

AUS DEM LEHRSTUHL FÜR DERMATOLOGIE
PROF. DR. MED. DR H.C. MICHAEL LANDTHALER
DER FAKULTÄT FÜR MEDIZIN
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG

**BALNEO- PHOTOTHERAPIE MIT SOLELÖSUNG DES
TOTEN MEERES UND SCHMALSPEKTRUM UV-B
BESTRAHLUNG (311NM): EVALUATION DER OPTIMALEN
THERAPIEPARAMETER**

INAUGURAL-DISSERTATION
ZUR ERLANGUNG DES DOKTORGRADES
DER MEDIZIN

der
Medizinischen Fakultät
der Universität Regensburg

**vorgelegt von
Susanne Heering**

2010

AUS DEM LEHRSTUHL FÜR DERMATOLOGIE
PROF. DR. MED. DR H.C. MICHAEL LANDTHALER
DER FAKULTÄT FÜR MEDIZIN
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG

**BALNEO- PHOTOTHERAPIE MIT SOLELÖSUNG DES
TOTEN MEERES UND SCHMALSPEKTRUM UV-B
BESTRAHLUNG (311NM): EVALUATION DER OPTIMALEN
THERAPIEPARAMETER**

INAUGURAL-DISSERTATION
ZUR ERLANGUNG DES DOKTORGRADES
DER MEDIZIN

der
Medizinischen Fakultät
der Universität Regensburg

**vorgelegt von
Susanne Heering**

2010

II

Dekan: Prof. Dr. Bernhard Weber
1. Berichterstatter: Prof. Dr. Sigrid Karrer
2. Berichterstatter: Prof. Dr. Martin Fleck
Tag der mündlichen Prüfung: 21. Dezember 2010

INHALTSVERZEICHNIS

1	Einleitung.....	1
1.1	Historische Anmerkungen zur Balneo-Heliotherapie.....	1
1.2	Physikalische und photobiologische Grundlagen.....	2
1.2.1	Physikalische Grundlagen.....	2
1.2.2	Photobiologische Grundlagen.....	4
1.3	Klimatische und chemische Faktoren des Toten Meeres.....	4
1.3.1	Geographie/ Lage.....	4
1.3.2	Atmosphäre und Klima.....	4
1.3.3	Chemische Zusammensetzung des Toten Meersalzes.....	5
1.4	Die Balneo-Heliotherapie am Toten Meer.....	6
1.4.1	UV-Exposition.....	6
1.4.2	Psychologische Effekte der Therapie	7
1.4.3	Effekte des Toten Meersalzes auf humane Haut.....	7
1.4.4	Behandlungsprogramme und deren Wirksamkeit.....	7
1.5	Die ambulante Heliobalneotherapie in der Solelösung.....	9
1.5.1	Durchführung der Photosoletherapie mit UV-B-Licht.....	10
1.6	Indikationen für die Photosoletherapie mit UV-B Licht.....	11
1.6.1	Psoriasis vulgaris.....	11
1.6.2	Prurigo.....	14
1.6.3	Atopisches Ekzem.....	14
2	Fragestellung.....	16
3	Material und Methoden.....	17
3.1	OKKAIDO-Vario-System TOMESA®	17
3.1.1	Auswahl geeigneter Bestrahlungsquellen und Dosimetrie.....	18
3.1.2	GERUS UV-Radiometer	20
3.1.3	Geno®-Sol-Badesalz.....	22

3.1.4	pH-Wert (Wasserstoffionenkonzentration).....	22
3.2.	Einführung in die Durchführung und Methodik.....	23
3.2.1	Einfluss unterschiedlicher Badetemperatur in der Solelösung auf das Ausmaß der Photosensibilisierung der Haut.....	25
3.2.1.1	Methodik und Durchführung.....	25
3.2.2	Einfluss unterschiedlicher Badedauer in der Solelösung auf das Ausmaß der Photosensibilisierung der Haut.....	27
3.2.2.1	Methodik und Durchführung.....	27
4	Ergebnisse.....	30
4.1	Einfluss unterschiedlicher Badetemperatur in der Solelösung auf das Ausmaß der Photosensibilisierung der Haut.....	30
4.2	Einfluss unterschiedlicher Badedauer in der Solelösung auf das Ausmaß der Photosensibilisierung der Haut.....	33
5	Diskussion.....	40
5.1	Einfluss unterschiedlicher Wassertemperatur des Solebades auf das Ausmaß der Photosensibilisierung der Haut.....	45
5.2	Einfluss u Badedauer in der Solelösung auf das Ausmaß der Photosensibilisierung der Haut.....	48
5.3	Erythembildung auf Schmalband – UV- B- Licht nach der TOMESA-Therapie.....	51
5.4	Nebenwirkungen durch die Balneophototherapie bzw. Phototherapie.....	52
5.5	Schlussfolgerungen.....	54
6	Zusammenfassung.....	56
7	Literaturverzeichnis.....	61

