls Biopsien durchgeführt werden. Des Weiteren gibt der Hersteller als eine seltene Nebenwirkung (bei bis zu 1 von 1.000 Behandelten) eine Photosensibilität mit Auftreten von Hautausschlägen nach Lichteinwirkung an (89,90).

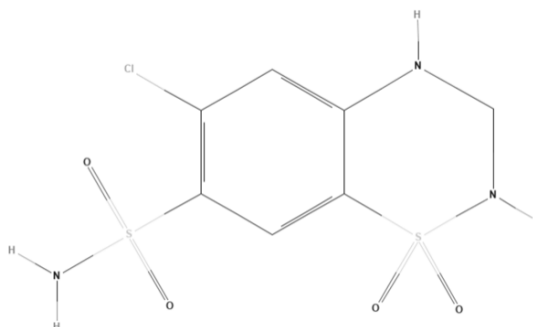


Abbildung 9: Chemische Struktur von Hydrochlorothiazid (HCT) (91)

Hydrochlorothiazid ist eines der am häufigsten verschriebenen Thiazid-Diuretika und wird seit den 1950er Jahren eingesetzt (13,92). Allein im Jahr 2001 kam es in Deutschland zu 1.260 Millionen verordneten Tagesdosen und der Wirkstoff ist in mehr als 400 zugelassenen Mono- und Kombinationspräparaten in Deutschland enthalten (14,23). Aufgrund dieser weiten Anwendung gibt es viele Meldungen zu

phototoxischen Nebenwirkungen. Die Schätzungen von photosensibilisierenden Reaktionen bei Thiazid-Diuretika reichen von 1 – 100 pro 100.000 PatientInnen. Besonders phototoxische Reaktionen werden mit HCT in Verbindung gebracht, aber es gibt auch Fälle von photoallergischen Reaktionen (13).

Die chemische Struktur enthält Sulfonamid- und Aminogruppen sowie einen aromatischen Chlor-Substituenten (13). Es wird vermutet, dass das Chlor-Atom über photochemische Dissoziationsprozesse zur Bildung freier Radikale führt, was oxidativen Stress und Zellschäden auslöst (13). Die in-vitro-Studien von Mehlan et al. bestätigten dies für die Wirkstoffe HCT und Furosemid. Beide Wirkstoffe reduzierten die Zahl metabolisch aktiver Hautzellen, senkten die Zellviabilität und störten den Zellzyklus. Zudem kam es unter UVA-Strahlen zu stark zytotoxischen Wirkungen, wobei Fibroblasten empfindlicher reagieren als Melanozyten und ein Rückgang des mitochondrialen Membranpotenzials von bis zu 80 % beobachtet wurde (93).

Klinisch kann die HCT-induzierte Photosensitivität vielfältig ausfallen. Es gibt Berichte von ekzematösen Läsionen, lichenoiden Reaktionen, Vaskulitiden, Erythema multiforme, SCLE-ähnlichen Eruptionen, Pseudoporphyrie, Photo-Onycholyse, diffusen Hyperpigmentierungen, persistierender chronischer Photosensitivität, Cheilitis und Photoleukomelanoderma (13,14,14,22,24,92,94). 1959 wurden die ersten lichenoiden Reaktionen beschrieben. Ein dokumentierter Fall (92) berichtet von einem 77-jährigen Patienten (täglich 25 mg HCT), der lichenoiden Reaktionen entwickelte. Nach Absetzen des Wirkstoffs und Verabreichung von Corticosteroiden heilten die Reaktionen vollständig ab (92). Ein weiteres Fallbeispiel (95) berichtet von photoinduzierter Leukomelanodermie. Sie beschreibt das parallele Auftreten von Hypo- und Hyperpigmentierungen der Haut nach UV-Exposition. Es tritt vor allem bei asiatischen PatientInnen auf und äußert sich durch Makulae, Papeln und schuppige Plaques mit ekzematösen oder psoriasiformen Merkmalen. Nach Absetzen des Medikaments kommt es zur Rückkehr der normalen Pigmentierung (13). In einem weiteren Fall (96) entwickelte eine ältere Patientin unter UVB-Bestrahlungstherapie (308 nm) für ihre Plaque-Psoriasis akute phototoxische Reaktion. Dieser Fall lässt darauf schließen, dass HCT auch im UVB-Bereich photo-aktivierendes Potenzial hat (96). Die Hauptabsorption liegt vor allem im UVA-Bereich, jedoch kann auch UVB-Strahlung Reaktionen auslösen (12–14). Bei der Übersichtsstudie von Fallbeispielen bis 2011 wurden insgesamt 62 Fälle gemeldet, von denen 15 SCLE-ähnliche Eruptionen, drei lichenoiden oder Lichen planus-ähnliche Reaktionen und zwei Pseudoporphyrie betrafen (94). In einer Vergleichsstudie an 22 ProbandInnen unter HCT oder Bendroflumethiazid wurde die Senkung der MED festgestellt. Dies deutet darauf hin, dass Reaktionen dosisabhängig sind. Die phototoxischen Effekte waren jedoch zu schwach, um von klinischer Relevanz zu sprechen (97).

Langfristig steht HCT in Verdacht, kanzerogen zu wirken (98–101). Dabei zeigt sich das dosisabhängige Risiko für die NMSC, SCC und BCC (13,102–104). Eine dänische Fall-Kontroll-Studie von Pedersen et al. zeigte eine Assoziation zwischen

HCT und der Entwicklung der Tumore mit erhöhtem Risiko bei der höchsten kumulativen Dosis von 200 mg HCT (104). In einer retrospektiven 10-Jahres-Studie (102) wurde festgestellt, dass bei nicht-hispanischen schwarzen Männern und Frauen ein erhöhtes Risiko für phototoxische Sonnenbrände vorliegt; im Vergleich zu Personen derselben ethnischen Zugehörigkeit und Geschlecht ohne Wirkstoffaufnahme. Zudem wurde in der Studie festgestellt, dass HCT bei dunkleren Hauttypen stärkere Reaktionen auslöst (102).

3.5.8 Pantoprazol

Pantoprazol gehört zu den selektiven Protonenpumpeninhibitoren (PPI) und senkt die Säureproduktion im Magen. Es wird bei säurebedingten Magen- und Darmerkrankungen angewendet. In dieser Studie wurde das Präparat des Herstellers Takeda verwendet. Eine Filmtablette Pantoloc enthält 40 mg Pantoprazol. Als schwerwiegende Hautreaktionen unbekannter Häufigkeit werden folgende Nebenwirkungen angegeben: „Blasenbildung der Haut und schnelle Verschlechterung des Allgemeinzustands, Hauterosionen (einschließlich leichte Blutungen) an Augen, Nase, Mund/Lippen oder Genitalien oder Hautsensitivität/Hautausschlag, vor allem an Stellen, die dem Licht/der Sonne ausgesetzt sind.“ (105). Der Hersteller warnt vor sonnenbedingten Hautausschlägen. Kommt es zu solchen, soll die Behandlung abgesetzt werden und medizinisches Fachpersonal aufgesucht werden. In der Fachinformation wird angegeben, dass es seltene Fälle mit einer Assoziation zu SCLE gibt. Ansonsten werden keine weiteren Empfehlungen oder Hinweise auf Sonnenexposition oder Hautschutz angegeben (105,106).

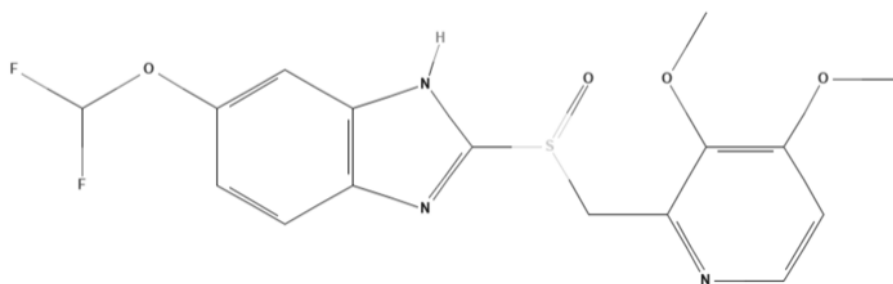


Abbildung 10: Chemische Struktur von Pantoprazol (107)

Protonenpumpenhemmer sind häufig verschriebene Wirkstoffe (108). Sie können jedoch starke Photosensibilitätsreaktionen auslösen, wie beispielsweise DILE (13,108,109). Dabei werden die Nebenwirkungen oft übersehen, da die Symptome erst nach Jahren auftreten können (108). Bei Lupus gibt es gesteigerte Photosensibilität, was vermuten lässt, dass gesteigerte UVB-Photosensitivität durch PPIs zur Entstehung dieser Erkrankung beitragen könnte. Placzek et al. führten einen Photohämolyse-Test durch, bei dem die PPIs Pantoprazol, Omeprazol und Esomeprazol untersucht wurden. Dafür wurden sie in einem passenden Lösungsmittel suspendiert, mit Erythrozyten von gesunden SpenderInnen inkubiert und anschließend

mit UVA- und UVB-Strahlen bestrahlt. Die Ergebnisse zeigten, dass Pantoprazol zu 34,2 % UVB-induzierte Photohämolyse verursachte. Im UVA-Bereich kam es zu keiner Photohämolyse. Dies ist erwähnenswert, da tendenziell UVA-Strahlung für photoinduzierte Reaktionen verantwortlich ist. Die Studie geht davon aus, dass PPIs unter UVB-Strahlung Photohämolyse durch Lipidperoxidase induzieren. Zudem erreichte Pantoprazol ein Absorptionsmaximum bei 291 nm (109).

In einer Beobachtungsstudie (108) von Butt et al. wurden 25 PatientInnen zwischen 2014 und 2016 erfasst, die durchschnittlich fünf Jahre PPIs eingenommen hatten und photoinduzierte Symptome entwickelten. Dabei handelte es sich um Erythem, Ödem, Pruritus sowie Schuppung oder Papeln im Gesicht, am Hals, an Armen, Händen, Unterarmen, Rücken, Oberschenkeln, Kopfhaut, Lippen oder Brust. Weitere Untersuchungen zeigten, dass es sich bei den PatientInnen um folgende DIP-Subtypen handelte: solare Urtikaria (n = 2), subakuter kutaner Lupus erythematoses (n = 2), eine Kombination aus SCLE und diskoidem Lupus erythematoses (n = 1), akuter Lupus erythematoses (n = 2), Phototoxizitätsreaktionen (n = 3) sowie lupus erythematoses tumidus (n = 1). Serologische Befunde zeigten bei fünf der PatientInnen Ro/SS-A-Antikörper und bei drei davon zusätzlich ANA. Beim Phototest wurde hier vor allem eine Überempfindlichkeit gegenüber UVA- und sichtbarem Licht festgestellt. Die PPI-Therapie wurde bei allen PatientInnen mit H₂-Antagonisten ausgetauscht (108). Ein konkretes Fallbeispiel beschreibt eine 73-jährige Patientin, die nach Einnahme von 40 mg Pantoprazol lupusähnliche Ausbrüche mit Flecken und Papeln entwickelte. Die Symptome traten acht Tage nach Beginn der Therapie auf. Sie zeigten sich als Brennen der Haut im Gesicht, am Kopf, an der Kopfhaut sowie am Dekolleté und verschlimmerten sich über die nächsten zwei Wochen, sodass eine Behandlung notwendig wurde. Nach einer Nachbehandlung kam es einen Monat später zu einer klinischen Verbesserung der Symptome (110).

3.5.9 Verapamil

Verapamil gehört zu den Calciumantagonisten bzw. Calciumkanalblockern. Es senkt die Kontraktilität und die Wandspannung des Herzmuskels, genauso wie den Tonus der glatten Gefäßmuskulatur. Es wird bei koronarer Herzkrankheit, Herzrhythmusstörungen und Hypertonie eingesetzt. In dieser Studie wurde das Präparat des Herstellers Teva verwendet. Eine Filmtablette Verapabene enthält 80 mg Verapamilhydrochlorid. Der Hersteller gibt als sehr seltene Nebenwirkung (bei bis zu 1 von 10.000 Behandelten) Photosensibilität mit sonnenbrandähnlichen Hautreaktionen und Photodermatitis-Ausbildung an. Es werden laut Packungsbeilage keine weiteren Empfehlungen für PatientInnen bezüglich Sonnenexposition oder Hautschutz angegeben (111,112).

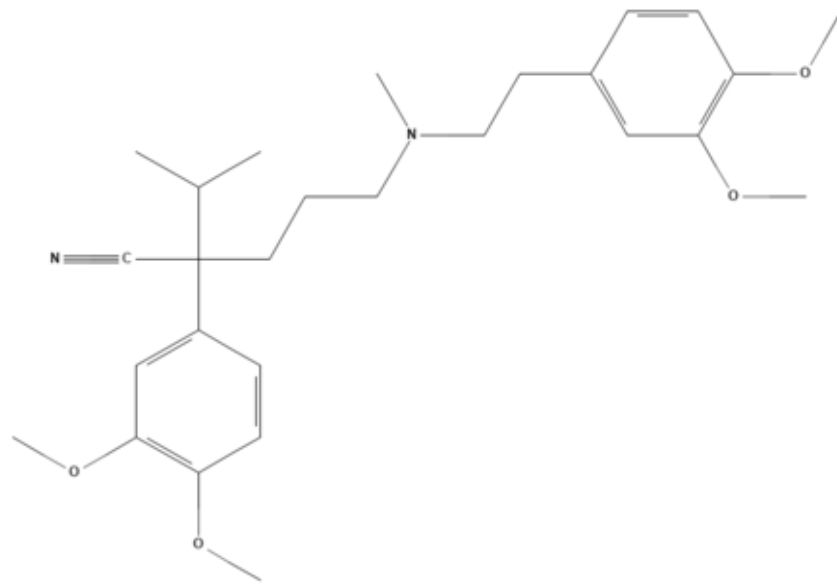


Abbildung 11: Chemische Struktur von Verapamil (113)

Verapamil ist photolabil und ist im UVB-Bereich photochemisch aktiv (12,114). Es wird photokatalytisch abgebaut, wobei die Photolyse über zwei Hauptreaktionswege abläuft. Bei einem Weg kommt es zur Hydroxylierung an der Methylamino-Gruppe und anschließend zur Spaltung des Moleküls in zwei Fragmente. Beim zweiten Weg kommt es zur Bildung von Norverapamil. Dabei entstehen mehrere Norverapamil-Isomere, die durch weitere Spaltung an der Aminogruppe abgebaut werden. Insgesamt wurden 22 Photoprodukte identifiziert, wobei Norverapamil der aktivste Metabolit und das dominanteste Photoprodukt ist (114).

Verapamil kann durch dieses photochemische Abbauverhalten zu Reaktionen im lichtexponierten Gewebe führen und ist ein potenzieller Auslöser von lichenoiden Reaktionen (73) und SCLE (14,73,114,115). Fallbeispiele (116) berichten über PatientInnen, die unter Verapamil typische Merkmale eines SCLE zeigten. Vier PatientInnen entwickelten nach Einnahmespannen von acht Monaten, 18 Monaten, drei Jahren oder vier Jahren lichtinduzierte, ringförmige oder papulosquamöse Hautausschläge. Zudem wurden ANA, Anti-Ro- und Anti-La-Antikörper im Serum nachgewiesen, die durch Lichtmikroskopie sowie direkte und indirekte Immunfluoreszenz bestätigt wurden. Nach dem Absetzen von Verapamil kam es bei nahezu allen Betroffenen zur vollständigen Rückbildung der Hauterscheinungen (116). In der Übersichtsstudie von Sontheimer et al. wird der Zusammenhang von Calciumkanalblockern wie Verapamil, aber auch ACE-Hemmern und Betablockern als auslösende Faktoren für einen SCLE vorgestellt. PatientInnen nahmen die Wirkstoffe durchschnittlich zwei bis drei Monate ein, bis sich typische Hautveränderungen entwickelten. Zudem wurden Ro/SS-A-Antikörper im Blut gefunden und blieben meist noch lange nach dem Abheilen der Haut im Blut nachweisbar. Die Studie schließt auf eine immunogenetische Prädisposition der PatientInnen (73).

3.5.10 Voriconazol

Voriconazol gehört zu den Triazol-Antimykotika und hemmt das Wachstum von Pilzen bzw. tötet sie ab. Es blockiert die 14 α -Sterol-Demethylierung, wodurch die Ergosterol-Biosynthese gehemmt wird. In dieser Studie wurde das Präparat des Herstellers Aristo verwendet. Eine Filmtablette Voriconazol Aristo® enthält 200 mg Voriconazol. In der Packungsbeilage werden als gelegentliche Nebenwirkung (bei bis zu 1 von 100 Behandelten) Sonnenbrand oder schwere Hautreaktionen durch Licht und Sonnenstrahlen angegeben. Des Weiteren werden Nebenwirkungen unbekannter Häufigkeit wie das Auftreten von Sommersprossen, Pigmentflecken und Hautkrebs angeführt. In der Fachinformation wird angegeben, dass es zu Phototoxizität und Pseudoporphyrie kommen kann. Es wird bei PatientInnen mit Anzeichen einer Phototoxizität darauf hingewiesen, dass es zu SCC kommen kann, einschließlich der Haut in situ oder Morbus Bowen. Besonders bei Langzeittherapie gibt es Berichte über SSC. Der Hersteller gibt für die PatientInnen als Information in der Packungsbeilage an, die Haut vor Sonnenlicht und Sonnenstrahlung zu schützen. Exponierte Haut soll mit Sonnencreme geschützt werden, da die Empfindlichkeit auf die Sonne gesteigert ist. Besonders bei Kindern ist auf eine erhöhte Vorsicht zu achten, da sie häufiger Sonnenbrände und schwere Hautreaktionen entwickeln. Sollte es trotzdem zu einem Sonnenbrand kommen, soll sofort medizinisches Fachpersonal informiert werden. Das Risiko, Hautkrebs zu entwickeln, wird als gering angegeben, doch Beratung wird empfohlen (117,118).

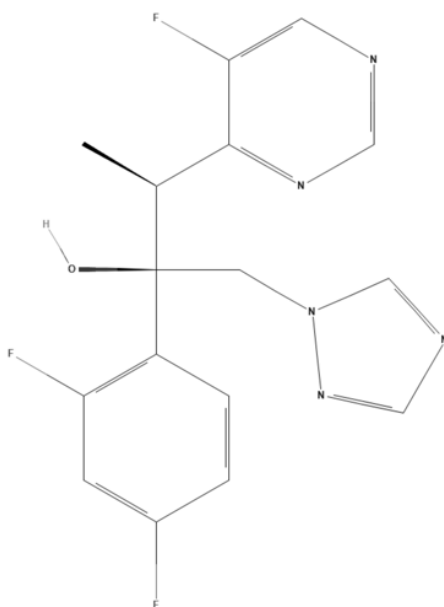


Abbildung 12: Chemische Struktur von Voriconazol (119)

Voriconazol erfüllt die chemischen Voraussetzungen, Photosensibilität auszulösen, denn es besitzt polycyclische aromatische Ringstrukturen mit einem Molekulargewicht unter 500 Dalton (13). Voriconazol wird mit einer Vielzahl von

phototoxischen, weniger photoallergischen Mechanismen in Verbindung gebracht. Symptome wie Erytheme, Blasenbildung, Cheilitis, Lentigines, AK und Pseudoporphyrie sind möglich und treten ausschließlich in sonnenexponierten Bereichen auf (4,13,120,121). In einigen Fällen kommt es zur Photo-Onycholyse (4), aber die häufigste Nebenwirkung ist die Pseudoporphyrie (4,13,24,120,121). Bei einer Langzeitanwendung kann Photo-Kanzerogenität entstehen (13,16,17,120,121). Akute phototoxische Reaktionen wie Hautläsionen klingen nach Absetzen von Voriconazol relativ schnell ab (13,24). Die genaue Phototoxizität von Voriconazol ist aber noch nicht geklärt. Voriconazol wird zum Hauptmetaboliten (75 %) Voriconazol-N-Oxid (VNO) verstoffwechselt. Anschließend wird VNO unter UVB-Strahlung zum VNO-Photoprodukt (VNOP) und dieses zu Hydroxyl-Voriconazol (VNOPD) abgebaut. Untersuchungen zeigen, dass VNO und VNOP die Keratinozyten für die UVA-Strahlung empfindlicher machen. Das führt zu verstärkten oxidativen DNA-Schäden durch ROS, was am Ende zu erhöhter unkontrollierter Zellproliferation und erhöhter Photo-Karzinogenese führt. Außerdem führen die beiden Metabolite VNO und VNOP dazu, dass 8-Oxoguanin gebildet wird. Eine DNA-Veränderung, die zu weiteren Zellmutationen führt. Des Weiteren haben wir eine direkte Verstoffwechselung von Voriconazol in den Keratinozyten, da diese über das dortige CYP2C19-Enzym abläuft. Neue in-vitro-Untersuchungen vermuten, dass der eigentliche phototoxische Metabolit das VNOPD ist (13,121).

Ein weiterer möglicher Mechanismus für die Phototoxizität ist der Einfluss der Abbauprodukte von Voriconazol auf den Retinoid-Stoffwechsel. Voriconazol hemmt verschiedene CYP-Enzyme wie CYP2C19, CYP3A4 und CYP2C9. Diese Hemmungen führen letztendlich zu erhöhten Retinoid-Plasmaspiegeln und so zu verstärkter Phototoxizität. Zudem unterliegt CYP2C19 genetischen Polymorphismen, die dazu führen, dass es zu individuellen Unterschieden im Phototoxizitätsrisiko kommt (24,120). Neben der Phototoxizität gibt es auch Hinweise auf kutane Kanzerogenität von Voriconazol (13,17,120). In einer Literaturübersicht von Epaulard et al. werden zahlreiche Fallstudien erwähnt, bei denen PatientInnen nach Langzeitanwendung von Voriconazol SCC und in situ Melanome entwickelten. Dabei hatten diese Tumore oft eine hohe Aggressivität mit hoher Rezidiv- und Mortalitätsrate (120,121). Meistens waren die Betroffenen immunsupprimierte TransplantationspatientInnen. Man vermutet, dass die Kombination aus chronischer Phototoxizität, DNA-Schäden durch ROS und Immunsuppression die Ursache für die Karzinomentwicklung ist (13,120,121).

Weiter zu erwähnen ist, dass durch Voriconazol das Enzym COX-2 indirekt beeinflusst werden kann. Denn COX-2 wird durch UV-Strahlung, Entzündungsmediatoren und Wachstumsfaktoren hochreguliert. Es wird als prokarzinogener Faktor eingestuft und man vermutet eine Verstärkung der Tumorentwicklung (13). Sowohl UVA- und UVB-Strahlen als auch natürliches Licht spielen eine Rolle in der Toxizität von Voriconazol. Dabei wird vermutet, dass UVA-

Strahlen eine stärkere Auswirkung haben und auch der hauptauslösende Faktor für die Entwicklung von Pseudoporphyrie sind (13,24).

Dieses Kapitel hat gezeigt, dass die genaue Vorhersage der Häufigkeit und des Schweregrads der Reaktionen aufgrund der begrenzten Literatur schwierig ist (13). Photoinduzierte Reaktionen kommen möglicherweise häufiger vor als bisher berichtet (13,24,56). Dazu kommt, dass in-vitro-Modelle keine individuellen genetischen Stoffwechselprozesse durchlaufen können und so keine vollständigen Profile der photoinduzierten Nebenwirkungen der Ausgangsstoffe bekannt sind (13).

4 Verwendete Methoden – Hintergrund und Anwendung

Für die Basischarakterisierung der Hauteigenschaften der ProbandInnen während des Screening-Besuchs sowie zur Vermessung potenzieller Veränderungen dieser Hauteigenschaften im Laufe der Studie wurden verschiedene Messsonden sowie die konfokale Raman-Spektroskopie verwendet. Im Folgenden werden die Funktionsweise der verwendeten Geräte, die für die vorliegende Studie verwendeten Messparameter sowie deren Handhabung erläutert.

4.1 Messung von Erythem- und Melaninindex (Mexameter®)

Das Mexameter® MX 18 (Courage & Khazaka, Köln, Deutschland) ist ein Schmalband-Reflexionsspektralphotometer und wird zur Bestimmung der beiden primären Farbkomponenten der Haut verwendet, indem es die Reflexionseigenschaften der Haut analysiert. Es erfasst das Melanin, das dem Grad der Pigmentierung entspricht, sowie das Hämoglobin, das dem Erythem und somit der Rötung entspricht. Mithilfe des Mexameters® können so Hautreaktionen auf Photosensibilität, Sonnenschäden u. a. überprüft werden (74).

Die Messung des Mexameter® MX 18 basiert auf dem Prinzip der Absorptions- und Reflexionsanalyse. Die Sonde emittiert dafür über 16 kreisförmig angeordnete Leuchtdioden Licht in drei spezifischen Wellenlängen. Diese sind auf die Absorptionsmaxima von Melanin und Hämoglobin abgestimmt: 568 nm (grün, für Hämoglobin), 660 nm (rot, für Hämoglobin) und 870 nm (infrarot, für Melanin) (122–124). Ein Fotodetektor erfasst anschließend die von der Haut reflektierte Lichtmenge. Da die Intensität des ausgesendeten Lichts bekannt ist, kann durch die Differenzmessung die Absorption der Haut berechnet werden. Andere Einflüsse von verschiedenen Hautbestandteilen, wie beispielsweise Bilirubin, werden so minimiert (123,125). Die Einheiten werden in relativen Mexameter®-Werten 0 – 999 für Melanin und Erythem angegeben und werden als Melanin-Index und Erythema-Index bezeichnet (122,123). Die Messunsicherheit des Geräts liegt bei $\pm 5\%$ (124).

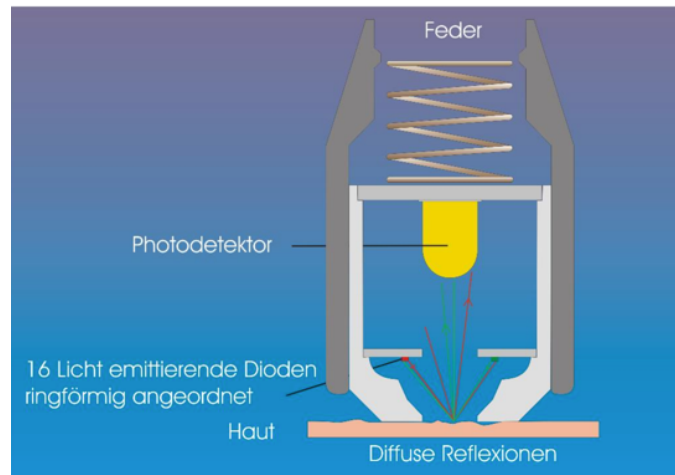


Abbildung 13: Messprinzip des Mexameter® MX18 (125)



Abbildung 14: Messsonde des Mexameters®

Das Mexameter® ermöglicht die Messung von Melanin- und Erythem-Index innerhalb einer Sekunde. Zusätzlich können Dauermessungen über längere Zeiträume durchgeführt werden, um Veränderungen im Pigmentierungs- und Erythemstatus der Haut zu beobachten. Der Aufbau des Geräts ermöglicht Messungen an allen Körperregionen. Ein integriertes Federsystem im Sondenkopf gewährleistet konstanten, leichten Anpressdruck (126).

Der Hersteller gibt folgende Anhaltspunkte zur Interpretation der Messergebnisse:

Tabelle 3: Anhaltspunkte für die Beurteilung der Messergebnisse des Melaningehalts (127)

Fototyp	Hauttyp	durchschn. Melaningehalt
I	nordisch/ keltische Haut	< 100
II	hellhäutiger Europäer	100 – 150
III	europ. Mischhaut/ sehr helle Asiaten	150 – 250
IV	mediterrane Haut/ heller Asiaten	250 – 350
V	dunkle Asiaten	350 – 450
VI	schwarze Haut	450 – 999

Tabelle 4: Anhaltspunkte für die Beurteilung der Messergebnisse des Erythemgehalts (127)

durchschn. Erythemgehalt	Bewertung
0 – 170	kein Erythem
170 – 330	Minimalerythem
330 – 450	diffuse Rötung
450 – 570	hohes Erythem
> 570	extremes Erythem

Erythem und Pigmentierung stellen die zwei wesentlichen Hautreaktionen auf UV-Strahlung dar (122,128,129). Das Erythem entsteht durch Vasodilatation der Blutgefäße, wodurch es zur verstärkten Durchblutung kommt. Die Pigmentierung entsteht durch eine erhöhte Melaninsynthese, die als Schutzmechanismus gegen UV-induzierte Zellschäden dient (128,129). Aufgrund der guten Reproduzierbarkeit und der einfachen Messbarkeit werden diese Hautreaktionen zur Untersuchung der Hautpathophysiologie sowie zur Bewertung der Wirksamkeit von Wirkstoffen verwendet (122). Die Hautfarbeveränderungen zu messen, ist eine etablierte Methode für die quantitative Bestimmung in der kosmetischen und dermatologischen Forschung. Sie dienen als Indikator für die Integrität der Hautbarriere, die Hautempfindlichkeit, die Wirkung von Arzneimitteln und Schutzmechanismen wie Sonnenschutzmitteln (122,128,129). Allerdings gibt es Einschränkungen bei der Erythemmessung, besonders bei dunkler Haut. Das liegt daran, dass sich die Absorptionsbereiche von Erythem und Pigmentierung überschneiden (128,130). Bestimmte Messinstrumente wie das Mexameter® haben dadurch Schwierigkeiten, zwischen den beiden Phänomenen zu differenzieren (130).

Studien von Matias et al. (122) und Clarys et al. (123) vergleichen das Mexameter® MX16 mit anderen Messgeräten auf Zuverlässigkeit und Präzision. Sie bestätigen die schlechte Differenzierung zwischen Melanin- und Erythem-Werten. Das Mexameter® bietet zwar eine schnelle und nichtinvasive Messung, aber durch die begrenzte Auswahl von drei Wellenlängen ist es wenig präzise. Außerdem kommt es zu geringen Unterschieden zwischen Melanin- und Erythem-Werten im Vergleich zu den Vergleichsgeräten. Die Vergleichsgeräte waren die Chromameter Colorimeter® CL-400 und Chromameter Minolta CR200, das DermaSpectrometer (Cortex Technology) und Antera 3D®. Diese Einschränkungen der Messung beeinflussen

somit Bewertungen in Studien oder klinischen Anwendungen, bei denen eine präzise Unterscheidung zwischen Erythem und besonders bei Melanin erforderlich ist (122,123).

4.2 Messung des transepidermalen Wasserverlustes (Aquaflux™)

Der AquaFlux™ AF200 (Biox Systems Ltd., England) ist ein TEWL-Messgerät. Es arbeitet mit der Kondensationskammer-Methode und kann dadurch den TEWL reproduzierbar bestimmen (131). Der TEWL ist die Flussrate von flüssigem Wasser, das vom SC zur Hautoberfläche diffundiert. Dabei kommt es zum Übergang von der feuchten, lebenden Epidermis zur trockenen Hautoberfläche und anschließend zur Verdunstung. Deshalb bleibt die Hautoberfläche trocken, da das Wasser durch Verdunstung direkt in die Umgebungsluft übergeht. Der TEWL kann deshalb nur indirekt durch die Messung des Verdunstungsflusses in der angrenzenden Luft bestimmt werden (132). Der Aquaflux™ AF200 besteht aus einem zylindrischen Messkopf, der auf einer Seite offen ist. Dieses offene Ende wird auf die Haut aufgesetzt, während sich am anderen Ende ein Kondensator befindet. Der temperaturkontrollierte Kondensator wird auf mehrere Grad unterhalb des Gefrierpunkts gehalten ($-7,65\text{ }^{\circ}\text{C}$). Der TEWL steigt als Wasserdampf von der Haut auf und wird kontinuierlich am Kondensator zu Eis umgewandelt und so entfernt. Dadurch entsteht ein Luftfeuchtigkeitsgradient zwischen dem Kondensator und der Feuchtigkeit, die an der Hautoberfläche zunehmend verdunstet. Zwei getrennte Luftfeuchtigkeitssonden im Messzylinder können diesen Gradienten erfassen und berechnen. Eine der Messsonden befindet sich in der Zylinderwand und die zweite im Kondensator (132,133). Luftbewegungen in der Umgebung haben keinen Einfluss auf die Messgenauigkeit, da in einem geschlossenen System gearbeitet wird. Der TEWL wird in $\text{g/m}^2/\text{h}$ angegeben und beschreibt die Anzahl der Wassermoleküle in Gramm, die pro m^2 Hautoberfläche pro Stunde evaporieren (127). Wichtig ist, dass beim Messen des TEWL keine zusätzliche Feuchtigkeit durch Schwitzen auftritt und das gesamte Wasser verdunstet, um den Dampffluss mit TEWL gleichzusetzen (127,132). Zudem sollten ProbandInnen vor dem Messen 15 – 30 Minuten ruhen, damit keine zusätzliche Feuchtigkeit auf der Haut vorhanden ist. Das Messen sollte bei aumbedingungen von $20 - 22^{\circ}\text{C}$ und einer relativen Luftfeuchtigkeit von 40 % stattfinden (132).



Abbildung 15: AquaFlux™ AF200

Der TEWL ist ein Parameter zur Beurteilung der Hautbarrierefunktion. Bereits in Abwesenheit klinisch sichtbarer Hautveränderungen kann ein Anstieg des TEWL auf eine Schädigung der Hautbarriere hinweisen. Daher hat sich die nicht-invasive Messung des TEWL als Methode zur Bewertung des funktionellen Zustands der epidermalen Barriere etabliert (133). Eine intakte Hautbarriere zeigt in der Regel niedrigere TEWL-Werte, während eine geschädigte Barriere zu erhöhtem Wasserverlust führt (134,135). Das SC, die äußerste Schicht der Haut, reguliert den TEWL und spielt eine zentrale Rolle in der Barrierefunktion, die über den TEWL quantifiziert werden kann (134).

Interessanterweise finden sich in der Literatur (136) Hinweise, dass stark pigmentierte Haut trotz einer dichteren Hornschicht einen höheren TEWL aufweist als wenig pigmentierte, helle Haut. Dies könnte Auswirkungen darauf haben, wie verschiedene Hauttypen auf UV-Strahlung reagieren. Zudem wurde beobachtet, dass der TEWL mit steigender Hauttemperatur zunimmt, was die Penetration phototoxischer Substanzen begünstigen kann. Besonders bei Sonnenexposition können Temperaturveränderungen somit die Phototoxizität verstärken und das Risiko für Hautschäden erhöhen (136).

Eine weitere Studie zeigte, dass Referenzwerte für den TEWL bei gesunden Erwachsenen typischerweise zwischen 2 – 10 g/m²/h für die meisten Körperbereiche liegen, mit Ausnahmen für Areale wie die Achselhöhlen oder Handflächen, die höhere Werte aufweisen. Individuelle Faktoren wie Alter, Geschlecht, Ethnie, Hauttyp und Umwelteinflüsse (Temperatur, Luftfeuchtigkeit) beeinflussen die TEWL-Werte. Für den rechten volaren Unterarm wurde mit dem AquaFlux™ ein mittlerer TEWL-Wert von

11,4 g/m²/h gemessen, wobei der AquaFlux™ tendenziell höhere Werte als andere Systeme liefert (137).

4.3 Messung der Hautfeuchtigkeit (Corneometer®)

Das Corneometer® (Courage & Khazaka, Köln, Deutschland) basiert auf der Kapazitätsmethode und ist ein Instrument zur Messung der Hydratation des SC. Es ist Bestandteil der Derma Unit SSC3, einem Kombigerät mit integriertem Digitaldisplay, das neben der Feuchtigkeitsmessung auch ein Skin-pH-Meter umfasst. Die Messung erfolgt auf Grundlage der dielektrischen Leitfähigkeit: eine höhere Hautfeuchtigkeit führt zu erhöhter Kapazität, die vom Gerät erfasst wird. Dabei wird die Frequenzverschiebung eines Oszillators gemessen, die durch die Kapazität des untersuchten Materials beeinflusst wird (138). Ein direkter galvanischer Kontakt zwischen den Elektroden und der Haut findet nicht statt, wodurch Polarisierungseffekte vermieden werden (139).

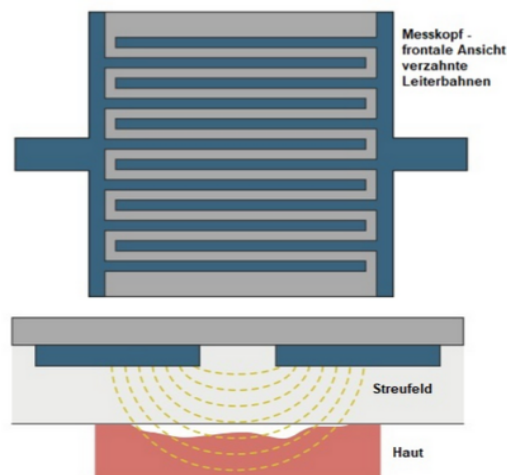


Abbildung 16: Messprinzip des Corneometers® (139)

Der Sondenkopf des Corneometers® besteht aus einem Goldelektroden-Gitter und einer dünnen Glasschicht. Diese sorgt für die Trennung von Elektroden und Haut (138). Zwischen den Leiterbahnen entsteht ein elektrisches Feld, das die oberste Hautschicht durchdringt. Die Kapazitätsveränderung wird durch einen Messkondensator erfasst und dient als Indikator für den Wassergehalt des SC (139). Die ermittelten Werte werden in „arbitrary units“ (0 – 120) angegeben, wobei sich diese Skala international als „Corneometer®-Einheiten“ etabliert hat (140,141). Grundlage der Messung ist der signifikante Unterschied in den Dielektrizitätskonstanten von Wasser mit 81 und anderen Bestandteilen der Haut, die Werte unter 7 aufweisen (139). Durch die geringe Eindringtiefe des elektrischen Streufelds (10 – 20 µm) werden ausschließlich die oberflächlichen Feuchtigkeitsverhältnisse erfasst, während tiefere Hautschichten und Blutgefäße das Messergebnis nicht beeinflussen. Das Corneometer® zeichnet sich durch eine Messdauer von etwa einer Sekunde aus,

wodurch ein Okklusionseffekt vermieden wird. Zusätzlich sind Dauermessungen über längere Zeiträume möglich, um dynamische Okklusion zu erfassen. Die Messwerte werden nur geringfügig durch auf der Haut vorhandene Substanzen wie Salze oder Rückstände von Pflegeprodukten beeinflusst (142). Ein integriertes Federsystem sorgt für einen konstanten Anpressdruck, wodurch die Reproduzierbarkeit der Messergebnisse optimiert wird (138,142). Das Design des Sondenkopfs soll die unkomplizierte Reinigung nach jeder Messung ermöglichen (142). Die Messunsicherheit des Geräts liegt bei $\pm 3 \%$ (143).



Abbildung 17: Kombigerät Derma Unit SSC3

Der Hersteller gibt folgende Messergebnisse auf Basis von Erfahrungswerten zur Klassifizierung an. Diese beziehen sich auf normale Raumkonditionen (20 °C und 40 – 60 % Luftfeuchtigkeit) und sollen als Orientierungshilfe dienen. Dabei ist zu beachten, dass Umweltfaktoren wie Temperatur, Luftfeuchtigkeit, geografische Lage und saisonale Schwankungen die Messwerte beeinflussen können (144).

Tabelle 5: Richtwerte zur Beurteilung der Corneometrie-Ergebnisse (127)

Hydratationsstatus	Unterarm Innenseite
sehr trocken	< 30
trocken	30 – 40
ausreichend feucht	> 40

4.4 Skin-pH-Meter®

Das Skin-pH-Meter® (Courage & Khazaka, Köln, Deutschland) ist Teil des Kombigeräts Derma Unit SSC3 (145,146). Es handelt sich um eine Sonde, die speziell für die Bestimmung des pH-Werts von Haut und Kopfhaut entwickelt wurde (147).



Abbildung 18: Skin-pH-Meter®: Kombi-Gaselektrode mit Elektrolyt- und Waschlösung

Der Skin-pH-Meter® 905 ermittelt den pH-Wert durch die Messung der elektrischen Potentialdifferenz. Da der pH-Wert durch die Spannung zwischen einer Mess- und einer Referenzelektrode bestimmt wird, gehört dieses Gerät zur Kategorie der potentiometrischen pH-Messgeräte. Die Messung erfolgt über eine Kombi-Elektrode, die sowohl die H^+ -ionensensitive Elektrode als auch die Referenzelektrode in einer einzigen Messeinheit vereint. Diese Elektrode ist mit einem Sondengriff verbunden, der die Messelektronik enthält (148). Die ermittelten pH-Werte werden auf dem integrierten Display der Derma Unit SSC3 angezeigt. Bei einer Messung muss darauf geachtet werden, dass das Skin-pH-Meter® senkrecht auf der Hautoberfläche aufliegt und während der Messungen mit destilliertem Wasser feucht gehalten wird (127).

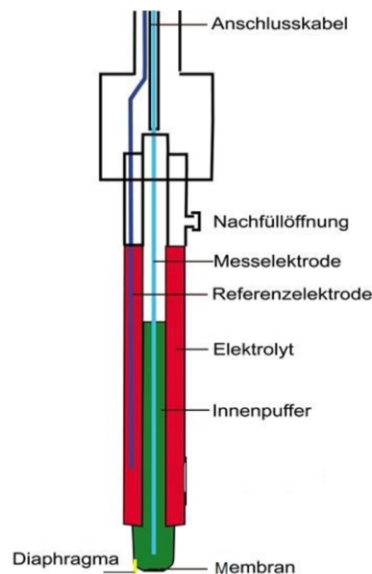


Abbildung 19: Aufbau der Kombi-Glaselektrode des Skin-pH-Meter® (148)

Das Gerät ermöglicht Messungen innerhalb einer Sekunde, ohne eine Okklusion auf der Haut zu verursachen. Der flache Sondenkopf soll präzise Messwerterfassung gewährleisten. Neben Einzelmessungen sind auch Dauermessungen über längere Zeiträume möglich, wodurch sich das Gerät besonders für in-vitro-Anwendungen eignet. Die Messergebnisse werden mit einer Dezimalstelle angezeigt. Zudem kann die Sonde eigenständig nachkalibriert werden, um langfristige Messgenauigkeit sicherzustellen (146). Eine multizentrische Studie zeigte, dass verschiedene Einflussfaktoren wie die Menge an Wasser zwischen Haut und Elektrode oder der Druck der Elektrode auf die Haut keine signifikanten Auswirkungen auf die Messwerte haben. Dies spricht für die Zuverlässigkeit der pH-Messungen, wenn sie unter standardisierten Bedingungen durchgeführt werden (149).

Der Hersteller gibt folgende Messergebnisse an, bezogen auf ProbandInnen mit gesunder Haut und normalen Raumkonditionen (20 °C und 40 – 60 % Luftfeuchtigkeit) (127).

Tabelle 6: Richtwerte zur Beurteilung der Haut-pH-Messergebnisse (127)

pH-Wert	< 3,5 – 4,0	4,3	4,5 – 5,5	> 5,7
Frau	saurer Bereich		normal	hoher pH-Wert
Mann	sauer Bereich	normal		hoher pH-Wert

Die Bestimmung des Haut-pH-Werts kann als Beurteilungshilfe der Hautgesundheit verwendet werden, da eine stabile pH-Balance für die Hautgesundheit wichtig ist. Der Haut-pH-Wert ist somit ein Indikator für die Hautfunktion (150,151). Ältere Studien nahmen an, dass der pH-Wert zwischen 5,4 und 5,9 liegt. Neueste Studien zeigen, dass der natürliche Haut-pH eher bei 4,7 liegt (149,151).

Ein weiterer wichtiger Aspekt ist der Einfluss des Pigmentierungsgrades auf den Haut-pH-Wert. Studien zeigen, dass dunkel pigmentierte Haut (Fitzpatrick-Typ IV – V) einen signifikant niedrigeren pH-Wert aufweist als hellere Hauttypen (Fitzpatrick-Typ I – II) (15). Das zeigt sich ebenfalls beim Vergleich des pH-Werts der oberen Hautschicht des SC zwischen Schwarzen und Weißen (152). Während der durchschnittliche pH-Wert bei dunkler Haut bei 4,6 gemessen wurde, lag er bei heller Haut bei 5,0. Bei dunkler Haut wurden eine erhöhte Produktion von Hautlipiden und eine höhere Dichte lamellarer Körper festgestellt, die für eine stärkere Barriere und geringere Feuchtigkeitsverdunstung sorgen (153). Die Zusammensetzung von Schweiß und Talg sowie die Verdunstung des Schweißes spielen auch eine Rolle (152). Zudem konnte nachgewiesen werden, dass die Aktivität bestimmter Enzyme, insbesondere der Serinproteasen, in dunkler Haut reduziert ist. Diese Enzyme sind für den Abbau der Hornschicht verantwortlich und wirken bei einem höheren pH-Wert verstärkt, was erklären könnte, warum hellere Hauttypen tendenziell anfälliger für Barrierschäden sind (153).

4.5 Konfokale Raman-Spektroskopie (CRS)

Die konfokale Raman-Spektroskopie (CRS) ist eine nichtinvasive Methode zur chemischen Analyse von biologischen Geweben (154). Dabei werden Substanzen anhand ihrer spektralen Kontraste identifiziert und komplexe biologische Systeme wie die Haut können in ihren einzelnen Schichten unterschieden werden (5,155). Grundlage der Raman-Spektroskopie ist der Raman-Effekt (154,156,157). Dieser Effekt beruht auf der Streuung von Licht an Materie, wobei eine inelastische Streuung entsteht (156). Inelastische Lichtstreuung ist ein physikalischer Prozess, bei dem ein Photon beim Auftreffen auf ein Molekül seinen Impuls (Richtung) und seine Frequenz (Energie) verändert. Dabei liefert der Energieverlust Informationen über die inneren Eigenschaften des Materials, wie Schwingungen, elektronische Zustände oder chemische Bindungen (157,158). Moleküle in verschiedenen Aggregationszuständen können anhand des entstehenden Streulichts sowohl qualitativ als auch quantitativ analysiert werden. So lassen sich auch molekulare Wechselwirkungen von Substanzen in der Haut nachweisen (156,157). Ein klassisches Raman-Spektrometer besteht aus einem gebündelten Laserstrahl, der mithilfe einer Linse auf die Probe fokussiert wird. Das Laserlicht regt die Moleküle in der Probe zur Raman-Streuung an. Die entstehende Streustrahlung tritt senkrecht – oder, bei festen und undurchsichtigen Proben, rückwärts – zur Einfallsrichtung aus. Sie wird auf einen Mehrfachmonochromator geleitet, wo sie spektral aufgetrennt wird. Die Raman-Anteile werden von störender Streustrahlung getrennt und mittels Photomultiplier oder CCD-Kamera detektiert. Die Signale werden anschließend über einen Computer ausgewertet. Das resultierende Spektrum zeigt charakteristische Linien, die einzelnen Schwingungs- oder Rotationszuständen der Moleküle zugeordnet werden können. So lassen sich Rückschlüsse auf Molekülstruktur, Wechselwirkungen und Konzentrationen ziehen (156).

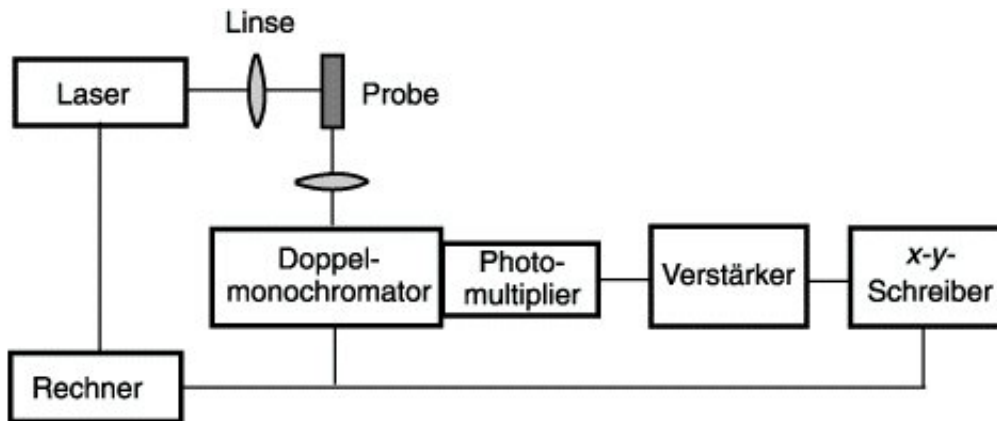


Abbildung 20: Schematischer Aufbau eines konfokalen Raman-Spektrophotometers (156)

Der gen2-SCA® (RiverD Internation B.V., Rotterdam, Niederlande) ist ein konfokales Raman-System zur Hautanalyse. Er besteht aus einem Hochleistungs-Raman-Modul gemeinsam mit einem Charge-Coupled Device (CCD)-Detektor, zwei Laserquellen (Wellenlängen bei 671 nm und 785 nm) und einem Messfenster. Er arbeitet mit rotem und nahinfrarotem Laserlicht und benötigt keine Probenvorbereitung oder Reagenzien (155). Anregungswellenlängen im Infrarotbereich sind für biomedizinische Anwendungen besonders geeignet, da sie im Vergleich zu UV/VIS-Licht eine größere Eindringtiefe ins Gewebe haben (159). Die Wellenlänge 671 nm ermöglicht Messungen im Hochwellenbereich und die Wellenlänge 785 nm Messungen im Fingerprint-Bereich. Der Gen2-SCA® berechnet über die integrierte Software RiverIcon molekulare Konzentrationsprofile, die anschließend mit der Software SkinTools3 weiter analysiert werden. Es kann zur Untersuchung der Hautstruktur, des Einflusses von Alterung, UV-Exposition, anatomischen Unterschieden und Produktwirkung sowie für die Analyse der Penetration topischer Substanzen eingesetzt werden (155).