8	Lebenslauf.....	77
9	Danksagung.....	78

1 Einleitung

1.1 Historische Anmerkungen zur Balneo-Heliotherapie

Die heilende Kraft des Toten Meeres wurde bereits im Altertum erkannt und zur Behandlung von Hautkrankheiten genutzt. In Kombination mit dem UV- Licht liefert es optimale Bedingungen zur Therapie bestimmter Hautkrankheiten.

Die ersten Hinweise über die Region des Toten Meeres existieren bereits im Alten Testament („Diese kamen alle zusammen in das Tal Siddim, wo nun das Salzmeer ist“, Genesis Kapitel 14, Vers 3, David, 1996). Außerdem beschrieben Schreiber und historische Persönlichkeiten, wie Aristoteles, Flavius Josephus, Galen, Plinius der Ältere, die Wirkungen des Toten Meeres. Bereits für Galen (122-c 200) bestand die Wirkung des Toten Meeres darin, dass es Krankheiten austrocknet und dadurch die Erkrankungen heilt (Even-Paz, 1989). Auch im Talmud, dem jüdischen Gesetzbuch, wird über ein Bad im Toten Meer geschrieben und über seine Heilkraft (David,1996). Reiche Italiener haben Amphoren des kostbaren Wassers in ihre Heimat transportiert, welches dort gegen diverse Krankheiten getrunken wurde. Allerdings stand der schlechte und üble Geschmack der weiteren Verbreitung entgegen (Even- Paz MB, 1989). Nach Fall des Römischen und Byzantinischen Reiches geriet die Region um das Tote Meer in Vergessenheit und immer mehr ins Abseits (Even-Paz, 1989). Die hebräischen Landwirte der damaligen Zeit behielten das Geheimnis der Kraft des Toten Meeres für sich und schürten Ängste, in dem sie durch Sagen und Geschichten über Sodom und Gomorrah in der Gegend dunkle Erinnerungen weckten. Dies führte dazu, dass kaum noch Reisende in diese Gegend kamen (Even- Paz, 1989). Erst im 18. Jahrhundert rückte das therapeutische Potential wieder in den Vordergrund, als nämlich die chemische Zusammensetzung des Toten Meerwassers von Wissenschaftlern analysiert wurde. Nach der Herrschaft des Napoleon begann daher eine neue Entdeckung und Erforschung des Landes (Even- Paz, 1989). Aufgrund der derzeitigen politischen und wirtschaftlichen Lage erscheinen die Reserven fast erschöpft, denn riesige Industrieunternehmen vermarkten die Minerale für die verschiedensten Industriezweige. Die Zusammensetzung des Toten Meerwassers bildet die Grundlage eines starken Wirkmittels gegen Ekzeme. Dies ist bedingt sowohl durch die chemische Zusammensetzung als auch durch die geographischen, historischen und balneologischen Aspekte (Even-Paz, 1989). Speziell in Ein Bokek und Ein Gedi haben sich daher Kurzentren entwickelt zur Behandlung von Psoriasis und anderen Hauterkrankungen.

1.2 Physikalische und Photobiologische Grundlagen

1.2.1 Physikalische Grundlagen

Für photobiologische Reaktionen in der Dermatologie werden Anteile des nicht-ionisierenden elektromagnetischen Spektrums benötigt. Dieses gehört der optischen Strahlung an und umfasst hauptsächlich die ultravioletten Strahlen. Als optische Strahlung wird der für das menschliche Auge sichtbare Bereich des Spektrums der nicht-ionisierenden elektromagnetischen Strahlung bezeichnet (Gruss, 1998).

Die in der Photomedizin übliche Einteilung der Ultraviolettstrahlung nach Wellenlängen in UV-C (200–280 nm), UV-B (280–320 nm), und UV-A (320–400 nm) wurde von Saidmann aufgrund der verschiedenen biologischen Wirkungen dieser Spektralbereiche vorgeschlagen und 1932 vom zweiten Kongress des Comité Internationale de Lumiere in Kopenhagen festgelegt (Urbach, 1986).

Tabelle 1 :

Elektromagnetisches Spektrum nach Saidmann

Bereich	Wellenlänge
Gammastrahlung	$10^{-4} - 10^{-1}$ nm
Röntgenstrahlung	$10^{-2} - 10$ nm
Vakuum- Ultraviolettstrahlung	10- 200 nm
UV- C Strahlung	200 – 280 nm
UV- B Strahlung	280 – 320 nm
UV- A Strahlung	320 – 400 nm

Physikalisch handelt es sich bei ultravioletter Strahlung um elektromagnetische Strahlungsenergie. Bei der Interaktion zwischen elektromagnetischer Strahlung und Materie ist von Bedeutung, dass Strahlung sowohl die Eigenschaft von Wellen als auch von Teilchen (Photonen) besitzt.

Mit der Wellentheorie lassen sich die Eigenschaften der Ausbreitung, der Beugung, der Streuung und der Reflexion der Strahlung erklären. Elektromagnetische Strahlung besteht aus senkrecht zueinander schwingenden elektrischen und magnetischen Feldern.

Einleitung

Die Strahlung kann durch die Schwingungsfrequenz (ν) oder die Wellenlänge (λ) charakterisiert werden, die zusammen mit der konstanten Ausbreitungsgeschwindigkeit (c) miteinander durch folgende Gleichung verbunden sind:

$$c = \nu \cdot \lambda$$

Um die Wechselwirkung zwischen elektromagnetischer Strahlung und Materie zu erklären, muss man die Strahlung als einen Strom energiereicher Teilchen (Quanten oder Photonen) sehen. Werden Photonen absorbiert, wird die Energie an die absorbierende Materie übertragen. Die Energie eines Photons ist direkt proportional zur Frequenz der Strahlung und lässt sich durch folgende Gleichung darstellen (**Planck'sches Gesetz**).

$$E = h \cdot \nu$$

E = Energie des Photons

h = Planck'sches Wirkungsquantum ($6,625 \cdot 10^{-34}$ Js)

ν = Frequenz

Tabelle 2 :

Wichtige Begriffe der Photodermatologie

Wellenlänge	Strecke, die eine Strahlenwelle während einer Schwingung durchläuft. Photobiologisch relevante Maßeinheit: nm
Strahlungsenergie	Strahlungsmenge; Maß für die Strahlenqualität . Photobiologisch relevante Maßeinheiten : Joule (J), Wattsekunden (Ws), Elektronenvolt (eV)
Strahlungsenergiefluss	Dosis pro Flächeneinheit. Photobiologisch relevante Maßeinheiten: J/m^2 , Ws/m^2 , J/cm^2
Strahlungsleistung	Strahlungsenergie pro Zeiteinheit. Photobiologisch relevante Maßeinheiten:

Einleitung

	W, J/s, eV/s
Strahlungsintensität	Strahlungsleistung pro Fläche. Photobiologisch relevante Maßeinheit: W/m ² , Js · m ²

1.2.2 Photobiologische Grundlagen

Der Physiker Johann Wilhelm Ritter entdeckte im Jahre 1801 die ultravioletten Strahlen (Barth, 1987). Finsen bewies durch seine Experimente, dass das sonneninduzierte Erythem durch ultraviolette Strahlung hervorgerufen wird (Finsen, 1900).

Die Entwicklung der Phototherapie war weiterhin gekennzeichnet durch die Entdeckung, dass UV-A Strahlung nur in hohen Dosen ein Erythem der Haut erzeugt, da die Erythemwirksamkeit der UV-A Strahlung 500 bis- 1000- fach geringer, als die der UV-B Strahlung ist (Kerscher, 1996). Während sich das UV-A Erythem etwa nach zwei Stunden einstellt, ist mit dem UV-B Erythem circa nach 12-24 h nach Bestrahlung zu rechnen. UV-B Strahlung dringt aber trotz höherer Energie weniger tief in die Haut ein, da sie kurzwelliger ist, als die UV-A Strahlung (Gruss, 1998).