Abbildung 21: Aufbau des konfokalen Raman-Spektrometers

Das Raman-Spektrum wird unterteilt in den Fingerprint-Bereich (Niederwellenzahlbereich), der von $800 - 1.800 \text{ cm}^{-1}$ reicht, und den Hochwellenzahlbereich (HWN), der von $2.800 - 3.800 \text{ cm}^{-1}$ reicht (159). Das zentrale Merkmal der Raman-Spektroskopie ist die Möglichkeit, nichtinvasive Punktmessungen in x-, y- und z-Richtung, zweidimensionale Scans oder Tiefenprofile entlang der z-Achse zu erstellen. Dabei wird die Intensität spezifischer Raman-Banden grafisch über die Gewebetiefe dargestellt (5). Für solche Analysen ist die Wahl der Laserwellenlänge entscheidend. Wenn der Laser in die Hautschichten eindringt, wird das Licht durch Streuung abgeschwächt. Dadurch verlieren die Raman-Signale in tieferen Gewebeschichten an Intensität. Diese Signalabschwächung ist bei kürzeren Wellenlängen (532 nm und 633 nm) stärker ausgeprägt als bei längeren. Dies ist besonders wichtig bei Penetrationsstudien, bei denen Substanzen in tieferen Hautschichten detektiert werden sollen. Laser mit längerer Wellenlänge wie 785 nm sind daher besser geeignet. Allerdings nimmt bei höheren Wellenlängen die Effizienz der Detektion durch CCD-Kameras stark ab. Ein 785 nm Laser bietet einen Kompromiss zwischen Eindringtiefe und Signalqualität (5,159).

Der Fingerprint-Bereich liefert Informationen über physiologische Hauptkomponenten wie Ceramide, Cholesterin, Keratin, Harnstoff und den natürlichen Feuchthaltefaktor (NMF). Er kann aber auch verwendet werden, um aufgetragene Substanzen auf deren Penetrationsfähigkeit in die Haut sowie ihren Gehalt in der Haut zu untersuchen (154,159). Der NMF ist ein Gemisch hygroskopischer Moleküle wie Aminosäuren, Harnstoff, Laktat, Pyrrolidoncarbonsäure und Elektrolyten. Es befindet sich im SC und ist für die Hydratation sowie die Barrierefunktion der Haut wichtig (160–162). Durch seine wasserbindende Fähigkeit unterstützt er die Geschmeidigkeit, Elastizität und Abschuppung der Haut (161,162). Der Verlust von NMF, beispielsweise

durch Einweichen der Haut, verringert die molekulare Beweglichkeit von Lipiden und Proteinen im SC und beeinflusst die Gesamtstruktur des SC (160,161). Bei vielen Hauterkrankungen liegt ein Mangel an NMF vor, der zu erhöhtem TEWL, gestörter Abschuppung und epidermaler Hyperproliferation führt (163). In-vivo konnte gezeigt werden, dass eine gezielte topische Ergänzung von NMF-Komponenten die Wasserverteilung und Lipidorganisation im SC verbessert (164). NMF ist somit zentral für die Barrierehomöostase und zur Prävention struktureller Störungen der Haut (160–162,164). Urea ist ein hygroskopisches Molekül und Bestandteil des NMF in der Epidermis. Es trägt zur Hydratation und strukturellen Integrität des SC bei (163,165). Darüber hinaus reguliert Urea in Keratinozyten die Genexpression, insbesondere die für Differenzierung, antimikrobielle Abwehr und Zellproliferation wichtig sind. Urea ist somit ein wichtiger Faktor zur Aufrechterhaltung der Hautbarriere (165).

Der Hochwellenzahlbereich liefert Informationen über Proteine, Lipide und Wasser. Dafür werden die molekularen Schwingungen von C-H-, N-H- und besonders O-H-Bindungen gemessen (159). Dabei kann der Wassergehalt errechnet werden, indem die Raman-Intensitäten zweier Vibrations-Signale zueinander in Relation gesetzt werden. Man vergleicht die Intensität des O-H-Signals von Wasser im HWN-Spektrum bei 3.390 cm^{-1} mit der Intensität des C-H-Signals bei 2.935 cm^{-1} (154). Somit kann eine quantitative Analyse der Hydratation (Wassergehalt) des Gewebes durchgeführt werden (154,159). Der Wassergehalt des SC ist ein wesentlicher Faktor für die physiologische Funktion der Haut. Er beeinflusst die mechanischen Eigenschaften, die Barriereleistung und die subjektive Empfindsamkeit der Haut (166–169). Dabei spielen die absolute Wassermenge und die Verteilung innerhalb der SC-Schichten eine entscheidende Rolle. Eine Studie von Egawa et al. mit CRS zeigte, dass sich Wasser nach äußerlicher Applikation sowohl in oberflächlichen als auch in tieferen Schichten des SC anreichert, wobei Wärme die Penetrationstiefe und Verweildauer erhöht. Zudem korrelieren die sensorischen Wahrnehmungen mit der Lokalisierung des Wassers: Oberflächliche Hydratation wird als feucht, tiefere Einlagerung hingegen als spannungsvoll empfunden (170). Darüber hinaus nimmt der Wassergehalt des SC mit zunehmendem Alter und durch chronische Umwelteinwirkung tendenziell ab. Insbesondere an exponierten Körperstellen wie den Armen (166).

Für genaue und reproduzierbare CRS-Ergebnisse ist die Kontrolle von Faktoren wie Hydratationszustand, Temperatur und Laserauswahl entscheidend. Ein wichtiger Aspekt bei der Auswahl des Lasers ist die mögliche störende Fluoreszenz, die insbesondere durch Pigmentierungen der Haut verursacht werden kann. Verwendet man Laser mit einer Wellenlänge von 532 oder 633 nm, kann es zu einer Überlagerung des Raman-Signals durch Fluoreszenz im Fingerprint-Bereich ($800 - 1.800\text{ cm}^{-1}$) kommen. Um dieses Problem zu umgehen, greift man häufig auf Laser im nahinfraroten Spektralbereich (z. B. 785 nm) zurück, da diese die Fluoreszenz deutlich reduzieren (5). Trotz Standardisierungsversuchen bleiben abweichende Ergebnisse zwischen Experimenten bestehen, was auf die biologische Variabilität von

Hautgewebe zurückzuführen ist. Daher sind wiederholte Messungen notwendig, um reproduzierbare Daten zu generieren (5).

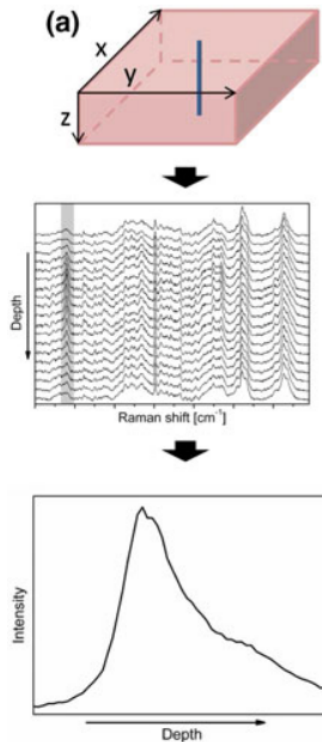


Abbildung 22: Raman-Tiefenprofil einzelner Spektren in z-Richtung mit Angabe des Intensitätsprofils in Abhängigkeit von der Tiefe (5)

Studien wie jene von dos Santos et al. und Choe et al. untersuchten mit der Raman-Spektroskopie altersbedingte Unterschiede in der Haut. So wurde beispielsweise gezeigt, dass die Penetrationstiefe von Wirkstoffen bei jüngeren ProbandInnen höher war als bei älteren. Dies liegt daran, dass sich Struktur, Funktion und Barriereigenschaften der Haut im Alter verändern und deshalb die Stoffpenetration anders erfolgt (171). Ebenso wurde festgestellt, dass ältere Frauen im Vergleich zu jüngeren einen niedrigeren NMF-Gehalt, geringere Hautfeuchtigkeit und einen leicht erhöhten pH-Wert der Hautoberfläche zeigen. Auch hier wurde der Einfluss des Alters auf die Barrierefunktion und Hydratation des SC nachgewiesen (172).

Die Raman-Spektroskopie eignet sich somit nicht nur zur Identifikation chemischer Substanzen, sondern auch zur Bestimmung physiologischer Parameter wie Hautstruktur, Hydratation und Barrierefunktion (5,159). In der Hautforschung kann sie zudem zur Bewertung von Wirkstoffpenetration und möglichen Gewebeschädigungen eingesetzt werden. CRS findet Anwendung in Penetrationsstudien, in der Entwicklung von Arzneimitteln sowie in der Risikobewertung neuer chemischer Verbindungen (5).

5 Studiendesign

Das Studiendesign wurde an der Medizinischen Universität Wien unter Berücksichtigung der vorgestellten Messmethoden erstellt und ist im Rahmen dieser Arbeit zur Übersicht kompakt wiedergegeben.

5.1 Konzept und Zielsetzung

Die Studie wurde als randomisierte, interventionelle, offene, monozentrische klinische Studie geplant. Ziel war die Beurteilung der arzneimittelinduzierten Photosensibilität und Phototoxizität nach einmaliger oraler Verabreichung durch eines von zehn häufig verschriebenen Medikamenten mit bekanntem photosensibilisierendem Potenzial. Dabei handelte es sich um folgende zehn Medikamente einschließlich der Handelsnamen: Acetylsalicylsäure 500 mg (ASS Genericon), Amiodaron 200 mg (Amiodaron Arcana), Diclofenac 100 mg (Diclobene), Doxycyclin 200 mg (Doxybene), Enalapril 10 mg (Enalapril „ratiopharm“), Furosemid 40 mg (Lasix®), Hydrochlorothiazid 25 mg (HCT G.L), Pantoprazol 40 mg (Pantoloc), Verapamil 80 mg (Verapabene), Voriconazol 200 mg (Voriconazol Aristo®).

Die Studie wurde monozentrisch an der Medizinischen Universität Wien durchgeführt. Die Bestrahlung sowie die dermatologische Bewertung der MED mittels optischer Beurteilung fanden direkt an der Medizinischen Universität Wien statt. Die darauffolgende dermatologische Analyse mittels Messung der physiologischen Hauteigenschaften 24 Stunden nach Bestrahlung fand hingegen an der Universität Wien, Fakultät für Lebenswissenschaften, Department für Pharmazeutische Technologie und Biopharmazie, statt. Die aktive Studiendauer für die einzelnen ProbandInnen betrug sechs Wochen. Die Gesamtstudiendauer vom ersten Screening-Besuch des/der ersten ProbandIn bis zum Abschlussbesuch des/der letzten ProbandIn wurde auf acht Wochen geschätzt.

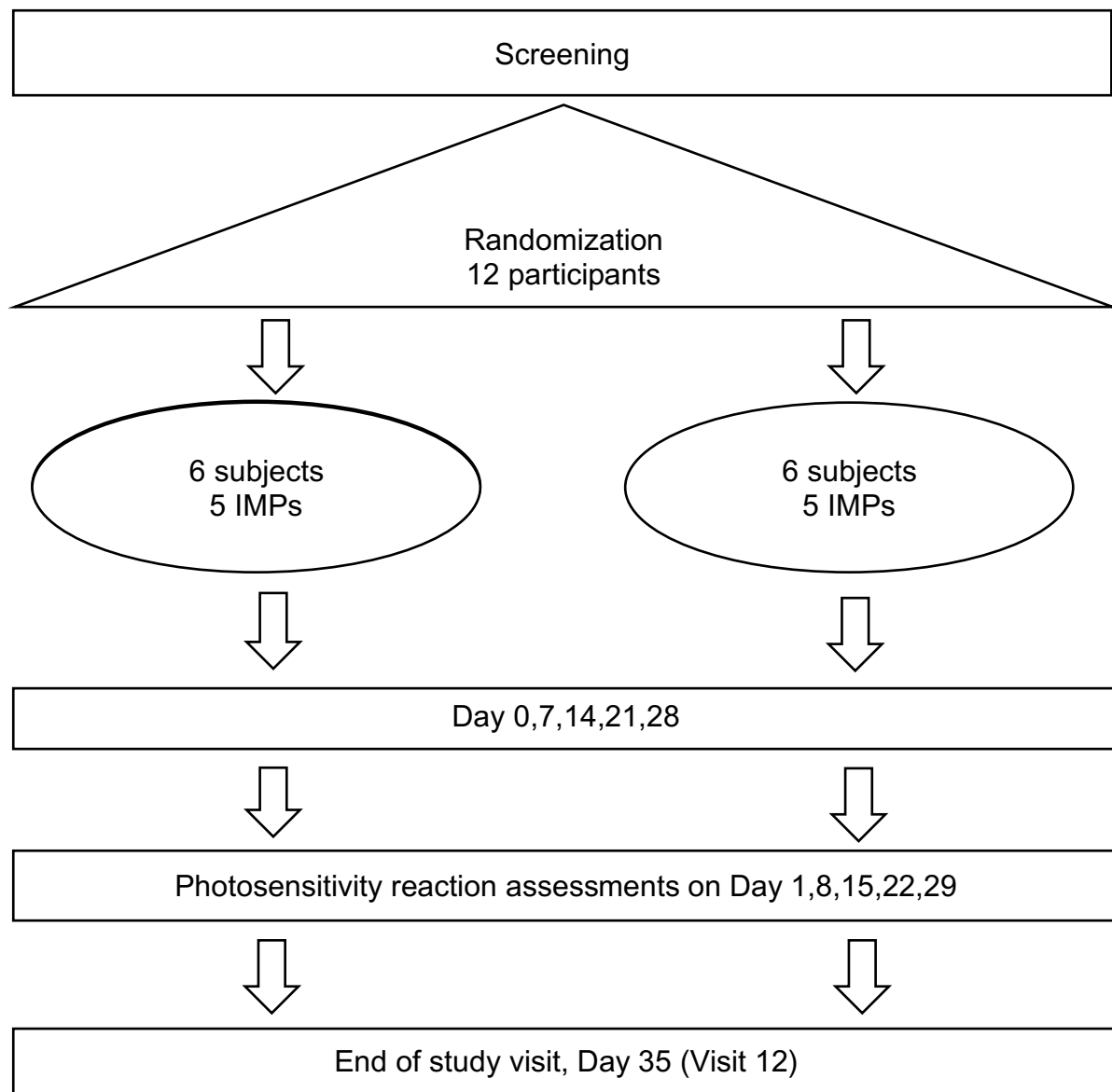


Abbildung 23: Ablauf der klinischen Studie zur Untersuchung des phototoxischen Potenzials verschiedener Wirkstoffe nach oraler Einnahme

5.2 Primäre und sekundäre Ziele

Primäres Ziel der Studie war die Beurteilung der MED für die zehn ausgewählten Substanzen mit bekannten photosensibilisierenden Eigenschaften für UVA-, UVB- und sichtbares Licht. Die Messung erfolgte 24 Stunden nach der Strahlenexposition mit dem Mexameter® MX18 (Courage & Khazaka, Köln, Deutschland).

Die sekundären Ziele der Studie umfassten drei Punkte: die Beurteilung des TEWL in g/h/m² als Marker der Hautbarrierefunktion mittels des Aquaflux™ (Biox Ltd., UK), die Analyse molekularer Hautveränderungen mittels konfokaler Raman-Spektroskopie (Gen2-SCA® Skin Composition Analyzer, River Diagnostics,

Niederlande) und die Beurteilung photosensibilisierender und phototoxischer Hautreaktionen anhand des Auftretens von Hautreaktionen wie Exanthemen, Erythemen, Hyperpigmentierungen, Urtikaria, Juckreiz und Verbrennungen. Die Messungen erfolgten erneut 24 Stunden nach der Exposition gegenüber UVA-, UVB- und sichtbarem Licht.

5.3 Primäre und sekundäre Endpunkte

Primäre Endpunkte der Studie waren die Bestimmung der MED-UVA und UVB MED-UVB sowie die Hautreaktion auf sichtbares Licht 24 Stunden nach der Exposition.

Die sekundären Endpunkte der Studie umfassten drei Punkte: die Messung des TEWL in g/h/m² 24 Stunden nach der Exposition, die Analyse molekularer Hautveränderungen und die Beurteilung von photosensitiven und phototoxischen Hautreaktionen unmittelbar und 24 Stunden nach der Exposition.

5.4 Recruiting

Für die Studie wurden gesunde ProbandInnen rekrutiert, die bei einem Screening-Termin einer umfassenden physischen Untersuchung sowie klinischen und labordiagnostischen Analysen unterzogen wurden. Wenn alle Einschlusskriterien erfüllt wurden und keines der Ausschlusskriterien zutraf, wurden die ProbandInnen für die klinische Studie randomisiert. Dabei wurde eine Gesamtstichprobengröße von zwölf ProbandInnen gewählt und in zwei Gruppen (sechs ProbandInnen pro Gruppe) randomisiert. Das Randomisierungsschema basierte auf einem Algorithmus, der ein Randomisierungsverhältnis von 1:1 zwischen den beiden Behandlungsgruppen gewährleistete. Um eine gleiche Randomisierung zwischen den Geschlechtern zu gewährleisten, wurde zusätzlich eine Randomisierung mit dem Geschlecht als Blockfaktor verwendet. Die ProbandInnen wurden in festen Blöcken von drei randomisiert, um sicherzustellen, dass das Gleichgewicht zwischen den Behandlungsgruppen erhalten bleibt. Die Randomisierung fand über das webbasierte Randomisierungsprogramm RandomizerO (Institut für Medizinische Informatik, Statistik und Dokumentation, Medizinische Universität Graz) statt.

Für die ProbandInnen an der Studie mussten gesunde Freiwillige folgende Einschlusskriterien erfüllen:

1. Schriftliche Einverständniserklärung
2. Männliches oder weibliches Geschlecht, Alter zwischen 18 – 45 Jahren
3. Body-Mass-Index von 19 – 27 bei Männern und 17 – 25 bei Frauen
4. Vitalparameter beim Screening innerhalb des normalen Referenzbereichs
5. Elektrokardiogramm ohne klinisch signifikante pathologische Auffälligkeiten und mit QTc-Werten unter 450 ms

6. Hauttyp II – IV der Fitzpatrick-Skala (Tabelle 7)
7. Weibliche ProbandInnen im gebärfähigen Alter verpflichten sich zur Anwendung einer geeigneten Verhütungsmethode während der gesamten Studiendauer

Tabelle 7: Fitzpatrick-Skala; verkürzte Wiedergabe nach (1)

Hauttyp	Typische Merkmale	Sonnenbrand	MED-Dosis (J/m ²)
		Bräunung	
I	Haut: hellweiß mit viele Sommersprossen Haare: rote/blond Augen: blau/grün	immer Sonnenbrand	ca. 150
		bräunt nie	
II	Haut: hell, selten Sommersprossen Haare: rote/blond Augen: blau/grün/grau	leicht Sonnenbrand	ca. 250
		bräunt schwer	
III	Haut: hellbraun, keine Sommersprossen Haare: dunkelblond/braun Augen: hell bis dunkel	manchmal leichte Verbrennungen	ca. 350
		gut anhaltende Hautbräune	
IV	Haut: braun, keine Sommersprossen Haare: dunkelbraun/schwarz Augen: dunkel	selten Sonnenbrand	ca. 450
		bräunt leicht	
V	Haut: dunkel, braun Haare: dunkel/schwarz Augen: dunkel	praktisch nie Sonnenbrand	ca. 600 – 900
		Vertiefung der Hautbräune	
VI	Haut: schwarz Haare: schwarz Augen: dunkel/schwarz	nie Sonnenbrand	900 – 1500
		Erhalt der Hautfarbe	

Zusätzlich sollten eingeschlossene ProbandInnen vier Wochen vor dem Screening-Termin ausgewogene und stabile Ernährungsgewohnheiten einhalten und sich während der gesamten Studiendauer an diese halten. Das Studienmedikament durfte nur nüchtern mit 200 ml Leitungswasser verabreicht werden. Die ProbandInnen sollten zwei Stunden nach der Verabreichung der untersuchten Substanz nichts essen oder trinken. Außerdem wurden die ProbandInnen gebeten, direkte UV-Exposition zu vermeiden, die nicht durch die in dieser Studie angewandte Strahlung verursacht wurde. Wenn eine Sonnenexposition der nackten Haut nicht durch irgendwelche Maßnahmen vermieden werden konnte, sollte ein Lichtschutzfaktor 50+ auf die exponierten Hautstellen aufgetragen werden. Laser-, Intensiv-Pulslicht-Behandlungen

oder UV-Therapie waren zwei Wochen vor und während der gesamten Studiendauer nicht erlaubt.

Zur Sicherstellung eines geregelten und einheitlichen Studienablaufs kamen folgende Ausschlusskriterien zur Anwendung:

1. Eintreten einer Schwangerschaft, Stillzeit oder Unklarheit bzgl. des Ausschlusses einer Schwangerschaft aufgrund unklarer Tests bei weiblichen ProbandInnen
2. Unzureichende Bereitschaft oder Fähigkeit zur angemessenen Kooperation und Einhaltung des Studienablaufs
3. Nichtdurchführung von Screening- oder Ausgangsuntersuchungen
4. Regelmäßige Einnahme von Medikamenten (verschreibungspflichtig oder rezeptfrei) zur Prävention oder Behandlung von Erkrankungen in den letzten zwei Monaten, mit Ausnahme von Verhütungsmitteln
5. Einnahme von Medikamenten während der aktiven Studienphase, die nach Einschätzung des Prüfarztes die Studienabläufe beeinträchtigen könnten
6. Einnahme von Nahrungsergänzungsmitteln innerhalb der letzten vier Wochen vor Studienbeginn, einschließlich Johanniskrautpräparaten
7. Exposition gegenüber UV-Strahlung (einschließlich direkter oder indirekter Sonneneinstrahlung, Solarium, Phototherapie) oder Anwendung von oralen Sonnenschutzmitteln und Selbstbräunungsprodukten innerhalb der zwei Wochen vor der ersten Medikamentenverabreichung sowie während der gesamten Studiendauer
8. Vorhandensein von Narben, früheren Traumata, Tätowierungen oder anderen Hautveränderungen an der Innenseite der Unterarme, die die Durchführung der Studie beeinträchtigen könnten
9. Anzeichen einer aktiven Infektion, die innerhalb der letzten 14 Tage vor dem Screening eine antibiotische Therapie erforderlich machte
10. Vorliegen chronischer Erkrankungen, die eine kontinuierliche medikamentöse Behandlung erfordern, einschließlich Lebererkrankungen, Atemwegserkrankungen, Herz-Kreislauf-Erkrankungen sowie einer innerhalb der letzten zwei Jahre diagnostizierten malignen Erkrankung oder einer laufenden Antikrebstherapie
11. Anamnese von gastrointestinalen Erkrankungen wie Gastritis, Magengeschwüren, Reizdarmsyndrom, entzündlichen Darmerkrankungen oder chronischer Obstipation
12. Anamnese von Durchfall oder Erbrechen innerhalb der letzten 14 Tage vor dem Screening
13. Vorgeschichte von gastrointestinalen Operationen, mit Ausnahme der Appendektomie
14. Vorgeschichte chronischer Autoimmunerkrankungen, einschließlich Dermatitis, die innerhalb der letzten zwei Monate vor dem Screening eine

immunsuppressive Behandlung erforderlich machten, oder einer Hauterkrankung mit potenzieller Photosensibilitätsreaktion

15. Vorgeschichte von chronischen Hauterkrankungen, einschließlich, aber nicht beschränkt auf Psoriasis und atopische Dermatitis

16. Persönliche oder familiäre Anamnese von Hautkrebs, einschließlich, aber nicht beschränkt auf Melanom, Basalzellkarzinom oder Plattenepithelkarzinom

17. Bekannte symptomatische Allergien, einschließlich Lebensmittelallergien, Unverträglichkeiten oder Sonnenallergien

18. Klinisch relevante Laboranomalien, die während des Screenings festgestellt wurden

19. Anamnese von Alkohol-, Zigaretten- oder Drogenmissbrauch

20. Geistige Beeinträchtigung, die das Verständnis der Zielsetzung, des Umfangs und der potenziellen Konsequenzen der Studie einschränkt

21. Vorliegen von Erkrankungen, die die Einhaltung des Studienprotokolls beeinträchtigen

22. Vorliegen klinischer Erkrankungen, die nach Einschätzung des Prüfarztes eine erfolgreiche Teilnahme unwahrscheinlich machen

23. Verwendung von Prüfpräparaten oder nicht zugelassenen Produkten (Medikamente oder Impfstoffe) innerhalb von 30 Tagen vor der ersten Medikamentenverabreichung oder geplante Verwendung während der Studie

24. Mitarbeiter des Studienzentrums sowie deren Ehepartner, Lebenspartner oder direkte Verwandte (z. B. Prüfarzt/-ärztin, Sub-Prüfarzt/-ärztin oder Studienpersonal)

ProbandInnen, die in die klinische Studie eingeschrieben wurden, aber aus genau definierten Gründen nicht in der Studie aufgenommen wurden, werden als Screening-Fehlschläge protokolliert. Screening-Fehlschläge müssen unter transparenter Berichterstattung mit Informationen zur Demografie, Details zu Screening-Fehlschlägen, Zulassungskriterien und schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SAE) für die Veröffentlichung angegeben werden.

Bei einer Unterbrechung der Studie kommt es nicht automatisch zum Ausschluss der ProbandInnen. Die Teilnahme kann wieder aufgenommen werden, sofern keine Ausschlusskriterien vorliegen und alle Ursachen für den Abbruch behoben wurden. Kommt es zu Änderungen von klinisch relevanten Befunden nach Beginn der Einschreibung in die Studie, muss das weitere Management für den/die ProbandIn von qualifiziertem Personal entschieden werden. Klinisch relevante Befunde müssen als unerwünschte Ereignisse (AE) protokolliert werden.

ProbandInnen haben jederzeit das Recht, die Studienteilnahme abubrechen. Zudem werden ProbandInnen aus der Studie ausgeschlossen, sofern ihr eigenes Wohlbefinden davon profitiert. ProbandInnen müssen die Studienteilnahme abbrechen, sollte es zur Widerrufung der Einwilligung, AEs, Veränderungen klinisch relevanter Laborparameter, Allergien oder Unverträglichkeiten kommen.

Die *Adverse Events* und die *Serious Adverse Events* sind unerwünschte Ereignisse, die systematisch erfasst und protokolliert werden müssen. Sie beziehen sich auf Ereignisse, die zeitlich mit der Einnahme der Studienmedikamente assoziiert sind. Dabei ist es unabhängig davon, ob ein direkter Zusammenhang mit den Studienmedikamenten besteht. AE sind alle nicht gewünschten und unbeabsichtigten medizinischen Ereignisse wie abnorme Laborbefunde, Symptome oder neu auftretende oder sich verschlechternde Krankheiten. SAE werden definiert als Ereignisse, die zum Tod, potenziell lebensbedrohlichem Verlauf, Krankenhausaufenthalt oder zu dauerhafter Beeinträchtigung körperlicher Funktionen führen. Die Bewertung der Schweregrade erfolgt durch die NCI-CTCAE v5.0 Leitlinien von Grad 1 (milde Symptome bis asymptomatisch) bis Grad 5 (Tod durch AE). Zudem werden Zusammenhänge der Ereignisse mit den Studienmedikamenten von einem/einer Prüfarzt/-ärztin beurteilt und als definitiv, wahrscheinlich, möglicherweise, unwahrscheinlich oder nicht ursächlich unterteilt.

5.5 Ablauf der Studie (Medizinische Universität Wien)

Vor der Aufnahme in die Studie erfolgte ein Screening-Besuch sowie Basisuntersuchungen zur Bestimmung der Minimalen Erythemdosis (MED-UVA, MED-UVB) und der Reaktion auf sichtbares Licht in einem Zeitraum von Tag -14 bis Tag -1. An den Tagen 0, 7, 14, 21 und 28 erhielten die ProbandInnen unter nüchternen Bedingungen eine Einzeldosis eines der fünf Prüfmedikamente. Die Einzeldosis entsprach dabei einer Standardverschreibungsdosis gemäß der Leitlinienkonformität für ihr individuelles Indikationsspektrum. Die Einnahme fand unter Aufsicht des Studienpersonals um 08:30 Uhr ($\pm$ 30 Minuten) am Department für Klinische Pharmakologie statt. Abweichend vom Originalprotokoll nahmen die ProbandInnen ggf. die Prüfpräparate zu Hause unter Video-Aufsicht ein und kamen anschließend für die Bestrahlung und Untersuchungen an das Department für Klinische Pharmakologie.

Die Bestrahlung erfolgte 6 Stunden nach oraler Verabreichung des jeweiligen Medikaments am Department für Klinische Pharmakologie. Die Haut der Innenseite des Arms wurde mit einem standardisierten Dosissteigerungsschema an fünf Stellen mit UVA- und UVB-Strahlung bestrahlt. Für das VIS-Licht wurde nur eine Stelle am Rücken bestrahlt. Die Bestrahlungsflächen betrugen bei UVA 1 cm, bei UVB 1,5 cm, und bei VIS 2 cm Durchmesser. Die unbestrahlte Haut wurde mit einem Schutz abgedeckt. Die Strahlungsdosis wurde dem individuellen Hauttyp der ProbandInnen nach der Fitzpatrick-Skala (Tabelle 7) angepasst. Die Bestrahlung erfolgte mit zertifizierten Geräten. Die UVA-Strahlung erfolgte mit dem Gerät von Dr. Sellamed (Modell: Sellamed, Typ: 4000, Seriennummer: 050002), die UVB-Strahlung mit dem Gerät von Waldmann Medizintechnik (Modell: UV801KL, Seriennummer: 80174-01) und für das Sichtbare Licht wurde ein Diaprojektor verwendet.

Die Durchmessergröße wurde abweichend vom Originalprotokoll für die Bestrahlungsflächen der UVA- und UVB-Strahlung auf ca. 1,5 cm Durchmesser vergrößert, um genügend Fläche für die Messsonden zu schaffen. Die Bestrahlungen erfolgten ausschließlich auf den Arm-Innenseiten. Die unbestrahlte Haut wurde mittels einer Abdeckung aus LKW-Plane aus temperaturbeständigem PVC-beschichtetem Polyestergewebe abgeschirmt.

Es wurden 6 und 30 Stunden nach Einnahme des Studienmedikaments Blutproben (inklusive Retentionsblutproben) für eine spätere Analyse der Wirkstoffkonzentration entnommen. Abweichend vom Originalprotokoll wurden Urinproben immer 24 Stunden nach Bestrahlung entnommen, obwohl sie nur für den Screening-Termin und für Besuch Nr. 12 vorgesehen waren.

5.6 Vermessung der Hauteigenschaften (Universität Wien)

Die dermatologische Analyse mittels Messung der physiologischen Hauteigenschaften fand 24 Stunden nach der Bestrahlung am Höhepunkt der photoinduzierten Reaktion am Department für Pharmazeutische Technologie und Biopharmazie, statt. Dabei wurden die MED-UVA, MED-UVB und die VIS-bestrahlte Stelle separat vermessen. Durch die individuelle Empfindlichkeit der ProbandInnen wurden die MED-Stellen zu Beginn der Messung vor Ort bestimmt. Anschließend kam es zur Vermessung der Hauteigenschaften mittels Mexameter®, Aquaflux™-Sonde, Skin-pH-Meter® und konfokalem Raman-Mikroskop gen2-SCA®. Die Messungen wurden bei Raumtemperatur durchgeführt. Die benötigte Zeit pro ProbandIn lag bei 60 Minuten. Zu Beginn der Sitzungen wurde eine Akklimatisierungszeit von 15 Minuten eingeplant und anschließend folgte eine Messzeit von ca. 45 Minuten. Die exakten Messtellen innerhalb der ausgewählten MED-Stellen und der VIS-Stelle wurden so gewählt, dass keine Haare, Muttermale oder Pigmentstörungen der Haut mitvermessen wurden. Diese würden die Messergebnisse stark beeinflussen (Melaninwert durch Bestrahlung vs. individuelle Pigmentstörung der Haut). Nach abgeschlossenen Messungen wurden die Auflageflächen der Messsonden und des CRS desinfiziert. Es gab keine Placebogruppe, da die Screening-Daten als Ausgangswerte für Kontrollzwecke fungierten.

Erythemwerte und Melaninwerte wurden mit der Mexameter®-Sonde (Courage-Khazaka, Deutschland) gemessen. Es wurde an den zuvor festgelegten MED-UVA-, MED-UVB-Stellen und VIS-Stelle mittels drei Einzelmessungen gemessen. Zusätzlich wurden drei Kontrollpunkte an unbehandelter Haut gemessen. Alle Messstellen wurden an unterschiedlichen Stellen innerhalb der bestrahlten Felder gewählt, um Okklusionseffekte zu vermeiden.

Der TEWL wurde mit dem Aquaflux™ (Biox Ltd., UK) gemessen. Es wurden an den zuvor festgelegten MED-UVA-, MED-UVB-Stellen und die VIS-Stelle und an unbehandelter Haut jeweils nur eine Messung durchgeführt.

Hauteigenschaften und ihre Veränderungen auf molekularer Ebene wurden mit dem konfokalen Raman-Spektroskop (gen2-SCA® Skin Composition Analyzer, River Diagnostics, Niederlande) untersucht. Es wurden an den zuvor festgelegten MED-UVA-, MED-UVB-Stellen fünf Messungen im Fingerprint-Bereich und drei Messungen im Hochwellenbereich durchgeführt.

Abweichend vom Originalprotokoll wurde zusätzlich der pH-Wert mit dem Skin-pH-Meter® (Courage & Khazaka, Köln, Deutschland) gemessen. Dafür wurden die zuvor festgelegten MED-UVA-, MED-UVB-Stellen und die VIS-Stelle mittels drei Einzelmessungen vermessen. Zusätzlich wurden drei Kontrollpunkte an unbehandelter Haut vermessen. Alle Messstellen wurden an unterschiedlichen Stellen innerhalb der bestrahlten Felder gewählt.

6 Ergebnisse

Im folgenden Abschnitt der Arbeit werden die Ergebnisse der durchgeführten Studie präsentiert. Zur besseren Übersicht werden die getesteten Wirkstoffe einheitlich als W1, W2, W3, W4 und W5 abgekürzt. W0 bezieht sich auf das Screening, bei dem kein Wirkstoff eingenommen wurde. Zudem wurde ein Kontrollwert von 100 % eingeführt, um die gemessenen Werte vergleichbar und normiert darzustellen. Die Zuordnung der zehn verschiedenen Wirkstoffe zu den beiden ProbandInnengruppen ist der folgenden Tabelle zu entnehmen:

Tabelle 8: Wirkstoffzuteilung der Gruppen

Wirkstoff	Abkürzung Wirkstoff	Gruppe 1	Gruppe 2
Kein Wirkstoff	W0	Screening	Screening
Wirkstoff 1	W1	Diclofenac	ASS
Wirkstoff 2	W2	Voriconazol	Verapamil
Wirkstoff 3	W3	HCT	Doxycyclin
Wirkstoff 4	W4	Pantoprazol	Furosemid
Wirkstoff 5	W5	Amiodaron	Enalapril

Aufgrund der sehr geringen Stichprobengröße (Gruppe 1: n = 3, Gruppe 2: n = 2) wurde auf inferenzstatistische Verfahren wie t-Tests oder ANOVA verzichtet. Diese Methoden setzen eine Normalverteilung und ausreichende Fallzahlen voraus, um belastbare Aussagen treffen zu können (173). Stattdessen wurde der Fokus auf die grafische Darstellung individueller Verläufe gelegt und ein Trend beschrieben. Die prozentuale Veränderung der Messwerte wird jeweils im Vergleich zum Kontrollwert für jede Versuchsperson getrennt dargestellt. Auf diese Weise lassen sich Tendenzen innerhalb und zwischen den Wirkstoffgruppen erkennen, ohne durch Mittelwertbildung mögliche Einzeleffekte zu verschleiern. Diese Darstellung soll helfen, interindividuelle

Unterschiede sichtbar zu machen und Hinweise auf mögliche Wirkstoffeffekte abzuleiten (173–175).

Infolge erheblicher Datenlücken und der dadurch eingeschränkten Aussagekraft wird die grafische Auswertung der Gruppe 2 im Anhang abgebildet und nicht im Hauptteil diskutiert.

6.1 Erythemwert

Die Erythemwerte wurden mithilfe des Mexameter® gemessen. Die Erythemmessung dient der Erfassung akuter entzündlicher Hautreaktionen. Ziel war es, zu untersuchen, ob die systemische Einnahme verschiedener Wirkstoffe in Kombination mit UV-Strahlung potenziell phototoxische Effekte sichtbar macht. Die Erythembildung ist eine typische Reaktion auf phototoxische Prozesse und eignet sich zur quantitativen Erfassung und Bewertung möglicher photosensibilisierender Effekte. In den folgenden Grafiken werden die Erythemverläufe der Gruppen 1 dargestellt. Es wurden dabei die bestrahlten Hautstellen der MED-UVA, MAX-UVA, MED-UVB und MAX-UVB vermessen.

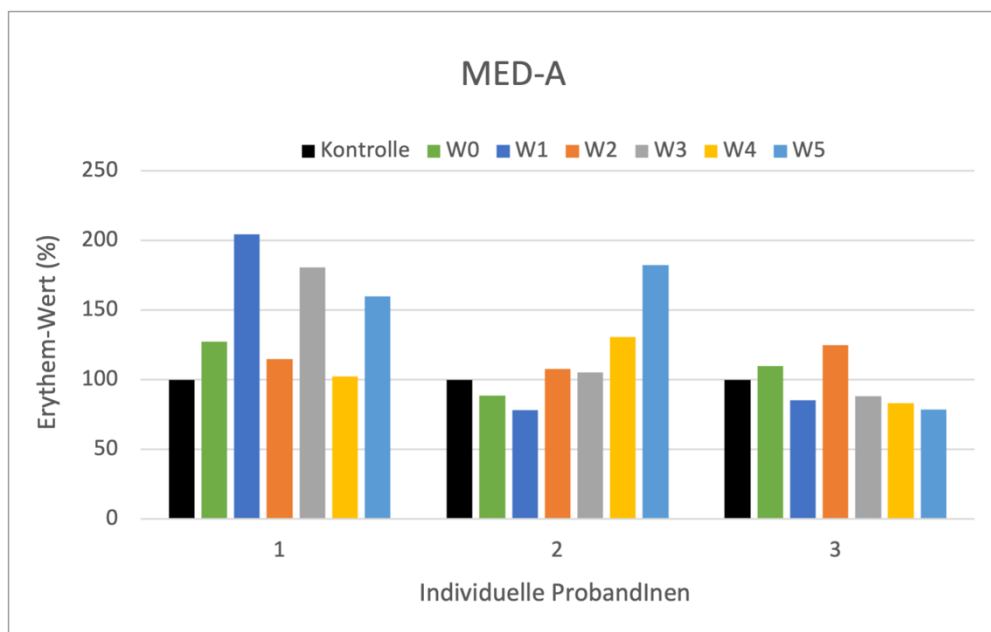


Abbildung 24: Prozentuelle Veränderung (%) der Erythemwerte von ProbandInnen der Gruppe 1 unter sieben Bedingungen (Kontrolle, W0 – W5). W0 entspricht einer UV-Bestrahlung ohne Wirkstoffaufnahme, W1 – W5 einer UV-Bestrahlung nach Einnahme der jeweiligen Wirkstoffe. Die dargestellten Werte an der Messstelle MED-UVA (erste eindeutig sichtbare farbliche Veränderung) sind relativ zu einem gesetzten Kontrollwert (Kontrolle = 100 %) normiert. Die Balken zeigen die individuellen Reaktionen der drei Versuchspersonen (n = 3).

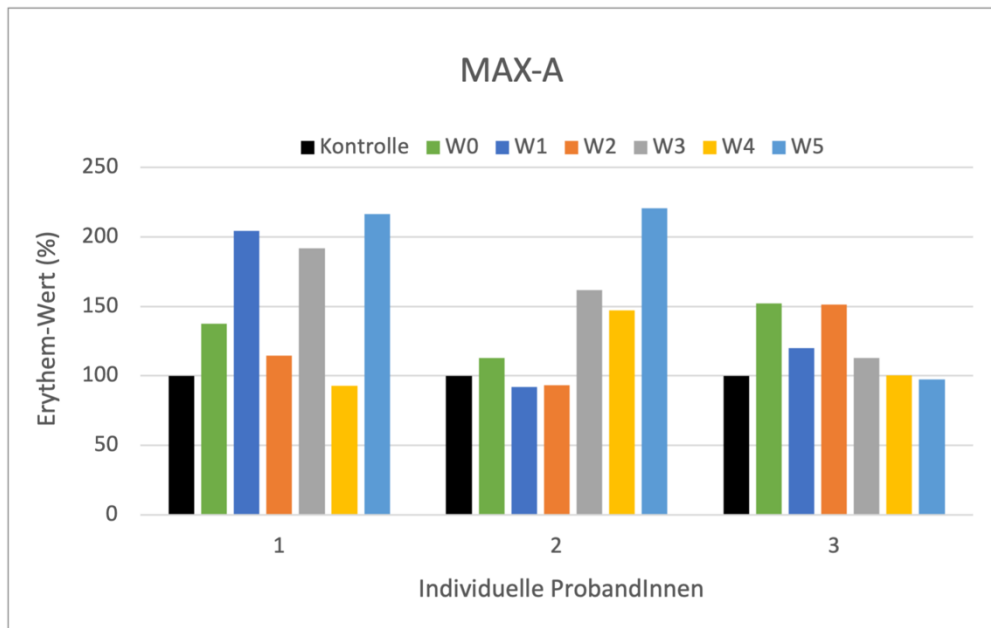


Abbildung 25: Prozentuelle Veränderung (%) der Erythemwerte von ProbandInnen der Gruppe 1 unter sieben Bedingungen (Kontrolle, W0 – W5). W0 entspricht einer UV-Bestrahlung ohne Wirkstoffaufnahme, W1 – W5 einer UV-Bestrahlung nach Einnahme der jeweiligen Wirkstoffe. Die dargestellten Werte an der Messstelle MAX-UVA (Stelle mit maximaler Strahlungsdosis) sind relativ zu einem gesetzten Kontrollwert (Kontrolle = 100 %) normiert. Die Balken zeigen die individuellen Reaktionen der drei Versuchspersonen (n = 3).

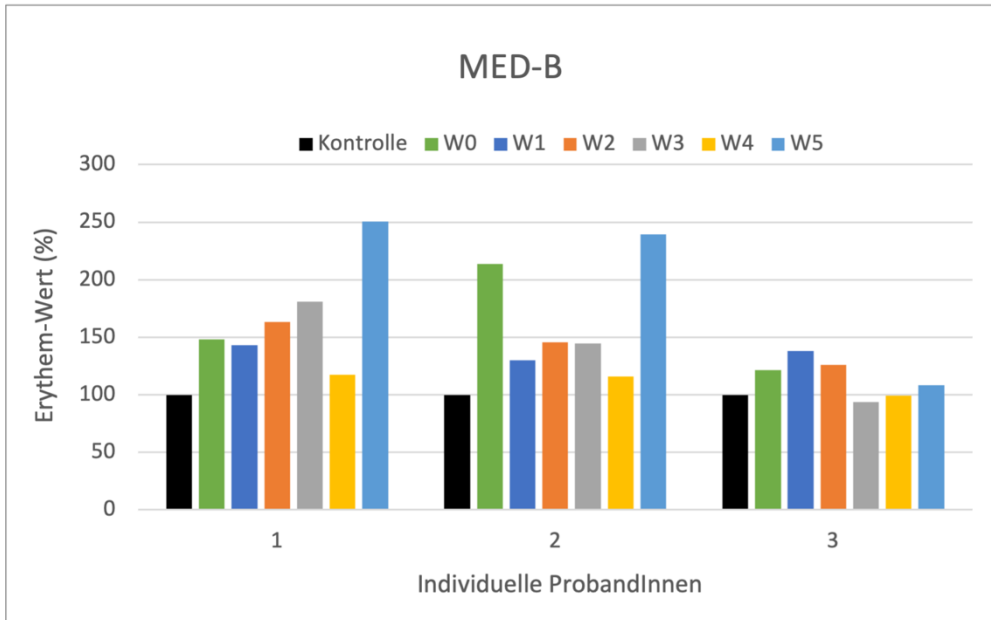


Abbildung 26: Prozentuelle Veränderung (%) der Erythemwerte von ProbandInnen der Gruppe 1 unter sieben Bedingungen (Kontrolle, W0 – W5). W0 entspricht einer UV-Bestrahlung ohne Wirkstoffaufnahme, W1 – W5 einer UV-Bestrahlung nach Einnahme der jeweiligen Wirkstoffe. Die dargestellten Werte an der Messstelle MED-UVB (erste eindeutig sichtbare farbliche Veränderung) sind relativ zu einem gesetzten Kontrollwert (Kontrolle = 100 %) normiert. Die Balken zeigen die individuellen Reaktionen der drei Versuchspersonen (n = 3).

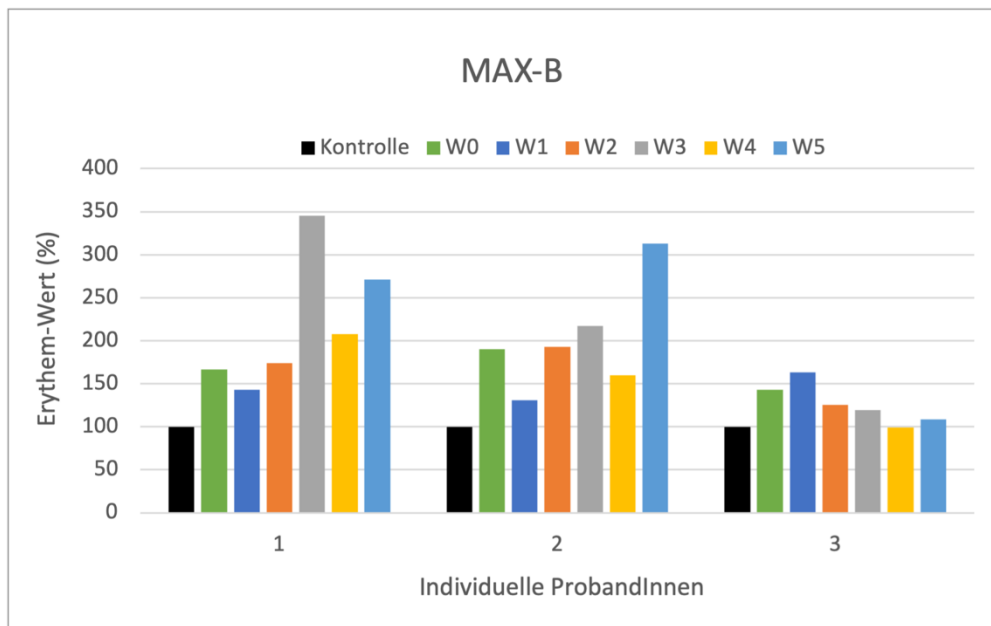


Abbildung 27: Prozentuelle Veränderung (%) der Erythemwerte von ProbandInnen der Gruppe 1 unter sieben Bedingungen (Kontrolle, W0 – W5). W0 entspricht einer UV-Bestrahlung ohne Wirkstoffaufnahme, W1 – W5 einer UV-Bestrahlung nach Einnahme der jeweiligen Wirkstoffe. Die dargestellten Werte an der Messstelle MAX-UVB (Stelle mit maximaler Strahlungsdosis) sind relativ zu einem gesetzten Kontrollwert (Kontrolle = 100 %) normiert. Die Balken zeigen die individuellen Reaktionen der drei Versuchspersonen (n = 3).

Die Abbildungen 24 – 27 zeigt die normierten Erythemwerte der drei ProbandInnen der Gruppe 1 nach Einnahme der Wirkstoffe W1 bis W5 sowie unter W0 (Screening ohne Substanz), jeweils im Vergleich zur Kontrollbedingung (Kontrollwert = 100 %). Die Messung erfolgte an vier UV-bestrahlten Hautarealen (MED-UVA, MAX-UVA, MED-UVB, MAX-UVB), die unterschiedliche Strahlungsdosen abbilden.