1.3 Klimatische und chemische Faktoren des Toten Meersalzes

1.3.1 Geographie/ Lage

Das Tote Meer ist der tiefste und salzigste Fluss der Welt und mit 396 m unter NN auch der tiefste Punkt der Erde. Es ist 78 km lang und 15 km breit. Aufgrund der starken Hitze der Umgebung, kommt es zur Verdunstung des Sees an einigen Stellen und Eintrocknung (Internetforum: Psoriasis Netz). Dies führt zwangsläufig zu einer Verkleinerung des Toten Meeres.

1.3.2 Atmosphäre und Klima

In der Region des Toten Meeres herrscht ein Übergang von mediterranem Klima zu einem Wüstenklima. Dies bedeutet, dass die durchschnittlichen Temperaturen im Sommer bei 32 bis 40°C liegen und im Winter bei 19°C. Die Luftfeuchtigkeit ist gering und liegt im Sommer bei 27 % und im Winter bei 38 % (Stege, 1999).

Einleitung

Auch die Niederschlagsdichte ist mit 3,3 bis 9,7 mm niedrig und erstreckt sich auf 12 bis 15 Tage während der Periode zwischen November und März (Even-Paz, 1989).

Durch die geringe Luftfeuchtigkeit werden die sehr hohen Temperaturen vom menschlichen Organismus sehr gut vertragen. Insgesamt überwiegen die sonnigen und wolkenlosen Tage. Es regnet nur selten, so dass die klimatischen Faktoren zusammengenommen eine Therapiedauer von ca. 8 Monaten ermöglichen. Die Hauptsaison für die Patienten liegt im Sommer.

1.3.3 Chemische Zusammensetzung des Toten Meeres

Das Tote Meer ist als Gewässer einzigartig in seiner Zusammensetzung und seinem Salzgehalt. Dadurch, dass der Salzgehalt über 30 % ausmacht (dies entspricht ungefähr 300 g/l) ist der See ungefähr 7- 10 mal stärker salzhaltig als die Ozeane (Even-Paz, 1989). Diese starke Salz-Konzentration entsteht durch die Verdunstung des Wassers und damit der Auskristallisation der Bestandteile. Erste Analysen wurden vorgenommen bevor Mocquer, Lavoisier und Sage die genaue Zusammensetzung des Toten Meeres 1778 untersuchten.

Das Tote Meer besitzt die höchsten Ressourcen von Salz und Mineralien eines jeden Wassers. Der Anteil an Salz und Mineralien beträgt 33 %, wohingegen in den Ozeanen gerade mal 3 % vorliegen. Im Vergleich zum Ozean befindet sich im Toten Meer auch 15 mal mehr Magnesium und 50 mal mehr Bromid. Allerdings ist sein Anteil an Natrium, Sulfaten und Carbonaten geringer (Even-Paz, 1989). Aufgrund des großen therapeutischen Nutzens, werden diese Minerale von pharmazeutischen, kosmetischen Industriefirmen in die entsprechenden Produkte eingearbeitet. An Lebewesen finden sich in dem konzentrierten Gewässer lediglich bestimmte Algenarten und Bakterien, welche zufällig mit dem Strom des Jordans herangespült wurden, aber keine Fische oder sonstige Lebewesen (Even-Paz, 1989).

Tabelle 3:

Chemische Zusammensetzung des Toten-Meer-Wassers (Psoriasis- Netz) (in mg/l)	
Chloride	212,400
Bromide	5,120
Bicarbonate	220
Sulfate	470
Natrium	39,150
Kalium	7,260

Einleitung

Kalzium	16,860
Magnesium	40,650

1.4 Die Balneo-Heliotherapie am Toten Meer

Erste Erkenntnisse über die Therapie der Psoriasis liegen vor seit sie 1959 von Dostrovsky et al. und 1963 von Dostrovsky und Shanon erforscht wurden.

Im originalen Pilotprojekt von Dostrovsky et al., haben die Patienten im Seeteil von Zohar gebadet, welcher dieselben Salze wie das Tote Meer enthält, aber in geringerer Konzentration (Even-Paz, 1989). Die meisten Patienten kamen aus Westeuropa oder von weiter entfernt und die Hautläsionen heilten meist innerhalb von vier Wochen ab (Even-Paz, 1989), oder wurden minimal sichtbar. Diese Heilung erfolgte ohne Glukokortikosteroide, ohne künstliche Lichtquellen, ohne systemische Therapie und ohne Diät (Even-Paz, 1989).

Das Zusammenspiel der einzelnen Faktoren am Toten Meer ist komplexer, als es auf den ersten Blick scheint. Zu den Faktoren zählen die Sonne, die psychische Entspannung, das Wasser des Sees und die Luft (Even-Paz, 1989). Anerkannte Faktoren sind:

1.4.1 UV-Strahlung

Aufgrund der hohen Sonneneinstrahlung und der hohen Temperaturen kommt es zur starken Verdunstung und Bildung eines dauerhaften Dunstschleiers. Diese beiden Faktoren (tiefe Lage unter 400 m unter NN und die Bildung von Aerosolen) führen zur Absorption kurzwelliger UV-B Strahlung und somit zur Reduktion der erythematogenen, kurzwelligen UV-B Strahlung (Stege, 1999). Zudem ist im UV-B Bereich der diffuse Strahlenanteil direkt am Toten Meer höher, als im Vergleichsgebiet Nordisrael (liegt 400 m über NN), während die Gesamteinstrahlung sich nicht wesentlich unterscheidet. Patienten sind somit wohl überwiegend den langwelligeren, geringer erythemerzeugenden UV-B Strahlen ausgesetzt, sowie hohen Dosen von UV-A Strahlung – dies ermöglicht wahrscheinlich die langen Bestrahlungszeiten. Bei einer täglichen UV- Exposition von 6 Stunden beträgt die Gesamt-UV- Bestrahlungsdosis circa 126 J/cm².

Durch zahlreiche Studien (Schiffner, 2000; Stege, 1999; Boer, 1982; Schempp, 1998; David, 1996; Even-Paz, 1989; Even-Paz, 2003; Abels, 2000; Hodak, 2003; Knudsen, 1996; Abels, 1985) zeigte sich, dass selektive UV- Bestrahlung mit langwelliger UV-B Strahlung, sowie hochdosierte UV-A Strahlung bei der Behandlung von Psoriasis effektiv sind.

1.4.2 Psychologische Effekte der Therapie

Die psychologischen Effekte umfassen mehr, als nur die Entfernung von zu Hause und dem heimatlichen Stress. Es kommt entscheidend dazu, dass sich die Patienten als Hotelgäste und eben nicht als Kranke fühlen und in Kontakt treten können mit anderen Psoriatikern und Atopikern. Dadurch fühlen sich die Patienten nicht als Außenseiter, sondern fühlen sich wohl und von den anderen angenommen. Denn endlich bilden sie in ihrem äußeren Erscheinungsbild einmal keine Ausnahme mehr (Even- Paz MB.,1989).

1.4.3 Effekte des Toten Meer- Salzes auf humane Haut

Der Hauptfaktor der Behandlung liegt in dem Bad im Wasser des Toten Meeres. Es existieren verschiedene Studien, in denen die Wirksamkeit des Wassers untersucht wurde (Gambichler, 1998; Boer, 1982; Schempp, 1999). Es ist erwiesen, dass hohe Salzkonzentrationen, gleich der des Toten Meeres, die mitotische Aktivität der Zellen drosseln können (Zimmermann, 1994). Studien haben ergeben, dass die psoriatische Haut mit einer 10-fach stärkeren Mitoseaktivität, als normale Haut, nach Therapie mit Totem Meersalz und Schlamm elektronenmikroskopisch ein normales Hautmuster entwickeln kann (David, 1996). Besonders die hohe Konzentration an Magnesium im Wasser des Toten Meeres führt zu antiinflammatorischen und antiproliferativen Effekten. Das Kation führt außerdem zu einer Hemmung der Eicosanoide in der humanen Leukozytenelastase (HLE). Diese humane Leukozytenelastase ist ein proteolytisches Enzym der neutrophilen Granulozyten und in erhöhter Anzahl in psoriatisch veränderter Haut gefunden. Baden in dem Salzwasser führt zu einer Normalisierung der Konzentration an HLE.