Unter W0 sind an mehreren Messstellen bereits erhöhte Erythemwerte zu erkennen, vor allem an den UVB-Messstellen (MED-UVB, MAX-UVB). Die Streuung der Screening-Werte ist groß. W1 zeigt bei allen vier Messstellen konsistent erhöhte Erythemwerte. Diese Tendenz ist bei allen ProbandInnen sichtbar und betrifft sowohl UVA- als auch UVB-Messstellen. Der Effekt fällt hierbei gegenüber W0 stärker und gleichmäßiger aus. W2 zeigt konsistente, moderat bis deutlich erhöhte Werte über beide Strahlungsspektren hinweg. Die Werte im UVB-Bereich sind moderat höher als die im UVA-Bereich. W3 zeigen eine starke Streuung. Eine ausgeprägte Reaktionsbereitschaft ist sichtbar. Die Erythemwerte schwanken stark, wodurch kein klares Muster erkennbar ist. W4 zeigt insgesamt moderate erhöhte Werte. Ein systematisch erhöhtes Reaktionsmuster lässt sich nicht erkennen. W5 zeigt bei allen vier Messstellen hohe Erythemwerte auf, besonders deutlich an den UVB-Messstellen (MED-UVB, MAX-UVB). Aber auch im UVA-Bereich liegen die Werte teils deutlich über dem Kontrollniveau. Alle ProbandInnen zeigen eine stärkere und konsistentere Reaktion als bei den übrigen Wirkstoffen.

Insgesamt zeigen die Abbildungen, dass W1 und W5 die ausgeprägtesten und gleichmäßigsten Erythemanstiege über alle Messstellen hinweg haben. W2 und W3 haben deutliche, aber unregelmäßige Erhöhungen. W4 bleibt insgesamt am unauffälligsten.

6.2 Melaninwert

Die Melaninwerte wurden mithilfe des Mexameter® gemessen. Der Melaningehalt der Haut gilt als Marker für photoinduzierte Pigmentierungsreaktionen. Ziel war es, zu untersuchen, ob die systemische Einnahme verschiedener Wirkstoffe in Kombination mit anschließender UV-Bestrahlung die Melaninbildung beeinflusst. Die Messung erlaubt Rückschlüsse auf mögliche photobiologische Wechselwirkungen und pigmentverändernde Effekte. In den folgenden Grafiken werden die Melaninveränderungen der Gruppe 1 dargestellt. Es wurden dabei die bestrahlten Hautstellen der MED-UVA, MAX-UVA, MED-UVB und MAX-UVB vermessen.

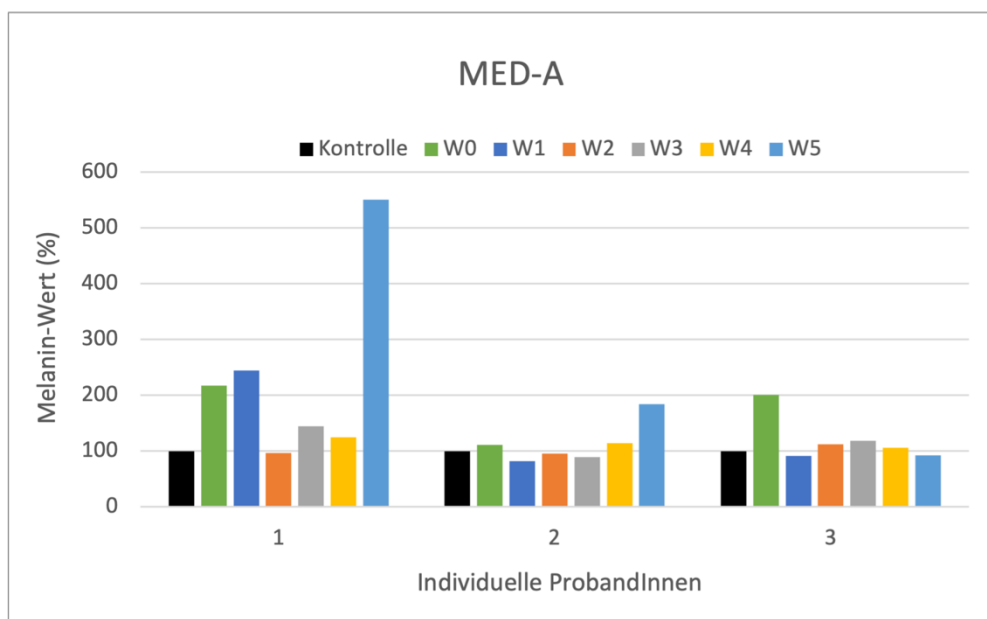


Abbildung 28: Prozentuelle Veränderung (%) der Melaninwerte von ProbandInnen der Gruppe 1 unter sieben Bedingungen (Kontrolle, W0 – W5). W0 entspricht einer UV-Bestrahlung ohne Wirkstoffaufnahme, W1 – W5 einer UV-Bestrahlung nach Einnahme der jeweiligen Wirkstoffe. Die dargestellten Werte an der Messstelle MED-UVA (erste eindeutig sichtbare farbliche Veränderung) sind relativ zu einem gesetzten Kontrollwert (Kontrolle = 100 %) normiert. Die Balken zeigen die individuellen Reaktionen der drei Versuchspersonen (n = 3).

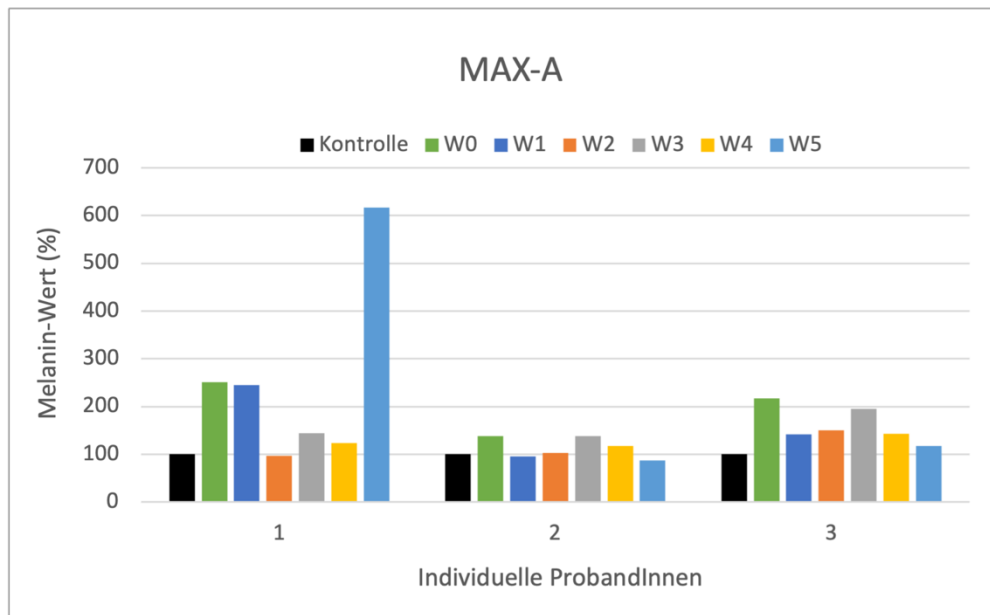


Abbildung 29: Prozentuelle Veränderung (%) der Melaninwerte von ProbandInnen der Gruppe 1 unter sieben Bedingungen (Kontrolle, W0 – W5). W0 entspricht einer UV-Bestrahlung ohne Wirkstoffaufnahme, W1 – W5 einer UV-Bestrahlung nach Einnahme der jeweiligen Wirkstoffe. Die dargestellten Werte an der Messstelle MAX-UVA (Stelle mit maximaler Strahlungsdosis) sind relativ zu einem gesetzten Kontrollwert (Kontrolle = 100 %) normiert. Die Balken zeigen die individuellen Reaktionen der drei Versuchspersonen (n = 3).

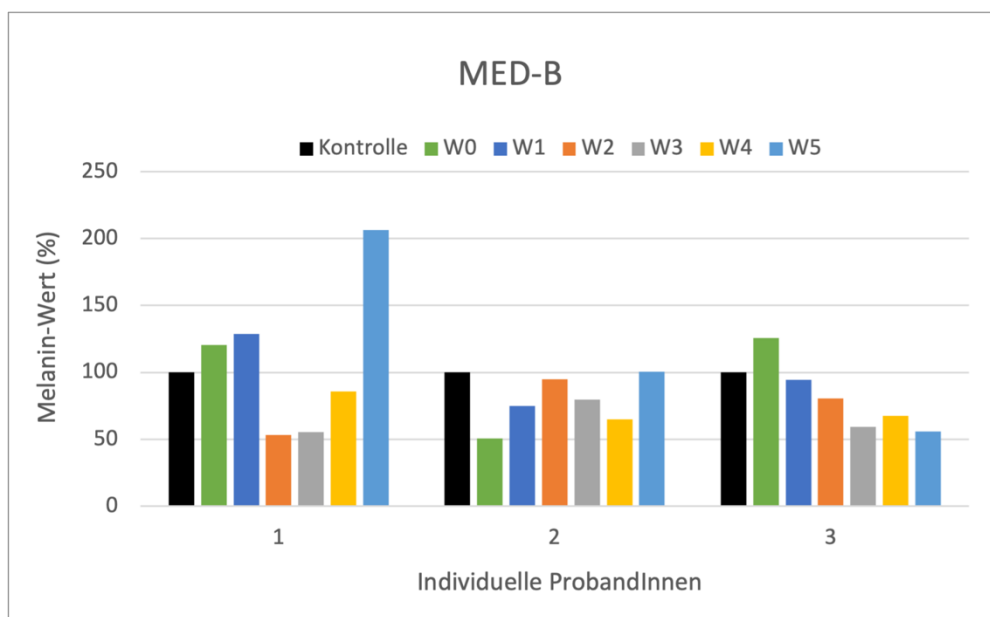


Abbildung 30: Prozentuelle Veränderung (%) der Melaninwerte von ProbandInnen der Gruppe 1 unter sieben Bedingungen (Kontrolle, W0 – W5). W0 entspricht einer UV-Bestrahlung ohne Wirkstoffaufnahme, W1 – W5 einer UV-Bestrahlung nach Einnahme der jeweiligen Wirkstoffe. Die dargestellten Werte an der Messstelle MED-UVB (erste eindeutig sichtbare farbliche Veränderung) sind relativ zu einem gesetzten Kontrollwert (Kontrolle = 100 %) normiert. Die Balken zeigen die individuellen Reaktionen der drei Versuchspersonen (n = 3).

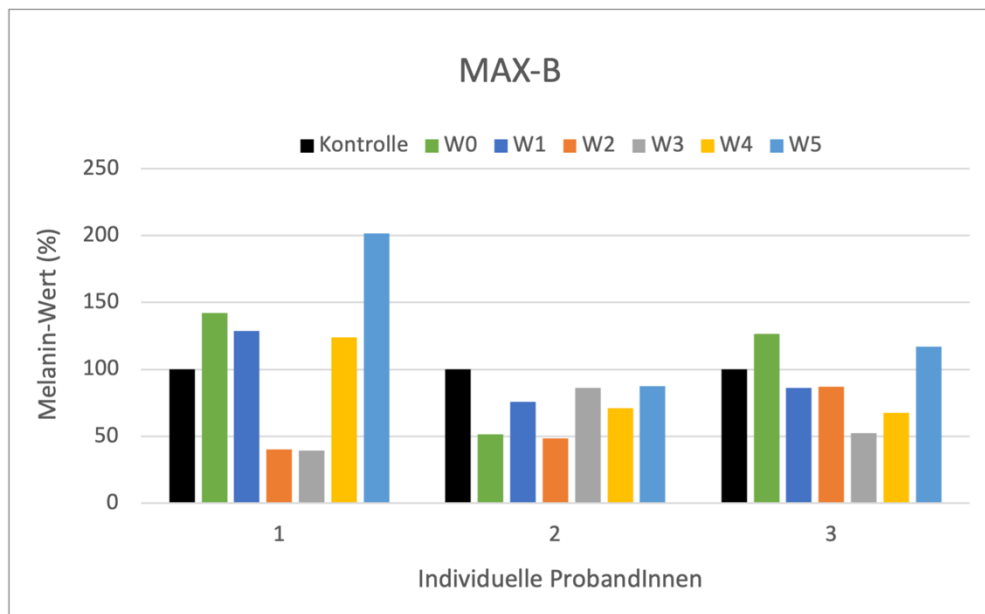


Abbildung 31: Prozentuelle Veränderung (%) der Melaninwerte von ProbandInnen der Gruppe 1 unter sieben Bedingungen (Kontrolle, W0 – W5). W0 entspricht einer UV-Bestrahlung ohne Wirkstoffaufnahme, W1 – W5 einer UV-Bestrahlung nach Einnahme der jeweiligen Wirkstoffe. Die dargestellten Werte an der Messstelle MAX-UVB (Stelle mit maximaler Strahlungsdosis) sind relativ zu einem gesetzten Kontrollwert (Kontrolle = 100 %) normiert. Die Balken zeigen die individuellen Reaktionen der drei Versuchspersonen (n = 3).

Die Abbildung 28 – 31 zeigen die normierten Melaninwerte der drei ProbandInnen der Gruppe 1 nach Einnahme der Wirkstoffe W1 bis W5 sowie unter W0 (Screening ohne Substanz), jeweils im Vergleich zur Kontrollbedingung (Kontrollwert = 100 %). Die Messung erfolgte an vier UV-bestrahlten Hautarealen (MED-UVA, MAX-UVA, MED-UVB, MAX-UVB), die unterschiedliche Strahlungsdosen abbilden.

Unter W0 zeigen sich an allen Messstellen erhöhte Melaninwerte, vor allem an den UVA-bestrahlten Stellen (MED-UVA, MAX-UVA) sind die Werte deutlich erhöht. Teils fallen die Messwerte bei W0 unter das Kontrollniveau. W1 zeigt an den UVA-bestrahlten Stellen (MED-UVA, MAX-UVA) leicht erhöhte Werte. An den UVB-Messstellen ist die Reaktion moderat, aber noch über dem Kontrollniveau. Die Werte von W1 sind zu W0 insgesamt erhöht, aber nicht auffällig stark. W2 zeigt durchgehend niedrigere Melaninwerte auf. Die meisten Messwerte liegen nahe am oder unter dem Kontrollwert. Eine substanzbedingte Erhöhung ist unter W2 nicht zu erkennen. W3 zeigt eine große Streuung der Messerwerte mit Werten über und unter dem Kontrollniveau. Es ist eine uneinheitliche Reaktionslage, ohne klar erkennbaren Trend über alle ProbandInnen. W4 zeigt ein ähnliches Reaktionsprofil wie W3, mit moderaten Anstiegen an einzelnen Messstellen, ohne dass sich ein durchgehend erhöhtes Niveau erkennen lässt. W5 zeigt im Vergleich zu allen anderen Bedingungen eine deutliche Erhöhung der Melaninwerte an allen Messstellen. Die Werte an den UVA-Messstellen (MED-UVA, MAX-UVA) sind insgesamt deutlich höher als an den UVB-

Messstellen (MED-UVB, MAX-UVB). Die Reaktion unter W5 ist sowohl ausgeprägt als auch konsistent.

Insgesamt zeigen die Abbildungen, dass W5 als einziger Wirkstoff eine deutlich und systematisch verstärkte Melaninbildung an mehreren Messstellen hat. Die restlichen Wirkstoffe führen zu einer generellen Reduktion (W2) oder moderaten Steigerung (W1).

6.3 TEWL-Wert

Der TEWL wurde mithilfe des AquaFlux™ gemessen. Der TEWL dient als Indikator für die Barrierefunktion der Haut. Ziel war es, zu untersuchen, ob die systemische Einnahme verschiedener Wirkstoffe in Kombination mit UV-Bestrahlung die Hautbarriere beeinflusst und zu einer veränderten Wasserverlustmenge führt. Eine erhöhte TEWL gilt als Hinweis auf eine gestörte epidermale Integrität. In den folgenden Grafiken werden die TEWL-Veränderungen der Gruppe 1 dargestellt. Es wurden dabei die bestrahlten Hautstellen der MED-UVA, MAX-UVA, MED-UVB und MAX-UVB vermessen.

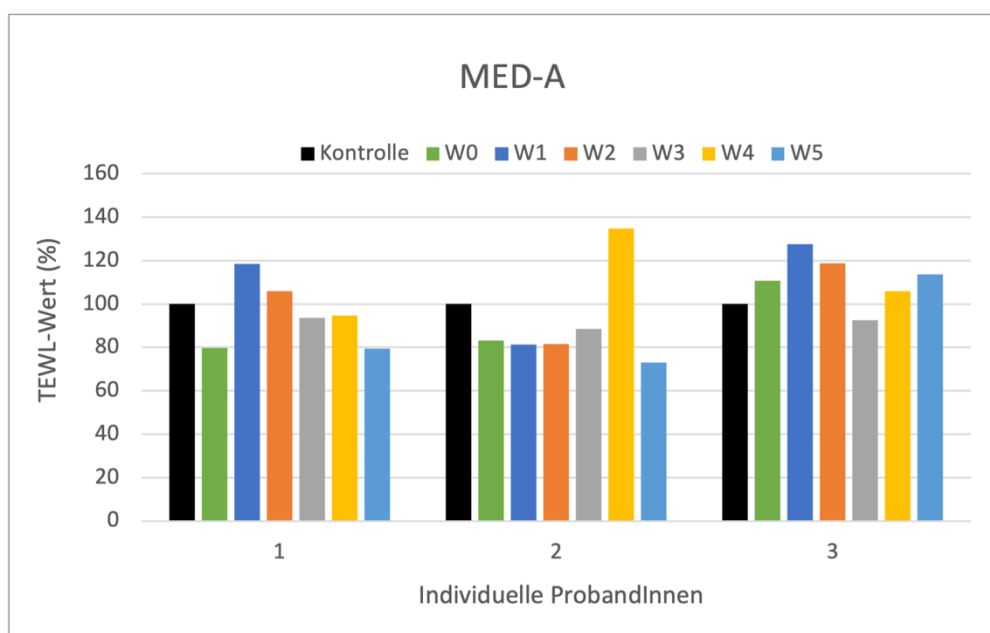


Abbildung 32: Prozentuelle Veränderung (%) der TEWL-Werte von ProbandInnen der Gruppe 1 unter sieben Bedingungen (Kontrolle, W0 – W5). W0 entspricht einer UV-Bestrahlung ohne Wirkstoffaufnahme, W1 – W5 einer UV-Bestrahlung nach Einnahme der jeweiligen Wirkstoffe. Die dargestellten Werte an der Messstelle MED-UVA (erste eindeutig sichtbare farbliche Veränderung) sind relativ zu einem gesetzten Kontrollwert (Kontrolle = 100 %) normiert. Die Balken zeigen die individuellen Reaktionen der drei Versuchspersonen (n = 3).

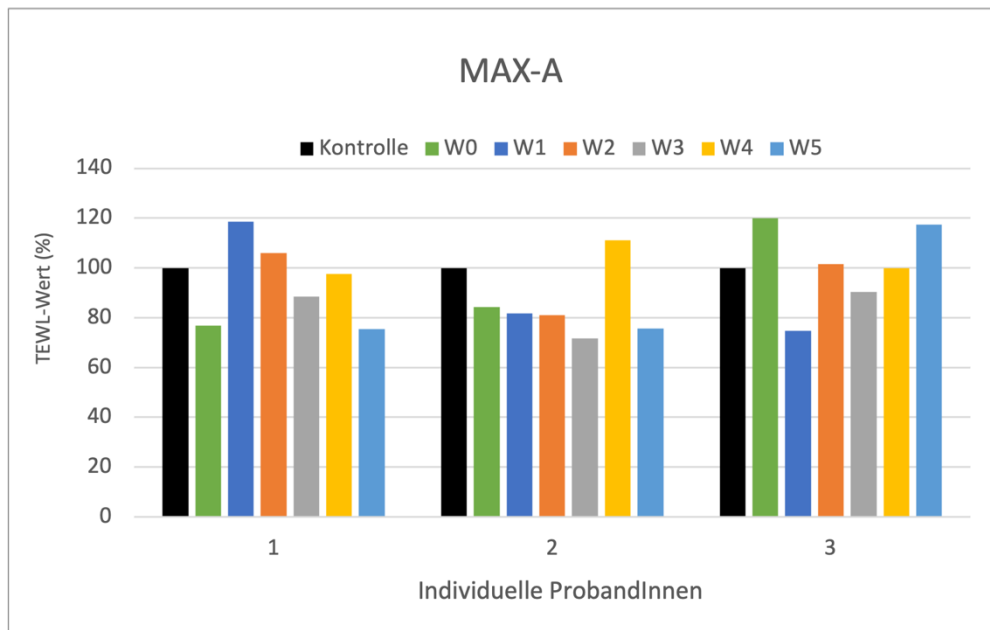


Abbildung 33: Prozentuelle Veränderung (%) der TEWL-Werte von ProbandInnen der Gruppe 1 unter sieben Bedingungen (Kontrolle, W0 – W5). W0 entspricht einer UV-Bestrahlung ohne Wirkstoffaufnahme, W1 – W5 einer UV-Bestrahlung nach Einnahme der jeweiligen Wirkstoffe. Die dargestellten Werte an der Messstelle MAX-UVA (Stelle mit maximaler Strahlungsdosis) sind relativ zu einem gesetzten Kontrollwert (Kontrolle = 100 %) normiert. Die Balken zeigen die individuellen Reaktionen der drei Versuchspersonen (n = 3).

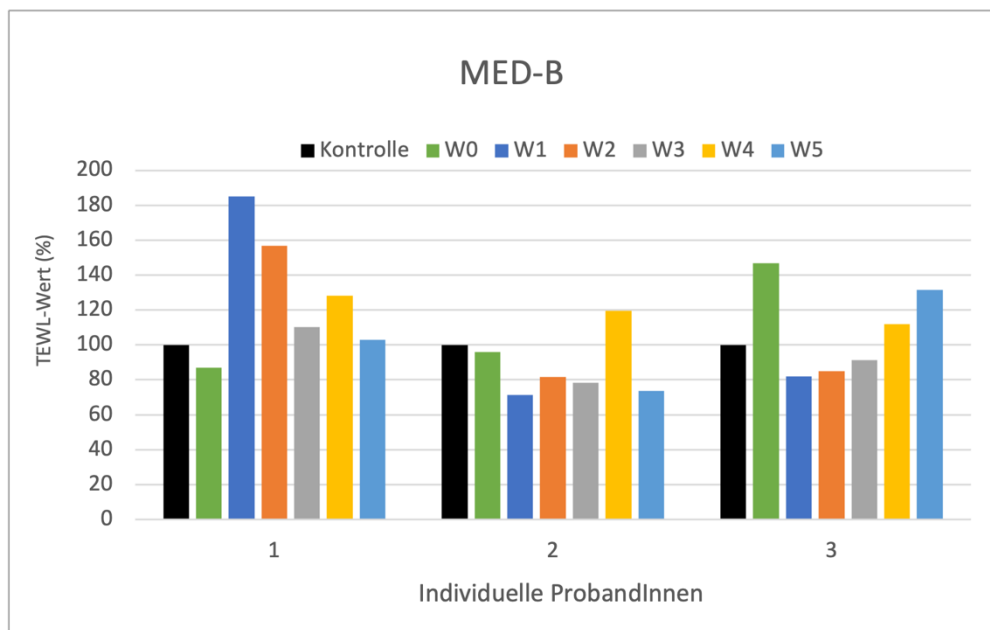


Abbildung 34: Prozentuelle Veränderung (%) der TEWL-Werte von ProbandInnen der Gruppe 1 unter sieben Bedingungen (Kontrolle, W0 – W5). W0 entspricht einer UV-Bestrahlung ohne Wirkstoffaufnahme, W1 – W5 einer UV-Bestrahlung nach Einnahme der jeweiligen Wirkstoffe. Die dargestellten Werte an der Messstelle MED-UVB (erste eindeutig sichtbare farbliche Veränderung) sind relativ zu einem gesetzten Kontrollwert (Kontrolle = 100 %) normiert. Die Balken zeigen die individuellen Reaktionen der drei Versuchspersonen (n = 3).

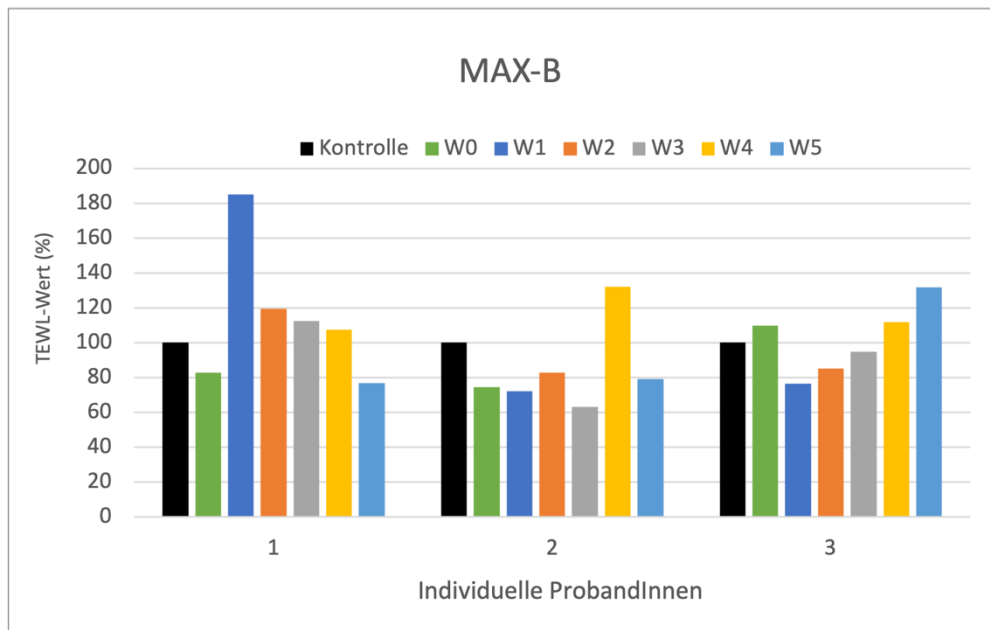


Abbildung 35: Prozentuelle Veränderung (%) der TEWL-Werte von ProbandInnen der Gruppe 1 unter sieben Bedingungen (Kontrolle, W0 – W5). W0 entspricht einer UV-Bestrahlung ohne Wirkstoffaufnahme, W1 – W5 einer UV-Bestrahlung nach Einnahme der jeweiligen Wirkstoffe. Die dargestellten Werte an der Messstelle MAX-UVB (Stelle mit maximaler Strahlungsdosis) sind relativ zu einem gesetzten Kontrollwert (Kontrolle = 100 %) normiert. Die Balken zeigen die individuellen Reaktionen der drei Versuchspersonen (n = 3).

Abbildungen 32 – 35 zeigen die normierten TEWL-Werte der drei ProbandInnen der Gruppe 1 nach Einnahme der Wirkstoffe W1 bis W5 sowie unter W0 (Screening ohne Substanz), jeweils im Vergleich zur Kontrollbedingung (Kontrollwert = 100 %). Die Messung erfolgte an vier UV-bestrahlten Hautarealen (MED-UVA, MAX-UVA, MED-UVB, MAX-UVB), die unterschiedliche Strahlungsdosen abbilden.

Unter W0 zeigen sich mehrheitlich TEWL-Werte unterhalb des Kontrollniveaus. Einzige Ausnahme bildet ProbandIn 3 mit einem deutlich erhöhten Wert an MED-UVB (146 %). Die übrigen Werte bewegen sich mehrheitlich zwischen 75 % und 110 % des Kontrollwerts. W1 zeigt an allen vier Messstellen eine deutliche Erhöhung der TEWL-Werte. Besonders die UVB-bestrahlten Messstellen (MED-UVB, MAX-UVB) sind auffällig hoch. W2 zeigt leicht moderat erhöhte Werte, sowohl an den UVA- als auch an den UVB-Messstellen. W3 zeigt insgesamt geringere TEWL-Werte, die in der Mehrheit unterhalb oder in der Nähe des Kontrollwerts liegen. Ausnahmen, knapp über dem Kontrollwert mit 110 %, finden sich vereinzelt an den Messstellen von MED-UVB und MAX-UVB-Messstellen. Das Gesamtbild von W3 ist eher unauffällig. W4 zeigt nur moderat erhöhte Werte, die sich insgesamt auf dem Reaktionsniveau befinden. Einzelne Werte sind stark erhöht wie bei ProbandIn 2 die MED-UVA. W5 führt nur vereinzelt zu deutlichen Erhöhungen. An den UVB-Stellen (MED-UVB, MAX-UVB) sieht man einen stärkeren Anstieg der einzelnen Werte. An den UVA-Stellen (MED-UVA, MAX-UVA) liegen die mehrere Werte unter oder nahe dem Kontrollniveau. Die

Reaktion unter W5 ist im Vergleich zu W1 oder W2 insgesamt schwächer und unregelmäßiger.

Insgesamt zeigen die Abbildungen, dass W1 und W2 die deutlichsten Erhöhungen des TEWL-Werts haben, besonders im UVB-Bereich. W3 und W5 haben Werte nahe am Kontrollwert. W4 liegt im mittleren Bereich mit einzelnen Ausreißern nach oben.

6.4 Hautfeuchtigkeitswerte

Die Hautfeuchtigkeit wurde mithilfe des Corneometer® gemessen. Sie stellt einen wichtigen Parameter zur Beurteilung des epidermalen Wassergehalts dar und gilt somit als Indikator für den Hydrationszustand der Haut. Ziel war es, zu untersuchen, ob die systemische Einnahme verschiedener Wirkstoffe in Kombination mit UV-Bestrahlung zu Veränderungen der Hautfeuchtigkeit führt. Ein verminderter Feuchtigkeitsgehalt kann auf eine gestörte Barrierefunktion hinweisen. In den folgenden Grafiken werden die Verläufe der Hautfeuchtigkeit in den Gruppen 1 dargestellt. Es wurden dabei die bestrahlten Hautstellen der MED-UVA, MAX-UVA, MED-UVB und MAX-UVB vermessen.

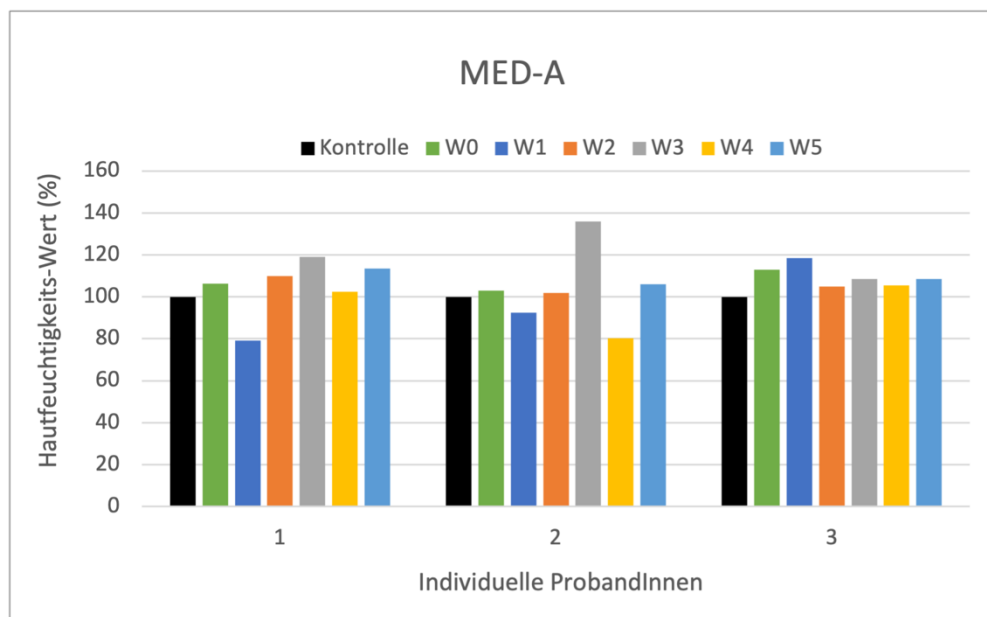


Abbildung 36: Prozentuelle Veränderung (%) der Hautfeuchtigkeitswerte von ProbandInnen der Gruppe 1 unter sieben Bedingungen (Kontrolle, W0 – W5). W0 entspricht einer UV-Bestrahlung ohne Wirkstoffaufnahme, W1 – W5 einer UV-Bestrahlung nach Einnahme der jeweiligen Wirkstoffe. Die dargestellten Werte an der Messstelle MED-UVA sind relativ zu einem gesetzten Kontrollwert (Kontrolle = 100 %) normiert. Die Balken zeigen die individuellen Reaktionen der drei Versuchspersonen (n = 3).

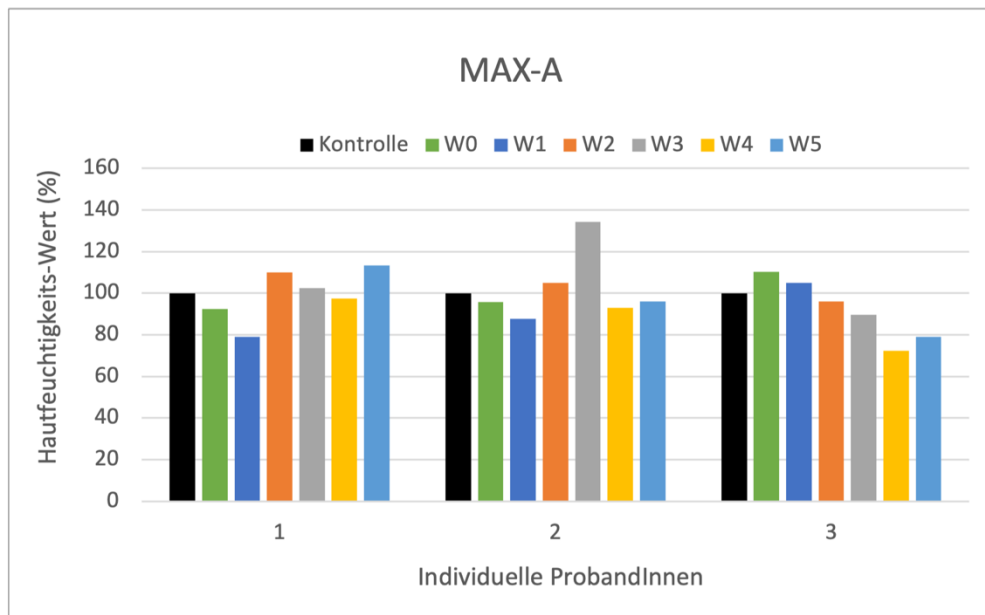


Abbildung 37: Prozentuelle Veränderung (%) der Hautfeuchtigkeitswerte von ProbandInnen der Gruppe 1 unter sieben Bedingungen (Kontrolle, W0 – W5). W0 entspricht einer UV-Bestrahlung ohne Wirkstoffaufnahme, W1 – W5 einer UV-Bestrahlung nach Einnahme der jeweiligen Wirkstoffe. Die dargestellten Werte an der Messstelle MAX-UVA (Stelle mit maximaler Strahlungsdosis) sind relativ zu einem gesetzten Kontrollwert (Kontrolle = 100 %) normiert. Die Balken zeigen die individuellen Reaktionen der drei Versuchspersonen (n = 3).

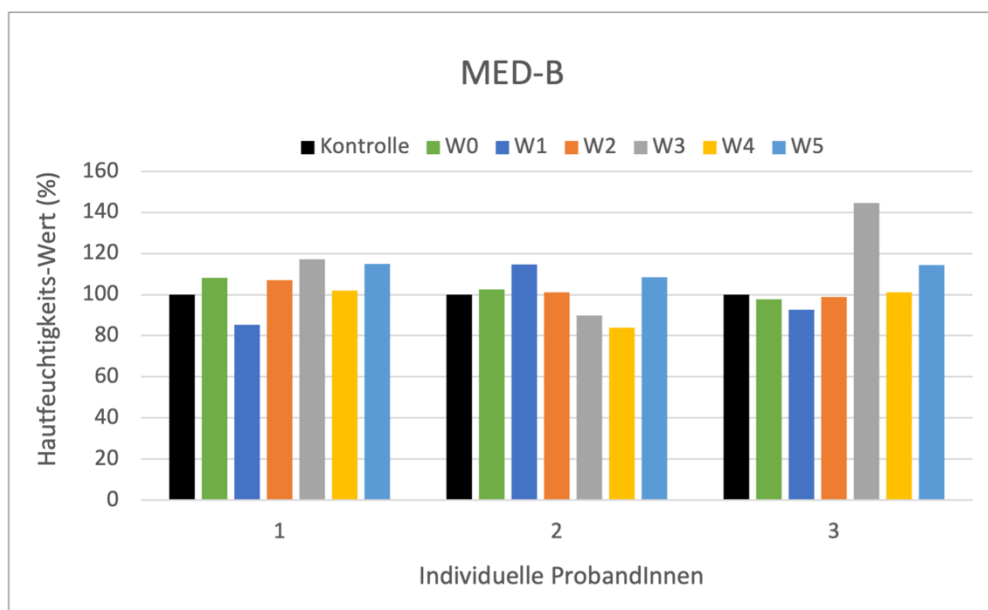


Abbildung 38: Prozentuelle Veränderung (%) der Hautfeuchtigkeitswerte von ProbandInnen der Gruppe 1 unter sieben Bedingungen (Kontrolle, W0 – W5). W0 entspricht einer UV-Bestrahlung ohne Wirkstoffaufnahme, W1 – W5 einer UV-Bestrahlung nach Einnahme der jeweiligen Wirkstoffe. Die dargestellten Werte an der Messstelle MED-UVB (erste eindeutig sichtbare farbliche Veränderung) sind relativ zu einem gesetzten Kontrollwert (Kontrolle = 100 %) normiert. Die Balken zeigen die individuellen Reaktionen der drei Versuchspersonen (n = 3).

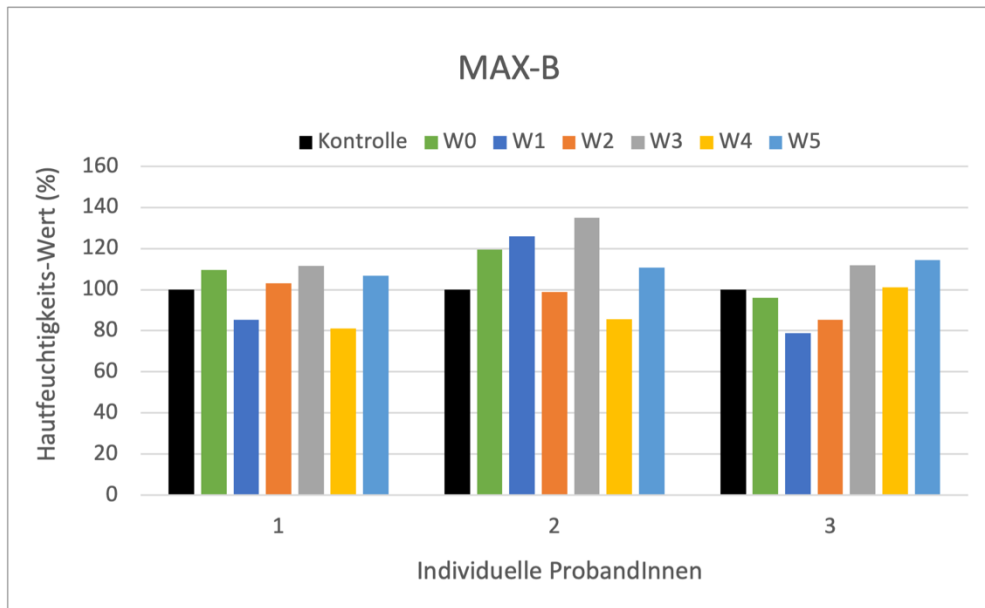


Abbildung 39: Prozentuelle Veränderung (%) der Hautfeuchtigkeitswerte von ProbandInnen der Gruppe 1 unter sieben Bedingungen (Kontrolle, W0 – W5). W0 entspricht einer UV-Bestrahlung ohne Wirkstoffaufnahme, W1 – W5 einer UV-Bestrahlung nach Einnahme der jeweiligen Wirkstoffe. Die dargestellten Werte an der Messstelle MAX-UVB (Stelle mit maximaler Strahlungsdosis) sind relativ zu einem gesetzten Kontrollwert (Kontrolle = 100 %) normiert. Die Balken zeigen die individuellen Reaktionen der drei Versuchspersonen (n = 3).

Abbildung 36 – 39 zeigen die normierten Hautfeuchtigkeitswerte der drei ProbandInnen der Gruppe 1 nach Einnahme der Wirkstoffe W1 bis W5 sowie unter W0 (Screening ohne Substanz), jeweils im Vergleich zur Kontrollbedingung (Kontrollwert = 100 %). Die Messung erfolgte an vier UV-bestrahlten Hautarealen (MED-UVA, MAX-UVA, MED-UVB, MAX-UVB), die unterschiedliche Strahlungsdosen abbilden.

Unter W0 liegen die Werte in den meisten Fällen leicht über dem Kontrollwert. Unter W1 treten an allen Messstellen teils reduzierte, teils erhöhte Werte auf. Tendenziell ohne konsistente Steigung. W2 zeigt nur geringfügige Abweichungen der Werte und hat ein neutrales Profil mit ausgeglichenem Muster ohne starke Ausreißer. W3 weist eine große Streuung auf mit mehreren Messstellen, die deutlich über dem Kontrollwert liegen. Die Reaktionen sind damit uneinheitlich, aber in Teilen deutlich erhöht. W4 zeigt eine insgesamt moderate Reaktion mit Werten um das Kontrollniveau. W5 zeigt ein tendenziell leicht erhöhtes Niveau, jedoch ohne ausgeprägte Ausreißer.

Insgesamt zeigen die Abbildungen, dass unter W1 eine tendenzielle Reduktion der Hautfeuchtigkeit an nahezu allen Messstellen. W3 und W5 weisen einzelne Erhöhungen auf, wobei W3 die stärkeren Ausschläge zeigt. W2 und W4 bleiben insgesamt unauffällig. Die Feuchtigkeitswerte unter W0 liegen meist leicht über dem Kontrollniveau und zeigen eine ausgeglichene Verteilung.

6.5 pH-Wert

Der pH-Wert der Haut wurde mithilfe des Skin-pH-Meter® gemessen. Er stellt einen physiologischen Parameter zur Beurteilung des Säureschutzmantels dar und ist entscheidend für die mikrobielle sowie chemische Barrierefunktion der Haut. Ziel war es, zu untersuchen, ob die systemische Einnahme verschiedener Wirkstoffe in Kombination mit anschließender UV-Exposition den pH-Wert der Haut beeinflusst. Veränderungen des pH-Werts können Hinweise auf Irritationen, gestörte Barrierefunktionen oder eine veränderte Hautumgebung liefern. In den folgenden Grafiken werden die Verläufe des pH-Werts in Gruppe 1 dargestellt. Es wurden dabei die bestrahlten Hautstellen der MED-UVA, MAX-UVA, MED-UVB und MAX-UVB vermessen.

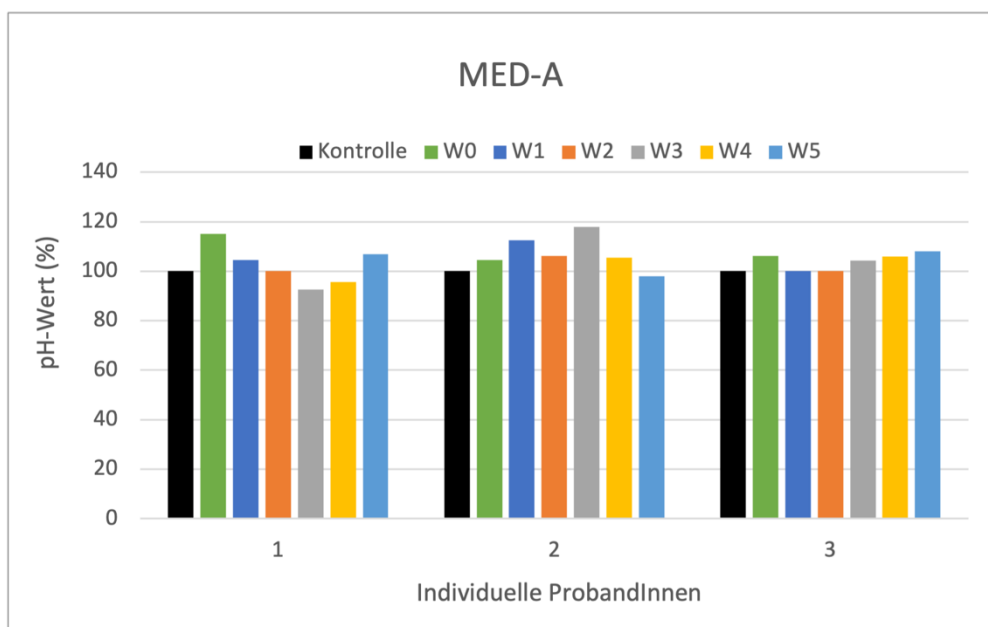


Abbildung 40: Prozentuelle Veränderung (%) der pH-Werte von ProbandInnen der Gruppe 1 unter sieben Bedingungen (Kontrolle, W0 – W5). W0 entspricht einer UV-Bestrahlung ohne Wirkstoffaufnahme, W1 – W5 einer UV-Bestrahlung nach Einnahme der jeweiligen Wirkstoffe. Die dargestellten Werte an der Messstelle MED-UVA (erste eindeutig sichtbare farbliche Veränderung) sind relativ zu einem gesetzten Kontrollwert (Kontrolle = 100 %) normiert. Die Balken zeigen die individuellen Reaktionen der drei Versuchspersonen (n = 3).

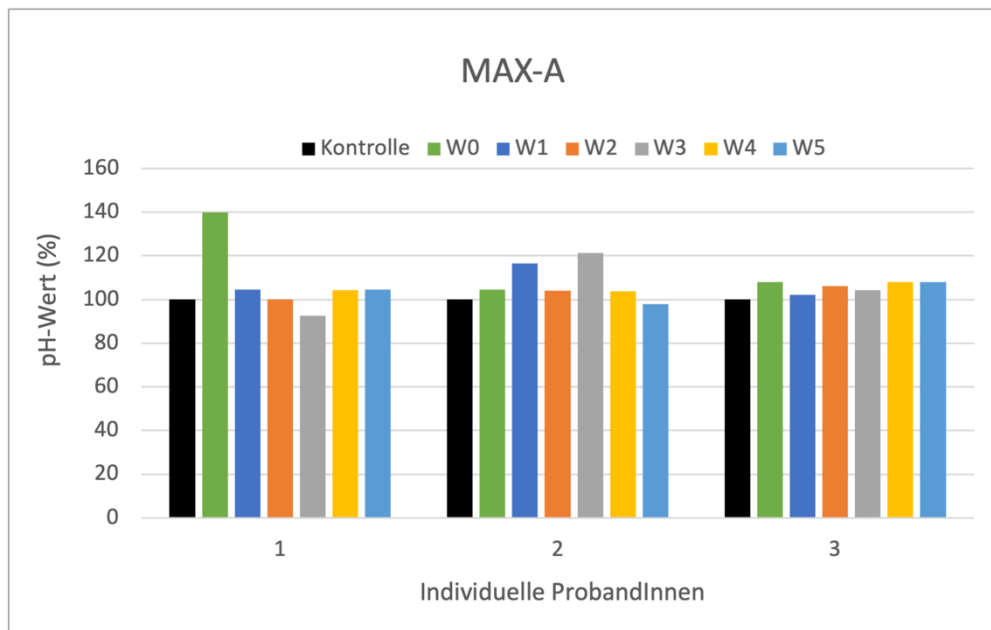


Abbildung 41: Prozentuelle Veränderung (%) der pH-Werte von ProbandInnen der Gruppe 1 unter sieben Bedingungen (Kontrolle, W0 – W5). W0 entspricht einer UV-Bestrahlung ohne Wirkstoffaufnahme, W1 – W5 einer UV-Bestrahlung nach Einnahme der jeweiligen Wirkstoffe. Die dargestellten Werte an der Messstelle MAX-UVA (Stelle mit maximaler Strahlungsdosis) sind relativ zu einem gesetzten Kontrollwert (Kontrolle = 100 %) normiert. Die Balken zeigen die individuellen Reaktionen der drei Versuchspersonen (n = 3).