Auch ergab sich aus einer röntgenologischen Untersuchung an fluoreszierenden Korneozyten, dass Magnesiumionen eine wichtige Rolle im Heilungsprozess zukommt. Sie sind wichtig für die Aktivierung der epidermalen cyclischen Adenylatcyclase und zur Erhöhung der Aktivität des c-AMP (cyclisches Adenosinmonophosphat). Ein Ungleichgewicht von c-AMP und dem c-GMP (cyclisches Guanosinmonophosphat) verursacht eine exzessive Zellproliferation, wie dies bei der Psoriasis der Fall ist. Dies bedeutet, dass Magnesium einen antikarzinogenen, antipsoriatischen Effekt hat (Even-Paz, 1989). Magnesium kommt in hoher Konzentration in dem Wasser des Toten Meeres vor.

1.4.4 Behandlungsprogramme und deren Wirksamkeit

Neben der Therapie von Vitiligo, atopischen Ekzemen, verschiedenen Formen der Ichthyosis und anderen Ekzemen ist die Psoriasis die Hauptindikation für eine Behandlung am Toten Meer. Das Gros der Patienten, die dort therapiert werden, leidet unter der typischen Form

Einleitung

der Psoriasis, der chronisch stationären Psoriasis vulgaris. Seltener wird auch die Psoriasis pustulosa therapiert.

Aufbau der Therapie:

Die direkte Sonnenlichtexposition der Haut beginnt mit einer 10 –30 minütigen Zeitspanne (je nach Hauttyp) am Morgen und später erneut am Nachmittag. Die Länge des Sonnenbades wird täglich um 10 bis 15 Minuten gesteigert, bis 6 Stunden am Tag erreicht werden (diese Zeit wurde von Ärzten als optimale Zeit in genauen Studienprotokollen herausgefunden). (David, 1996) Neueste Untersuchungen zeigen, dass in den Monaten März bis November eine Sonnenexposition von 3 Stunden täglich genauso effektiv ist, wie die zuvor geforderte 6- stündige Aufenthaltsdauer in der Sonne. Dadurch kann die UV-B- Dosis so gering wie möglich gehalten werden und das potentiell kanzerogene Risiko wird minimiert (Even- Paz, 2003).

Das Bad im Toten Meer selbst ist variabel und bei Beginn einer Therapie mit entzündeten Hautläsionen oder offenen Hautläsionen wird zunächst davon abgeraten. Meist beginnt man mit dem Bad im Toten Meer für 5 bis 10 Minuten am Tag. Danach, abhängig von der Dicke der Plaques und der eventuellen Gelenkbeteiligung eine halbe Stunde, das 2 – 4 Mal am Tag.

Es werden keine systemischen (oralen) Antipsoriatika während der Therapie verabreicht. Falls die Patienten andere, lichtsensibilisierende Medikamente z.B. gegen Hypertonie einnehmen, werden diese, wenn möglich abgesetzt. Ist dies nicht möglich wegen zu starker, resultierender Nebenwirkungen, wird dies bei der Therapieplanung berücksichtigt. Eine Vorbehandlung zur Keratolyse mit Externa, wie z.B. Salicylvaseline oder Teerderivaten ist jedoch möglich.

Die Behandlungsdauer beträgt 3 – 4 Wochen, nach etwa 4 Wochen ist in der Regel ein optimales Therapieergebnis erreicht (David, 1996).

Studien haben untersucht, welcher der beiden Faktoren (Bestrahlung mit UV- Licht bzw. Bad im Toten Meer) wie viel Heilung bzw. Abheilung bewirkt. Das Ergebnis zeigte, dass alleiniges Baden im Toten Meer in 28 % der Fälle eine Abheilung bewirkt, alleinige UV-Therapie in 72 % der Fälle und die Kombination beider in 83 % eine Abheilung bewirkt, sich also am günstigsten auf die Erkrankung auswirkt.

Ergebnisse der Behandlung / Wirksamkeit :

1974 wurden von Aurach verschieden lange Studien mit großem Patientenkollektiv veröffentlicht, welche Behandlungen von Psoriatikern am Toten Meer beschreiben. Aus seinen Studien ergab sich, dass 24 % der Patienten vollständig abheilten, 53 % fast vollständig abheilten und 19 % teilweise abheilten.

Weitere Studien bestätigen den großen Erfolg der Balneotherapie am Toten Meer. Die Erfolgsquote der kompletten Abheilung der Psoriasis herde nach 4- wöchiger Therapie am Toten Meer beträgt 80 % unter strikter ärztlicher Aufsicht (Kudish, 1997).