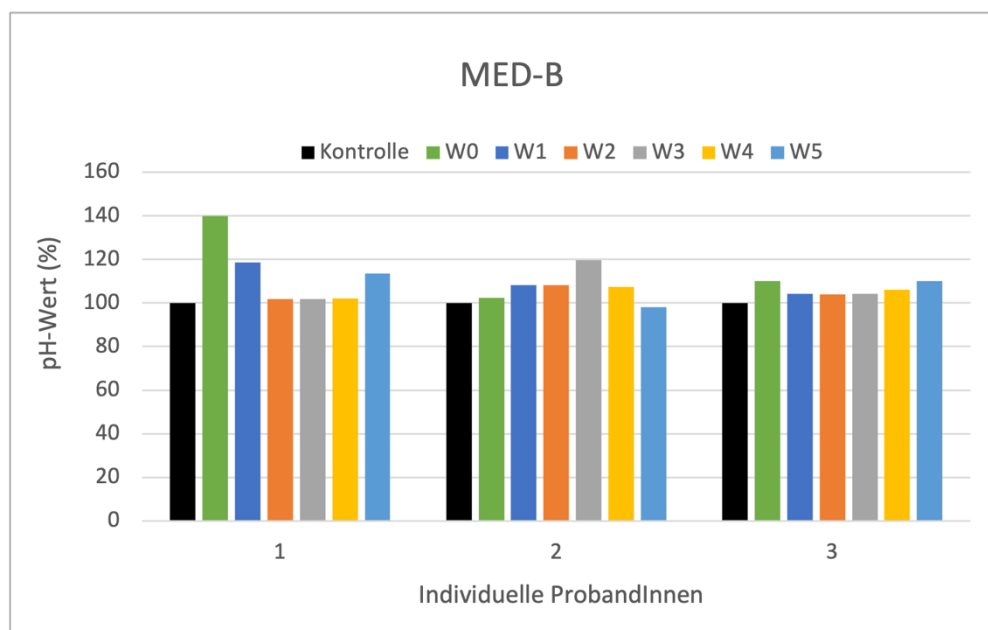


Abbildung 42: Prozentuelle Veränderung (%) der pH-Werte von ProbandInnen der Gruppe 1 unter sieben Bedingungen (Kontrolle, W0 – W5). W0 entspricht einer UV-Bestrahlung ohne Wirkstoffaufnahme, W1 – W5 einer UV-Bestrahlung nach Einnahme der jeweiligen Wirkstoffe. Die dargestellten Werte an der Messstelle MED-UVB (erste eindeutig sichtbare farbliche Veränderung) sind relativ zu einem gesetzten Kontrollwert (Kontrolle = 100 %) normiert. Die Balken zeigen die individuellen Reaktionen der drei Versuchspersonen (n = 3).

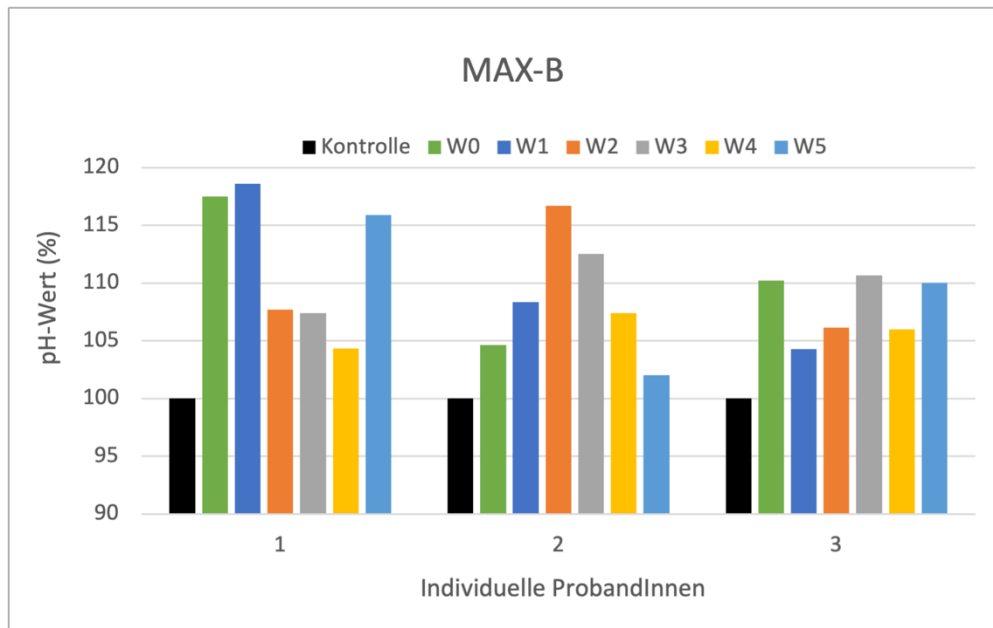


Abbildung 43: Prozentuelle Veränderung (%) der pH-Werte von ProbandInnen der Gruppe 1 unter sieben Bedingungen (Kontrolle, W0 – W5). W0 entspricht einer UV-Bestrahlung ohne Wirkstoffaufnahme, W1 – W5 einer UV-Bestrahlung nach Einnahme der jeweiligen Wirkstoffe. Die dargestellten Werte an der Messstelle MAX-UVB (Stelle mit maximaler Strahlungsdosis) sind relativ zu einem gesetzten Kontrollwert (Kontrolle = 100 %) normiert. Die Balken zeigen die individuellen Reaktionen der drei Versuchspersonen (n = 3).

Abbildung 40 – 43 zeigen die normierten pH-Werte der drei ProbandInnen der Gruppe 1 nach Einnahme der Wirkstoffe W1 bis W5 sowie unter W0 (Screening ohne Substanz), jeweils im Vergleich zur Kontrollbedingung (Kontrollwert = 100 %). Die Messung erfolgte an vier UV-bestrahlten Hautarealen (MED-UVA, MAX-UVA, MED-UVB, MAX-UVB), die unterschiedliche Strahlungsdosen abbilden.

Unter W0 zeigen sich teils deutliche Erhöhungen der pH-Werte gegenüber dem Kontrollwert. Die Reaktion ist nicht durchgehend gleichmäßig, fällt aber im Vergleich zu den übrigen Bedingungen am stärksten aus. W1 zeigt an allen vier Messstellen einen insgesamt stabil erhöhten Anstieg über das Kontrollniveau. Unter W2 bleiben die Werte überwiegend im Bereich der Kontrolle und zeigen ein einheitliches, unauffälliges Reaktionsprofil. W3 zeigt ein gestreutes Muster mit unregelmäßigem Reaktionsverhalten, aber insgesamt leicht erhöht. W4 führt nur zu geringfügigen Abweichungen. Die Mittelwerte schwanken im Bereich von 102 % bis 106 %, was ca. dem Kontrollniveau entspricht. Die Reaktionen sind unter allen Wirkstoffen am stabilsten, mit den kleinsten Standardabweichungen. W5 führt an mehreren Stellen zu leicht erhöhten Werten. Die Messwerte streuen dabei gering bis moderat.

Insgesamt zeigen die Abbildungen, dass unter W0 die stärksten Anstiege, insbesondere unter UVB, zu beobachten sind. Unter W1 und W3 kommt es zu moderaten Erhöhungen. W2 und W4 verlaufen kontrollnah und stabil, während W5 durchgängig leicht erhöhte pH-Werte zeigt. Die Veränderungen bleiben in allen

Bedingungen gering. Die MAX-UVB-Werte ergeben insgesamt ein stark gestreutes Bild.

6.6 NMF-Gehalt

Der NMF-Gehalt wurde mithilfe des gen2-SCA® gemessen. NMF trägt zur Aufrechterhaltung der Hautfeuchtigkeit und Barrierefunktion bei. Ziel war es, zu untersuchen, ob die systemische Einnahme verschiedener Wirkstoffe in Kombination mit UV-Strahlung die NMF-Verteilung im SC beeinflusst. Veränderungen im NMF-Gehalt können auf gestörte epidermale Differenzierung oder strukturelle Veränderungen im SC hinweisen.

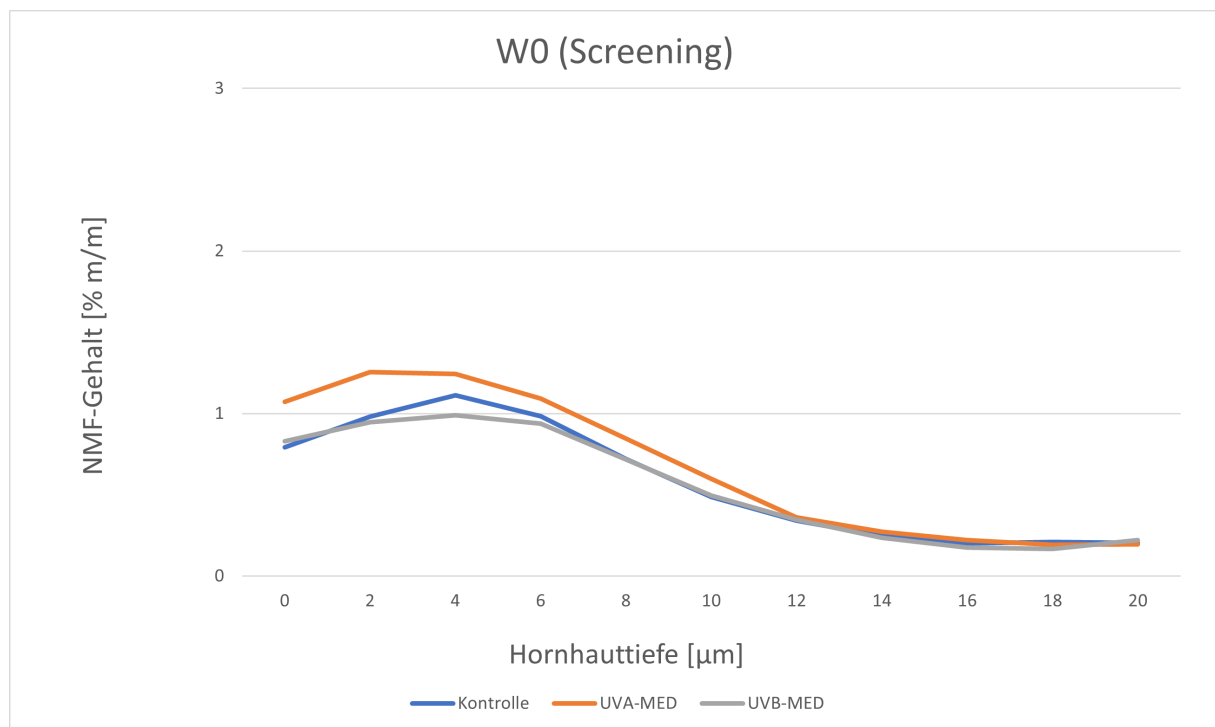


Abbildung 44: NMF-Gehalt (%) in Abhängigkeit der Hornhauttiefe (0 – 20 µm) bei ProbandInnen der Gruppe 1 unter W0 (Screening, ohne Wirkstoffaufnahme). Dargestellt sind die Mittelwerte für die Verläufe von MED-UVA (erste eindeutig sichtbare farbliche Veränderung), MED-UVB (erste eindeutig sichtbare farbliche Veränderung) und Kontrolle (Messstelle ohne Bestrahlung) (n = 3).

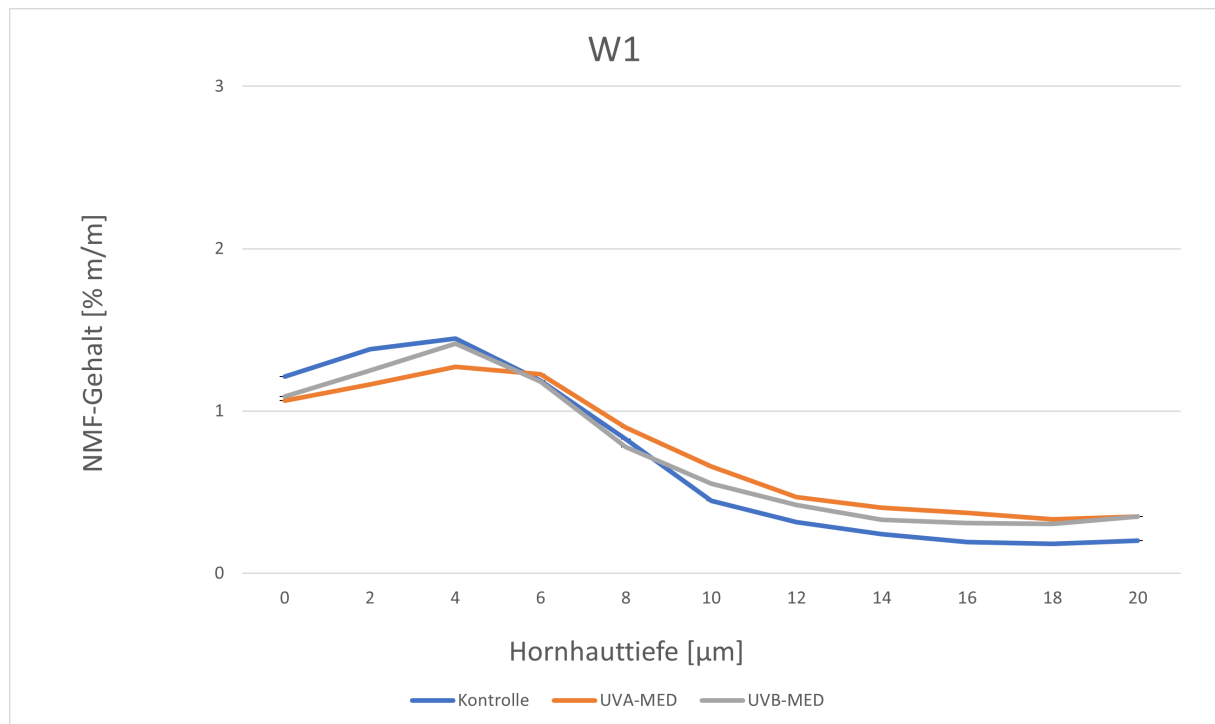


Abbildung 45: NMF-Gehalt (%) in Abhängigkeit der Hornhauttiefe (0 – 20 μm) bei ProbandInnen der Gruppe 1 unter W1. Dargestellt sind die Mittelwerte für die Verläufe von MED-UVA (erste eindeutig sichtbare farbliche Veränderung), MED-UVB (erste eindeutig sichtbare farbliche Veränderung) und Kontrolle (Messstelle ohne Bestrahlung) ($n = 3$).

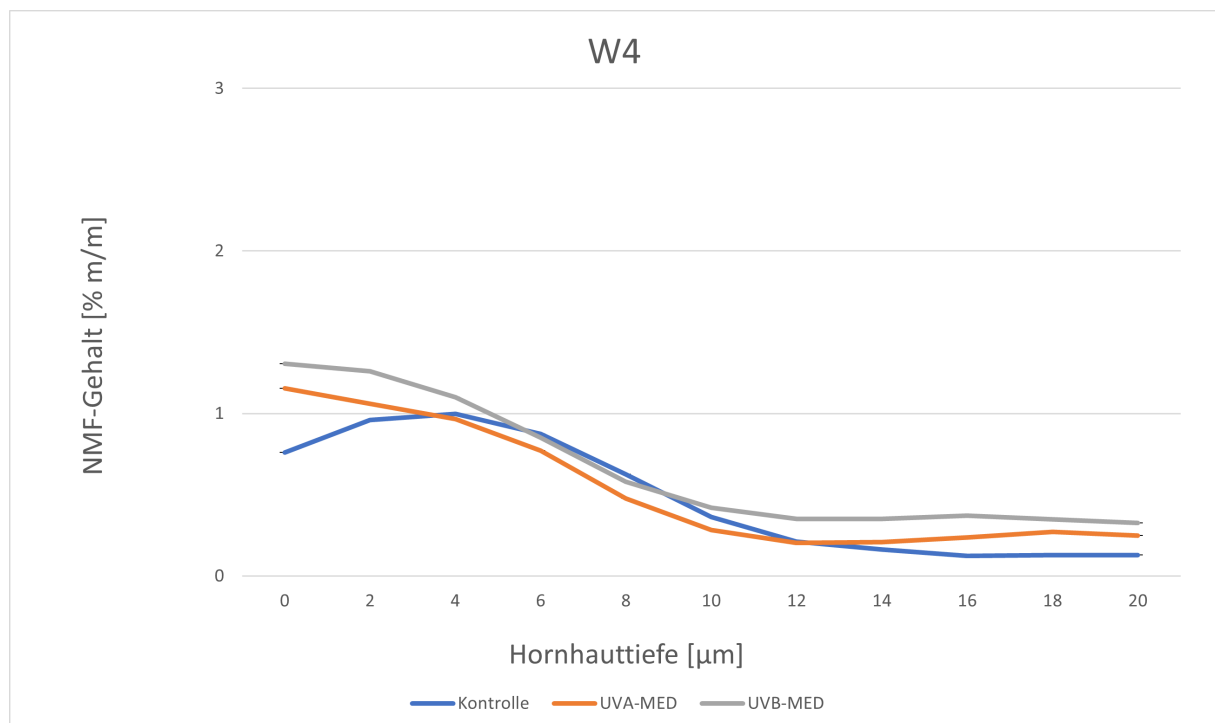


Abbildung 46: NMF-Gehalt (%) in Abhängigkeit der Hornhauttiefe (0 – 20 μm) bei ProbandInnen der Gruppe 1 unter W4. Dargestellt sind die Mittelwerte für die Verläufe von MED-UVA (erste eindeutig sichtbare farbliche Veränderung), MED-UVB (erste eindeutig sichtbare farbliche Veränderung) und Kontrolle (Messstelle ohne Bestrahlung) ($n = 3$).

Abbildungen 44 – 46 zeigen den NMF-Gehalt der Gruppe 1 in Abhängigkeit von der Hornhauttiefe (0 – 20 μm). Es wurden dabei die bestrahlten Hautstellen der MED-UVA und MED-UVB sowie eine unbestrahlte Kontrollstelle vermessen. Dabei werden nur W0 (Screening ohne Substanz), W1 und W4 besprochen, da diese erkennbaren Trends zeigen. Die restlichen Wirkstoffe werden im Anhang abgebildet. Auf eine Standardabweichung wurde in den Grafiken verzichtet, da die interindividuelle Streuung der einzelnen ProbandInnen zu hoch ist und so die Übersicht zu stark beeinflusst werden würde.

Unter W0 zeigt sich bei allen drei Messstellen ein vergleichbares NMF-Verteilungsmuster mit Konzentrationsmaximum im oberflächlichen Bereich (0 – 4 μm) und einem stetigen Abfall zur Tiefe hin. Die Kurvenverläufe der ProbandInnen ähneln sich und die Werte bleiben alle innerhalb eines engen Bereichs. Unter W1 ist im Bereich bis ca. 6 μm eine deutlich höhere NMF-Konzentration erkennbar. Dabei ist der Konzentrationsverlauf bei UVB höher, aber auch unter UVA zeigen zwei ProbandInnen eine sichtbare Anhebung gegenüber W0. Ab ca. 8 μm verläuft das Profil ähnlich der Kontrolle. W4 zeigt ebenfalls eine Erhöhung des NMF-Gehalts, besonders im obersten Bereich (0 – 4 μm). Dabei ist der Konzentrationsverlauf im UVB-Spektrum erneut höher im UVB-Spektrum. Die Profile steigen steil an und fallen ab 6 – 8 μm wieder auf das Niveau von W0 zurück.

Insgesamt zeigen die Abbildungen, dass es unter W1 und W4 zu deutlich erhöhter NMF-Konzentration in der oberen Schicht des SC kommt. Insbesondere unter UVB-Strahlung. Dies deutet auf eine substanzabhängige Reaktion hin, während unter W0 ein gleichmäßiges Profil sichtbar wird.

6.7 Urea-Gehalt

Der Urea-Gehalt wurde mithilfe des gen2-SCA® gemessen. Urea trägt als Bestandteil des NMF eine wesentliche Rolle zur Hydratation und Barrierefunktion der Haut bei. Ziel war es, zu untersuchen, ob die systemische Einnahme verschiedener Wirkstoffe in Kombination mit UV-Strahlung die Urea-Verteilung im SC beeinflusst. Veränderungen im Urea-Gehalt können auf Störungen der epidermalen Homöostase oder auf durch UV induzierte Barrierschäden hinweisen. In den folgenden Grafiken werden die Mittelwerte der Urea-Verläufe der Gruppen 1 in Abhängigkeit von der Hornhauttiefe dargestellt. Es wurden dabei die bestrahlten Hautstellen der MED-UVA und MED-UVB sowie eine unbestrahlte Kontrollstelle vermessen.

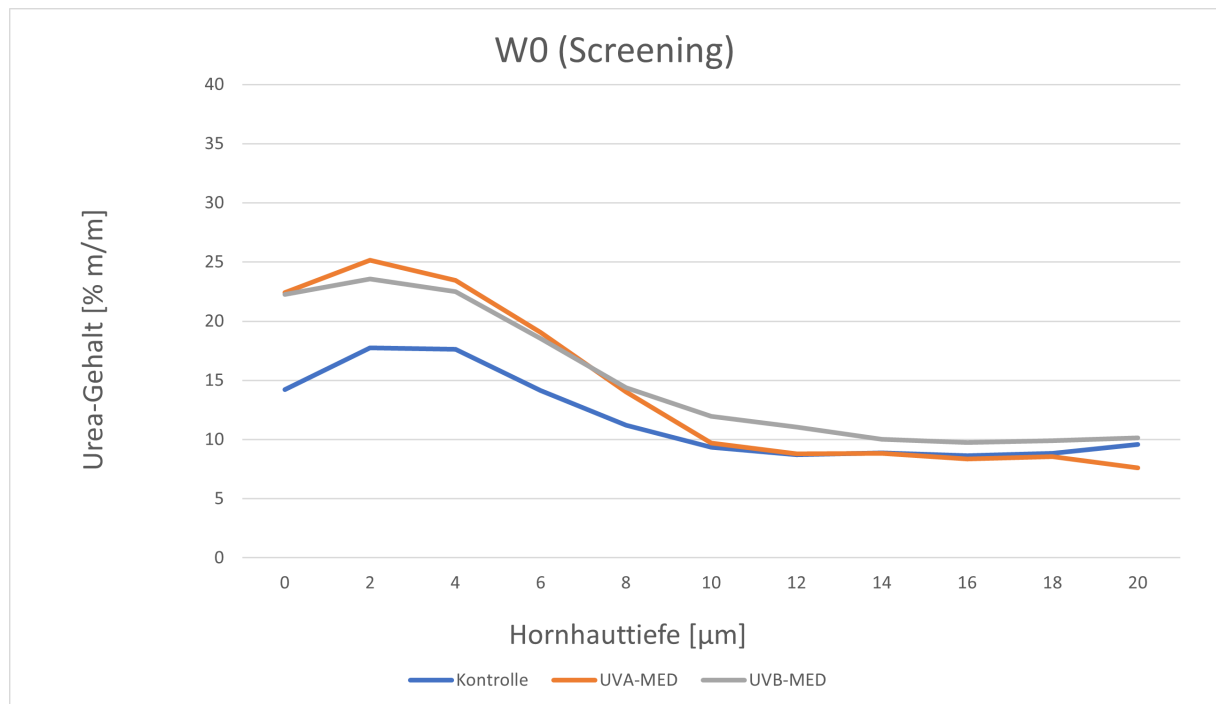


Abbildung 47: Urea-Gehalt (%) in Abhängigkeit der Hornhauttiefe (0 – 20 µm) bei ProbandInnen der Gruppe 1 unter W0 (Screening, ohne Wirkstoffaufnahme). Dargestellt sind die Mittelwerte für die Verläufe von MED-UVA (erste eindeutig sichtbare farbliche Veränderung), MED-UVB (erste eindeutig sichtbare farbliche Veränderung) und Kontrolle (Messstelle ohne Bestrahlung) (n = 3).

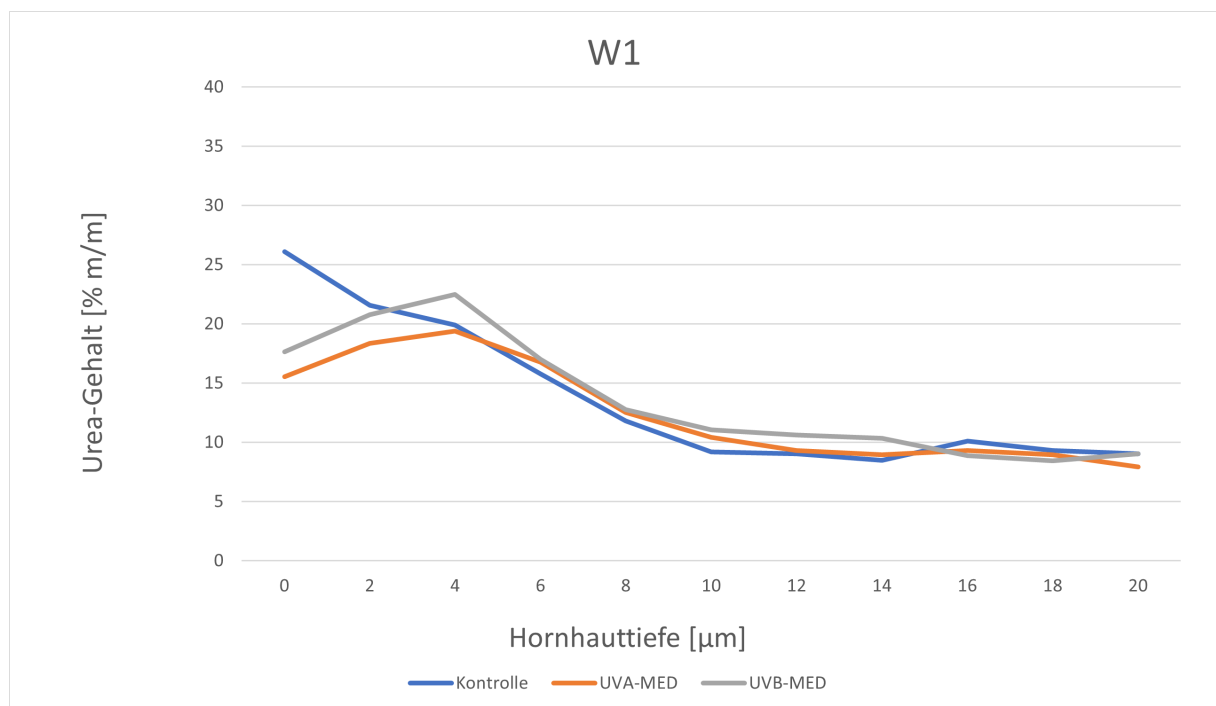


Abbildung 48: Urea-Gehalt (%) in Abhängigkeit der Hornhauttiefe (0 – 20 µm) bei ProbandInnen der Gruppe 1 unter W1. Dargestellt sind die Mittelwerte für die Verläufe von MED-UVA (erste eindeutig sichtbare farbliche Veränderung), MED-UVB (erste eindeutig sichtbare farbliche Veränderung) und Kontrolle (Messstelle ohne Bestrahlung) (n = 3).

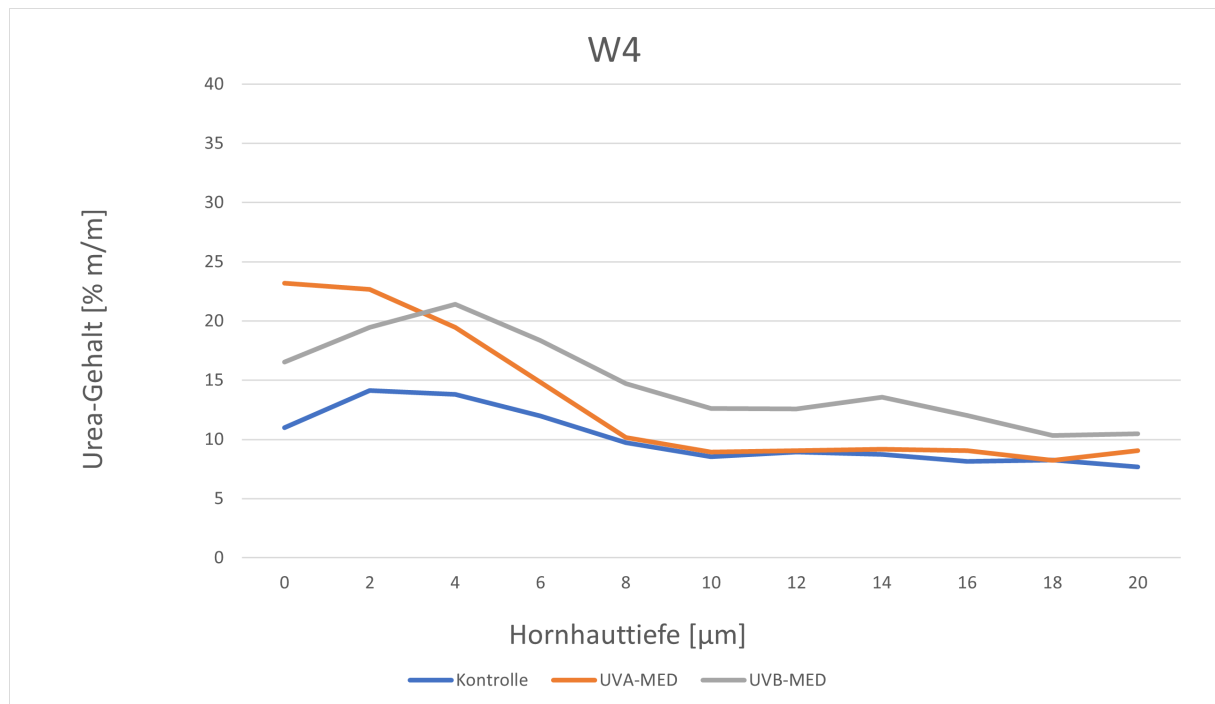


Abbildung 49: Urea-Gehalt (%) in Abhängigkeit der Hornhauttiefe (0 – 20 µm) bei ProbandInnen der Gruppe 1 unter W4. Dargestellt sind die Mittelwerte für die Verläufe von MED-UVA (erste eindeutig sichtbare farbliche Veränderung), MED-UVB (erste eindeutig sichtbare farbliche Veränderung) und Kontrolle (Messstelle ohne Bestrahlung) (n = 3).

Abbildungen 47 – 49 zeigen den Urea-Gehalt der Gruppe 1 in Abhängigkeit von der Hornhauttiefe (0 – 20 µm). Es wurden dabei die bestrahlten Hautstellen der MED-UVA und MED-UVB sowie eine unbestrahlte Kontrollstelle vermessen. Dabei werden nur W0 (Screening ohne Substanz), W1 und W4 besprochen, da diese erkennbaren Trends zeigen. Die restlichen Wirkstoffe werden im Anhang abgebildet. Auf eine Standardabweichung wurde in den Grafiken verzichtet, da die interindividuelle Streuung der einzelnen ProbandInnen zu hoch ist und so die Übersicht zu stark beeinflusst werden würde.

Unter W0 zeigt sich bei allen drei Messstellen vergleichbare Urea-Verläufe mit einem moderaten Konzentrationsmaximum im Bereich 2 – 4 µm und einem gleichmäßigen Abfall zur Tiefe hin. Die Werte sind zwischen den ProbandInnen stabil und verlaufen parallel. Unter W1 kommt es im oberflächlichen Bereich (0 – 6 µm) zu einer deutlichen Erhöhung des Urea-Gehalts, besonders an der UVB-Messstelle. Ab ca. 8 µm verlaufen die Profile ähnlich wie unter W0. W4 zeigt die stärkste Reaktion im UVB-Bereich, mit einem Urea-Niveau durchgehend höher als bei W0 und einem Maximum im Bereich 2 – 4 µm. Bei der UVA-Messstelle zeigt sich ein klarer Anstieg in den ersten 6 µm.

Insgesamt zeigen die Abbildungen, dass W1 und W4 zu einer substanzabhängigen Erhöhung der Urea-Gehalte im oberen SC führen, insbesondere unter UVB-Strahlung. Die Verläufe unter W0 bleiben stabil und dienen als konstantes Referenzprofil.

6.8 Wassergehalt

Der Wassergehalt wurde mithilfe des gen2-SCA® gemessen. Wasser ist wichtig für die Aufrechterhaltung der physiologischen Funktionen des SC der Haut bei. Ziel war es, zu untersuchen, ob die systemische Einnahme verschiedener Wirkstoffe in Kombination mit UV-Strahlung die Wasserverteilung im SC beeinflusst. Ein veränderter Wassergehalt kann auf eine veränderte Bindungskapazität hinweisen. In den folgenden Grafiken werden die Mittelwerte der Wassergehalt-Verläufe der Gruppe 1 in Abhängigkeit von der Hornhauttiefe dargestellt. Es wurden dabei die bestrahlten Hautstellen der MED-UVA und MED-UVB sowie eine unbestrahlte Kontrollstelle vermessen.

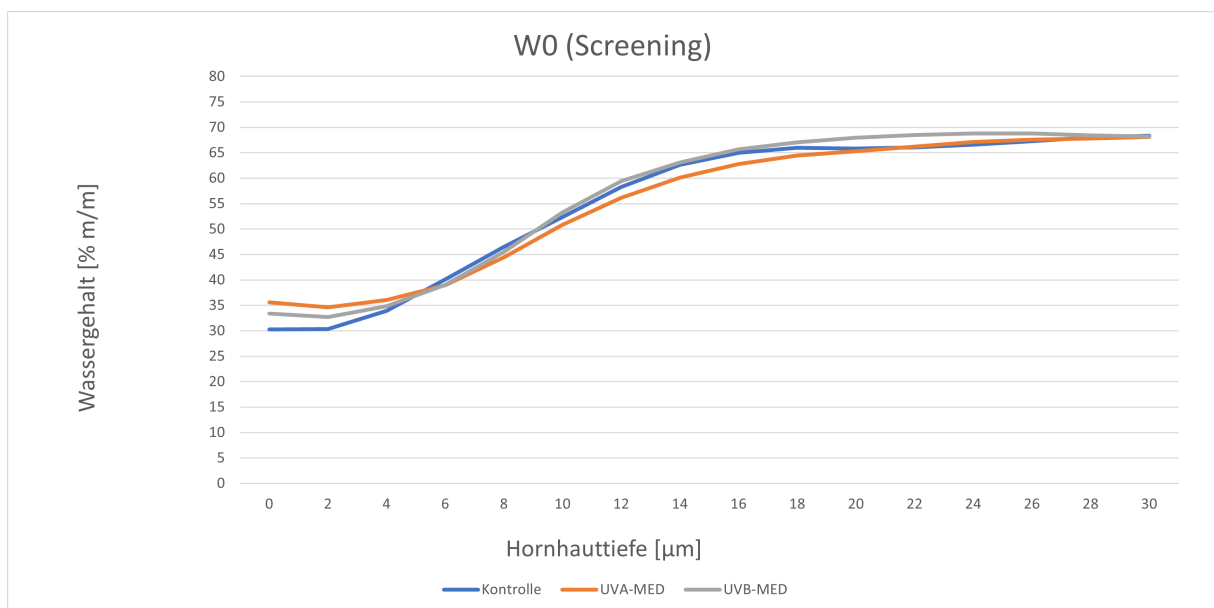


Abbildung 50: Wassergehalt (%) in Abhängigkeit der Hornhauttiefe (0 – 30 µm) bei ProbandInnen der Gruppe 1 unter W0 (Screening, ohne Wirkstoffaufnahme). Dargestellt sind die Mittelwerte für die Verläufe von MED-UVA (erste eindeutig sichtbare farbliche Veränderung), MED-UVB (erste eindeutig sichtbare farbliche Veränderung) und Kontrolle (Messstelle ohne Bestrahlung) (n = 3).

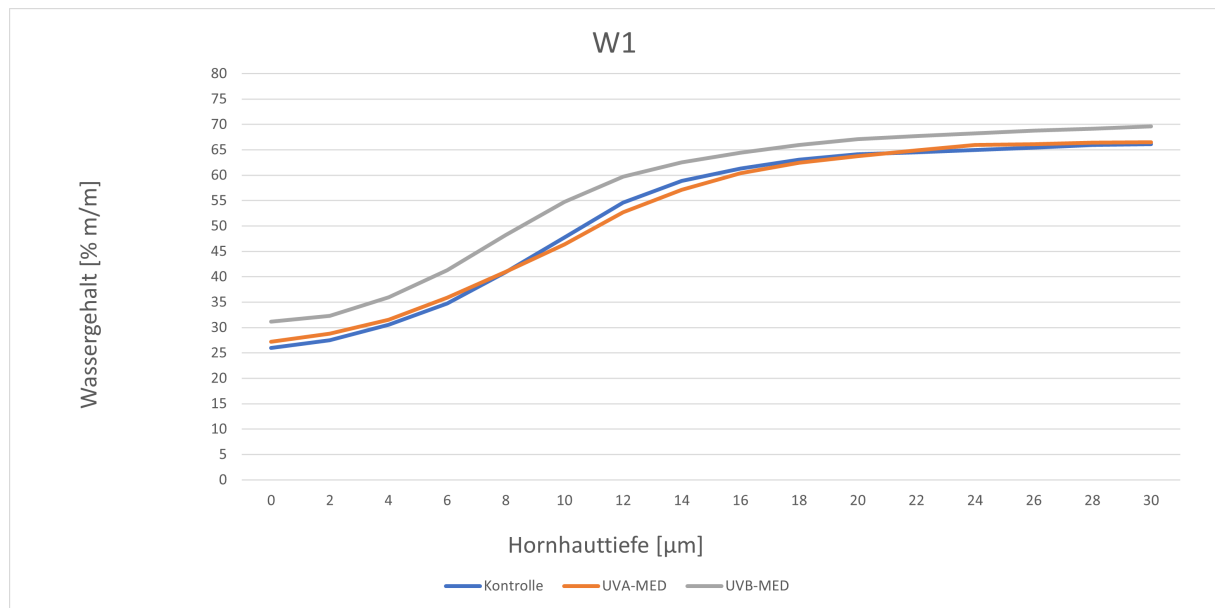


Abbildung 51: Wassergehalt (%) in Abhängigkeit der Hornhauttiefe (0 – 30 μm) bei ProbandInnen der Gruppe 1 unter W1. Dargestellt sind die Mittelwerte für die Verläufe von MED-UVA (erste eindeutig sichtbare farbliche Veränderung), MED-UVB (erste eindeutig sichtbare farbliche Veränderung) und Kontrolle (Messstelle ohne Bestrahlung) ($n = 3$).

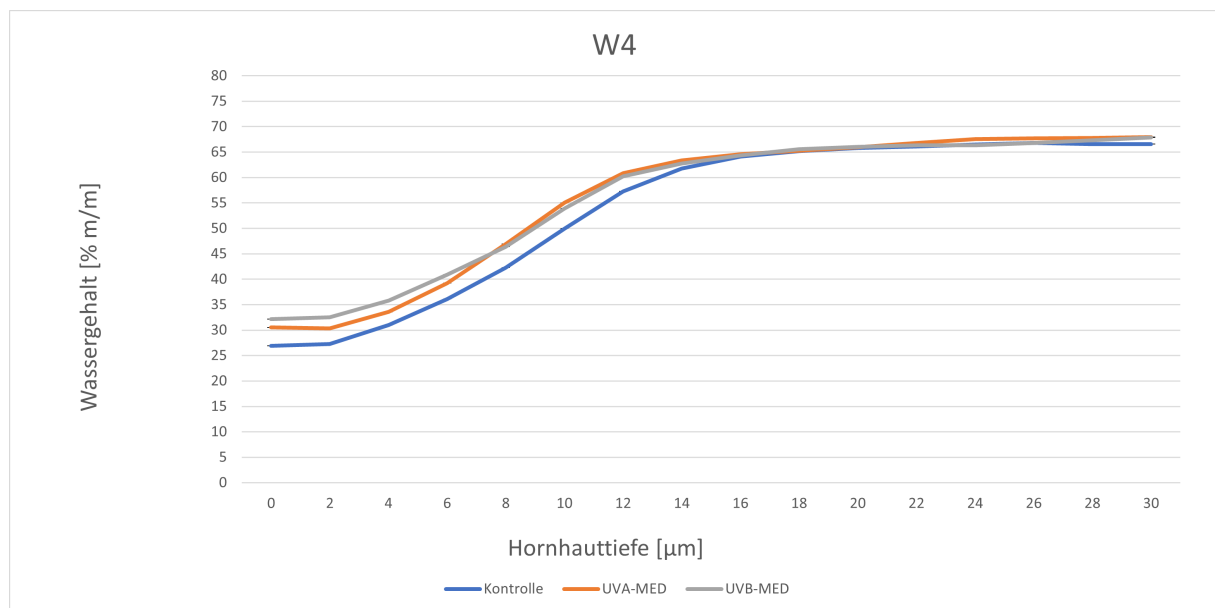


Abbildung 52: Wassergehalt (%) in Abhängigkeit der Hornhauttiefe (0 – 30 μm) bei ProbandInnen der Gruppe 1 unter W4. Dargestellt sind die Mittelwerte für die Verläufe von MED-UVA (erste eindeutig sichtbare farbliche Veränderung), MED-UVB (erste eindeutig sichtbare farbliche Veränderung) und Kontrolle (Messstelle ohne Bestrahlung) ($n = 3$).

Abbildungen 50 – 52 zeigen den Wassergehalt der Gruppe 1 in Abhängigkeit von der Hornhauttiefe (0 – 30 μm). Es wurden dabei die bestrahlten Hautstellen der MED-UVA und MED-UVB sowie eine unbestrahlte Kontrollstelle vermessen. Dabei werden nur W0 (Screening ohne Substanz), W1 und W4 besprochen, da diese erkennbaren Trends zeigen. Die restlichen Wirkstoffe werden im Anhang abgebildet.

Auf eine Standardabweichung wurde in den Grafiken verzichtet, da die interindividuelle Streuung der einzelnen ProbandInnen zu hoch ist und so die Übersicht zu stark beeinflusst werden würde.

Unter W0 zeigt sich ein kontinuierlicher Anstieg des Wassergehalts von der Hautoberfläche bis etwa 12 μm Tiefe. Die Kurven verlaufen gleichmäßig und ähneln sich zwischen UVA-, UVB- und Kontrollstelle. Unter W1 kommt es im oberflächlichen Bereich (10 – 12 μm) an allen drei Messstellen zu einem steileren Anstieg und im weiteren Verlauf in den tieferen Schichten zu einem flacheren Anstieg. Der Wassergehalt liegt konstant unterhalb des Profils von W0. Nur unter UVB sind einzelne Erhöhungen sichtbar, jedoch ohne klaren Trend. W4 führt an allen drei Messstellen zu einem initial steileren ansteigenden Verlauf im Vergleich zum Screening. Ab ca. 14 – 16 μm wird der Verlauf identisch bis knapp unterhalb zu W0.

Insgesamt zeigen die Abbildungen, dass W1 und W4 nur im oberflächlichen SC einen Unterschied zum Screening durch einen steilen Anstieg. Die restlichen Verläufe des Wassergehaltes sind flach, konsistent und vom Kontrollprofil kaum abgrenzbar.

7 Diskussion

Ziel der Arbeit war es, akute Hautreaktionen nach einmaliger oraler Einnahme bekannter photosensibilisierender Wirkstoffe in Kombination mit UVA- sowie UVB-Bestrahlung 24 Stunden nach Bestrahlung zu dokumentieren. Die Messung der physiologischen Hauteigenschaften erfolgte mittels Messsonden und CRS. Mithilfe der Sonden wurden die Veränderungen der Erythem- und Melaninwerte, des TEWL, der Hautfeuchtigkeit sowie des Haut-pH-Werts untersucht. Mittels CRS wurden die Veränderungen des NMF, Urea und des allgemeinen Wassergehalts via Tiefenprofil vermessen.

Eine Dokumentation der Erythemwerte zeigte, dass es bei allen Wirkstoffen zu einem Anstieg der Hautrötung kam. Am stärksten ausgeprägt war die Reaktion bei Diclofenac und Amiodaron. Bei Diclofenac könnte eine mögliche Erklärung die Bildung phototoxischer Metabolite wie 5'-OH-Diclofenac sein. Diese werden in-vitro mit einer verstärkten ROS-Bildung in Verbindung gebracht (13,50).

Voriconazol führte ebenfalls zu erhöhten Erythemwerten, sowohl im UVA- als auch im UVB-Bereich. Auch bei Voriconazol wird in der Literatur über gesteigerte ROS-Bildung gesprochen. Das Photoprodukt VNOP könnte als phototoxischer Metabolit wirken und über ROS zur DNA-Schädigung beitragen (13,121). Diese könnte einen möglichen Beitrag zur beobachteten Reaktion liefern.

HCT zeigte ebenfalls erhöhte Erythemwerte, allerdings mit deutlicher interindividueller Streuung. Die Reaktion war bei den ProbandInnen unterschiedlich

stark ausgeprägt. Dies passt zu Literaturangaben, die eine individuelle Variabilität aufgrund verschiedener Hauttypen beschreiben (13,93).

Pantoprazol führte nur zu moderaten Erythemreaktionen, ohne klares Muster. In in-vitro-Studien wurde eine UVB-abhängige Phototoxizität beschrieben (109). Eine mögliche Erklärung wäre, dass die gewählten Bestrahlungsbedingungen zu gering waren und deshalb keine starke Reaktion zu erkennen ist.

Amiodaron führte bei allen ProbandInnen zu erhöhten Erythemwerten, besonders an den UVB-Messstellen. Bei zwei ProbandInnen lagen die Werte deutlich über dem Kontrollniveau. Eine mögliche Erklärung ist die hohe Lipophilie des Wirkstoffs und eine kutane Akkumulation, wie sie in der Literatur beschrieben wird (13,43,45). Zudem kann man in der Literatur Nachweise finden, dass Erythembildung eine typische Manifestation unter Amiodaron ist. Meist jedoch bei kumulativen Dosen (13).

Die höchsten Erythemwerte wurden an den MAX-UVB-Stellen gemessen. Das spricht für die UVB-Abhängigkeit der Reaktion (176). Das Mexameter® reagierte unter dem verwendeten Bestrahlungsregime somit zuverlässig und differenzierend auf die phototoxischen Effekte der getesteten Substanzen.

Eine Beobachtung der Melaninwerte zeigte bei allen Wirkstoffen einem Anstieg durch die Bestrahlung, jedoch deutlich schwächer ausgeprägt als die beobachteten Anstiege der entsprechenden Erythemwerte.

Amiodaron verursachte insgesamt den stärksten Anstieg. Diclofenac führte zu leicht erhöhten Melaninwerten, vor allem an den UVA-Messstellen. Eine mögliche Erklärung ist, dass Diclofenac primär entzündliche Reaktionen auslöst und Pigmentveränderungen eher sekundär auftreten (13,50).

Voriconazol zeigte im Vergleich zu den anderen Wirkstoffen insgesamt die geringsten Melaninwerte. Bei zwei ProbandInnen lagen viele Werte unter dem Kontrollniveau, bei einer Person lagen die Werte leicht darüber. Eine Pigmentbildung scheint daher unwahrscheinlich. In der Literatur wird bei Voriconazol eher von akuten Erythemen berichtet, nicht aber von Hyperpigmentierung (13,120,121). In der Fachliteratur wird die Bildung von Pigmentflecken als Nebenwirkung mit unbekannter Häufigkeit angegeben (117,118).

HCT führte zu einer starken Streuung der Melaninwerte. Während einzelne Werte erhöht waren, blieben andere unter dem Kontrollniveau. Die Reaktion war bei den ProbandInnen unterschiedlich stark ausgeprägt. In der Literatur werden unter HCT pigmentverändernde Reaktionen wie Photoleukomelanoderma beschrieben, was die Schwankungen erklären könnte (13,94). Zudem kann man eine stärkere Reaktion im

UVA-Bereich erkennen, was sich auch mit der Literatur deckt, die über eine Hauptabsorption im UVA-Bereich berichtet (13).

Pantoprazol führte zu Melaninwerten nahe am Kontrollniveau, mit stärkeren Erhöhungen an den UVA-Messstellen. Eine mögliche Erklärung könnte sein, dass pigmentverändernde Effekte bei Pantoprazol nur nach langer Wirkstoffeinnahme und zudem selten auftreten. In der Literatur wird dies vor allem im Zusammenhang mit DILE-ähnlichen Reaktionen beschrieben (108,109).

Amiodaron führte bei ProbandIn 1 zu sehr stark erhöhten Melaninwerten, besonders an den UVA-Messstellen. Die anderen ProbandInnen zeigten dagegen nur moderate oder schwache Reaktionen. Die höchsten Werte wurden an den UVA-Messstellen gemessen. In der Literatur wird auf eine Senkung der MED-UVA hingewiesen (44). Eine mögliche Erklärung der starken Melaninerhöhung ist hier erneut die Lipophilie des Wirkstoffs und eine kutane Akkumulation (4,13,43,45). Pigmentveränderungen unter Amiodaron sind klinisch dokumentiert und werden auch vom Hersteller in der Fachliteratur und im Beipackzettel als häufige Nebenwirkung aufgezählt (40,41).

Insgesamt zeigte der Melaninwert geringere Ausschläge als der Erythemwert. Das spricht dafür, dass der Melaninindex kurzfristige phototoxische Effekte nach einmaliger Wirkstoffgabe weniger gut abbildet, da Melaninbildung ein sekundärer und zeitverzögerter Schritt ist (177). Gleichzeitig lassen sich mit dem Mexameter® die klaren Anstiege an den UVA-Messstellen nachweisen, was auf das Pigmentierungspotenzial von UVA-Strahlung hinweist (15).

Weiters wurden potenzielle Veränderungen des TEWL nach Arzneistoffeinnahme und Bestrahlung dokumentiert. Bei mehreren Wirkstoffen kam es zu einer Erhöhung der TEWL-Werte. Am stärksten ausgeprägt war die Reaktion unter Diclofenac. Bei Diclofenac lag der TEWL-Wert bei allen ProbandInnen teils deutlich über dem Kontrollniveau. Eine mögliche Erklärung für diese starke Barrierestörung könnten phototoxische Reaktionen durch gesteigerte ROS-Bildung (13,49) oder phototoxische Schäden durch Lipidoxidation sein. Durch Schädigung der Lipidmatrix in der Epidermis kann es zu übermäßigem Verdampfen von Wasser kommen (2,5).

Voriconazol führte zu stark interindividuellen TEWL-Werten, wobei zwei von drei ProbandInnen erhöhte Werte zeigen. In der Literatur wird diskutiert, dass phototoxische ROS-Bildung und der daraus entstehende oxidative Stress die Hautbarriere schädigen könnten (13,121). Die höchsten Werte wurden dabei an der MED-UVB-Stelle gemessen.

HCT zeigt teils Werte, die schwach bis moderat erhöht sind, teils sind gering oder keine Reaktionen vorhanden. Eine mögliche Erklärung ist, dass unter HCT phototoxische Reaktionen stark vom Hauttyp abhängen (102). In der Literatur wird im

Zusammenhang mit HCT über eine erhöhte ROS-Bildung mit oxidativem Stress, Zellschädigung und mitochondrialer Dysfunktion diskutiert (13,93). Jedoch lässt sich eine starke Reaktion nicht erkennen.

Pantoprazol zeigte erneut ein unklares Muster. ProbandIn 2 wies an allen Messstellen stark erhöhte Werte auf, während bei den anderen beiden nur leichte Abweichungen zu sehen waren. Amiodaron verursachte nur bei ProbandIn 3 zu stark erhöhten TEWL-Werten. im UVB-Bereich, besonders an der MAX-UVB-Stelle. Die UVA-Werte lagen dagegen teils unter dem Kontrollniveau. Eine mögliche Erklärung ist erneut die hohe Lipophilie des Wirkstoffs und seine potenzielle Akkumulation, wie sie in der Literatur beschrieben wird (13,43,45).

Insgesamt zeigt sich, dass der TEWL in mehreren Fällen erhöht war. Dies deutet auf eine Beeinträchtigung der Hautbarrierefunktion hin, die durch phototoxische Reaktionen und Schädigungen der Barriere begünstigt werden kann (133–135). Der Aquaflux™ kann somit Unterschiede der phototoxischen Effekte differenzieren. Jedoch ist beim Arbeiten mit der Sonde zu bedenken, dass sie empfindlich auf äußere Faktoren wie Bewegung, Cremen oder Reinigung mit Ethanol und Wasser reagiert. Dies wird in der Literatur als potenzielle Störfaktoren bei TEWL-Messungen beschrieben (178). Solche Störfaktoren wurden auch in dieser Studie protokolliert und können die Messungen des TEWL beeinflusst haben.

Auch potenzielle Änderungen der Hautfeuchtigkeit wurden dokumentiert. Bei allen Wirkstoffen war nur eine moderat veränderte Hautfeuchtigkeit zu beobachten. Insgesamt zeigte HCT den stärksten Anstieg. Die Veränderungen der Werte sind deutlich schwächer ausgeprägt als bei Erythem-, Melanin- und TEWL-Werten. Zudem gab es starke Schwankungen zwischen den einzelnen ProbandInnen, was auf eine stark interindividuelle Hautreaktion hinweist. Unter Diclofenac gab es teils reduzierte, teils erhöhte Feuchtigkeitswerte und es ergab ein insgesamt uneinheitliches Muster. Diese Streuung könnte darauf hinweisen, dass die photoinduzierten entzündlichen Prozesse bei manchen Personen mit erhöhtem TEWL und in der Folge auch mit Veränderungen der Feuchtigkeitsbalance einhergehen (13,50). Voriconazol zeigte ebenfalls kein eindeutiges Muster. Wie bereits erwähnt wird in der Literatur beschrieben, dass ROS zu strukturellen Hautveränderungen führen könnten (13,121). Ob dies einen Einfluss auf die Wasserbindungskapazität des SC hatte, lässt sich nicht erkennen. HCT bewirkte die stärksten, aber trotzdem überwiegend geringe Veränderungen. Die Werte schwankten um das Kontrollniveau und unterstrichen erneut die starke interindividuelle Variabilität. In der Literatur wird oxidativer Stress mit epidermalen Strukturstörungen in Verbindung gebracht. Jedoch ohne klare Zuordnung zum Reaktionsverhalten der Hautfeuchtigkeit (13,93). Pantoprazol zeigte Werte nahe am Kontrollniveau und darunter. Dies lässt vermuten, dass phototoxische Effekte nur unter bestimmten Voraussetzungen sichtbar werden (109). Amiodaron führte zu leicht erhöhten Feuchtigkeitswerten bei den ProbandInnen, jedoch ohne konsistente

Tendenz. Seine hohe Lipophilie und kutane Akkumulation könnten Einfluss auf die Wasserbindung haben (13,43,45).

Insgesamt reagiert der Hautfeuchtigkeitswert weniger stark auf die phototoxischen Reize als die anderen Parameter. Die Werte lagen meist nahe am Ausgangsniveau. Dies lässt vermuten, dass kurzfristige Veränderungen die Hautfeuchtigkeitsveränderung nur bedingt wiedergeben können. Laut Literatur ist zudem sowohl ein Anstieg als auch ein Abfall der Hautfeuchtigkeitswerte ein mögliches Zeichen der Hautschädigung. Ein Anstieg könnte beispielsweise auf entzündlich bedingte Ödembildung zurückzuführen sein. Eine durch UVB-induzierte Schädigung der Epidermis führt zu erhöhter Permeabilität und Infiltration der Haut (176). Dadurch könnte eine erhöhte epidermale Wassereinlagerung mit dem Corneometer messbar sein. Ein Abfall der Hautfeuchtigkeit könnte auf eine gestörte Hautfeuchtigkeitsbindung im SC hinweisen. UV-Schädigung oder chemische Irritation können dazu führen, dass es zu Lipidverlusten und geschädigten Proteinstrukturen kommt, die wiederum eine verminderte Wasserbindungsfähigkeit erklären könnten (179).

Zusätzlich wurde der pH-Werte der Hautstellen vermessen. Bei allen Wirkstoffen kam es nur zu leichten Veränderungen. Diclofenac zeigte insgesamt die größte Steigung des Haut-pH-Werts nach Arzneistoffeinnahme und Bestrahlung. Grundsätzlich lagen aber alle Werte überwiegend nahe am Kontrollniveau, mit teilweise leicht erhöhten oder reduzierten Werten. Dadurch lässt sich kein einheitliches Reaktionsmuster erkennen. Unter Diclofenac kam es vereinzelt zu pH-Erhöhungen, besonders bei MAX-UVB. Jedoch lässt sich keine klare Tendenz erkennen. Voriconazol zeigte kein klares Muster mit Werten, die größtenteils um den Kontrollwert lagen. HCT führte zu leicht erhöhten pH-Werten, vor allem an den MAX-UVB- und MAX-UVA-Stellen. Eine klare Reaktion ließ sich dennoch nicht beobachten. Pantoprazol zeigte auch kein klares Muster. Die Werte lagen bei einzelnen ProbandInnen leicht über oder unter dem Kontrollniveau. Amiodaron führte bei mehreren Messstellen zu leicht erhöhten pH-Werten. Eine ausgeprägte pH-Verschiebung bei den einzelnen Wirkstoffen ließ sich jedoch nicht feststellen.

Insgesamt zeigt der Haut-pH-Wert nur geringe Veränderungen unter den verschiedenen Wirkstoffen. Das Skin-pH-Meter® war in der Lage, moderate Veränderungen zu erkennen, jedoch waren sie zu gering, um photoinduzierte Hautschäden eindeutig nachzuweisen. Eine Beeinflussung des epidermalen pH-Werts durch akute phototoxische Reize ist unter den gegebenen Bedingungen daher nicht eindeutig erkennbar.

Auch mittels CRS waren allenfalls leichte Trends bzgl. veränderter Hautspektren nach Arzneistoffeinnahme und Bestrahlung zu beobachten. Durch die starken inter- und intra-individuellen Schwankungen, denen die Hautcharakterisierung via Raman-Spektrenanalyse unterworfen ist, sowie die geringe Anzahl an ProbandInnen waren eventuelle durch Bestrahlung ausgelöste Änderungen schwer

bis nicht von physiologischen Schwankungen zu unterscheiden. Die Wirkstoffe Diclofenac und Pantoprazol zeigten als einzige Wirkstoffe erkennbare Trends, die ein mögliches Reaktionsmuster lieferten, das eine Interpretation erlaubt.

Diclofenac zeigte sowohl beim NMF- als auch beim Urea-Gehalt einen konsistenten Anstieg im oberen SC. Diese Erhöhungen könnten auf eine durch Diclofenac induzierte Irritation oder beginnende phototoxische Reaktion hinweisen. Diese könnte aufgrund einer epidermalen Stressantwort mit vermehrter Freisetzung von NMF-Komponenten zurückzuführen sein (160–162). Die erhöhten Urea-Werte könnten durch die Stressbedingungen der Strahlung erklärt werden. Da laut Literatur Urea unter Stress vermehrt im SC vorliegen kann, um die Barrierefunktion zu stabilisieren (166,167). Der Wassergehalt zeigte nur im UVB-Bereich höhere Werte. Diese könnten durch entzündungsvermittelte Wassereinlagerung erklärbar sein. Denn durch Entzündungen könnte es zu einer Permeabilitätssteigerung der Hautbarriere kommen, wie sie bei phototoxischen Reaktionen beschrieben wird (176,179).

Pantoprazol zeigte ein vergleichbares Muster. NMF- und Urea-Gehalt lagen ebenfalls über dem Ausgangsniveau des Screenings. Dabei besonders klar erkennbar an den UVB-Messstellen. Diese Reaktion könnte eine UV- und Wirkstoff-induzierte Reizung darstellen. Der Wassergehalt zeigte wenig Unterschied zum Screening. Die leichten Erhöhungen im oberflächlichen SC könnten auf entzündlich bedingte Ödembildung hinweisen, wie sie in der Literatur im Zusammenhang mit UVB-induzierter Hautschädigung beschrieben ist (176,179).

Insgesamt zeigen sowohl Diclofenac als auch Pantoprazol eine substanzabhängige Erhöhung von NMF, Urea und Wassergehalt im oberen SC. Die Reaktionen waren konsistent zwischen den ProbandInnen und vom Kontrollprofil unter W0 abgrenzbar. Diese Ergebnisse sprechen für eine beginnende Reiz- oder Stressreaktion des SC unter beiden Wirkstoffen, wobei phototoxische Mechanismen als mögliche Ursache in Betracht gezogen werden könnten.

Es kann festgehalten werden, dass mittels dieser Methode keine starken Änderungen der Hautphysiologie auf molekularer Ebene im Rahmen von Bestrahlungsstudien nach 24 Stunden erhoben werden können. Unklar ist, inwieweit stärkere Effekte nach längerer Wartezeit erhoben werden könnten. Weiters waren keine markanten, durch permeierte Wirkstoffe hervorgerufenen zusätzlichen Banden in den Hautspektren erkennbar. Dies ist durch die geringe vorhandene Konzentration an Wirkstoffen erklärbar, die nach Anfluten im Körper maximal in geringem Ausmaß aus dem Bereich der Dermis bis in die lebende Epidermis oder gar Hornschicht vordringen, welche gängigerweise mittels CRS analysiert wird.

Die Ergebnisse zeigen trotz allem, dass mithilfe der verwendeten Sonden und CRS verschiedene Parameter der akuten Hautreaktion auf photoinduzierte Reaktionen durch Stoffeinnahme detektiert werden konnten. Die Auswertung der Einzelparameter erlaubt eine differenzierte Betrachtung der getesteten Wirkstoffe.

Zudem zeigten sowohl Sonden als auch CRS erwartbare Unterschiede in den Messungen. Dies zeigt, dass die ausgewählten Messgeräte für die Messungen sachgemäß ausgewählt wurden.

Mehrere Faktoren schränken jedoch die Aussagekraft dieser Studie ein. Dazu zählt, dass die Daten auf eine zu geringen ProbandInnenanzahl von $n = 3$ oder $n = 2$ basieren. Diese Anzahl ist zu klein, um eine statistische Beurteilung vornehmen zu können. Auch ein Trend ist kaum zu erkennen, da bei zwei bis drei ProbandInnen immer noch Ausreißer oder Messfehler hinzukommen. Durch die geringe Anzahl an ProbandInnen lassen sich diese aber nicht erkennen und verzerren möglicherweise die Mittelwerte. Zudem unterschieden sich die einzelnen ProbandInnen hinsichtlich ihres Hauttyps und erhielten deshalb ein unterschiedliches Bestrahlungsregime. Auch wenn dieses Vorgehen im Studienprotokoll vorgesehen war, ist eine Vergleichbarkeit zwischen den ProbandInnen dadurch erschwert. Das Bestrahlungsregime wurde anhand der verschiedenen Hauttypen festgelegt. Da aber während des Studienablaufs ProbandInnen zum Teil umgestellt wurden und selbst dann bestimmte Bestrahlungsstellen optisch nicht eindeutig erkennbar waren, sollte es überdacht werden. Man könnte das Screening mit neuer Hauttypisierung wiederholen oder ProbandInnen nicht in die Studie aufnehmen, sollten sie keine Hautreaktion beim Screening zeigen.

Des Weiteren wurden die Messstellen nicht richtig markiert oder neue Bestrahlungen über alte Messstellen gelegt. Für das Wiederfinden der Messstellen wurden diese mit wasserfesten Markern eingekreist. Manche Markierungen ragten teils in die Messstellen hinein, wodurch Ethanol benötigt wurde, um sie zu entfernen. Da dies kurz vorm Vermessen der Hautparameter stattfand, kann es die Ergebnisse von Haut-pH-Wert, TEWL und Hautfeuchtigkeit beeinflussen (180). Des Weiteren gab es im Laufe der Studie probandInnenbezogene Faktoren, die einen Einfluss auf die Auswertung der Messergebnisse haben könnten. Dazu zählen starke Körperbehaarung, Haarstoppel, Pigmentierungsstörungen der Haut, parallele Stoffeinnahme während der Studie oder Bewegungsartefakte durch körperliche Unruhe beim Vermessen und vorherige Applikation von Körperpflegelotionen.

8 Zusammenfassung

Die Studie zeigt trotz eingeschränkter Aussagekraft, dass es unter den ausgewählten Wirkstoffen deutliche Hinweise auf arzneimittelinduzierte Photosensibilität der Haut gibt. Alle untersuchten Wirkstoffe führten zu messbaren Veränderungen in mindestens einem der für die Studie ausgesuchten Parameter. Jedoch ist deren Ausmaß teils so gering, dass keine eindeutigen Aussagen über physiologische Veränderungen getroffen werden können. Trotzdem zeigen die Ergebnisse, dass photoinduzierte Hautreaktionen grundsätzlich messbar sind, die

Messmethoden wie auch die Bewertung der Messergebnisse jedoch schwierig zu standardisieren sind.

Diese Studie soll als ein explorativer Beitrag gesehen werden, der das Potenzial und die Grenzen aktueller Testmethoden aufzeigt. Künftige Studien sollten sowohl eine größere ProbandInnenanzahl besitzen als auch unter strengeren Kontrollen äußerer Einflüsse stehen. Dadurch sollte sich die Messgenauigkeit erhöhen und so sollten statistisch belastbare Aussagen möglich sein. Zudem zeigt die Studie, dass weiterhin an validierten Testmethoden im Bereich der Phototoxizität geforscht werden sollte. Auch in Zukunft wird die Bevölkerung eine gesteigerte Exposition gegenüber UV-Strahlung und einer steigenden Anzahl an systemisch eingenommenen Wirkstoffen ausgesetzt sein.

9 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Anatomie der Haut (8)	10
Abbildung 2: Unterschiedliche Eindringtiefe von UVA- und UVB-Strahlung und die Wechselwirkungen mit Wirkstoffen in der humanen Haut (13)	14
Abbildung 3: Chemische Struktur von Acetylsalicylsäure (ASS) (34)	26
Abbildung 4: Chemische Struktur von Amiodaron (42)	28
Abbildung 5: Chemische Struktur von Diclofenac (48)	29
Abbildung 6: Chemische Struktur von Doxycyclin (54)	31
Abbildung 7: Chemische Struktur von Enalapril (68)	33
Abbildung 8: Chemische Struktur von Furosemid (78)	36
Abbildung 9: Chemische Struktur von Hydrochlorothiazid (HCT) (91)	38
Abbildung 10: Chemische Struktur von Pantoprazol (107)	40
Abbildung 11: Chemische Struktur von Verapamil (113)	42
Abbildung 12: Chemische Struktur von Voriconazol (119)	43
Abbildung 13: Messprinzip des Mexameter® MX18 (125)	46
Abbildung 14: Messsonde des Mexameters®	46
Abbildung 15: AquaFlux™ AF200	49
Abbildung 16: Messprinzip des Corneometers® (139)	50
Abbildung 17: Kombigerät Derma Unit SSC3	51
Abbildung 18: Skin-pH-Meter®: Kombi-Gaselektrode mit Elektrolyt- und Waschlösung	52
Abbildung 19: Aufbau der Kombi-Glaselektrode des Skin-pH-Meter® (148)	53
Abbildung 20: Schematischer Aufbau eines konfokalen Raman-Spektrophotometers (156)	55
Abbildung 21: Aufbau des konfokalen Raman-Spektrometers	56
Abbildung 22: Raman-Tiefenprofil einzelner Spektren in z-Richtung mit Angabe des Intensitätsprofils in Abhängigkeit von der Tiefe (5)	58
Abbildung 23: Ablauf der klinischen Studie zur Untersuchung des phototoxischen Potenzials verschiedener Wirkstoffe nach oraler Einnahme	60
Abbildung 24: Prozentuelle Veränderung (%) der Erythemwerte von ProbandInnen der Gruppe 1 unter sieben Bedingungen (Kontrolle, W0 – W5). W0 entspricht einer UV-Bestrahlung ohne Wirkstoffaufnahme, W1 – W5 einer UV-Bestrahlung nach Einnahme der jeweiligen Wirkstoffe.	

- Die dargestellten Werte an der Messstelle MED-UVA (erste eindeutig sichtbare farbliche Veränderung) sind relativ zu einem gesetzten Kontrollwert (Kontrolle = 100 %) normiert. Die Balken zeigen die individuellen Reaktionen der drei Versuchspersonen (n = 3). 68
- Abbildung 25: Prozentuelle Veränderung (%) der Erythemwerte von ProbandInnen der Gruppe 1 unter sieben Bedingungen (Kontrolle, W0 – W5). W0 entspricht einer UV-Bestrahlung ohne Wirkstoffaufnahme, W1 – W5 einer UV-Bestrahlung nach Einnahme der jeweiligen Wirkstoffe. Die dargestellten Werte an der Messstelle MAX-UVA (Stelle mit maximaler Strahlungs-dosis) sind relativ zu einem gesetzten Kontrollwert (Kontrolle = 100 %) normiert. Die Balken zeigen die individuellen Reaktionen der drei Versuchspersonen (n = 3). 69
- Abbildung 26: Prozentuelle Veränderung (%) der Erythemwerte von ProbandInnen der Gruppe 1 unter sieben Bedingungen (Kontrolle, W0 – W5). W0 entspricht einer UV-Bestrahlung ohne Wirkstoffaufnahme, W1 – W5 einer UV-Bestrahlung nach Einnahme der jeweiligen Wirkstoffe. Die dargestellten Werte an der Messstelle MED-UVB (erste eindeutig sichtbare farbliche Veränderung) sind relativ zu einem gesetzten Kontrollwert (Kontrolle = 100 %) normiert. Die Balken zeigen die individuellen Reaktionen der drei Versuchspersonen (n = 3). 69
- Abbildung 27: Prozentuelle Veränderung (%) der Erythemwerte von ProbandInnen der Gruppe 1 unter sieben Bedingungen (Kontrolle, W0 – W5). W0 entspricht einer UV-Bestrahlung ohne Wirkstoffaufnahme, W1 – W5 einer UV-Bestrahlung nach Einnahme der jeweiligen Wirkstoffe. Die dargestellten Werte an der Messstelle MAX-UVB (Stelle mit maximaler Strahlungs-dosis) sind relativ zu einem gesetzten Kontrollwert (Kontrolle = 100 %) normiert. Die Balken zeigen die individuellen Reaktionen der drei Versuchspersonen (n = 3). 70
- Abbildung 28: Prozentuelle Veränderung (%) der Melaninwerte von ProbandInnen der Gruppe 1 unter sieben Bedingungen (Kontrolle, W0 – W5). W0 entspricht einer UV-Bestrahlung ohne Wirkstoffaufnahme, W1 – W5 einer UV-Bestrahlung nach Einnahme der jeweiligen Wirkstoffe. Die dargestellten Werte an der Messstelle MED-UVA (erste eindeutig sichtbare farbliche Veränderung) sind relativ zu einem gesetzten Kontrollwert (Kontrolle = 100 %) normiert. Die Balken zeigen die individuellen Reaktionen der drei Versuchspersonen (n = 3). 71
- Abbildung 29: Prozentuelle Veränderung (%) der Melaninwerte von ProbandInnen der Gruppe 1 unter sieben Bedingungen (Kontrolle, W0 – W5). W0 entspricht einer UV-Bestrahlung ohne Wirkstoffaufnahme, W1 – W5 einer UV-Bestrahlung nach Einnahme der jeweiligen Wirkstoffe. Die dargestellten Werte an der Messstelle MAX-UVA (Stelle mit maximaler Strahlungs-dosis) sind relativ zu einem gesetzten Kontrollwert (Kontrolle = 100 %) normiert. Die Balken zeigen die individuellen Reaktionen der drei Versuchspersonen (n = 3). 72
- Abbildung 30: Prozentuelle Veränderung (%) der Melaninwerte von ProbandInnen der Gruppe 1 unter sieben Bedingungen (Kontrolle, W0 – W5). W0 entspricht einer UV-Bestrahlung ohne Wirkstoffaufnahme, W1 – W5 einer UV-Bestrahlung nach Einnahme der jeweiligen Wirkstoffe. Die dargestellten Werte an der Messstelle MED-UVB (erste eindeutig sichtbare farbliche Veränderung) sind relativ zu einem gesetzten Kontrollwert (Kontrolle = 100 %) normiert. Die Balken zeigen die individuellen Reaktionen der drei Versuchspersonen (n = 3). 72
- Abbildung 31: Prozentuelle Veränderung (%) der Melaninwerte von ProbandInnen der Gruppe 1 unter sieben Bedingungen (Kontrolle, W0 – W5). W0 entspricht einer UV-Bestrahlung ohne Wirkstoffaufnahme, W1 – W5 einer UV-Bestrahlung nach Einnahme der jeweiligen Wirkstoffe. Die dargestellten Werte an der Messstelle MAX-UVB (Stelle mit maximaler Strahlungs-dosis) sind relativ zu einem gesetzten Kontrollwert (Kontrolle = 100 %) normiert. Die Balken zeigen die individuellen Reaktionen der drei Versuchspersonen (n = 3). 73
- Abbildung 32: Prozentuelle Veränderung (%) der TEWL-Werte von ProbandInnen der Gruppe 1 unter sieben Bedingungen (Kontrolle, W0 – W5). W0 entspricht einer UV-Bestrahlung ohne Wirkstoffaufnahme, W1 – W5 einer UV-Bestrahlung nach Einnahme der jeweiligen Wirkstoffe. Die dargestellten Werte an der Messstelle MED-UVA (erste eindeutig sichtbare farbliche Veränderung) sind relativ zu einem gesetzten Kontrollwert (Kontrolle = 100 %) normiert. Die Balken zeigen die individuellen Reaktionen der drei Versuchspersonen (n = 3). 74
- Abbildung 33: Prozentuelle Veränderung (%) der TEWL-Werte von ProbandInnen der Gruppe 1 unter sieben Bedingungen (Kontrolle, W0 – W5). W0 entspricht einer UV-Bestrahlung ohne Wirkstoffaufnahme, W1 – W5 einer UV-Bestrahlung nach Einnahme der jeweiligen Wirkstoffe. Die dargestellten Werte an der Messstelle MAX-UVA (Stelle mit maximaler Strahlungs-dosis) sind

- relativ zu einem gesetzten Kontrollwert (Kontrolle = 100 %) normiert. Die Balken zeigen die individuellen Reaktionen der drei Versuchspersonen (n = 3). 75
- Abbildung 34: Prozentuelle Veränderung (%) der TEWL-Werte von ProbandInnen der Gruppe 1 unter sieben Bedingungen (Kontrolle, W0 – W5). W0 entspricht einer UV-Bestrahlung ohne Wirkstoffaufnahme, W1 – W5 einer UV-Bestrahlung nach Einnahme der jeweiligen Wirkstoffe. Die dargestellten Werte an der Messstelle MED-UVB (erste eindeutig sichtbare farbliche Veränderung) sind relativ zu einem gesetzten Kontrollwert (Kontrolle = 100 %) normiert. Die Balken zeigen die individuellen Reaktionen der drei Versuchspersonen (n = 3). 75
- Abbildung 35: Prozentuelle Veränderung (%) der TEWL-Werte von ProbandInnen der Gruppe 1 unter sieben Bedingungen (Kontrolle, W0 – W5). W0 entspricht einer UV-Bestrahlung ohne Wirkstoffaufnahme, W1 – W5 einer UV-Bestrahlung nach Einnahme der jeweiligen Wirkstoffe. Die dargestellten Werte an der Messstelle MAX-UVB (Stelle mit maximaler Strahlungsdosis) sind relativ zu einem gesetzten Kontrollwert (Kontrolle = 100 %) normiert. Die Balken zeigen die individuellen Reaktionen der drei Versuchspersonen (n = 3). 76
- Abbildung 36: Prozentuelle Veränderung (%) der Hautfeuchtigkeitswerte von ProbandInnen der Gruppe 1 unter sieben Bedingungen (Kontrolle, W0 – W5). W0 entspricht einer UV-Bestrahlung ohne Wirkstoffaufnahme, W1 – W5 einer UV-Bestrahlung nach Einnahme der jeweiligen Wirkstoffe. Die dargestellten Werte an der Messstelle MED-UVA sind relativ zu einem gesetzten Kontrollwert (Kontrolle = 100 %) normiert. Die Balken zeigen die individuellen Reaktionen der drei Versuchspersonen (n = 3). 77
- Abbildung 37: Prozentuelle Veränderung (%) der Hautfeuchtigkeitswerte von ProbandInnen der Gruppe 1 unter sieben Bedingungen (Kontrolle, W0 – W5). W0 entspricht einer UV-Bestrahlung ohne Wirkstoffaufnahme, W1 – W5 einer UV-Bestrahlung nach Einnahme der jeweiligen Wirkstoffe. Die dargestellten Werte an der Messstelle MAX-UVA (Stelle mit maximaler Strahlungsdosis) sind relativ zu einem gesetzten Kontrollwert (Kontrolle = 100 %) normiert. Die Balken zeigen die individuellen Reaktionen der drei Versuchspersonen (n = 3). 78
- Abbildung 38: Prozentuelle Veränderung (%) der Hautfeuchtigkeitswerte von ProbandInnen der Gruppe 1 unter sieben Bedingungen (Kontrolle, W0 – W5). W0 entspricht einer UV-Bestrahlung ohne Wirkstoffaufnahme, W1 – W5 einer UV-Bestrahlung nach Einnahme der jeweiligen Wirkstoffe. Die dargestellten Werte an der Messstelle MED-UVB (erste eindeutig sichtbare farbliche Veränderung) sind relativ zu einem gesetzten Kontrollwert (Kontrolle = 100 %) normiert. Die Balken zeigen die individuellen Reaktionen der drei Versuchspersonen (n = 3). 78
- Abbildung 39: Prozentuelle Veränderung (%) der Hautfeuchtigkeitswerte von ProbandInnen der Gruppe 1 unter sieben Bedingungen (Kontrolle, W0 – W5). W0 entspricht einer UV-Bestrahlung ohne Wirkstoffaufnahme, W1 – W5 einer UV-Bestrahlung nach Einnahme der jeweiligen Wirkstoffe. Die dargestellten Werte an der Messstelle MAX-UVB (Stelle mit maximaler Strahlungsdosis) sind relativ zu einem gesetzten Kontrollwert (Kontrolle = 100 %) normiert. Die Balken zeigen die individuellen Reaktionen der drei Versuchspersonen (n = 3). 79
- Abbildung 40: Prozentuelle Veränderung (%) der pH-Werte von ProbandInnen der Gruppe 1 unter sieben Bedingungen (Kontrolle, W0 – W5). W0 entspricht einer UV-Bestrahlung ohne Wirkstoffaufnahme, W1 – W5 einer UV-Bestrahlung nach Einnahme der jeweiligen Wirkstoffe. Die dargestellten Werte an der Messstelle MED-UVA (erste eindeutig sichtbare farbliche Veränderung) sind relativ zu einem gesetzten Kontrollwert (Kontrolle = 100 %) normiert. Die Balken zeigen die individuellen Reaktionen der drei Versuchspersonen (n = 3). 80
- Abbildung 41: Prozentuelle Veränderung (%) der pH-Werte von ProbandInnen der Gruppe 1 unter sieben Bedingungen (Kontrolle, W0 – W5). W0 entspricht einer UV-Bestrahlung ohne Wirkstoffaufnahme, W1 – W5 einer UV-Bestrahlung nach Einnahme der jeweiligen Wirkstoffe. Die dargestellten Werte an der Messstelle MAX-UVA (Stelle mit maximaler Strahlungsdosis) sind relativ zu einem gesetzten Kontrollwert (Kontrolle = 100 %) normiert. Die Balken zeigen die individuellen Reaktionen der drei Versuchspersonen (n = 3). 81
- Abbildung 42: Prozentuelle Veränderung (%) der pH-Werte von ProbandInnen der Gruppe 1 unter sieben Bedingungen (Kontrolle, W0 – W5). W0 entspricht einer UV-Bestrahlung ohne Wirkstoffaufnahme, W1 – W5 einer UV-Bestrahlung nach Einnahme der jeweiligen Wirkstoffe. Die dargestellten Werte an der Messstelle MED-UVB (erste eindeutig sichtbare farbliche Veränderung) sind relativ zu einem gesetzten Kontrollwert (Kontrolle = 100 %) normiert. Die Balken zeigen die individuellen Reaktionen der drei Versuchspersonen (n = 3). 81

- Abbildung 43: Prozentuelle Veränderung (%) der pH-Werte von ProbandInnen der Gruppe 1 unter sieben Bedingungen (Kontrolle, W0 – W5). W0 entspricht einer UV-Bestrahlung ohne Wirkstoffaufnahme, W1 – W5 einer UV-Bestrahlung nach Einnahme der jeweiligen Wirkstoffe. Die dargestellten Werte an der Messstelle MAX-UVB (Stelle mit maximaler Strahlungsdosis) sind relativ zu einem gesetzten Kontrollwert (Kontrolle = 100 %) normiert. Die Balken zeigen die individuellen Reaktionen der drei Versuchspersonen (n = 3). 82
- Abbildung 44: NMF-Gehalt (%) in Abhängigkeit der Hornhauttiefe (0 – 20 µm) bei ProbandInnen der Gruppe 1 unter W0 (Screening, ohne Wirkstoffaufnahme). Dargestellt sind die Mittelwerte für die Verläufe von MED-UVA (erste eindeutig sichtbare farbliche Veränderung), MED-UVB (erste eindeutig sichtbare farbliche Veränderung) und Kontrolle (Messstelle ohne Bestrahlung) (n = 3). 83
- Abbildung 45: NMF-Gehalt (%) in Abhängigkeit der Hornhauttiefe (0 – 20 µm) bei ProbandInnen der Gruppe 1 unter W1. Dargestellt sind die Mittelwerte für die Verläufe von MED-UVA (erste eindeutig sichtbare farbliche Veränderung), MED-UVB (erste eindeutig sichtbare farbliche Veränderung) und Kontrolle (Messstelle ohne Bestrahlung) (n = 3). 84
- Abbildung 46: NMF-Gehalt (%) in Abhängigkeit der Hornhauttiefe (0 – 20 µm) bei ProbandInnen der Gruppe 1 unter W4. Dargestellt sind die Mittelwerte für die Verläufe von MED-UVA (erste eindeutig sichtbare farbliche Veränderung), MED-UVB (erste eindeutig sichtbare farbliche Veränderung) und Kontrolle (Messstelle ohne Bestrahlung) (n = 3). 84
- Abbildung 47: Urea-Gehalt (%) in Abhängigkeit der Hornhauttiefe (0 – 20 µm) bei ProbandInnen der Gruppe 1 unter W0 (Screening, ohne Wirkstoffaufnahme). Dargestellt sind die Mittelwerte für die Verläufe von MED-UVA (erste eindeutig sichtbare farbliche Veränderung), MED-UVB (erste eindeutig sichtbare farbliche Veränderung) und Kontrolle (Messstelle ohne Bestrahlung) (n = 3). 86
- Abbildung 48: Urea-Gehalt (%) in Abhängigkeit der Hornhauttiefe (0 – 20 µm) bei ProbandInnen der Gruppe 1 unter W1. Dargestellt sind die Mittelwerte für die Verläufe von MED-UVA (erste eindeutig sichtbare farbliche Veränderung), MED-UVB (erste eindeutig sichtbare farbliche Veränderung) und Kontrolle (Messstelle ohne Bestrahlung) (n = 3). 86
- Abbildung 49: Urea-Gehalt (%) in Abhängigkeit der Hornhauttiefe (0 – 20 µm) bei ProbandInnen der Gruppe 1 unter W4. Dargestellt sind die Mittelwerte für die Verläufe von MED-UVA (erste eindeutig sichtbare farbliche Veränderung), MED-UVB (erste eindeutig sichtbare farbliche Veränderung) und Kontrolle (Messstelle ohne Bestrahlung) (n = 3). 87
- Abbildung 50: Wassergehalt (%) in Abhängigkeit der Hornhauttiefe (0 – 30 µm) bei ProbandInnen der Gruppe 1 unter W0 (Screening, ohne Wirkstoffaufnahme). Dargestellt sind die Mittelwerte für die Verläufe von MED-UVA (erste eindeutig sichtbare farbliche Veränderung), MED-UVB (erste eindeutig sichtbare farbliche Veränderung) und Kontrolle (Messstelle ohne Bestrahlung) (n = 3). 88
- Abbildung 51: Wassergehalt (%) in Abhängigkeit der Hornhauttiefe (0 – 30 µm) bei ProbandInnen der Gruppe 1 unter W1. Dargestellt sind die Mittelwerte für die Verläufe von MED-UVA (erste eindeutig sichtbare farbliche Veränderung), MED-UVB (erste eindeutig sichtbare farbliche Veränderung) und Kontrolle (Messstelle ohne Bestrahlung) (n = 3). 89
- Abbildung 52: Wassergehalt (%) in Abhängigkeit der Hornhauttiefe (0 – 30 µm) bei ProbandInnen der Gruppe 1 unter W4. Dargestellt sind die Mittelwerte für die Verläufe von MED-UVA (erste eindeutig sichtbare farbliche Veränderung), MED-UVB (erste eindeutig sichtbare farbliche Veränderung) und Kontrolle (Messstelle ohne Bestrahlung) (n = 3). 89
- Abbildung 53: Prozentuelle Veränderung (%) der Erythemwerte von ProbandInnen der Gruppe 2 unter sieben Bedingungen (Kontrolle, W0 – W5). W0 entspricht einer UV-Bestrahlung ohne Wirkstoffaufnahme, W1 – W5 einer UV-Bestrahlung nach Einnahme der jeweiligen Wirkstoffe. Die dargestellten Werte an den Messstellen MED-UVA (erste eindeutig sichtbare farbliche Veränderung), MAX-UVA (Stelle mit maximaler Strahlungsdosis), MED-UVB (erste eindeutig sichtbare farbliche Veränderung) und MAX-UVB (Stelle mit maximaler Strahlungsdosis) sind relativ zu einem gesetzten Kontrollwert (Kontrolle = 100 %) normiert. Die Balken zeigen die individuellen Reaktionen der zwei Versuchspersonen (n = 2). 119
- Abbildung 54: Prozentuelle Veränderung (%) der Melaninwerte von ProbandInnen der Gruppe 2 unter sieben Bedingungen (Kontrolle, W0 – W5). W0 entspricht einer UV-Bestrahlung ohne

- Wirkstoffaufnahme, W1 – W5 einer UV-Bestrahlung nach Einnahme der jeweiligen Wirkstoffe. Die dargestellten Werte an den Messstellen MED-UVA (erste eindeutig sichtbare farbliche Veränderung), MAX-UVA (Stelle mit maximaler Strahlungsdosis), MED-UVB (erste eindeutig sichtbare farbliche Veränderung) und MAX-UVB (Stelle mit maximaler Strahlungsdosis) sind relativ zu einem gesetzten Kontrollwert (Kontrolle = 100 %) normiert. Die Balken zeigen die individuellen Reaktionen der zwei Versuchspersonen (n = 2). 120
- Abbildung 55: Prozentuelle Veränderung (%) der TEWL-Werte von ProbandInnen der Gruppe 2 unter sieben Bedingungen (Kontrolle, W0 – W5). W0 entspricht einer UV-Bestrahlung ohne Wirkstoffaufnahme, W1 – W5 einer UV-Bestrahlung nach Einnahme der jeweiligen Wirkstoffe. Die dargestellten Werte an den Messstellen MED-UVA (erste eindeutig sichtbare farbliche Veränderung), MAX-UVA (Stelle mit maximaler Strahlungsdosis), MED-UVB (erste eindeutig sichtbare farbliche Veränderung) und MAX-UVB (Stelle mit maximaler Strahlungsdosis) sind relativ zu einem gesetzten Kontrollwert (Kontrolle = 100 %) normiert. Die Balken zeigen die individuellen Reaktionen der zwei Versuchspersonen (n = 2). 121
- Abbildung 56: Prozentuelle Veränderung (%) der Hautfeuchtwerte von ProbandInnen der Gruppe 2 unter sieben Bedingungen (Kontrolle, W0 – W5). W0 entspricht einer UV-Bestrahlung ohne Wirkstoffaufnahme, W1 – W5 einer UV-Bestrahlung nach Einnahme der jeweiligen Wirkstoffe. Die dargestellten Werte an den Messstellen MED-UVA (erste eindeutig sichtbare farbliche Veränderung), MAX-UVA (Stelle mit maximaler Strahlungsdosis), MED-UVB (erste eindeutig sichtbare farbliche Veränderung) und MAX-UVB (Stelle mit maximaler Strahlungsdosis) sind relativ zu einem gesetzten Kontrollwert (Kontrolle = 100 %) normiert. Die Balken zeigen die individuellen Reaktionen der zwei Versuchspersonen (n = 2). 122
- Abbildung 57: Prozentuelle Veränderung (%) der pH-Werte von ProbandInnen der Gruppe 2 unter sieben Bedingungen (Kontrolle, W0 – W5). W0 entspricht einer UV-Bestrahlung ohne Wirkstoffaufnahme, W1 – W5 einer UV-Bestrahlung nach Einnahme der jeweiligen Wirkstoffe. Die dargestellten Werte an den Messstellen MED-UVA (erste eindeutig sichtbare farbliche Veränderung), MAX-UVA (Stelle mit maximaler Strahlungsdosis), MED-UVB (erste eindeutig sichtbare farbliche Veränderung) und MAX-UVB (Stelle mit maximaler Strahlungsdosis) sind relativ zu einem gesetzten Kontrollwert (Kontrolle = 100 %) normiert. Die Balken zeigen die individuellen Reaktionen der zwei Versuchspersonen (n = 2). 123
- Abbildung 58: NMF-Gehalt (%) in Abhängigkeit der Hornhauttiefe (0 – 20 µm) bei ProbandInnen der Gruppe 2 unter W0 (Screening, ohne Wirkstoffaufnahme). Dargestellt sind die Mittelwerte für die Verläufe von MED-UVA (erste eindeutig sichtbare farbliche Veränderung), MED-UVB (erste eindeutig sichtbare farbliche Veränderung) und Kontrolle (Messstelle ohne Bestrahlung) (n = 2). 124
- Abbildung 59: NMF-Gehalt (%) in Abhängigkeit der Hornhauttiefe (0 – 20 µm) bei ProbandInnen der Gruppe 2 unter W1. Dargestellt sind die Mittelwerte für die Verläufe von MED-UVA (erste eindeutig sichtbare farbliche Veränderung), MED-UVB (erste eindeutig sichtbare farbliche Veränderung) und Kontrolle (Messstelle ohne Bestrahlung) (n = 2). 125
- Abbildung 60: NMF-Gehalt (%) in Abhängigkeit der Hornhauttiefe (0 – 20 µm) bei ProbandInnen der Gruppe 2 unter W2. Dargestellt sind die Mittelwerte für die Verläufe von MED-UVA (erste eindeutig sichtbare farbliche Veränderung), MED-UVB (erste eindeutig sichtbare farbliche Veränderung) und Kontrolle (Messstelle ohne Bestrahlung) (n = 2). 125
- Abbildung 61: NMF-Gehalt (%) in Abhängigkeit der Hornhauttiefe (0 – 20 µm) bei ProbandInnen der Gruppe 2 unter W3. Dargestellt sind die Mittelwerte für die Verläufe von MED-UVA (erste eindeutig sichtbare farbliche Veränderung), MED-UVB (erste eindeutig sichtbare farbliche Veränderung) und Kontrolle (Messstelle ohne Bestrahlung) (n = 2). 126
- Abbildung 62: NMF-Gehalt (%) in Abhängigkeit der Hornhauttiefe (0 – 20 µm) bei ProbandInnen der Gruppe 2 unter W4. Dargestellt sind die Mittelwerte für die Verläufe von MED-UVA (erste eindeutig sichtbare farbliche Veränderung), MED-UVB (erste eindeutig sichtbare farbliche Veränderung) und Kontrolle (Messstelle ohne Bestrahlung) (n = 2). 126
- Abbildung 63: NMF-Gehalt (%) in Abhängigkeit der Hornhauttiefe (0 – 20 µm) bei ProbandInnen der Gruppe 2 unter W5. Dargestellt sind die Mittelwerte für die Verläufe von MED-UVA (erste eindeutig sichtbare farbliche Veränderung), MED-UVB (erste eindeutig sichtbare farbliche Veränderung) und Kontrolle (Messstelle ohne Bestrahlung) (n = 2). 127

Abbildung 77: NMF-Gehalt (%) in Abhängigkeit der Hornhauttiefe (0 – 20 µm) bei ProbandInnen der Gruppe 1 unter W3. Dargestellt sind die Mittelwerte für die Verläufe von MED-UVA (erste eindeutig sichtbare farbliche Veränderung), MED-UVB (erste eindeutig sichtbare farbliche Veränderung) und Kontrolle (Messstelle ohne Bestrahlung) (n = 3).	136
Abbildung 78: NMF-Gehalt (%) in Abhängigkeit der Hornhauttiefe (0 – 20 µm) bei ProbandInnen der Gruppe 1 unter W5. Dargestellt sind die Mittelwerte für die Verläufe von MED-UVA (erste eindeutig sichtbare farbliche Veränderung), MED-UVB (erste eindeutig sichtbare farbliche Veränderung) und Kontrolle (Messstelle ohne Bestrahlung) (n = 3).	136
Abbildung 79: Urea-Gehalt (%) in Abhängigkeit der Hornhauttiefe (0 – 20 µm) bei ProbandInnen der Gruppe 1 unter W2. Dargestellt sind die Mittelwerte für die Verläufe von MED-UVA (erste eindeutig sichtbare farbliche Veränderung), MED-UVB (erste eindeutig sichtbare farbliche Veränderung) und Kontrolle (Messstelle ohne Bestrahlung) (n = 3).	137
Abbildung 80: Urea-Gehalt (%) in Abhängigkeit der Hornhauttiefe (0 – 20 µm) bei ProbandInnen der Gruppe 1 unter W3. Dargestellt sind die Mittelwerte für die Verläufe von MED-UVA (erste eindeutig sichtbare farbliche Veränderung), MED-UVB (erste eindeutig sichtbare farbliche Veränderung) und Kontrolle (Messstelle ohne Bestrahlung) (n = 3).	137
Abbildung 81: Urea-Gehalt (%) in Abhängigkeit der Hornhauttiefe (0 – 20 µm) bei ProbandInnen der Gruppe 1 unter W5. Dargestellt sind die Mittelwerte für die Verläufe von MED-UVA (erste eindeutig sichtbare farbliche Veränderung), MED-UVB (erste eindeutig sichtbare farbliche Veränderung) und Kontrolle (Messstelle ohne Bestrahlung) (n = 3).	138
Abbildung 82: Wassergehalt (%) in Abhängigkeit der Hornhauttiefe (0 – 30 µm) bei ProbandInnen der Gruppe 1 unter W2. Dargestellt sind die Mittelwerte für die Verläufe von MED-UVA (erste eindeutig sichtbare farbliche Veränderung), MED-UVB (erste eindeutig sichtbare farbliche Veränderung) und Kontrolle (Messstelle ohne Bestrahlung) (n = 3).	138
Abbildung 83: Wassergehalt (%) in Abhängigkeit der Hornhauttiefe (0 – 30 µm) bei ProbandInnen der Gruppe 1 unter W3. Dargestellt sind die Mittelwerte für die Verläufe von MED-UVA (erste eindeutig sichtbare farbliche Veränderung), MED-UVB (erste eindeutig sichtbare farbliche Veränderung) und Kontrolle (Messstelle ohne Bestrahlung) (n = 3).	139
Abbildung 84: Wassergehalt (%) in Abhängigkeit der Hornhauttiefe (0 – 30 µm) bei ProbandInnen der Gruppe 1 unter W5. Dargestellt sind die Mittelwerte für die Verläufe von MED-UVA (erste eindeutig sichtbare farbliche Veränderung), MED-UVB (erste eindeutig sichtbare farbliche Veränderung) und Kontrolle (Messstelle ohne Bestrahlung) (n = 3).	139

10 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Einteilung der optischen Strahlung (2)	14
Tabelle 2: Gegenüberstellung Phototoxizität und Photoallergie (4)	21
Tabelle 3: Anhaltspunkte für die Beurteilung der Messergebnisse des Melaniningehalts (127)	47
Tabelle 4: Anhaltspunkte für die Beurteilung der Messergebnisse des Erythemgehalts (127)	47
Tabelle 5: Richtwerte zur Beurteilung der Corneometrie-Ergebnisse (127)	51
Tabelle 6: Richtwerte zur Beurteilung der Haut-pH-Messergebnisse (127)	53
Tabelle 7: Fitzpatrick-Skala; verkürzte Wiedergabe nach (1)	62
Tabelle 8: Wirkstoffzuteilung der Gruppen	67
Tabelle 9: Überblick der Störfaktoren und Abweichungen im Messablauf der Gruppe 2	118

11 Literatur

1. Kindl G, Ruppert S. Sonnenschutz: ein pharmazeutisch-dermatologischer Leitfaden. Govi-Verlag, Pharmazeutischer Verlag GmbH; 2012.

2. Kindl G, Raab W. Licht und Haut: Bräunung, Lichtschutz, Pflege; ein Leitfaden für die Beratung in der Praxis. 4. Aufl. Govi-Verlag, Pharmazeutischer Verlag GmbH; 1988.
3. Rok J, Kowalska J, Rzepka Z, Banach K, Wrześniok D. The assessment of the phototoxic potential of drugs forming complexes with melanin - Screening in vitro studies using normal skin cells with varying pigmentation irradiated by a sunlight simulator. *Chemico-Biological Interactions*. 1. Dezember 2024;404:111268.
4. Di Bartolomeo L, Irrera N, Campo GM, Borgia F, Motolese A, Vaccaro F, u. a. Drug-Induced Photosensitivity: Clinical Types of Phototoxicity and Photoallergy and Pathogenetic Mechanisms. *Front Allergy*. 20. Juni 2022;3:876695.
5. Jung N, Vukosavljevic B, Windbergs M. Raman Spectroscopy in Skin Research and Dermal Drug Delivery. In: Toporski J, Dieing T, Hollricher O, Herausgeber. *Confocal Raman Microscopy* [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2018 [zitiert 1. April 2025]. S. 421–48. (Springer Series in Surface Sciences; Bd. 66). Verfügbar unter: http://link.springer.com/10.1007/978-3-319-75380-5_17
6. Ng KW, Lau WM. Skin deep: The basics of human skin structure and drug penetration. In: Dragicevic N, Maibach HI, Herausgeber. *Percutaneous Penetration Enhancers Chemical Methods in Penetration Enhancement* [Internet]. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2015 [zitiert 1. April 2025]. S. 3–11. Verfügbar unter: https://link.springer.com/10.1007/978-3-662-45013-0_1
7. Faller A, Schünke M, Schünke G. Der Körper des Menschen: Einführung in Bau und Funktion. 12. Aufl. Georg Thieme Verlag; 1995. 523 S.
8. Cicatrix e.V. [Narben » Die Haut » Aufbau der Haut] [Internet]. [zitiert 17. April 2025]. Verfügbar unter: https://www.cicatrix.de/narben_haut_aufbau.html
9. A Commercially Available Skin Care Lotion with a pH of 4.5 and 10% Urea Improves Skin Surface pH, Stratum Corneum Hydration and Epidermal Barrier Function in Subjects with Dry Skin and Atopic Diathesis [Internet]. [zitiert 2. April 2025]. Verfügbar unter: <https://www.scirp.org/journal/paperinformation?paperid=102760>
10. Karkoszka M, Rok J, Rzepka Z, Banach K, Kowalska J, Wrześniok D. Phototoxic Reactions Inducted by Hydrochlorothiazide and Furosemide in Normal Skin Cells— In Vitro Studies on Melanocytes and Fibroblasts. *IJMS*. 24. Januar 2024;25(3):1432.
11. Haque T, Crowther JM, Lane ME, Moore DJ. Chemical ultraviolet absorbers topically applied in a skin barrier mimetic formulation remain in the outer stratum corneum of porcine skin. *Int J Pharm*. 20. August 2016;510(1):250–4.
12. Montgomery S, Worswick S. Photosensitizing drug reactions. *Clinics in Dermatology*. Januar 2022;40(1):57–63.
13. Davis AE, Kennelley GE, Amaye-Obu T, Jowdy PF, Ghadersohi S, Nasir-Moin M, u. a. The phenomenon of phototoxicity and long-term risks of commonly prescribed and structurally diverse drugs. *Journal of Photochemistry and Photobiology*. Februar 2024;19:100221.

14. Blakely KM, Drucker AM, Rosen CF. Drug-Induced Photosensitivity—An Update: Culprit Drugs, Prevention and Management. *Drug Saf.* 1. Juli 2019;42(7):827–47.
15. Welti M, Ramelyte E, Dummer R, Imhof L. Evaluation of the minimal erythema dose for UVB and UVA in context of skin phototype and nature of photodermatosis. *Photodermatology, Photoimmunology & Photomedicine.* 2020;36(3):200–7.
16. Tokura Y. Drug photoallergy. *Journal of Cutaneous Immunology and Allergy.* Februar 2018;1(2):48–57.
17. Hofmann GA, Weber B. Medikamenten-induzierte Photosensibilität: auslösende Medikamente, mögliche Mechanismen und klinische Folgen. *JDDG: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft.* 2021;19(1):19–30.
18. Ahmad A, Zaheer M, Gupta A, Iqbal J, Zia Q, Roohi, u. a. Molecular Mechanisms of Drug Photodegradation and Photosensitization. *Current Pharmaceutical Design.* 2. Februar 2016;22:768–82.
19. Szeimies RM, Landthaler M, Jocham D, Herausgeber. *Klinische Fluoreszenzdiagnostik und Photodynamische Therapie* [Internet]. 2., unveränderte Auflage. *Klinische Fluoreszenzdiagnostik und Photodynamische Therapie.* Thieme Verlag; 2004 [zitiert 26. Februar 2025]. Verfügbar unter: <https://www.thieme-connect.de/products/ebooks/lookinside/10.1055/b-0034-21147#>
20. Yoo JO, Ha KS. New Insights into the Mechanisms for Photodynamic Therapy-Induced Cancer Cell Death. In: *International Review of Cell and Molecular Biology* [Internet]. Elsevier Inc.; 2012 [zitiert 26. Februar 2025]. S. 139–74. Verfügbar unter: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780123943064000101>
21. Kwiatkowski S, Knap B, Przystupski D, Saczko J, Kędzierska E, Knap-Czop K, u. a. Photodynamic therapy - mechanisms, photosensitizers and combinations. *Biomed Pharmacother.* Oktober 2018;106:1098–107.
22. Hinton AN, Goldminz AM. Feeling the Burn Phototoxicity and Photoallergy. *Dermatologic Clinics.* Januar 2020;38(1):165–75.
23. Prof Dr. med. Schauder S. *Pharmazeutische Zeitung online.* 2009 [zitiert 23. Februar 2025]. Photosensitivität: Wenn Arzneimittel und Licht unverträglich sind. Verfügbar unter: <https://www.pharmazeutische-zeitung.de/ausgabe-192009/wenn-arzneimittel-und-licht-unvertraeglich-sind/>
24. Sharp MT, Horn TD. Pseudoporphyria induced by voriconazole. *Journal of the American Academy of Dermatology.* August 2005;53(2):341–5.
25. Green JJ, Manders SM. Pseudoporphyria. *Journal of the American Academy of Dermatology.* 1. Januar 2001;44(1):100–8.
26. Al-Kathiri L, Al-Asmaili A. Diclofenac-Induced Photo-Onycholysis. *Oman Med J.* Januar 2016;31:65–8.
27. Stein KR, Scheinfeld NS. Drug-induced photoallergic and phototoxic reactions. *Expert Opinion on Drug Safety.* Juli 2007;6(4):431–43.

28. Jatwani S, Hearth Holmes MP. Subacute Cutaneous Lupus Erythematosus. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 [zitiert 7. März 2025]. Verfügbar unter: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554554/>
29. Photosafety evaluation of pharmaceuticals S10 [Internet]. International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use; 2013 [zitiert 25. Februar 2025]. Verfügbar unter: https://database.ich.org/sites/default/files/S10_Guideline.pdf
30. ICH harmonisation for better health [Internet]. 2014 [zitiert 24. Februar 2025]. ICH S10 Guideline reaches Step 4 of the ICH Process. Verfügbar unter: <https://ich.org/news/ich-s10-guideline-reaches-step-4-ich-process>
31. Bauer D, Buckley LA, Delafoy L, Ellinger-Ziegelbauer H, Fellows MD, Gerets HHJ, u. a. A cross-industry survey on photosafety evaluation of pharmaceuticals after implementation of ICH S10. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*. 1. Oktober 2021;125:105017.
32. ASS Genericon 500 mg Tabletten [Gebrauchsinformation] [Internet]. 2023 [zitiert 23. Februar 2025]. Verfügbar unter: <https://austria-codex.at/api/document/006432/gi>
33. Genericon Pharma Gesellschaft m.b.H. ASS Genericon 500 mg-Tabletten [Fachinformation] [Internet]. 2023 [zitiert 15. März 2025]. Verfügbar unter: <https://austria-codex.at/api/document/006432/ac>
34. 2D structure image of CID 2244 (aspirin) [Internet]. [zitiert 17. April 2025]. Verfügbar unter: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/2244#section=2D-Structure>
35. Ring J, Przybilla B, Ruzicka T. Nonsteroidal antiinflammatory drugs induce UV-dependent histamine and leukotriene release from peripheral human leukocytes. *Int Arch Allergy Appl Immunol*. 1987;82(3–4):344–6.
36. Muranushi C, Olsen CM, Pandeya N, Green AC. Aspirin and Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs Can Prevent Cutaneous Squamous Cell Carcinoma: a Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Investigative Dermatology*. 1. April 2015;135(4):975–83.
37. Fischer-Nielsen A, Loft S, Jensen KG. Effect of ascorbate and 5-aminosalicylic acid on light-induced 8-hydroxydeoxyguanosine formation in V79 Chinese hamster cells. *Carcinogenesis*. November 1993;14(11):2431–3.
38. Neumann NJ, Hölzle E, Wallerand M, Vierbaum S, Ruzicka T, Lehmann P. The photoprotective effect of ascorbic acid, acetylsalicylic acid, and indomethacin evaluated by the photo hen's egg test. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. Oktober 1999;15(5):166–70.
39. Sohns C, Zabel M. Aktueller Stellenwert von Amiodaron in der antiarrhythmischen Therapie [Current role of amiodarone in antiarrhythmic therapy]. *Herzschrittmacherther Elektrophysiol*. Dezember 2010;21(4):239–43.

40. Arcana Arzneimittel GmbH. Amiodaron Arcana 200 mg Tabletten [Gebrauchsinformation] [Internet]. 2023 [zitiert 23. Februar 2025]. Verfügbar unter: <https://austria-codex.at/api/document/131103/gi>
41. Arcana Arzneimittel GmbH. Amiodaron Arcana 200 mg Tabletten [Fachinformation] [Internet]. 2023 [zitiert 15. März 2025]. Verfügbar unter: <https://austria-codex.at/api/document/131103/ac>
42. 2D structure image of CID 2157 (amiodaron) [Internet]. [zitiert 17. April 2025]. Verfügbar unter: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/2157#section=2D-Structure>
43. Șorodoc V, Indrei L, Dobroghii C, Asaftei A, Ceasovschih A, Constantin M, u. a. Amiodarone Therapy: Updated Practical Insights. *Journal of Clinical Medicine*. Januar 2024;13(20):6094.
44. Rappersberger K, Hönigsmann H, Ortel B, Tanew A, Konrad K, Wolff K. Photosensitivity and hyperpigmentation in amiodarone-treated patients: incidence, time course, and recovery. *J Invest Dermatol*. August 1989;93(2):201–9.
45. Wiper A, Roberts DH, Schmitt M. Amiodarone-induced skin pigmentation: Q-switched laser therapy, an effective treatment option. *Heart*. Januar 2007;93(1):15.
46. TEVA B.V., Merckle GmbH. Diclobene retard 100 mg Kapseln [Gebrauchsinformation] [Internet]. 2022 [zitiert 23. Februar 2025]. Verfügbar unter: <https://austria-codex.at/api/document/119567/gi>
47. TEVA B.V. Diclobene retard 100 mg-Kapseln [Fachinformation] [Internet]. 2022 [zitiert 15. März 2025]. Verfügbar unter: <https://austria-codex.at/api/document/119567/ac>
48. 2D structure image of CID 3033 (diclofenac) [Internet]. [zitiert 17. April 2025]. Verfügbar unter: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/3033#section=2D-Structure>
49. Akazaki S, Aoki R, Sato K. Direct detection of diclofenac radical produced by ultraviolet irradiation using electron spin resonance method. *J Clin Biochem Nutr*. 19. Februar 2020;66(3):193–7.
50. Garcia-Lainez G, Martínez-Reig AM, Limones-Herrero D, Consuelo Jiménez M, Miranda MA, Andreu I. Photo(geno)toxicity changes associated with hydroxylation of the aromatic chromophores during diclofenac metabolism. *Toxicology and Applied Pharmacology*. 15. Februar 2018;341:51–5.
51. Encinas S, Bosca F, Miranda MA. Phototoxicity associated with diclofenac: a photophysical, photochemical, and photobiological study on the drug and its photoproducts. *Chem Res Toxicol*. August 1998;11(8):946–52.
52. TEVA B.V., Merckle GmbH. Doxybene® 200 mg-lösbare Tabletten [Gebrauchsinformation] [Internet]. 2024 [zitiert 23. Februar 2025]. Verfügbar unter: <https://austria-codex.at/api/document/120852/gi>

53. TEVA B.V. Doxybene® 200 mg-lösbare Tabletten [Fachinformation] [Internet]. 2024 [zitiert 15. März 2025]. Verfügbar unter: <https://austria-codex.at/api/document/120852/ac>
54. 2D structure image of CID 54671203 (doxycyclin).
55. Hasan T, Kochevar IE, McAuliffe DJ, Cooperman BS, Ahdulah D. Mechanism of Tetracycline Phototoxicity. *Journal of Investigative Dermatology*. 1. September 1984;83(3):179–83.
56. Goetze S, Hiernickel C, Elsner P. Phototoxicity of Doxycycline: A Systematic Review on Clinical Manifestations, Frequency, Cofactors, and Prevention. *Skin Pharmacol Physiol*. 2017;30(2):76–80.
57. Wolf HT, Sørensen CM, Larsen HK. Photo-onycholysis observed in connection with doxycycline for malaria prophylaxis. *Ugeskr Laeger*. 28. Februar 2011;173(9):661–2.
58. Badri T, Tekaya NB, Cherif F, Dhahri ABO. Photo-onycholysis: two cases induced by doxycycline. *Acta Dermatoven APA*. 2004;13(4):136.
59. Rabar D, Combemale P, Peyron F. Doxycycline-Induced Photo-onycholysis. *Journal of Travel Medicine*. 8. März 2006;11(6):386–7.
60. Cavens TR. Onycholysis of the thumbs probably due to a phototoxic reaction from doxycycline. *Cutis*. 1981;27(1):53–4.
61. Elmas ÖF, Akdeniz N. A Case of Doxycyclin-induced Photo-onycholysis with Dermoscopic Features. *Balkan Med J*. März 2020;37(2):113.
62. Pazzaglia M, Venturi M, Tosti A. Photo-onycholysis caused by an unusual beach game activity: a pediatric case of a side effect caused by doxycycline. *Pediatr Dermatol*. 2014;31(1):e26-27.
63. Yong CK, Prendiville J, Peacock DL, Wong LT, Davidson AG. An unusual presentation of doxycycline-induced photosensitivity. *Pediatrics*. Juli 2000;106(1):E13.
64. Roy K, Asati DP, Rout AN. Doxycycline-induced photo-onycholysis in a child: Case report and brief review. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 21. Juni 2024;90(4):494–6.
65. Rok J, Rzepka Z, Banach K, Kowalska J, Wrześniok D. The Assessment of the Phototoxic Action of Chlortetracycline and Doxycycline as a Potential Treatment of Melanotic Melanoma—Biochemical and Molecular Studies on COLO 829 and G-361 Cell Lines. *Int J Mol Sci*. 25. Januar 2023;24(3):2353.
66. TEVA B.V., Merckle GmbH. Enalapril „ratiopharm“ 10 mg Tabletten [Gebrauchsinformation] [Internet]. 2023 [zitiert 23. Februar 2025]. Verfügbar unter: <https://austria-codex.at/api/document/123674/gi>

67. TEVA B.V. Enalapril „ratiopharm“ 10 mg-Tabletten [Fachinformation] [Internet]. 2023 [zitiert 15. März 2025]. Verfügbar unter: <https://austria-codex.at/api/document/123674/ac>
68. 2D structure image of CID 5388962 (enalapril) [Internet]. [zitiert 17. April 2025]. Verfügbar unter: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/5388962#section=2D-Structure>
69. Sánchez-Borges M, González-Aveledo L. Photoallergic reactions to angiotensin converting enzyme inhibitors. *Acad Dermatol Venereol*. Mai 2011;25(5):621–2.
70. Oliva MDLA, Sombra LL, Olsina RA, Masi AN. A New Fluorescent Assay for Enalapril Maleate. *J Fluoresc*. September 2005;15(5):723–8.
71. Drucker AM, Rosen CF. Drug-Induced Photosensitivity Culprit Drugs, Management and Prevention. *Drug-Safety*. 1. Oktober 2011;34(10):821–37.
72. Kanwar AJ, Dahr S, Ghosh S. Photosensitive Lichenoid Eruption Due to Enalapril. 1993;187:80.
73. Sontheimer RD, Henderson CL, Grau RH. Drug-induced subacute cutaneous lupus erythematosus: a paradigm for bedside-to-bench patient-oriented translational clinical investigation. *Arch Dermatol Res*. Januar 2009;301(1):65–70.
74. Pérez S, Eichhorn P, Barceló D. Structural Characterization of Photodegradation Products of Enalapril and Its Metabolite Enalaprilat Obtained under Simulated Environmental Conditions by Hybrid Quadrupole-Linear Ion Trap-MS and Quadrupole-Time-of-Flight-MS. *Anal Chem*. 1. November 2007;79(21):8293–300.
75. Tchernev G, Broshtilova V, Kordeva S. Innovations in Dermatologic Surgery and Melanoma Pathogenesis: From the Personalised Surgery to the Concept of Genomic Mapping/Targeting via Nitrosamines in Drugs: Spotlight on Contamination of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors and Angiotensin Receptor Blockers. *Georgian Med News*. Januar 2025;(358):40–6.
76. sanofi-aventis GmbH, Famar L'Aigle. Lasix 40 mg-Tabletten [Gebrauchsinformation] [Internet]. 2024 [zitiert 23. Februar 2025]. Verfügbar unter: <https://austria-codex.at/api/document/012585/gi>
77. sanofi-aventis GmbH. Lasix 40 mg-Tabletten [Fachinformation] [Internet]. 2024 [zitiert 15. März 2025]. Verfügbar unter: <https://austria-codex.at/api/document/012585/ac>
78. 2D structure image of CID 3440 (furosemide) [Internet]. [zitiert 17. April 2025]. Verfügbar unter: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/3440#section=2D-Structure>
79. Selvaag E, Thune P. Photodegradation products of sulphonamidederived oral antidiabetics and diuretics are not phototoxic in vitro. *Photoderm Photoimm Photomed*. April 1996;12(2):79–83.

80. Burry JN, Lawrence JR. Phototoxic blisters from high frusemide dosage. *Br J Dermatol.* Mai 1976;94(5):495–9.
81. Sladden D, Mizzi S, Casha AR, Manché A. Furosemide-induced eruption of haemorrhagic bullae on the fingers. *Br J Hosp Med.* 2. Juli 2016;77(7):428–9.
82. Vargas F, Mendez H, Sequera J, Rojas J, Fraile G, Velasquez M. Phototoxicity Induced by $^1\text{O}_2$ Generation During the Photodegradation of Some Diuretic Drugs. *Toxic Substance Mechanisms.* März 1999;18(2):53–65.
83. Götzinger F, Reichrath J, Millenaar D, Lauder L, Meyer MR, Böhm M, u. a. Photoinduced skin reactions of cardiovascular drugs—a systematic review. *European Heart Journal - Cardiovascular Pharmacotherapy.* 8. Juni 2022;8(4):420–30.
84. Breier F, Feldmann R, Pelzl M, Gschnait F. Pseudoporphyria cutanea tarda induced by furosemide in a patient undergoing peritoneal dialysis. *Dermatology.* 1998;197(3):271–3.
85. Pavanelli GM, Milano SS, Seignani G, Jung JE, Funke VAM, Nascimento MM do. Furosemide-induced pseudoporphyria in a patient with chronic kidney disease: case report. *J Bras Nefrol.* 2018;40(3):287–90.
86. Heydenreich G, Pindborg T, Schmidt H. Bullous Dermatositis among Patients with Chronic Renal Failure on High Dose Frusemide. *Journal of Internal Medicine.* 12. Januar 1977;202(1–6):61–4.
87. Mizuma T, McDonagh AF, Lin ET, Benet LZ. Photoinduced covalent binding of frusemide and frusemide glucuronide to human serum albumin. *Brit J Clinical Pharma.* Juli 1999;48(1):79–87.
88. Jensen AØ, Thomsen HF, Engebjerg MC, Olesen AB, Sørensen HT, Karagas MR. Use of photosensitising diuretics and risk of skin cancer: a population-based case–control study. *Br J Cancer.* November 2008;99(9):1522–8.
89. G.L. Pharma GmbH. HCT G.L. 50 mg-Tabletten [Fachinformation] [Internet]. 2021 [zitiert 15. März 2025]. Verfügbar unter: <https://austria-codex.at/api/document/127253/ac>
90. G.L. Pharma GmbH. HCT G.L. 50 mg Tabletten [Gebrauchsinformation] [Internet]. 2020 [zitiert 23. Februar 2025]. Verfügbar unter: <https://austria-codex.at/api/document/127253/gi>
91. 2D structure image of CID 3639 (hydrochlorthiazid) [Internet]. [zitiert 17. April 2025]. Verfügbar unter: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/3639#section=2D-Structure>
92. Johnston GA, Coulson IH. Thiazide-induced lichenoid photosensitivity. *Clinical and Experimental Dermatology.* November 2002;27(8):670–2.
93. Mehlan J, Ueberschaar J, Hagenström K, Garbe C, Spitzer MS, Druchkiv V, u. a. The use of HCT and/or ACE inhibitors significantly increases the risk of non-

- melanotic skin cancer in the periocular region. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. August 2022;260(8):2745–51.
94. Gómez-Bernal S, Álvarez-Pérez A, Rodríguez-Pazos L, Gutiérrez-González E, Rodríguez-Granados MT, Toribio J. Photosensitivity Due to Thiazides. *Actas Dermo-Sifiliográficas (English Edition)*. 1. Mai 2014;105(4):359–66.
 95. Masuoka E, Bito T, Shimizu H, Nishigori C. Dysfunction of melanocytes in photoleukomelanoderma following photosensitivity caused by hydrochlorothiazide. *Photodermatology, Photoimmunology & Photomedicine*. 16. November 2011;27(6):328–30.
 96. Rosenthal A, Herrmann J. Hydrochlorothiazide-induced photosensitivity in a psoriasis patient following exposure to narrow-band ultraviolet B excimer therapy. *Photodermatology, Photoimmunology & Photomedicine*. 12. April 2019;35(5):369–71.
 97. Diffey BL, Langtry, J. Phototoxic Potential of Thiazide Diuretics in Normal Subjects. *Arch Dermatol*. Oktober 1989;125:1355–8.
 98. Pedersen SA, Johannesdottir Schmidt SA, Hölmich LR, Friis S, Pottegård A, Gaist D. Hydrochlorothiazide use and risk for Merkel cell carcinoma and malignant adnexal skin tumors: A nationwide case-control study. *J Am Acad Dermatol*. Februar 2019;80(2):460-465.e9.
 99. Yang ASH, Djebbari L, Lee CN, Granados D, Moneim MA, Shao SC, u. a. Hydrochlorothiazide Use and Risk of Skin Cancer: A Population-Based Retrospective Cohort Study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 9. November 2023;33(11):e70027.
 100. Rahamimov R, Telem S, Davidovichi B, Bielopolski D, Steinmetz T, Nesher E, u. a. The association between hydrochlorothiazide use and non-melanoma skin cancer in kidney transplant recipients. *Clin Kidney J*. Mai 2024;17(5):sfæ126.
 101. Zappalà T, Pottegård A, Huber CA, Reinau D, Meier CR, Spoendlin J. Changes in the Use of Hydrochlorothiazide and Other Antihypertensive Drugs in Switzerland in Association With the Swissmedic Safety Alert Regarding Non-melanoma Skin Cancer: An Interrupted Time-Series Analysis Using Swiss Claims Data. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. September 2024;33(9):e70005.
 102. Tsai J, Chien AL. Increased susceptibility to sunburn with hydrochlorothiazide is influenced by race/ethnicity, sex, and treatment duration: Results from the National Health and Nutrition Examination Survey, 2009-2018. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 1. Mai 2022;86(5):1145–8.
 103. Llamas-Molina JM, Navarro-Triviño FJ, Ruiz-Villaverde R. What Dermatologists Should Know About Thiazides. *Actas Dermosifiliogr*. Mai 2022;113(5):498–504.
 104. Pedersen SA, Gaist D, Schmidt SAJ, Hölmich LR, Friis S, Pottegård A. Hydrochlorothiazide use and risk of nonmelanoma skin cancer: A nationwide case-control study from Denmark. *J Am Acad Dermatol*. April 2018;78(4):673-681.e9.

105. Takeda Pharma Ges.m.b.H. Pantoloc 40 mg-Filmdabletten [Gebrauchsinformation] [Internet]. 2023 [zitiert 23. Februar 2025]. Verfügbar unter: <https://austria-codex.at/api/document/121015/gi>
106. Takeda Pharma Ges.m.b.H. Pantoloc 40 mg - Filmdabletten [Fachinformation] [Internet]. 2023 [zitiert 15. März 2025]. Verfügbar unter: <https://austria-codex.at/api/document/121015/ac>
107. 2D structure image of CID 4679 (pantoprazol) [Internet]. [zitiert 17. April 2025]. Verfügbar unter: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/4679#section=2D-Structure>
108. Butt S, McMullan A, Dawe R, Ibbotson S. Insights into proton pump inhibitor-induced photosensitivity: An observational study in a tertiary photobiology service. *Journal of the Royal College of Physicians of Edinburgh*. Dezember 2022;52(4):287–91.
109. Placzek M, Gebhardt E, Eberlein B, Przybilla B, Gilbertz K. In Vitro Evaluation of Phototoxic Properties of Proton Pump Inhibitors, H2-receptor Antagonists and Statins. *Acta Derm Venerol*. 2012;92(2):208–10.
110. Correia O, Lomba Viana H, Azevedo R, Delgado L, Polónia J. Possible phototoxicity with subsequent progression to discoid lupus following pantoprazole administration. *Clinical and Experimental Dermatology*. 2001;26(5):455–6.
111. TEVA B.V., Merckle GmbH. Verapabene 80 mg Filmdabletten [Gebrauchsinformation] [Internet]. 2021 [zitiert 23. Februar 2025]. Verfügbar unter: <https://austria-codex.at/api/document/120380/gi>
112. TEVA B.V. Verapabene 80 mg-Filmdabletten [Fachinformation] [Internet]. 2021 [zitiert 15. März 2025]. Verfügbar unter: <https://austria-codex.at/api/document/120380/ac>
113. 2D structure image of CID 2520 (verapamil) [Internet]. [zitiert 17. April 2025]. Verfügbar unter: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/2520#section=2D-Structure>
114. Klementová Š, Poncarová M, Kahoun D, Šorf M, Dokoupilová E, Fojtíková P. Toxicity assessment of verapamil and its photodegradation products. *Environ Sci Pollut Res*. Oktober 2020;27(28):35650–60.
115. Kurtis B, Larson MJ, Hoang MP, Cohen JB. Case report: verapamil-induced subacute cutaneous lupus erythematosus. *J Drugs Dermatol*. 2005;4(4):506–8.
116. Crowson AN, Magro CM. Subacute cutaneous lupus erythematosus arising in the setting of calcium channel blocker therapy. *Human Pathology*. Januar 1997;28(1):67–73.
117. Aristo Pharma GmbH. Voriconazol Aristo® 200 mg Filmdabletten [Gebrauchsinformation] [Internet]. 2024 [zitiert 23. Februar 2025]. Verfügbar unter: <https://austria-codex.at/api/document/136913/gi>

118. Voriconazol Aristo® 200 mg Filmtabletten [Fachinformation] [Internet]. Aristo Pharma GmbH; 2023 [zitiert 15. März 2025]. Verfügbar unter: <https://austria-codex.at/api/document/136913/ac>
119. 2D structure image of CID 71616 (voriconazol) [Internet]. [zitiert 17. April 2025]. Verfügbar unter: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/71616#section=2D-Structure>
120. Epaulard O, Leccia MT, Blanche S, Chosidow O, Mamzer-Bruneel MF, Ravaud P, u. a. Phototoxicity and photocarcinogenesis associated with voriconazole. *Médecine et Maladies Infectieuses*. Dezember 2011;41(12):639–45.
121. Morlière P, Silva AMS, Seixas RSGR, Boscá F, Mazière JC, Ferreira J, u. a. Photosensitisation by Voriconazole-N-oxide Results from a Sequence of Solvent- and pH-Dependent Photochemical and Thermal Reactions. *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology*. 1. Oktober 2018;187:1–9.
122. Matias AR, Ferreira M, Costa P, Neto P. Skin colour, skin redness and melanin biometric measurements: comparison study between Antera® 3D, Mexameter® and Colorimeter®. *Skin Research and Technology*. August 2015;21(3):346–62.
123. Clarys P, Alewaeters K, Lambrecht R, Barel AO. Skin color measurements: comparison between three instruments: the Chromameter®, the DermaSpectrometer® and the Mexameter®. *Skin Research and Technology*. November 2000;6(4):230–8.
124. Bauer H. Courage + Khazaka Electronic, Köln. [zitiert 4. Februar 2025]. Courage + Khazaka Electronic, Köln – Mexameter MX 18 - technische Daten. Verfügbar unter: <https://www.courage-khazaka.com/de/wissenschaftliche-produkte/alle/sondensysteme/mexameter-mx-18>
125. Bauer H. Courage + Khazaka Electronic, Köln. [zitiert 4. Februar 2025]. Courage + Khazaka Electronic, Köln – Mexameter MX 18 - Messprinzip. Verfügbar unter: <https://www.courage-khazaka.com/de/wissenschaftliche-produkte/alle/sondensysteme/mexameter-mx-18>
126. Bauer H. Courage + Khazaka Electronic, Köln. [zitiert 4. Februar 2025]. Courage + Khazaka Electronic, Köln – Mexameter MX 18 - Vorteile. Verfügbar unter: <https://www.courage-khazaka.com/de/wissenschaftliche-produkte/alle/sondensysteme/mexameter-mx-18>
127. Schweiger EM. Biophysikalische und Raman-spektroskopische Charakterisierung von Hautproben und Effekt von UVA- Strahlung [Masterarbeit]. [Wien]: Hauptuniversität Wien; 2021.
128. Wright CY, Karsten AE, Wilkes M, Singh A, Du Plessis J, Albers PN, u. a. Diffuse Reflectance Spectroscopy Versus Mexameter® MX18 Measurements of Melanin and Erythema in an African Population. *Photochem & Photobiology*. Juli 2016;92(4):632–6.
129. Katharina Krull. Untersuchung von Hautrötung und Helligkeit mittels verschiedener Farbmessverfahren in vitro und in vivo [Internet]. Medizinischen

Fakultät der Friedrich-Schiller-Universität Jena; [zitiert 14. Februar 2025].
Verfügbar unter: https://www.db-thueringen.de/servlets/MCRFileNodeServlet/dbt_derivate_00020667/krull/dissertation.pdf

130. Baquié M, Kasraee B. Discrimination between cutaneous pigmentation and erythema: Comparison of the skin colorimeters Dermacatch and Mexameter. *Skin Research and Technology*. Mai 2014;20(2):218–27.
131. Servant JJ. AquaFlux AF200 [Internet]. EOTECH. 2022 [zitiert 17. Februar 2025]. Verfügbar unter: <https://eotech-sa.com/life-science/cutaneous-characterization/aquaflux-af200/>
132. AquaFlux™ Model AF200 TEWL Measurement Device [Internet]. Biox Systems Ltd. [zitiert 17. Februar 2025]. Verfügbar unter: <https://www.bioxsystems.com/aquaflux/>
133. Angelova-Fischer I, Fischer T, Zillikens D. Die Kondensator-Kammer-Methode zur nicht-invasiven Beurteilung von irritativen Hautschäden und deren Regeneration: eine Pilotstudie.
134. Chirikhina E. Human Face Mapping Based on TEWL, Hydration and Ultrasound. [London]: School of Engineering London South Bank University; 2021.
135. Nuutinen J, Alanen E, Autio P, Lahtinen M, Harvima I, Lahtinen T. A closed unventilated chamber for the measurement of transepidermal water loss. *Skin Research and Technology*. Mai 2003;9(2):85–9.
136. Wilson D, Berardesca E, Maibach HI. In vitro transepidermal water loss: differences between black and white human skin. *Br J Dermatol*. November 1988;119(5):647–52.
137. Akdeniz M, Gabriel S, Lichterfeld-Kottner A, Blume-Peytavi U, Kottner J. Transepidermal water loss in healthy adults: a systematic review and meta-analysis update. *Br J Dermatol*. November 2018;179(5):1049–55.
138. Clarys P, Clijisen R, Barel AO. Influence of probe application pressure on in vitro and in vivo capacitance (Corneometer CM 825®) and conductance (Skicon 200 EX®) measurements. *Skin Research and Technology*. 2011;17(4):445–50.
139. Bauer H. Courage + Khazaka Electronic, Köln. [zitiert 3. Februar 2025]. Corneometer® CM 825 - Hautfeuchtheitsmessung- Das Messprinzip. Verfügbar unter: <https://www.courage-khazaka.com/de/wissenschaftliche-produkte/corneometer-cm-825>
140. Clarys P, Clijisen R, Taeymans J, Barel AO. Hydration measurements of the stratum corneum: comparison between the capacitance method (digital version of the Corneometer CM 825®) and the impedance method (Skicon-200EX®). *Skin Res Technol*. August 2012;18(3):316–23.
141. Bauer K. Courage + Khazaka Electronic, Köln. [zitiert 3. Februar 2025]. Courage + Khazaka Electronic, Köln – Corneometer® FAQ. Verfügbar unter:

<https://www.courage-khazaka.com/de/wissenschaftliche-produkte/corneometer-cm-825?view=article&id=114&catid=12>

142. Bauer H. Courage + Khazaka Electronic, Köln. [zitiert 31. Januar 2025]. Corneometer® CM 825 - Hautfeuchtigkeitsmessung- Vorteile des Corneometer®. Verfügbar unter: <https://www.courage-khazaka.com/de/wissenschaftliche-produkte/corneometer-cm-825>
143. Bauer H. Courage + Khazaka Electronic, Köln. [zitiert 13. Februar 2025]. Corneometer® CM 825 - Hautfeuchtigkeitsmessung - technische Daten. Verfügbar unter: <https://www.courage-khazaka.com/de/wissenschaftliche-produkte/corneometer-cm-825>
144. CM Corneometer 825 Manual (Page 5 of 9) | ManualsLib [Internet]. [zitiert 4. Februar 2025]. Verfügbar unter: <https://www.manualslib.com/manual/3139159/Cm-Corneometer-Cm-825.html?page=5#manual>
145. Bauer H. Courage + Khazaka Electronic, Köln. [zitiert 31. Januar 2025]. Courage + Khazaka Electronic, Köln – Derma Unit SSC 3. Verfügbar unter: <https://www.courage-khazaka.com/de/wissenschaftliche-produkte/derma-unit-ssc-3>
146. Bauer H. Courage + Khazaka Electronic, Köln. [zitiert 4. Februar 2025]. Courage + Khazaka Electronic, Köln – Skin-pH-Meter PH 905 - Vorteile. Verfügbar unter: <https://www.courage-khazaka.com/de/wissenschaftliche-produkte/skin-ph-meter-ph-905>
147. Bauer H. Courage + Khazaka Electronic, Köln. [zitiert 4. Februar 2025]. Courage + Khazaka Electronic, Köln – Skin-pH-Meter PH 905 - Anwendungsgebiete. Verfügbar unter: <https://www.courage-khazaka.com/de/wissenschaftliche-produkte/skin-ph-meter-ph-905>
148. Bauer H. Courage + Khazaka Electronic, Köln. [zitiert 4. Februar 2025]. Courage + Khazaka Electronic, Köln – Skin-pH-Meter PH 905 - Messprinzip. Verfügbar unter: <https://www.courage-khazaka.com/de/wissenschaftliche-produkte/skin-ph-meter-ph-905>
149. Lambers H, Piessens S, Bloem A, Pronk H, Finkel P. Natural skin surface pH is on average below 5, which is beneficial for its resident flora. *Intern J of Cosmetic Sci.* Oktober 2006;28(5):359–70.
150. Ali S, Yosipovitch G. Skin pH: From Basic Science to Basic Skin Care. *Acta Derm Venerol.* 2013;93(3):261–7.
151. Schmid-Wendtner MH, Korting HC. The pH of the Skin Surface and Its Impact on the Barrier Function. *Skin Pharmacol Physiol.* 2006;19(6):296–302.
152. Wesley NO, Maibach HI. Racial (Ethnic) Differences in Skin Properties: The Objective Data. *American Journal of Clinical Dermatology.* 2003;4(12):843–60.

153. Gunathilake R, Schurer NY, Shoo BA, Celli A, Hachem JP, Crumrine D, u. a. pH-Regulated Mechanisms Account for Pigment-Type Differences in Epidermal Barrier Function. *Journal of Investigative Dermatology*. Juli 2009;129(7):1719–29.
154. Caspers PJ, Lucassen GW, Bruining HA, Puppels GJ. Automated depth-scanning confocal Raman microspectrometer for rapid in vivo determination of water concentration profiles in human skin. *J Raman Spectrosc*. August 2000;31(8–9):813–8.
155. RiverD [Internet]. [zitiert 8. April 2025]. gen2-SCA: Skin Composition Analyzer. Verfügbar unter: <http://riverd.com/skin-analysis-with-the-gen2-sca/products/gen2-sca/>
156. Spektrum.de [Internet]. [zitiert 8. April 2025]. Raman-Spektroskopie. Verfügbar unter: <https://www.spektrum.de/lexikon/optik/raman-spektroskopie/2746>
157. Dietzek B, Cialla D, Schmitt M, Popp J. Introduction to the Fundamentals of Raman Spectroscopy. In: Toporski J, Dieing T, Holtricher O, Herausgeber. *Confocal Raman Microscopy* [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2018 [zitiert 8. April 2025]. S. 47–68. (Springer Series in Surface Sciences; Bd. 66). Verfügbar unter: http://link.springer.com/10.1007/978-3-319-75380-5_3
158. Spektrum.de [Internet]. [zitiert 8. April 2025]. Streuung. Verfügbar unter: <https://www.spektrum.de/lexikon/physik/streuung/14050>
159. Masson LE, O'Brien CM, Pence IJ, Herington JL, Reese J, Van Leeuwen TG, u. a. Dual excitation wavelength system for combined fingerprint and high wavenumber Raman spectroscopy. *Analyst*. 3. Dezember 2018;143(24):6049–60.
160. Gunnarsson M, Mojumdar EH, Topgaard D, Sparr E. Extraction of natural moisturizing factor from the stratum corneum and its implication on skin molecular mobility. *J Colloid Interface Sci*. 15. Dezember 2021;604:480–91.
161. Robinson M, Visscher M, Laruffa A, Wickett R. Natural moisturizing factors (NMF) in the stratum corneum (SC). I. Effects of lipid extraction and soaking. *J Cosmet Sci*. 2010;61(1):13–22.
162. Baldwin H, Del Rosso J. Going Beyond Ceramides in Moisturizers: The Role of Natural Moisturizing Factors. *J Drugs Dermatol*. 1. Juni 2024;23(6):466–71.
163. Friedman AJ, von Grote EC, Meckfessel MH. Urea: A Clinically Oriented Overview from Bench to Bedside. *J Drugs Dermatol*. 1. Mai 2016;15(5):633–9.
164. Schleusener J, Salazar A, von Hagen J, Lademann J, Darvin ME. Retaining Skin Barrier Function Properties of the Stratum Corneum with Components of the Natural Moisturizing Factor-A Randomized, Placebo-Controlled Double-Blind In Vivo Study. *Molecules*. 16. März 2021;26(6):1649.
165. Piquero-Casals J, Morgado-Carrasco D, Granger C, Trullàs C, Jesús-Silva A, Krutmann J. Urea in Dermatology: A Review of its Emollient, Moisturizing, Keratolytic, Skin Barrier Enhancing and Antimicrobial Properties. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 1. Oktober 2021;11(6):1905–15.

166. Agache P, Mary S, Muret P, Matta AM, Humbert P. Assessment of the water content of the stratum corneum using a sorption-desorption test. *Dermatology*. 2001;202(4):308–13.
167. Egawa M, Kajikawa T. Changes in the depth profile of water in the stratum corneum treated with water. *Skin Res Technol*. Mai 2009;15(2):242–9.
168. Samadi A, Yazdanparast T, Shamsipour M, Hassanzadeh H, Hashemi Orimi M, Firooz R, u. a. Stratum corneum hydration in healthy adult humans according to the skin area, age and sex: a systematic review and meta-analysis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 9. Juni 2022;36(10):1713–21.
169. Boireau-Adamezyk E, Baillet-Guffroy A, Stamatias GN. The stratum corneum water content and natural moisturization factor composition evolve with age and depend on body site. *Int J Dermatol*. Juli 2021;60(7):834–9.
170. Egawa M, Kajikawa T. Changes in the depth profile of water in the stratum corneum treated with water. *Skin Res Technol*. 9. Mai 2009;15(2):242–9.
171. dos Santos L, Tippavajhala VK, Mendes TO, da Silva MGP, Fávero PP, Téllez Soto CA, u. a. Evaluation of penetration process into young and elderly skin using confocal Raman spectroscopy. *Vibrational Spectroscopy*. 1. Januar 2019;100:123–30.
172. Choe C, Schleusener J, Lademann J, Darvin ME. Keratin-water-NMF interaction as a three layer model in the human stratum corneum using in vivo confocal Raman microscopy. *Sci Rep*. 21. November 2017;7(1):15900.
173. Luepsen H. Varianzanalysen - Prüfung der Voraussetzungen und Übersicht der nichtparametrischen Methoden sowie praktische Anwendungen mit R und SPSS [Internet]. 2024 [zitiert 6. Juni 2025]. Verfügbar unter: https://www.researchgate.net/publication/279190573_Varianzanalysen_-_Prufung_der_Voraussetzungen_und_Ubersicht_der_nichtparametrischen_Methoden_sowie_praktische_Anwendungen_mit_R_und_SPSS
174. Unseld T, Ruckerbauer L, Mayer B. Permutation Tests Are a Useful Alternative Approach for Statistical Hypothesis Testing in Small Sample Sizes. *Altern Lab Anim*. Mai 2025;53(3):130–7.
175. Tanizaki H. On Small Sample Properties of Permutation Tests: A Significance Test for Regression Models. 1. Januar 2006; Verfügbar unter: <https://www.researchgate.net/publication/239866319>
176. Ryser S, Schuppli M, Gauthier B, Hernandez DR, Roye O, Hohl D, u. a. UVB-Induced Skin Inflammation and Cutaneous Tissue Injury Is Dependent on the MHC Class I-Like Protein, CD1d. *Journal of Investigative Dermatology*. 18. Juli 2013;134(1):192–202.
177. Yamaguchi Y, Beer JZ, Hearing VJ. Melanin mediated apoptosis of epidermal cells damaged by ultraviolet radiation: factors influencing the incidence of skin cancer. *Arch Dermatol Res*. April 2008;300(S1):43–50.

178. Imhof RE, De Jesus MEP, Xiao P, Ciorte LI, Berg EP. Closed-chamber transepidermal water loss measurement: microclimate, calibration and performance. Intern J of Cosmetic Sci. April 2009;31(2):97–118.
179. Verdier-Sévrain S, Bonté F, Gilchrest B. Biology of estrogens in skin: implications for skin aging. Experimental Dermatology. Februar 2006;15(2):83–94.
180. Löffler H, Kampf G, Schmermund D, Maibach HI. How irritant is alcohol? Br J Dermatol. Juli 2007;157(1):74–81.

12 Anhang

12.1 Überblick Gruppe 2

Die folgende Tabelle soll den LeserInnen einen Überblick über die Störfaktoren und Abweichungen im Messablauf der Gruppe 2 geben. Aufgrund der kleinen ProbandInnenanzahl ($n = 2$) und den aufgelisteten Ereignissen konnten die Daten nicht aussagekräftig ausgewertet werden. Die Datenstörungen setzen sich insgesamt aus folgenden Ereignissen zusammen: Unsicherheiten bei der Positionierung, Markierung und Bestrahlung der Messstellen, fehlende UVB-Messwerte und medizinische Eingriffe sowie Medikamenteneinnahmen.

Tabelle 9: Überblick der Störfaktoren und Abweichungen im Messablauf der Gruppe 2

Wirkstoff	ProbandIn 1	ProbandIn 2
W0	Wiederholung vom Screening, aber erneut keine UVB-Reaktion sichtbar. MAX-UVA-Stelle über ein großes Muttermal gestrahlt und mitvermessen.	Unfall am Abend vor der Messung. Tetanus- und Thrombosespritze im Krankenhaus erhalten. Keine UVB-MED-Stellen sichtbar.
W1	über eine Hautstelle mit großer Hyperpigmentierung bestrahlt.	keine UVB-Reaktionen sichtbar.
W2	keine UVB-Reaktionen sichtbar.	Umstellung auf höhere Strahlungsintensität.
W3	keine UVB-Reaktionen sichtbar.	keine Anmerkung.
W4	Schutzfolie während der Bestrahlung verschoben. Die Messstellen wurden dadurch zu klein. Zudem von Markierungsstift überdeckt. Wurde mit Ethanol entfernt.	Zahn-OP mit Lokalanästhetikum. Einnahme von Amoxicillin und Mefenaminsäure. Nur vier Messstellen erkennbar, man weiß nicht, ob die schwächste oder stärkste Bestrahlung fehlt.
W5	UVB-Max-Stelle nicht sicher, da fehlerhafte Bestrahlung.	Probleme bei der Bestrahlung. Keine Informationen diesbezüglich erhalten.

12.2 Abbildungen Sonden Gruppe 2

Die folgenden Abbildungen zeigen die Messergebnisse der Gruppe 2. Aufgrund der kleinen ProbandInnenanzahl ($n = 2$) und Abweichungen im Messablauf konnten die Daten nicht aussagekräftig ausgewertet werden. Die Datenlücken kommen durch fehlende bzw. nicht erkennbare Bestrahlung zustanden.

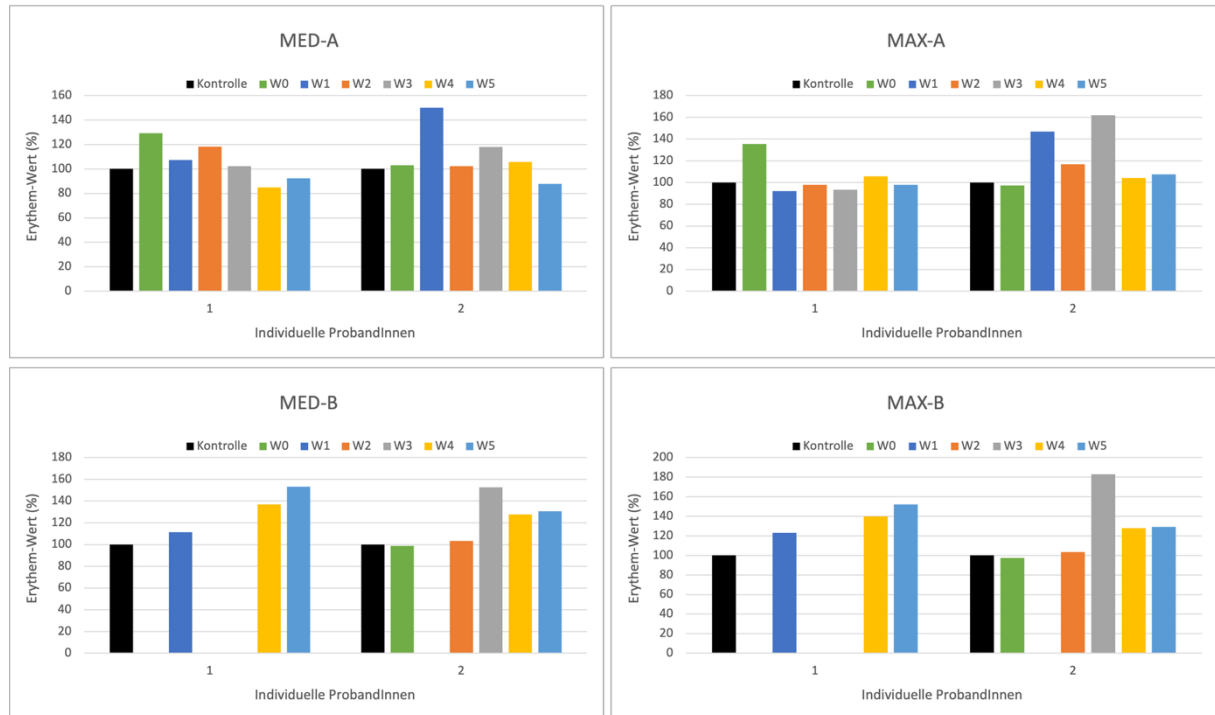


Abbildung 53: Prozentuelle Veränderung (%) der Erythemwerte von ProbandInnen der Gruppe 2 unter sieben Bedingungen (Kontrolle, W0 – W5). W0 entspricht einer UV-Bestrahlung ohne Wirkstoffaufnahme, W1 – W5 einer UV-Bestrahlung nach Einnahme der jeweiligen Wirkstoffe. Die dargestellten Werte an den Messstellen MED-UVA (erste eindeutig sichtbare farbliche Veränderung), MAX-UVA (Stelle mit maximaler Strahlungsdosis), MED-UVB (erste eindeutig sichtbare farbliche Veränderung) und MAX-UVB (Stelle mit maximaler Strahlungsdosis) sind relativ zu einem gesetzten Kontrollwert (Kontrolle = 100 %) normiert. Die Balken zeigen die individuellen Reaktionen der zwei Versuchspersonen ($n = 2$).

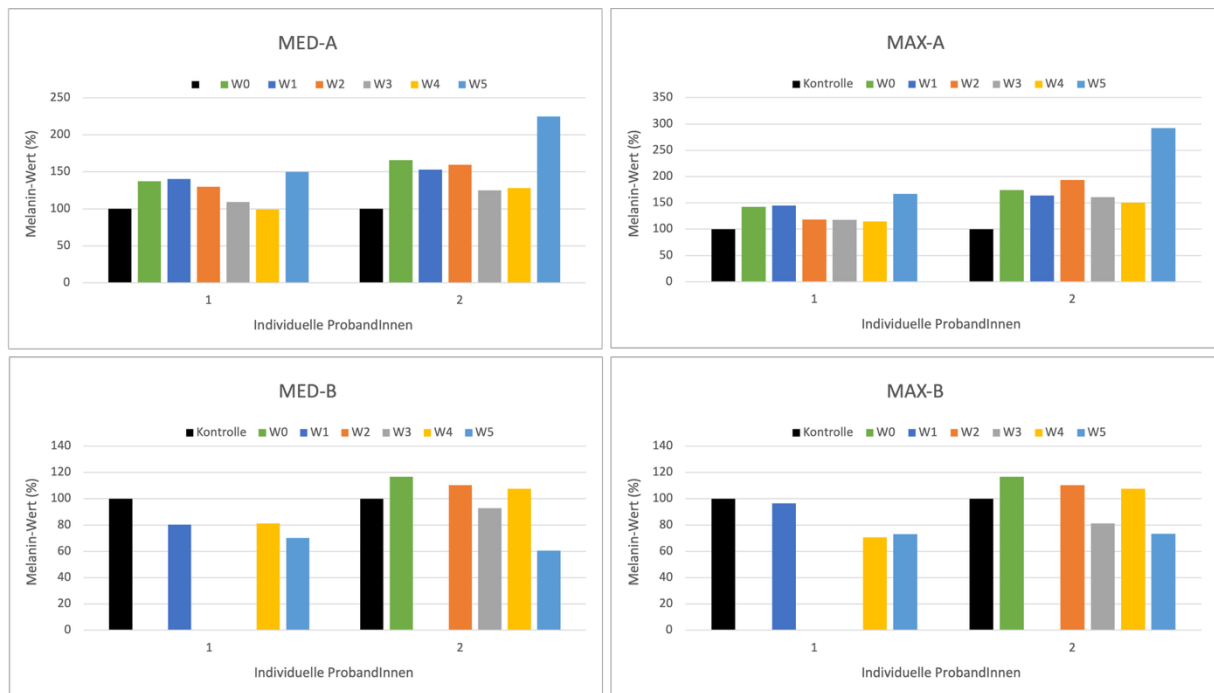


Abbildung 54: Prozentuelle Veränderung (%) der Melaninwerte von ProbandInnen der Gruppe 2 unter sieben Bedingungen (Kontrolle, W0 – W5). W0 entspricht einer UV-Bestrahlung ohne Wirkstoffaufnahme, W1 – W5 einer UV-Bestrahlung nach Einnahme der jeweiligen Wirkstoffe. Die dargestellten Werte an den Messstellen MED-UVA (erste eindeutig sichtbare farbliche Veränderung), MAX-UVA (Stelle mit maximaler Strahlungsdosis), MED-UVB (erste eindeutig sichtbare farbliche Veränderung) und MAX-UVB (Stelle mit maximaler Strahlungsdosis) sind relativ zu einem gesetzten Kontrollwert (Kontrolle = 100 %) normiert. Die Balken zeigen die individuellen Reaktionen der zwei Versuchspersonen (n = 2).

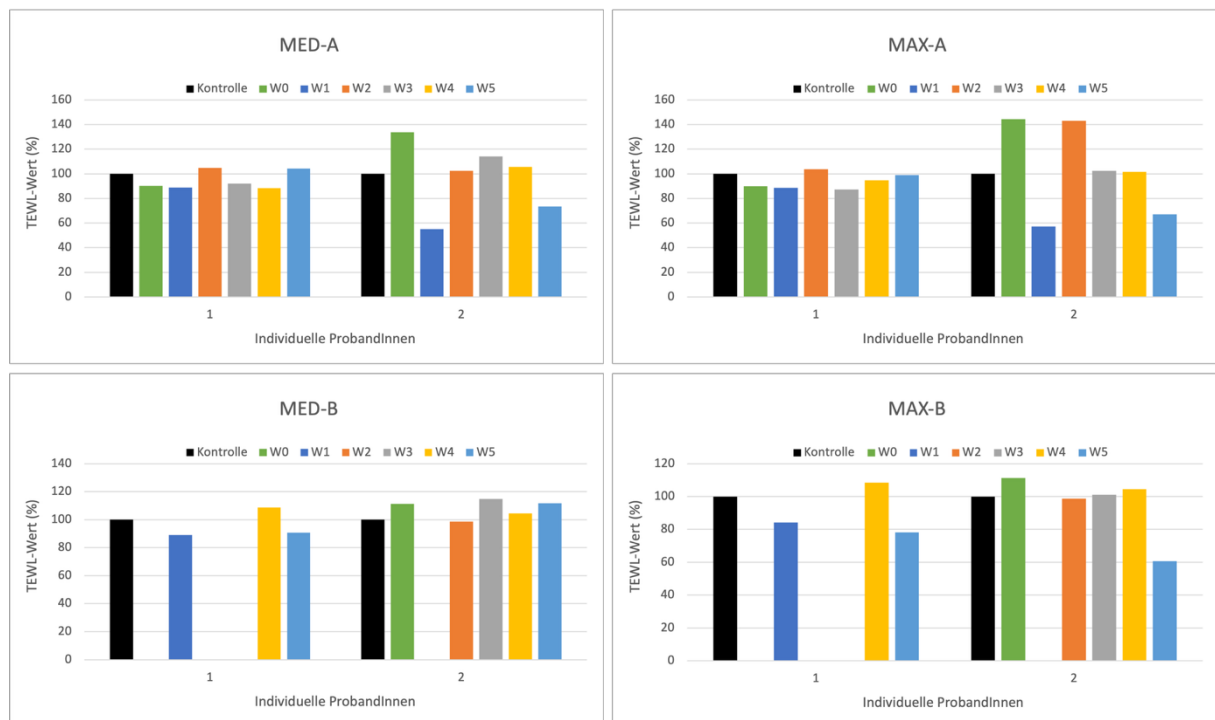


Abbildung 55: Prozentuelle Veränderung (%) der TEWL-Werte von ProbandInnen der Gruppe 2 unter sieben Bedingungen (Kontrolle, W0 – W5). W0 entspricht einer UV-Bestrahlung ohne Wirkstoffaufnahme, W1 – W5 einer UV-Bestrahlung nach Einnahme der jeweiligen Wirkstoffe. Die dargestellten Werte an den Messstellen MED-UVA (erste eindeutig sichtbare farbliche Veränderung), MAX-UVA (Stelle mit maximaler Strahlungsdosis), MED-UVB (erste eindeutig sichtbare farbliche Veränderung) und MAX-UVB (Stelle mit maximaler Strahlungsdosis) sind relativ zu einem gesetzten Kontrollwert (Kontrolle = 100 %) normiert. Die Balken zeigen die individuellen Reaktionen der zwei Versuchspersonen (n = 2).

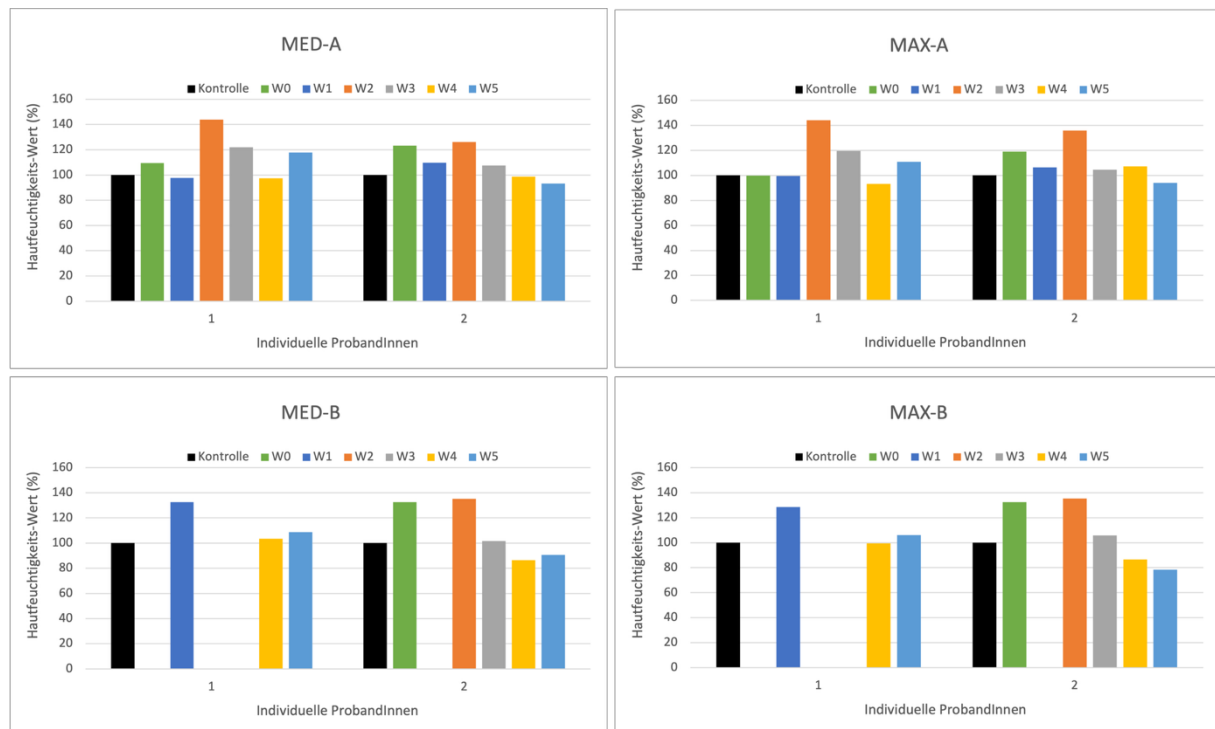


Abbildung 56: Prozentuelle Veränderung (%) der Hautfeuchtigkeitswerte von ProbandInnen der Gruppe 2 unter sieben Bedingungen (Kontrolle, W0 – W5). W0 entspricht einer UV-Bestrahlung ohne Wirkstoffaufnahme, W1 – W5 einer UV-Bestrahlung nach Einnahme der jeweiligen Wirkstoffe. Die dargestellten Werte an den Messstellen MED-UVA (erste eindeutig sichtbare farbliche Veränderung), MAX-UVA (Stelle mit maximaler Strahlungsdosis), MED-UVB (erste eindeutig sichtbare farbliche Veränderung) und MAX-UVB (Stelle mit maximaler Strahlungsdosis) sind relativ zu einem gesetzten Kontrollwert (Kontrolle = 100 %) normiert. Die Balken zeigen die individuellen Reaktionen der zwei Versuchspersonen (n = 2).

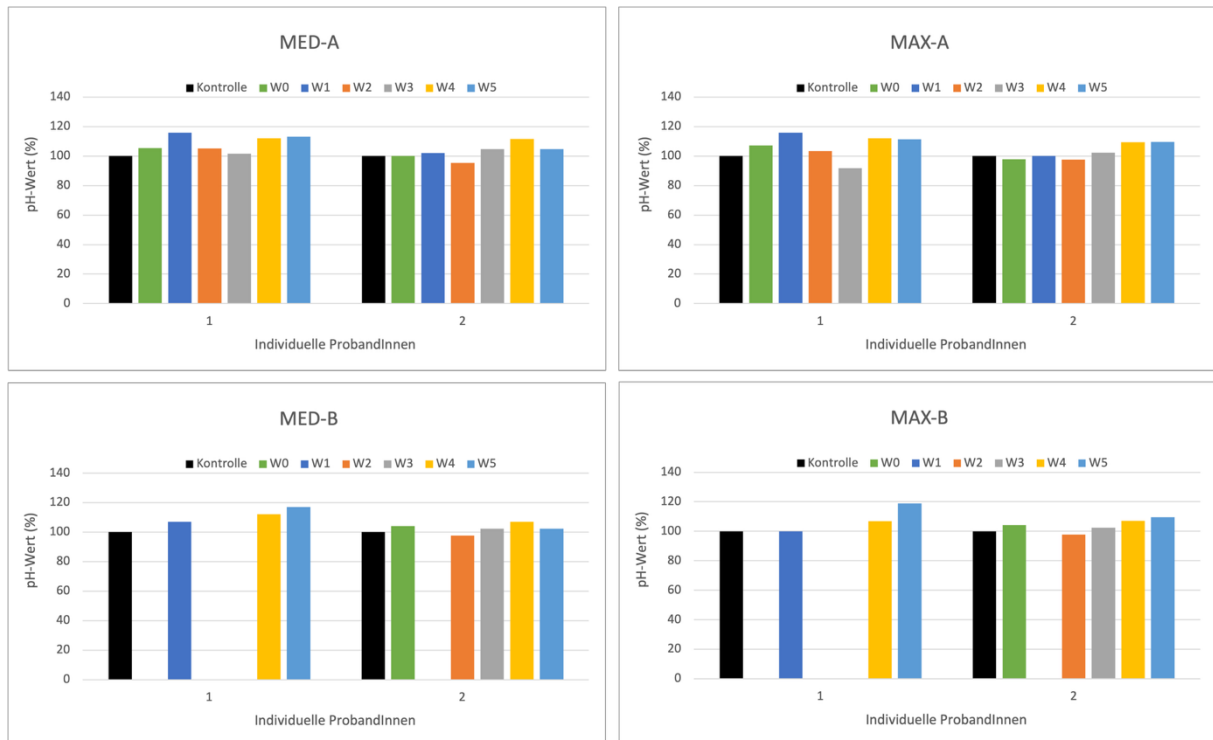


Abbildung 57: Prozentuelle Veränderung (%) der pH-Werte von ProbandInnen der Gruppe 2 unter sieben Bedingungen (Kontrolle, W0 – W5). W0 entspricht einer UV-Bestrahlung ohne Wirkstoffaufnahme, W1 – W5 einer UV-Bestrahlung nach Einnahme der jeweiligen Wirkstoffe. Die dargestellten Werte an den Messstellen MED-UVA (erste eindeutig sichtbare farbliche Veränderung), MAX-UVA (Stelle mit maximaler Strahlungsdosis), MED-UVB (erste eindeutig sichtbare farbliche Veränderung) und MAX-UVB (Stelle mit maximaler Strahlungsdosis) sind relativ zu einem gesetzten Kontrollwert (Kontrolle = 100 %) normiert. Die Balken zeigen die individuellen Reaktionen der zwei Versuchspersonen (n = 2).

12.3 Abbildungen CRS Gruppe 2

Die folgenden Grafiken zeigen den NMF-Gehalt, Urea-Gehalt und Wassergehalt der Gruppe 2 der Wirkstoffe W2, W3 und W5. Aufgrund der nicht eindeutig erkennbaren Trends werden sie hier nur abgebildet und nicht weiter besprochen.

12.3.1 NMF-Gehalt

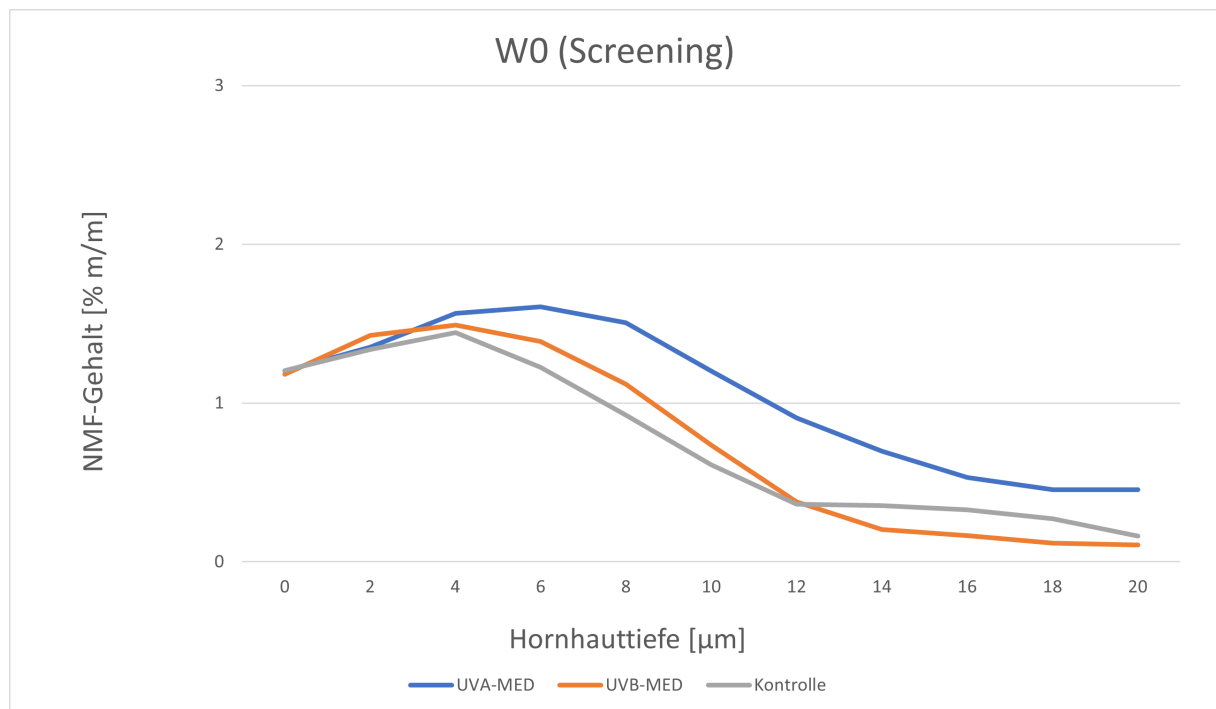


Abbildung 58: NMF-Gehalt (%) in Abhängigkeit der Hornhauttiefe (0 – 20 µm) bei ProbandInnen der Gruppe 2 unter W0 (Screening, ohne Wirkstoffaufnahme). Dargestellt sind die Mittelwerte für die Verläufe von MED-UVA (erste eindeutig sichtbare farbliche Veränderung), MED-UVB (erste eindeutig sichtbare farbliche Veränderung) und Kontrolle (Messstelle ohne Bestrahlung) (n = 2).

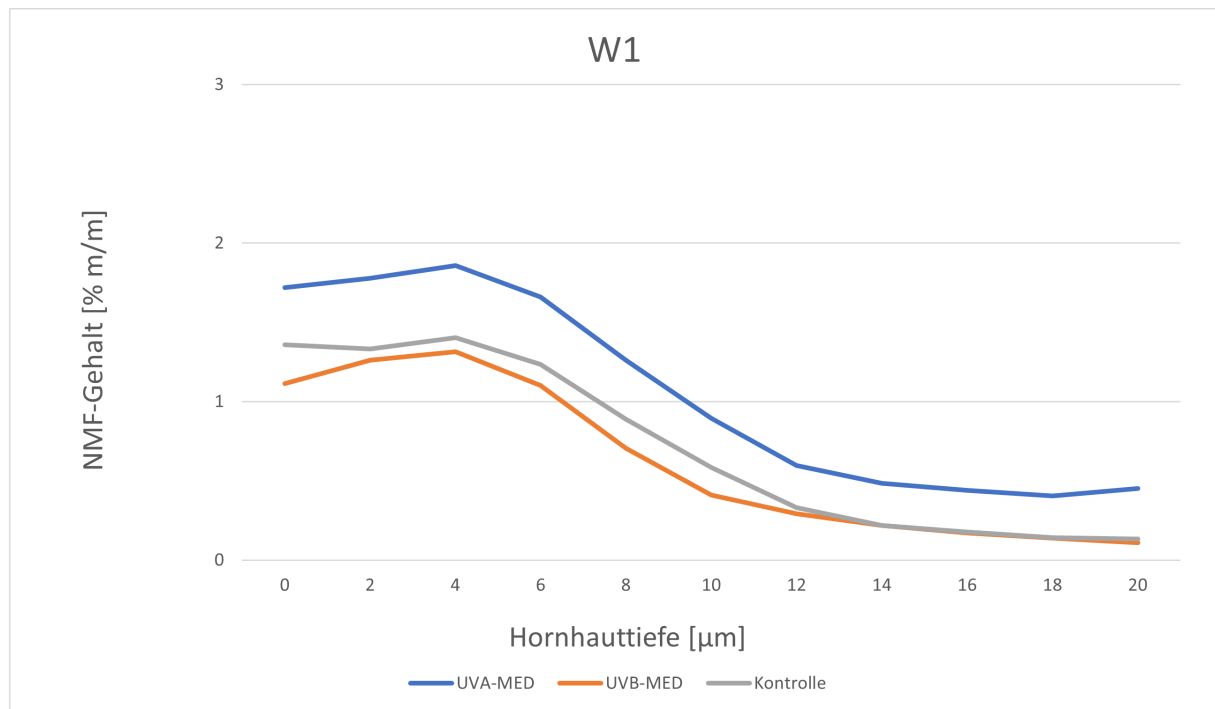


Abbildung 59: NMF-Gehalt (%) in Abhängigkeit der Hornhauttiefe (0 – 20 μm) bei ProbandInnen der Gruppe 2 unter W1. Dargestellt sind die Mittelwerte für die Verläufe von MED-UVA (erste eindeutig sichtbare farbliche Veränderung), MED-UVB (erste eindeutig sichtbare farbliche Veränderung) und Kontrolle (Messstelle ohne Bestrahlung) ($n = 2$).

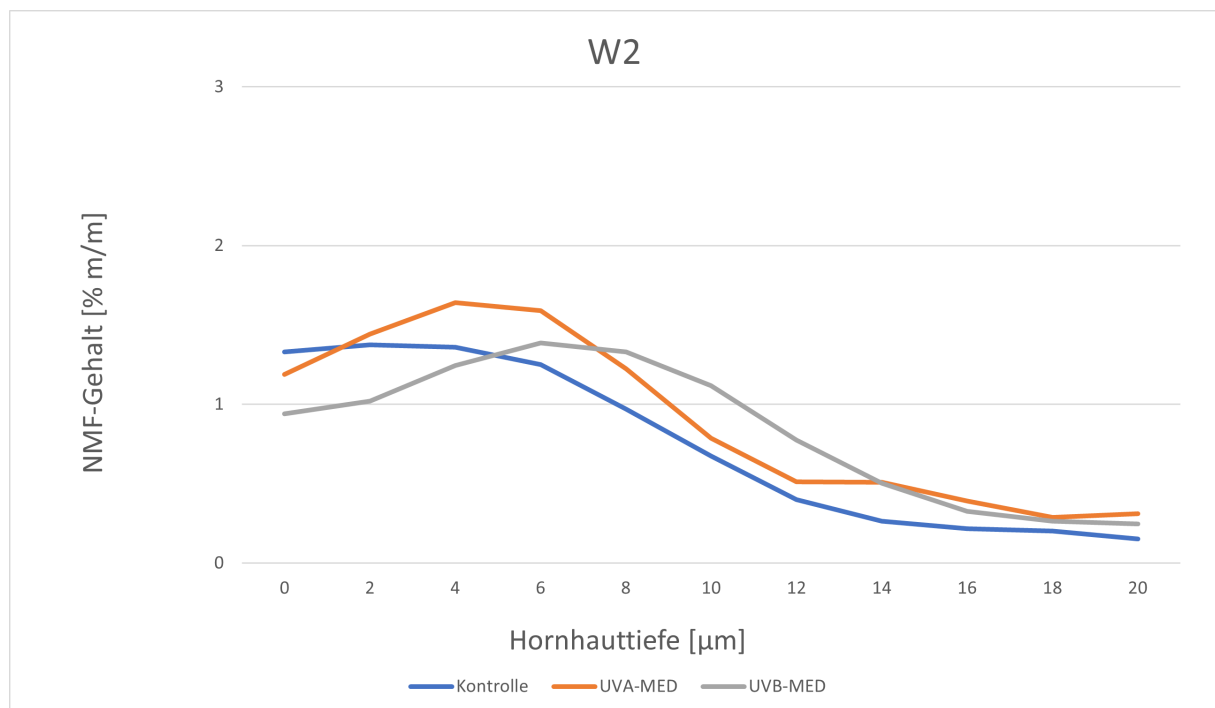


Abbildung 60: NMF-Gehalt (%) in Abhängigkeit der Hornhauttiefe (0 – 20 μm) bei ProbandInnen der Gruppe 2 unter W2. Dargestellt sind die Mittelwerte für die Verläufe von MED-UVA (erste eindeutig sichtbare farbliche Veränderung), MED-UVB (erste eindeutig sichtbare farbliche Veränderung) und Kontrolle (Messstelle ohne Bestrahlung) ($n = 2$).

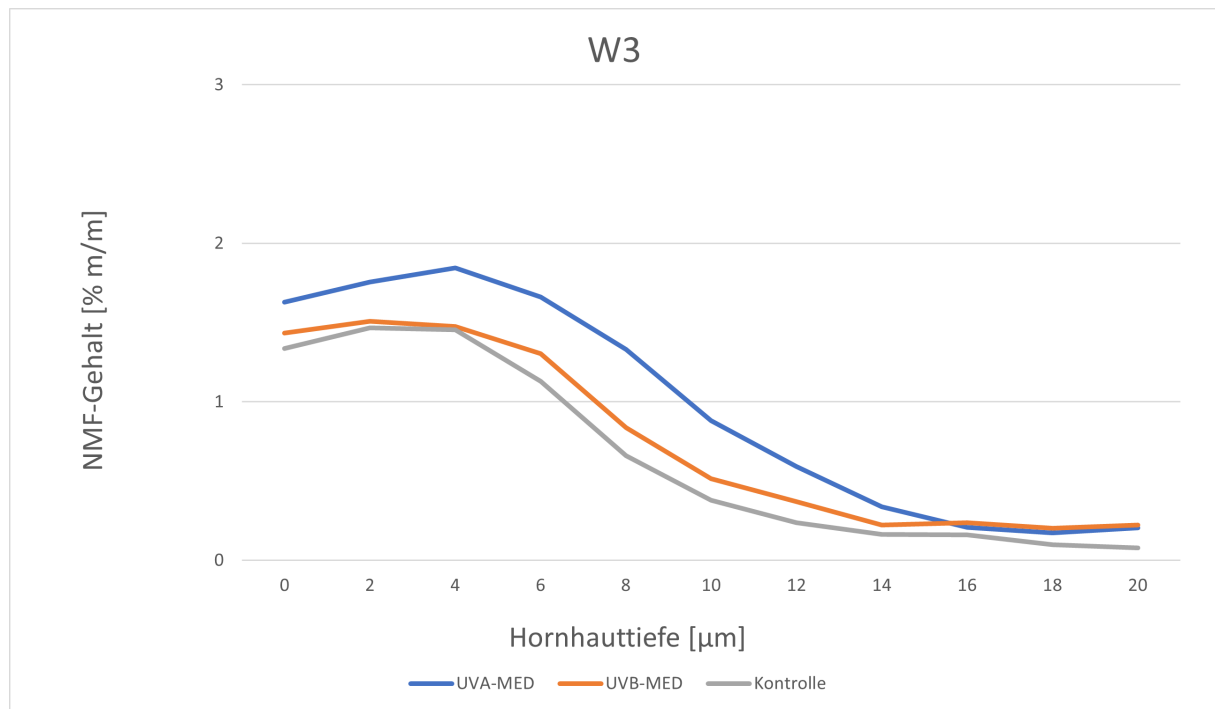


Abbildung 61: NMF-Gehalt (%) in Abhängigkeit der Hornhauttiefe (0 – 20 μm) bei ProbandInnen der Gruppe 2 unter W3. Dargestellt sind die Mittelwerte für die Verläufe von MED-UVA (erste eindeutig sichtbare farbliche Veränderung), MED-UVB (erste eindeutig sichtbare farbliche Veränderung) und Kontrolle (Messstelle ohne Bestrahlung) ($n = 2$).

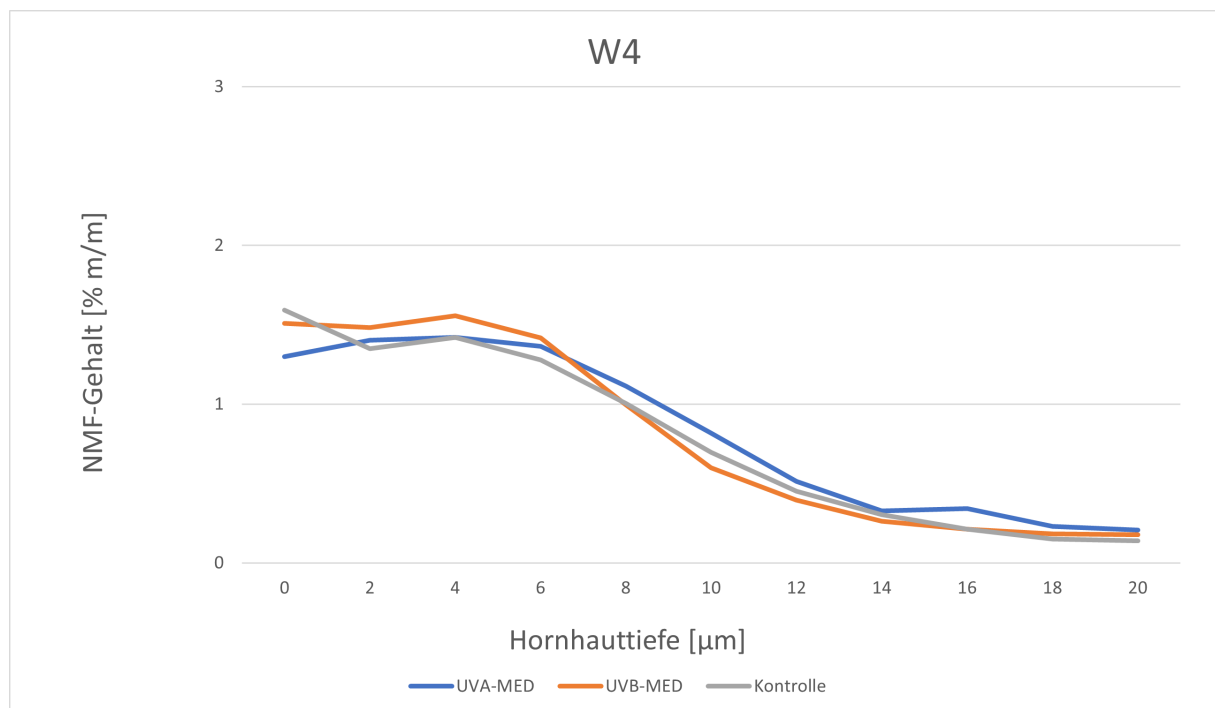


Abbildung 62: NMF-Gehalt (%) in Abhängigkeit der Hornhauttiefe (0 – 20 μm) bei ProbandInnen der Gruppe 2 unter W4. Dargestellt sind die Mittelwerte für die Verläufe von MED-UVA (erste eindeutig sichtbare farbliche Veränderung), MED-UVB (erste eindeutig sichtbare farbliche Veränderung) und Kontrolle (Messstelle ohne Bestrahlung) ($n = 2$).

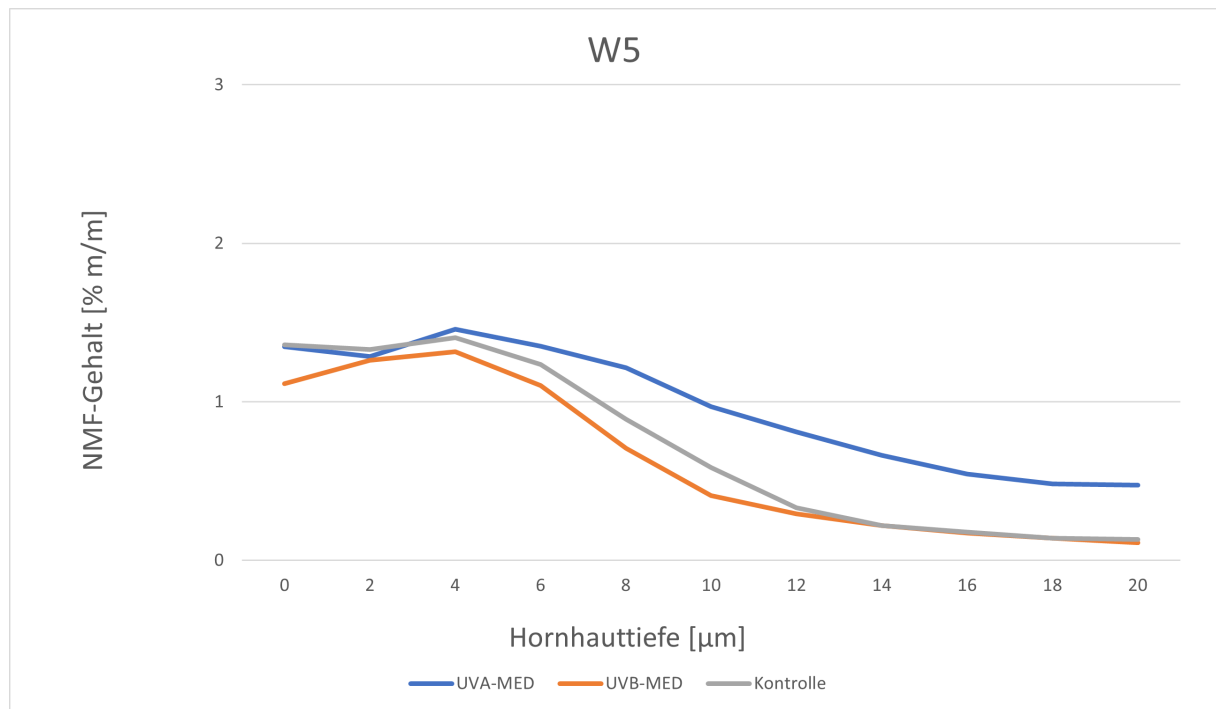


Abbildung 63: NMF-Gehalt (%) in Abhängigkeit der Hornhauttiefe (0 – 20 µm) bei ProbandInnen der Gruppe 2 unter W5. Dargestellt sind die Mittelwerte für die Verläufe von MED-UVA (erste eindeutig sichtbare farbliche Veränderung), MED-UVB (erste eindeutig sichtbare farbliche Veränderung) und Kontrolle (Messstelle ohne Bestrahlung) (n = 2).

12.3.2 Urea-Gehalt

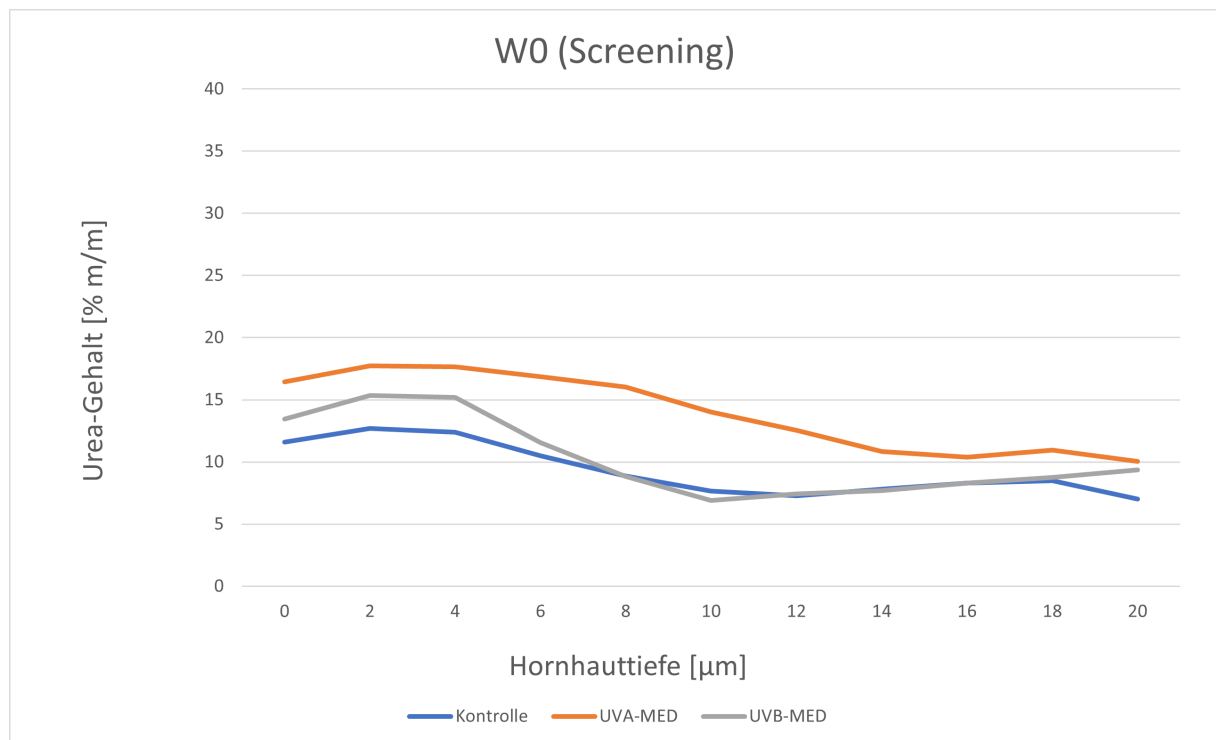


Abbildung 64: Urea-Gehalt (%) in Abhängigkeit der Hornhauttiefe (0 – 20 μm) bei ProbandInnen der Gruppe 2 unter WO (Screening, ohne Wirkstoffaufnahme). Dargestellt sind die Mittelwerte für die Verläufe von MED-UVA (erste eindeutig sichtbare farbliche Veränderung), MED-UVB (erste eindeutig sichtbare farbliche Veränderung) und Kontrolle (Messstelle ohne Bestrahlung) ($n = 2$).

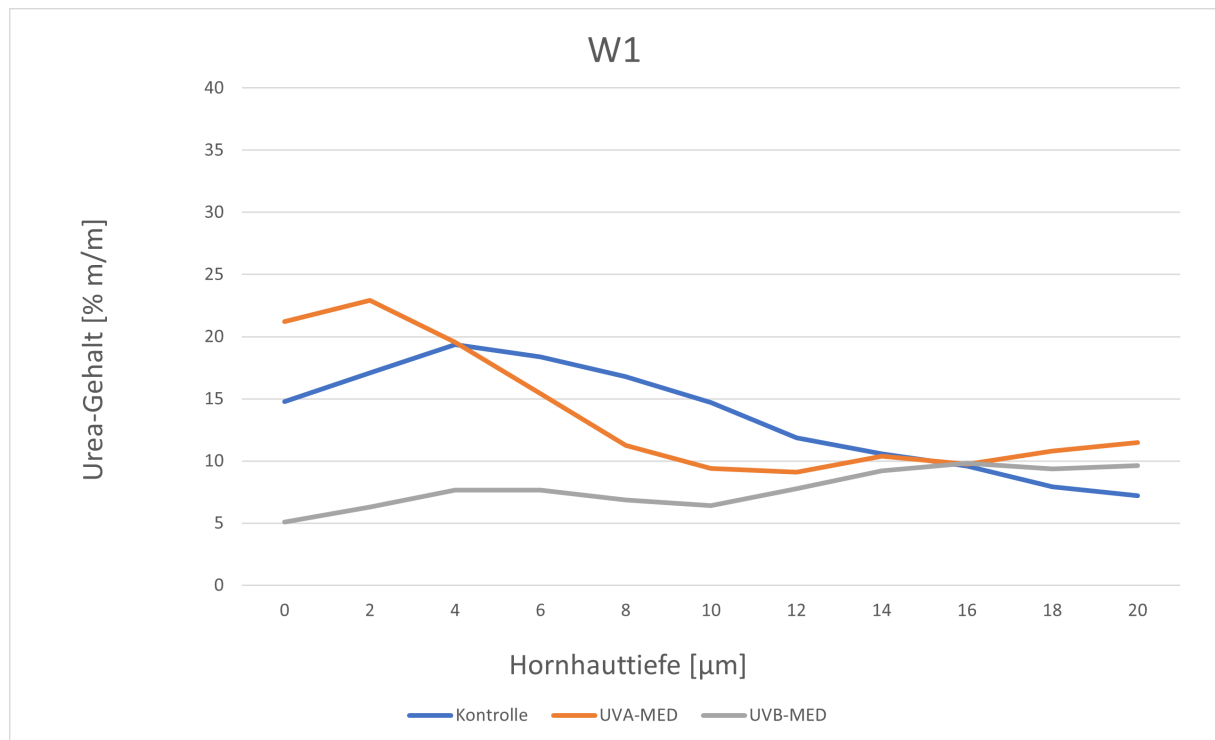


Abbildung 65: Urea-Gehalt (%) in Abhängigkeit der Hornhauttiefe (0 – 20 μm) bei ProbandInnen der Gruppe 2 unter W1. Dargestellt sind die Mittelwerte für die Verläufe von MED-UVA (erste eindeutig sichtbare farbliche Veränderung), MED-UVB (erste eindeutig sichtbare farbliche Veränderung) und Kontrolle (Messstelle ohne Bestrahlung) ($n = 2$).

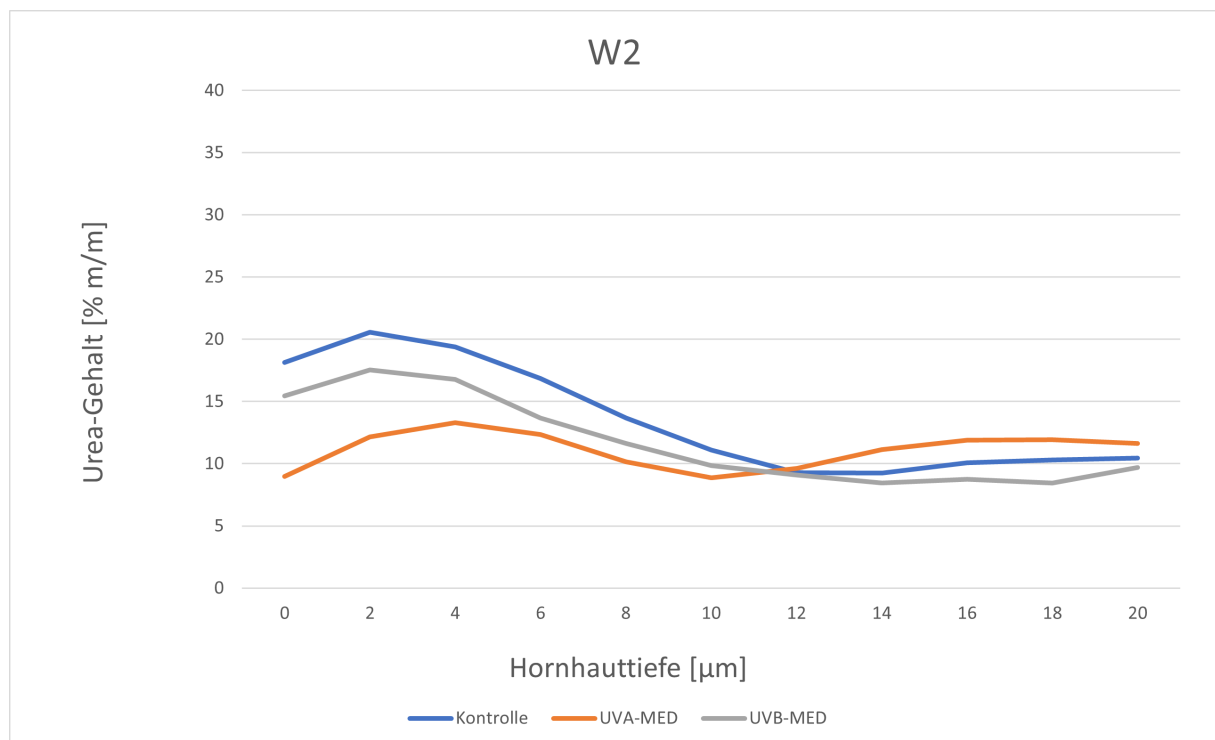


Abbildung 66: Urea-Gehalt (%) in Abhängigkeit der Hornhauttiefe (0 – 20 μm) bei ProbandInnen der Gruppe 2 unter W2. Dargestellt sind die Mittelwerte für die Verläufe von MED-UVA (erste eindeutig sichtbare farbliche Veränderung), MED-UVB (erste eindeutig sichtbare farbliche Veränderung) und Kontrolle (Messstelle ohne Bestrahlung) ($n = 2$).

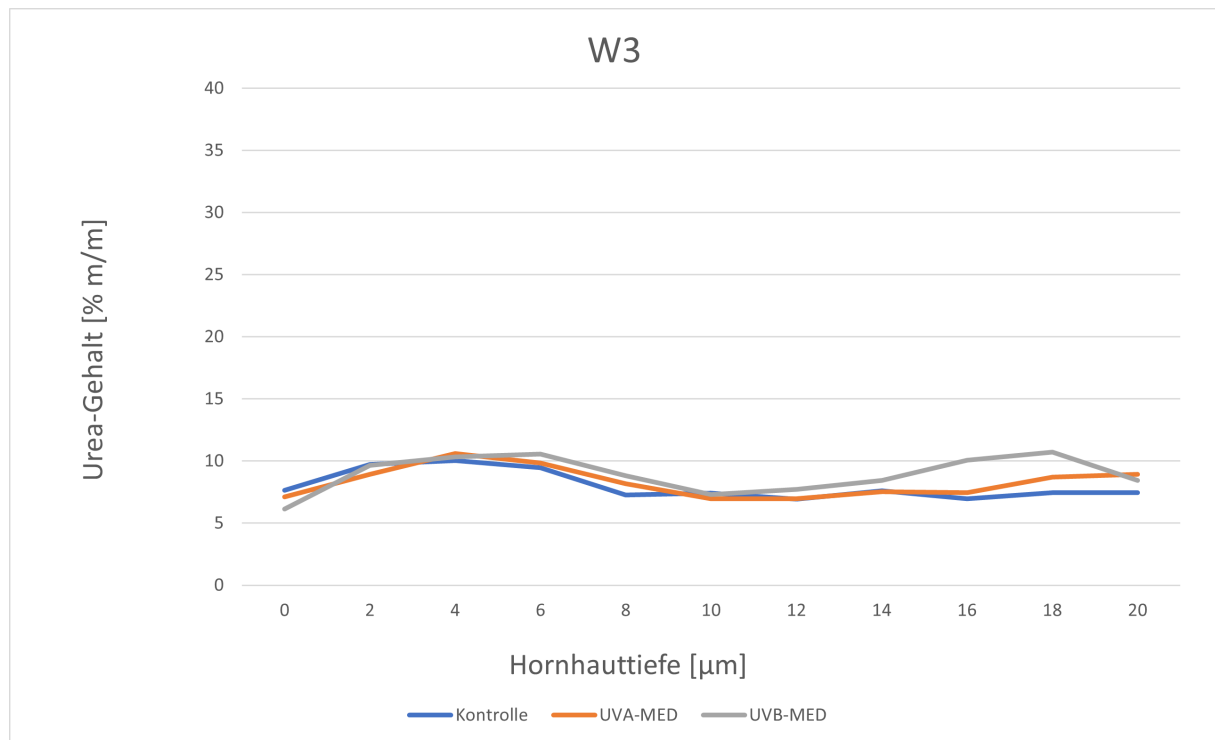


Abbildung 67: Urea-Gehalt (%) in Abhängigkeit der Hornhauttiefe (0 – 20 µm) bei ProbandInnen der Gruppe 2 unter W3. Dargestellt sind die Mittelwerte für die Verläufe von MED-UVA (erste eindeutig sichtbare farbliche Veränderung), MED-UVB (erste eindeutig sichtbare farbliche Veränderung) und Kontrolle (Messstelle ohne Bestrahlung) (n = 2).

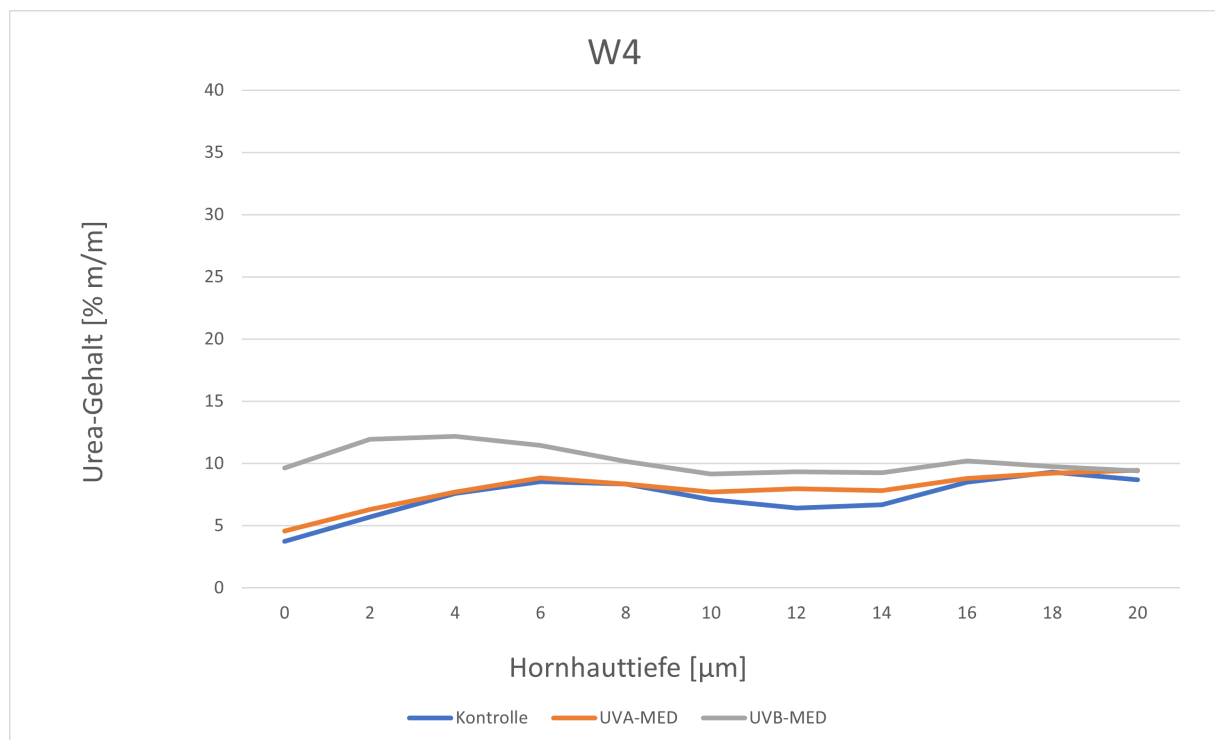


Abbildung 68: Urea-Gehalt (%) in Abhängigkeit der Hornhauttiefe (0 – 20 µm) bei ProbandInnen der Gruppe 2 unter W4. Dargestellt sind die Mittelwerte für die Verläufe von MED-UVA (erste eindeutig sichtbare farbliche Veränderung), MED-UVB (erste eindeutig sichtbare farbliche Veränderung) und Kontrolle (Messstelle ohne Bestrahlung) (n = 2).

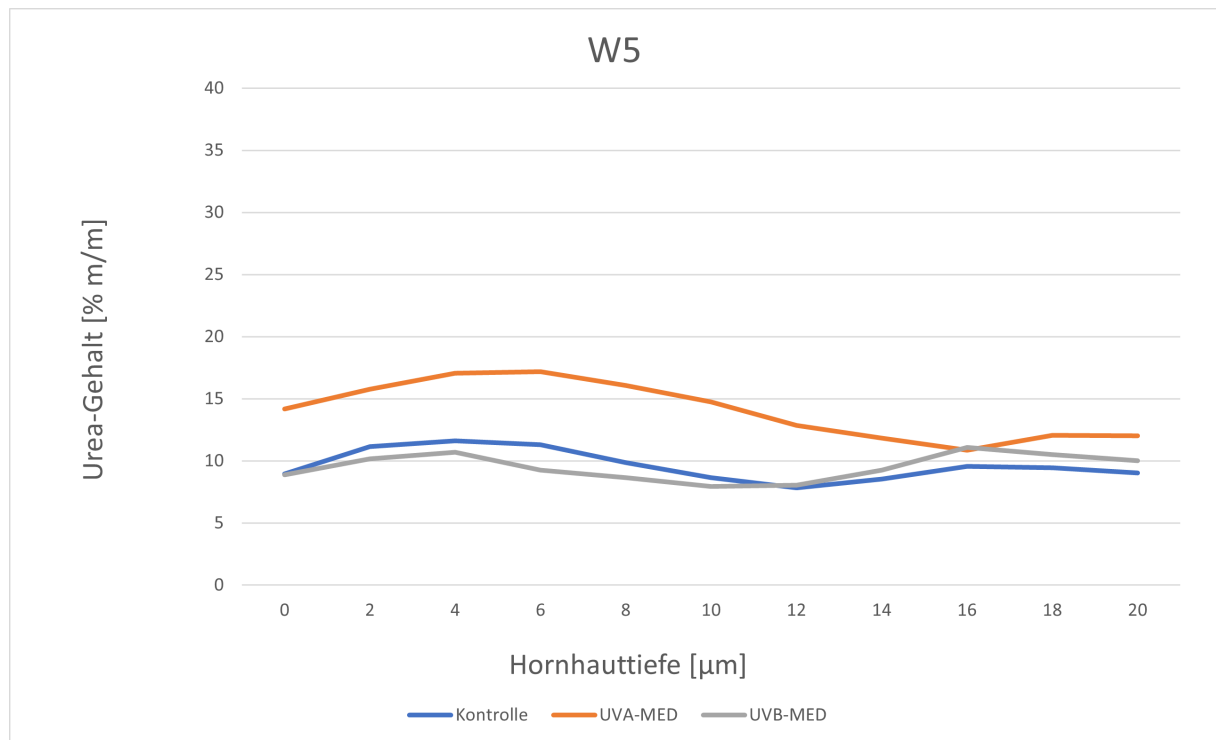


Abbildung 69: Urea-Gehalt (%) in Abhängigkeit der Hornhauttiefe (0 – 20 μm) bei ProbandInnen der Gruppe 2 unter W5. Dargestellt sind die Mittelwerte für die Verläufe von MED-UVA (erste eindeutig sichtbare farbliche Veränderung), MED-UVB (erste eindeutig sichtbare farbliche Veränderung) und Kontrolle (Messstelle ohne Bestrahlung) ($n = 2$).

12.3.3 Wassergehalt

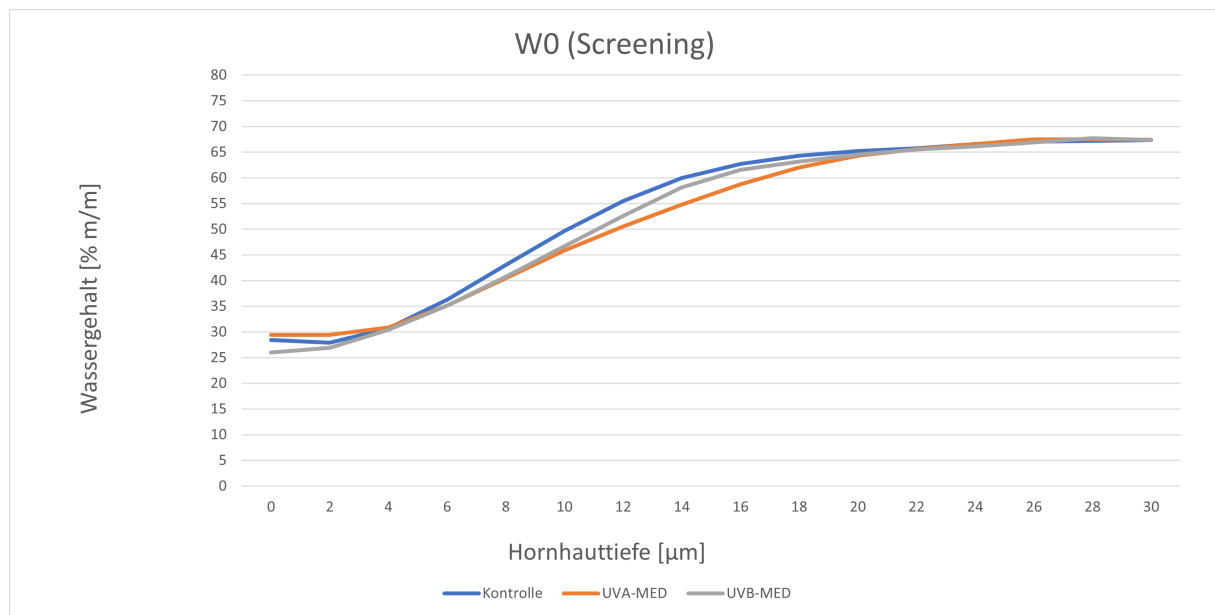


Abbildung 70: Wassergehalt (%) in Abhängigkeit der Hornhauttiefe (0 – 30 µm) bei ProbandInnen der Gruppe 2 unter W0 (Screening, ohne Wirkstoffaufnahme). Dargestellt sind die Mittelwerte für die Verläufe von MED-UVA (erste eindeutig sichtbare farbliche Veränderung), MED-UVB (erste eindeutig sichtbare farbliche Veränderung) und Kontrolle (Messstelle ohne Bestrahlung) (n = 2).

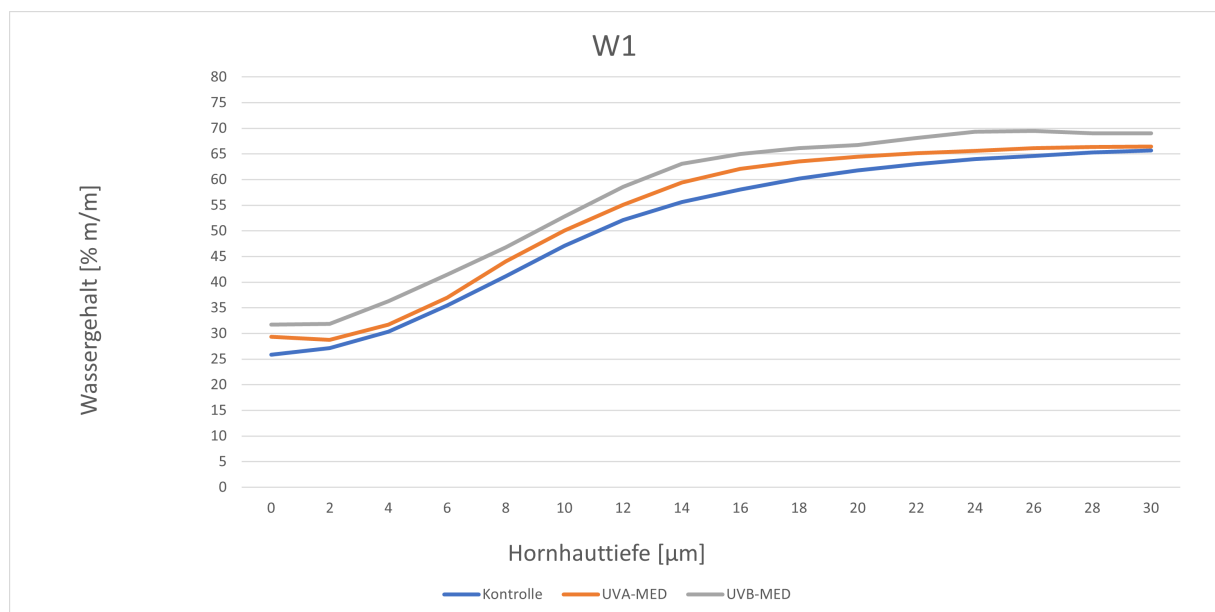


Abbildung 71: Wassergehalt (%) in Abhängigkeit der Hornhauttiefe (0 – 30 µm) bei ProbandInnen der Gruppe 2 unter W1. Dargestellt sind die Mittelwerte für die Verläufe von MED-UVA (erste eindeutig sichtbare farbliche Veränderung), MED-UVB (erste eindeutig sichtbare farbliche Veränderung) und Kontrolle (Messstelle ohne Bestrahlung) (n = 2).

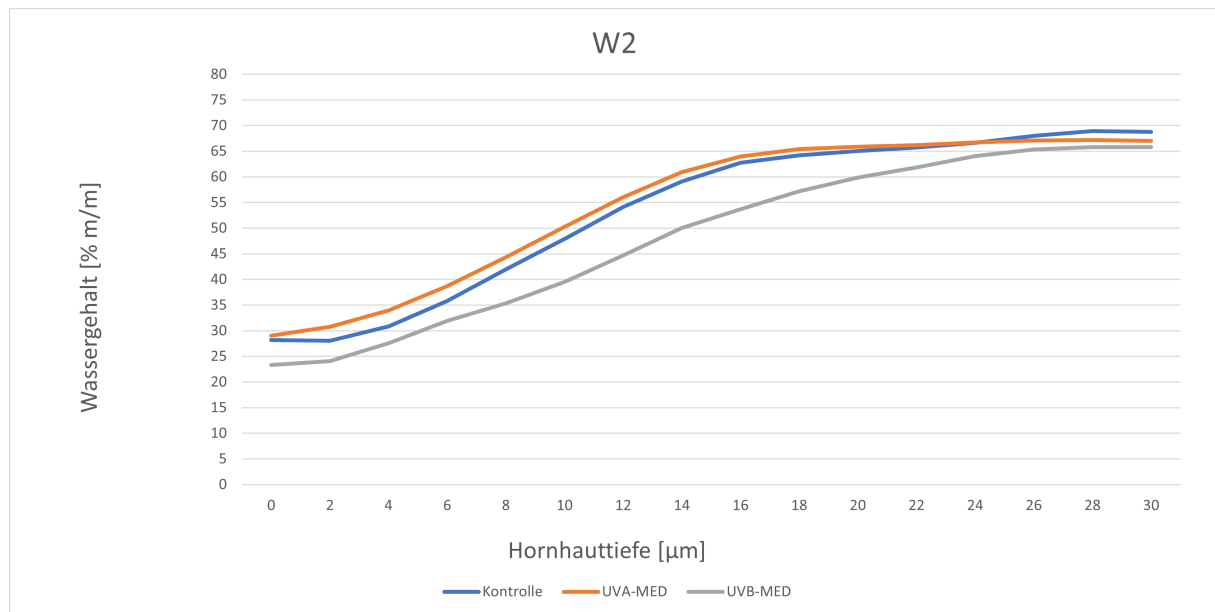


Abbildung 72: Wassergehalt (%) in Abhängigkeit der Hornhauttiefe (0 – 30 μm) bei ProbandInnen der Gruppe 2 unter W2. Dargestellt sind die Mittelwerte für die Verläufe von MED-UVA (erste eindeutig sichtbare farbliche Veränderung), MED-UVB (erste eindeutig sichtbare farbliche Veränderung) und Kontrolle (Messstelle ohne Bestrahlung) ($n = 2$).

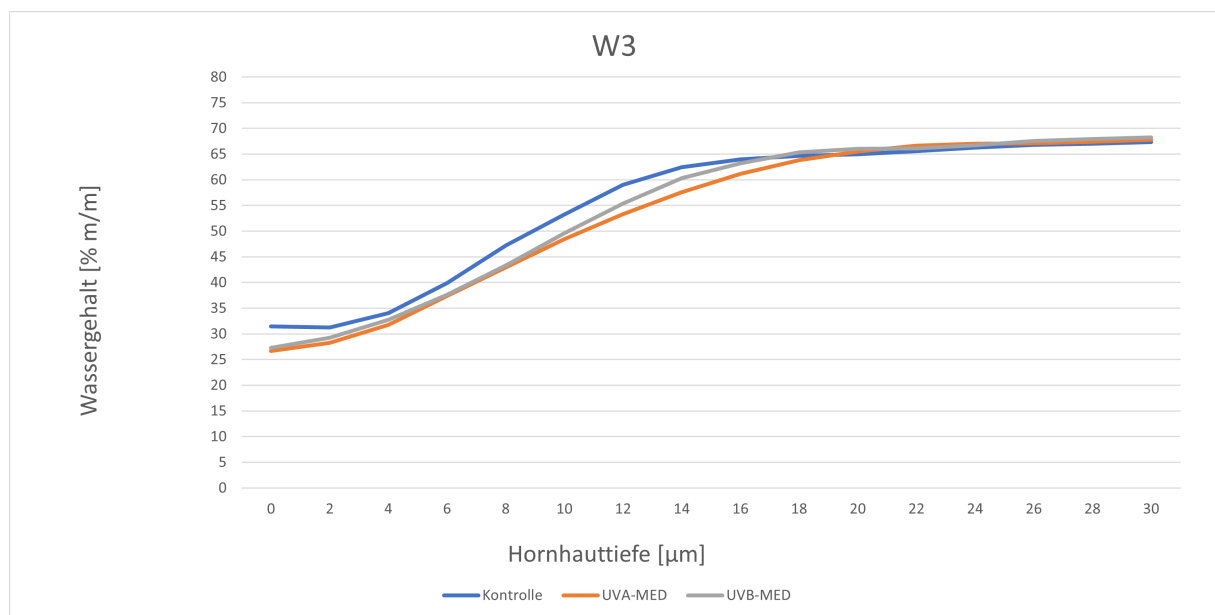


Abbildung 73: Wassergehalt (%) in Abhängigkeit der Hornhauttiefe (0 – 30 μm) bei ProbandInnen der Gruppe 2 unter W3. Dargestellt sind die Mittelwerte für die Verläufe von MED-UVA (erste eindeutig sichtbare farbliche Veränderung), MED-UVB (erste eindeutig sichtbare farbliche Veränderung) und Kontrolle (Messstelle ohne Bestrahlung) ($n = 2$).

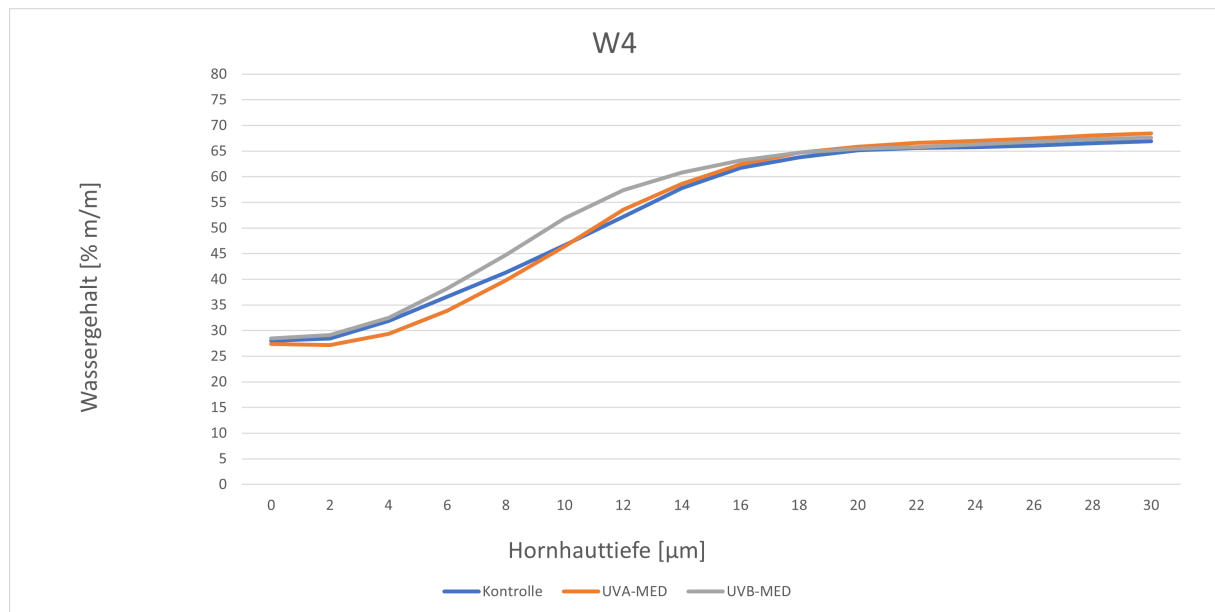


Abbildung 74: Wassergehalt (%) in Abhängigkeit der Hornhauttiefe (0 – 30 μm) bei ProbandInnen der Gruppe 2 unter W4. Dargestellt sind die Mittelwerte für die Verläufe von MED-UVA (erste eindeutig sichtbare farbliche Veränderung), MED-UVB (erste eindeutig sichtbare farbliche Veränderung) und Kontrolle (Messstelle ohne Bestrahlung) ($n = 2$).

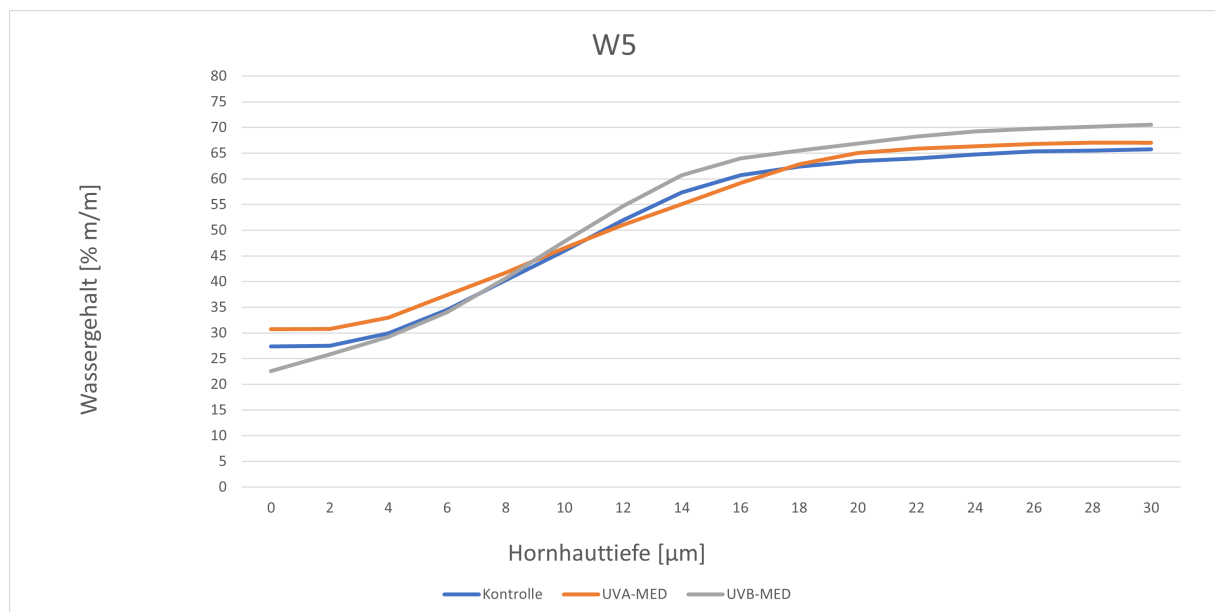


Abbildung 75: Wassergehalt (%) in Abhängigkeit der Hornhauttiefe (0 – 30 μm) bei ProbandInnen der Gruppe 2 unter W5. Dargestellt sind die Mittelwerte für die Verläufe von MED-UVA (erste eindeutig sichtbare farbliche Veränderung), MED-UVB (erste eindeutig sichtbare farbliche Veränderung) und Kontrolle (Messstelle ohne Bestrahlung) ($n = 2$).

12.4 Abbildungen CRS Gruppe 1

Die folgenden Abbildungen zeigen die Messergebnisse der Gruppe 1 von den Wirkstoffen W2, W3 und W5. Aufgrund wenig klar erkennbarer Trends werden die Grafiken hier abgebildet, und nicht oben im Ergebnis- und Diskussionsteil im Näheren besprochen. Die Ergebnisse dieser drei Wirkstoffe zeigten nur kontrollnahe bis moderat erhöhte Werte, die zu gering sind für eine klare Aussage.

12.4.1 NMF-Gehalt

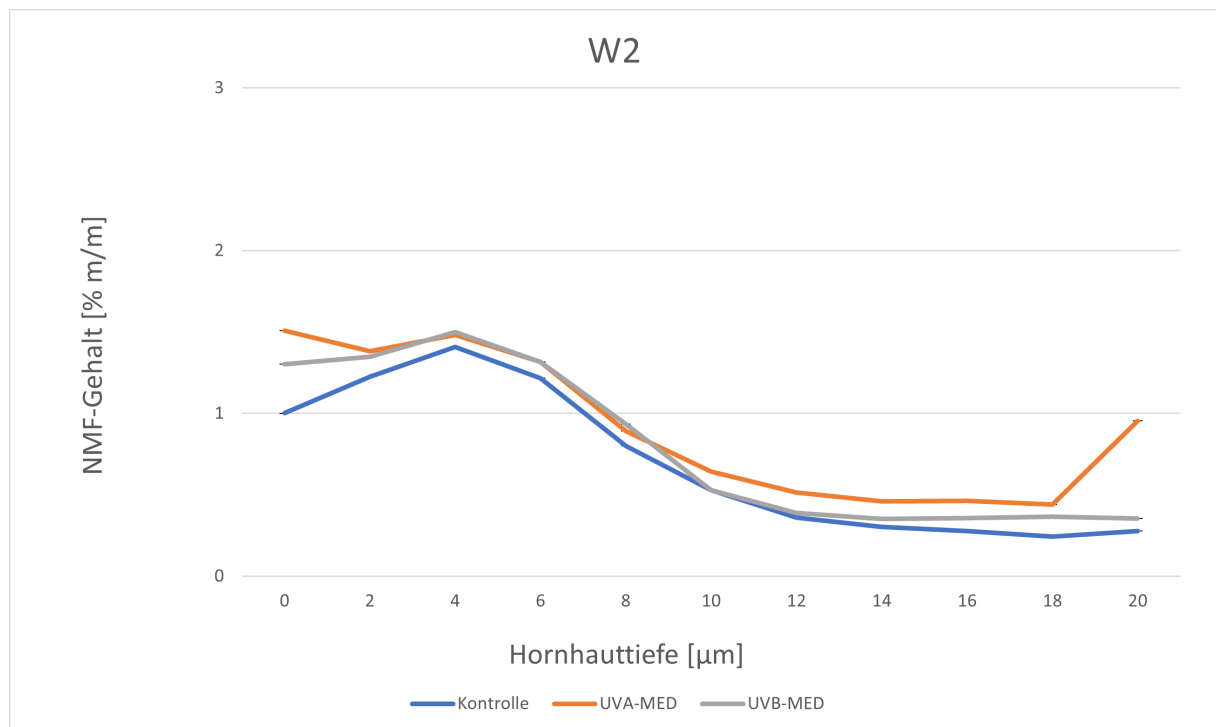


Abbildung 76: NMF-Gehalt (%) in Abhängigkeit der Hornhauttiefe (0 – 20 µm) bei ProbandInnen der Gruppe 1 unter W2. Dargestellt sind die Mittelwerte für die Verläufe von MED-UVA (erste eindeutig sichtbare farbliche Veränderung), MED-UVB (erste eindeutig sichtbare farbliche Veränderung) und Kontrolle (Messstelle ohne Bestrahlung) (n = 3).

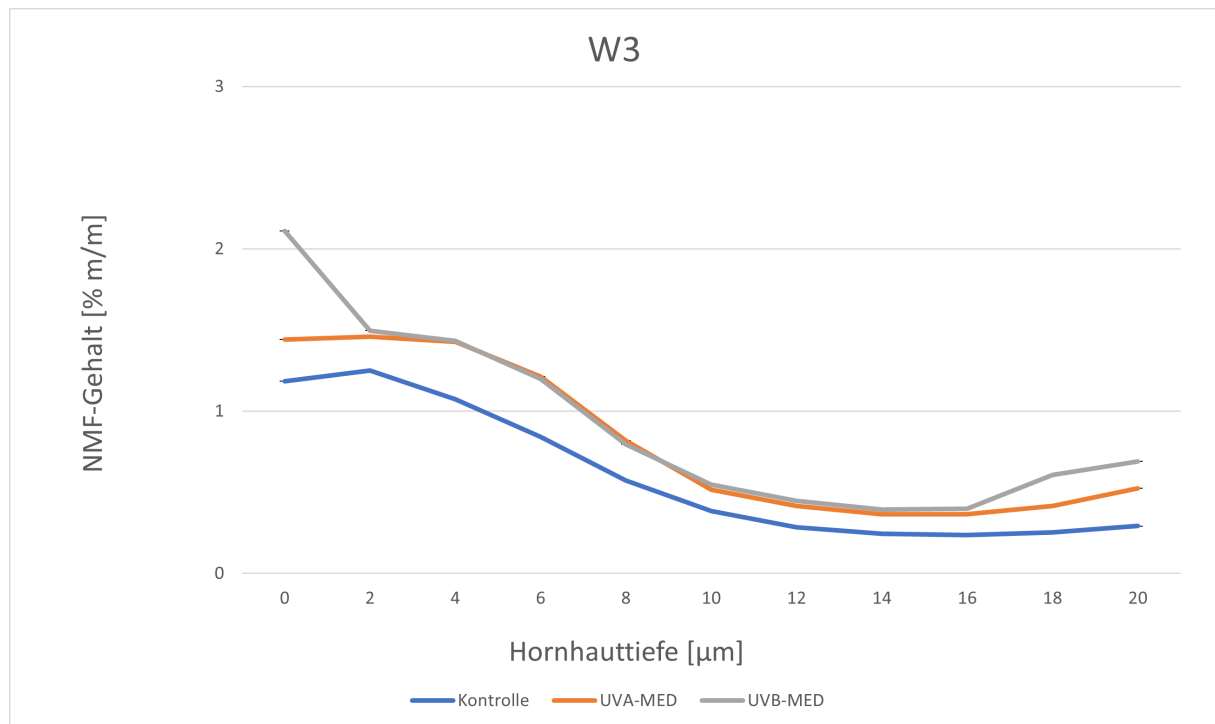


Abbildung 77: NMF-Gehalt (%) in Abhängigkeit der Hornhauttiefe (0 – 20 µm) bei ProbandInnen der Gruppe 1 unter W3. Dargestellt sind die Mittelwerte für die Verläufe von MED-UVA (erste eindeutig sichtbare farbliche Veränderung), MED-UVB (erste eindeutig sichtbare farbliche Veränderung) und Kontrolle (Messstelle ohne Bestrahlung) (n = 3).

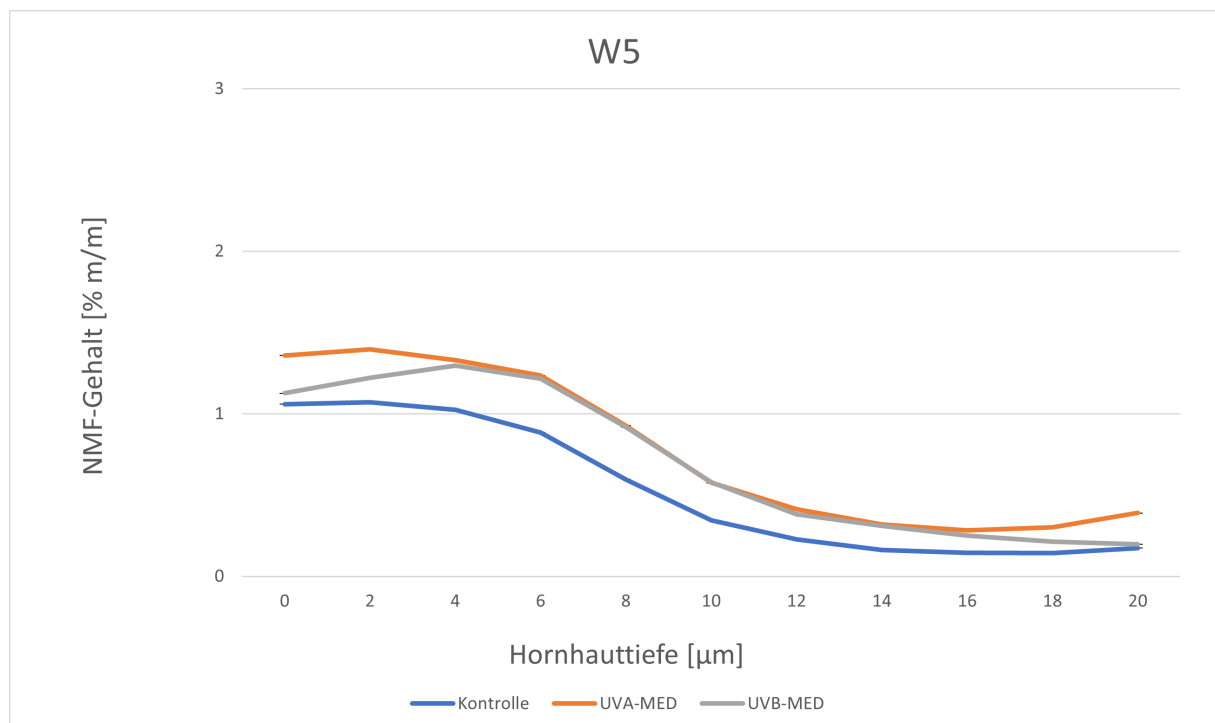


Abbildung 78: NMF-Gehalt (%) in Abhängigkeit der Hornhauttiefe (0 – 20 µm) bei ProbandInnen der Gruppe 1 unter W5. Dargestellt sind die Mittelwerte für die Verläufe von MED-UVA (erste eindeutig sichtbare farbliche Veränderung), MED-UVB (erste eindeutig sichtbare farbliche Veränderung) und Kontrolle (Messstelle ohne Bestrahlung) (n = 3).

12.4.2 Urea-Gehalt

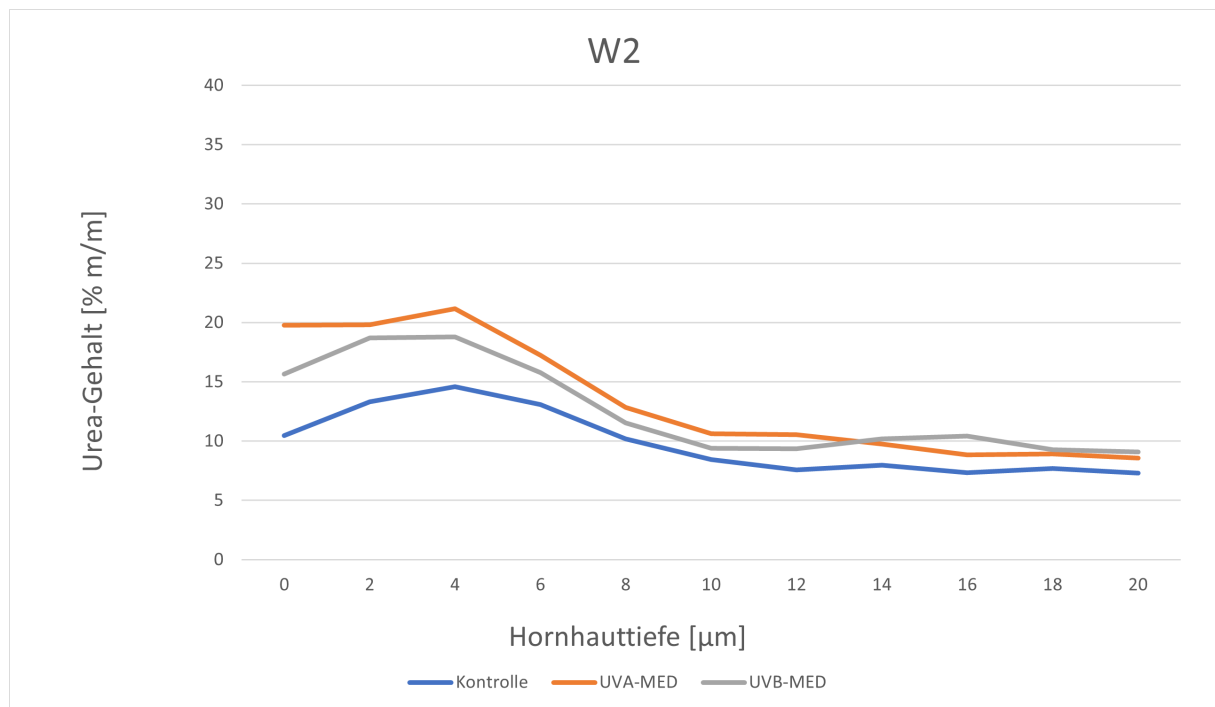


Abbildung 79: Urea-Gehalt (%) in Abhängigkeit der Hornhauttiefe (0 – 20 μm) bei ProbandInnen der Gruppe 1 unter W2. Dargestellt sind die Mittelwerte für die Verläufe von MED-UVA (erste eindeutig sichtbare farbliche Veränderung), MED-UVB (erste eindeutig sichtbare farbliche Veränderung) und Kontrolle (Messstelle ohne Bestrahlung) ($n = 3$).

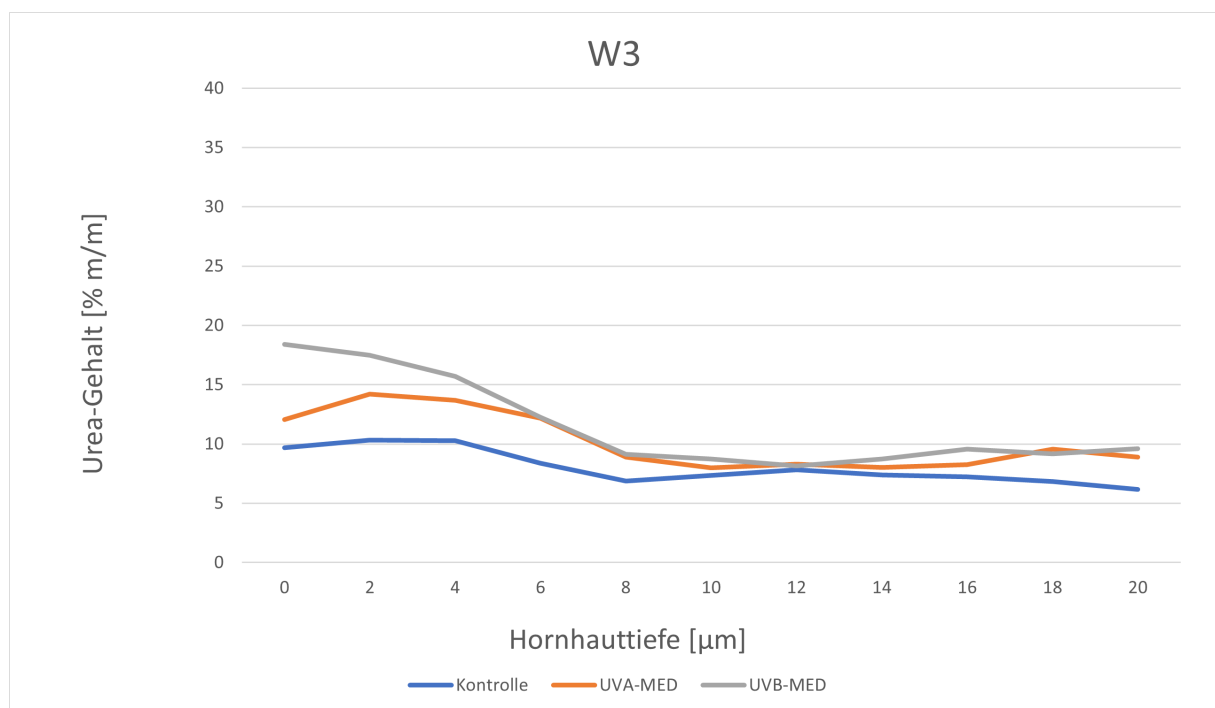


Abbildung 80: Urea-Gehalt (%) in Abhängigkeit der Hornhauttiefe (0 – 20 μm) bei ProbandInnen der Gruppe 1 unter W3. Dargestellt sind die Mittelwerte für die Verläufe von MED-UVA (erste eindeutig sichtbare farbliche Veränderung), MED-UVB (erste eindeutig sichtbare farbliche Veränderung) und Kontrolle (Messstelle ohne Bestrahlung) ($n = 3$).

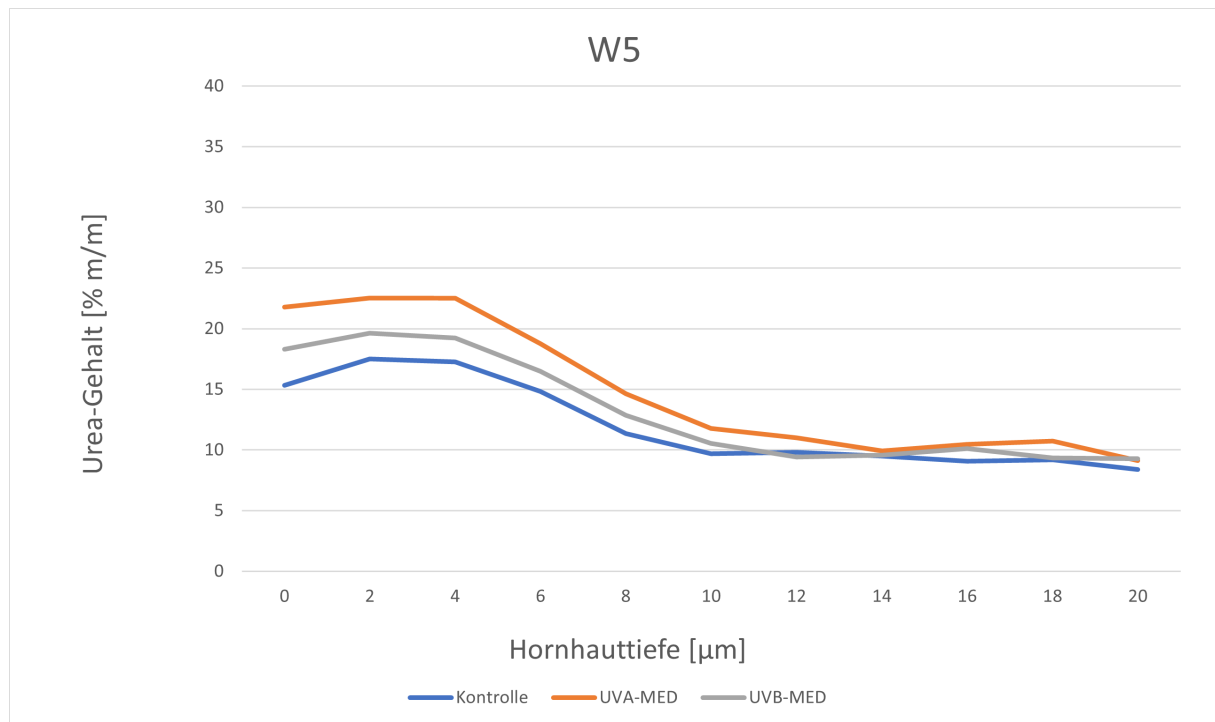


Abbildung 81: Urea-Gehalt (%) in Abhängigkeit der Hornhauttiefe (0 – 20 µm) bei ProbandInnen der Gruppe 1 unter W5. Dargestellt sind die Mittelwerte für die Verläufe von MED-UVA (erste eindeutig sichtbare farbliche Veränderung), MED-UVB (erste eindeutig sichtbare farbliche Veränderung) und Kontrolle (Messstelle ohne Bestrahlung) (n = 3).

12.4.3 Wassergehalt

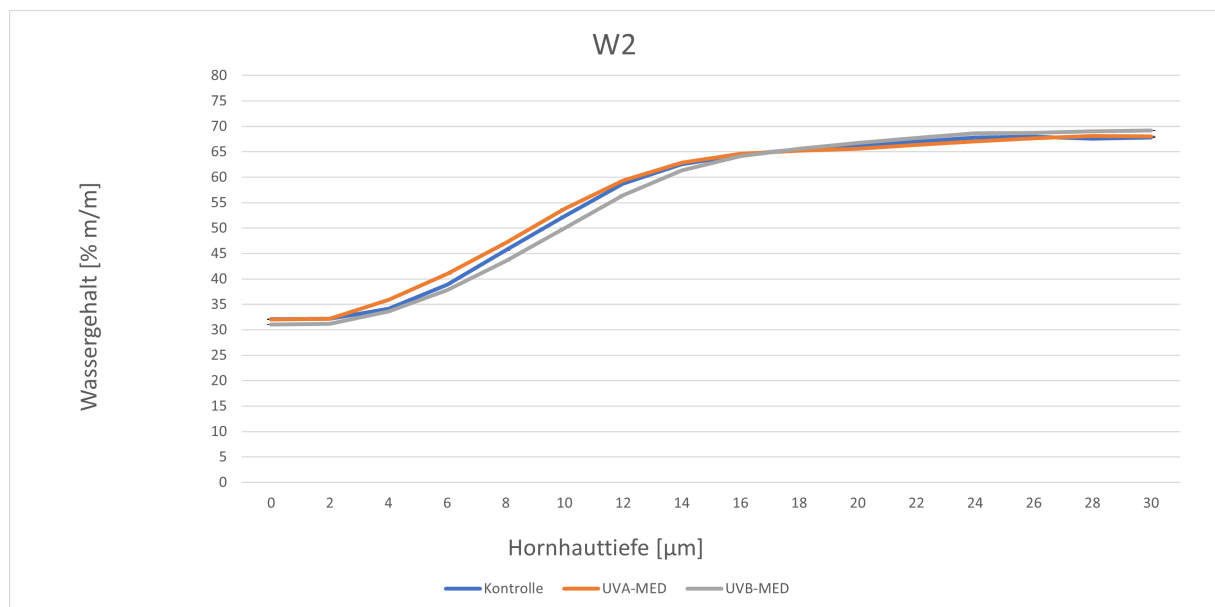


Abbildung 82: Wassergehalt (%) in Abhängigkeit der Hornhauttiefe (0 – 30 µm) bei ProbandInnen der Gruppe 1 unter W2. Dargestellt sind die Mittelwerte für die Verläufe von MED-UVA (erste eindeutig sichtbare farbliche Veränderung), MED-UVB (erste eindeutig sichtbare farbliche Veränderung) und Kontrolle (Messstelle ohne Bestrahlung) (n = 3).

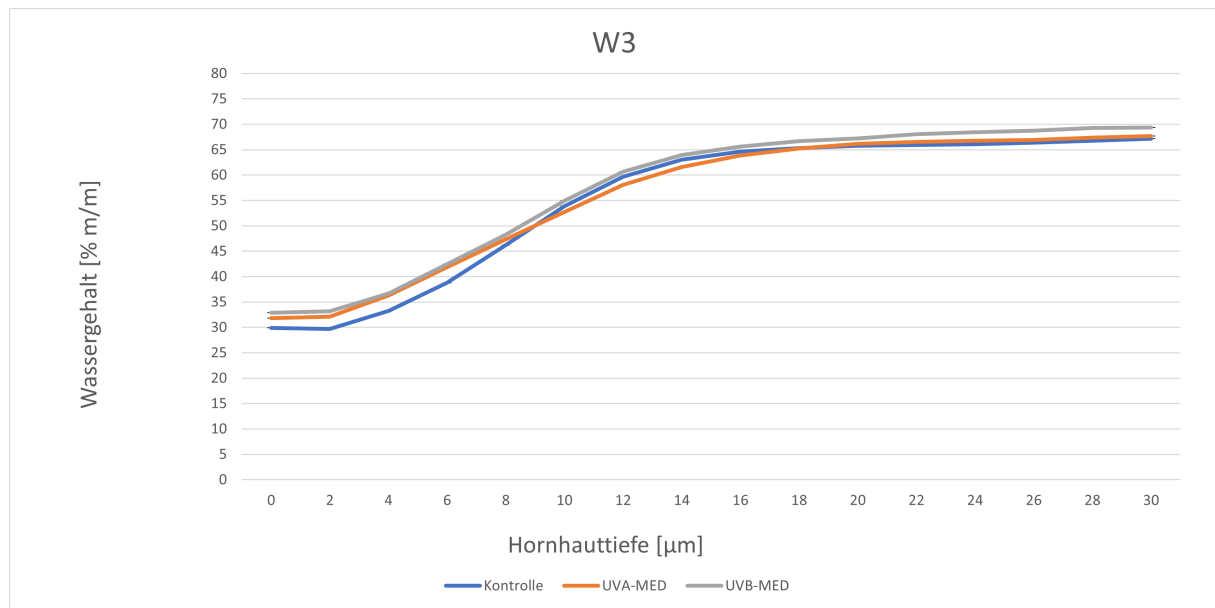


Abbildung 83: Wassergehalt (%) in Abhängigkeit der Hornhauttiefe (0 – 30 μm) bei ProbandInnen der Gruppe 1 unter W3. Dargestellt sind die Mittelwerte für die Verläufe von MED-UVA (erste eindeutig sichtbare farbliche Veränderung), MED-UVB (erste eindeutig sichtbare farbliche Veränderung) und Kontrolle (Messstelle ohne Bestrahlung) ($n = 3$).

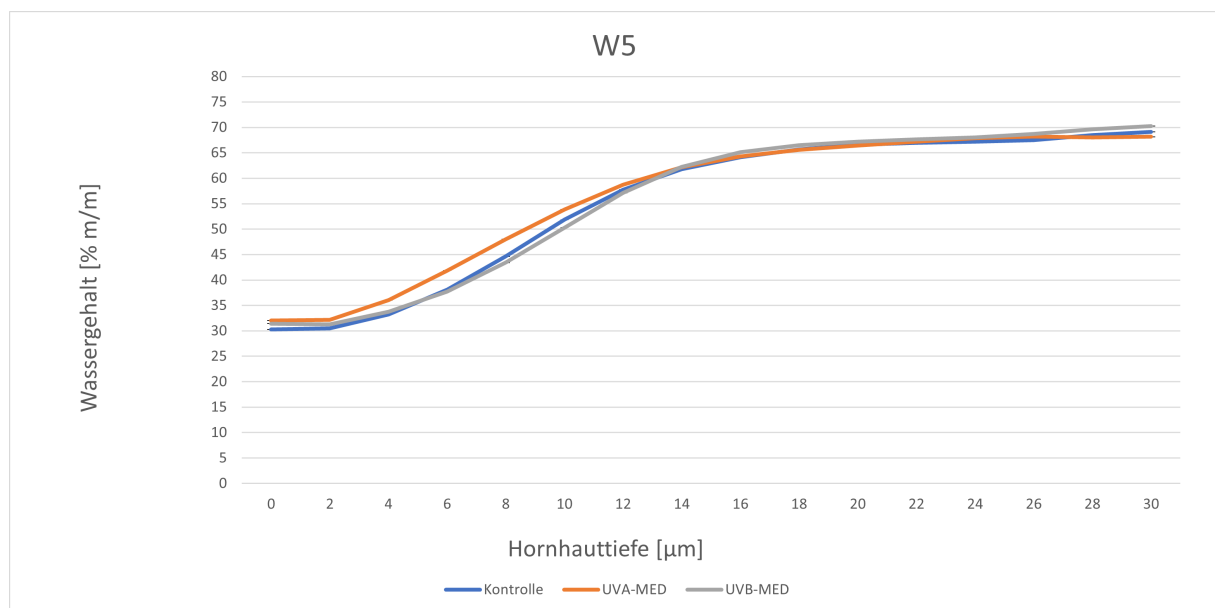


Abbildung 84: Wassergehalt (%) in Abhängigkeit der Hornhauttiefe (0 – 30 μm) bei ProbandInnen der Gruppe 1 unter W5. Dargestellt sind die Mittelwerte für die Verläufe von MED-UVA (erste eindeutig sichtbare farbliche Veränderung), MED-UVB (erste eindeutig sichtbare farbliche Veränderung) und Kontrolle (Messstelle ohne Bestrahlung) ($n = 3$).