Bei einer Untersuchung von 740 Deutschen nach 4- wöchiger Therapie am Toten Meer im Jahre 1995, ergab sich bei 70 % der so behandelten Patienten eine komplette Remission (Harari, 2000).

Schlussfolgerungen:

Die Therapie bzw. der Therapieerfolg am Toten Meer beruht nicht auf der Einnahme von Tabletten oder einschneidenden Behandlungsmethoden, die Wirkmechanismen sind dennoch komplex (Even- Paz, 1989).

Das gesamte Spektrum der Faktoren, die am Toten Meer zusammenwirken, kann nirgends exakt nachgeahmt werden, wohl aber ist es möglich das Bad im Wasser, ähnlich dem des Toten Meeres und die Bestrahlung durchzuführen mit Nutzen und günstigen Effekten für die Patienten (Even- Paz , 1989).

1994 haben die Erfolge der Balneophototherapie die gesetzlichen Krankenkassen soweit überzeugt, dass sie die Kosten für diese Therapie übernahmen. Es zeigte sich außerdem, dass als Folge der Therapie, 63 % der Patienten die interne Begleitmedikation an Kortikosteroiden und die topische Applikation von Vitamin D3 reduzieren oder sogar absetzen konnten (Gawlik, 2001).

Die Balneophototherapie ist somit ein anerkanntes Verfahren in der Behandlung der Psoriasis und wird nicht nur unter klimatischen Bedingungen des Toten Meeres in Israel direkt praktiziert, sondern inzwischen auch als fester Bestandteil in der ambulanten Therapie von Psoriasis in Dermatologischen Kliniken und Praxen.

1.5 Die ambulante Heliobalneotherapie in der Solelösung

Das Prinzip der Balneophototherapie beruht darauf, dass die Patienten zunächst in der Solelösung der Badewanne baden und danach mit UV-B Licht bestrahlt werden. Ziel des Bades in der Solelösung ist also die Sensibilisierung der Haut gegenüber UV- Licht im Gegensatz zur reinen Phototherapie mit UV-B Licht.

Vorteile:

- ➔ Durch das Bad in der Solelösung erfolgt eine Photosensibilisierung der Haut, durch die Mineralien des Salzes, welche während der

nachfolgenden Bestrahlung mit dem UV-B Licht therapeutisch genutzt wird.

- Da die Photosensibilisierung in Form eines Bades direkt an der Haut erfolgt, können nicht erkrankte Areale wie z.B. Gesicht und Hände, die keiner Therapie bedürfen, vom Kontakt mit dem Photosensibilisator Totes Meer ausgespart werden. Es ist anzunehmen, dass in den Arealen keine vermehrte Photosensibilität entsteht.
- Durch die lediglich externe Applikation des Toten Meerwassers und der wohl geringen Dauer der Sensibilisierung der gebadeten Areale kann der Patient im Verlauf des restlichen Tages seinen normalen Lebensaktivitäten nachgehen. Allerdings sollte eine stärkere Lichtexposition vermieden werden, da bereits eine beträchtliche UV-B Dosis appliziert wurde und sich die Dosis addiert. Dadurch können dann die typischen Nebenwirkungen wie das Erythema solare hervorgerufen werden.
- Aufgrund des standardisierten Bades in der Solelösung ist eine uniforme gleichmäßige Photosensibilisierung der Haut anzunehmen, die eine gute Steuerung der Therapie ermöglicht.

1.5.1 Durchführung der Photosoletherapie mit UV-B Licht

Die initiale UV-B bzw. Schmalband UV-B Dosis wird durch die anamnestische Bestimmung des Hauttyps nach Fitzpatrick (Parrish et al., 1974, Melski et al., 1977) oder durch Ermittlung der minimalen Erythemdosis (MED) für Schmalband UV-B festgelegt. Die erste Bestrahlungsdosis sollte nicht mehr als 70 % der ermittelten MED für Schmalband UV-B betragen. Die Bestimmung der minimalen Erythemdosis geht auf Wucherpfennig zurück, der diese wie folgt definierte: „Die Erythemschwelle des Ultraviolett ist die schwächste, aber noch scharf gegen die nicht bestrahlte Umgebung begrenzte Hautrötung, die 7 bzw. 24 Stunden nach der Testbestrahlung abzulesen ist.“ Die MED wird durch eine Lichttreppe ermittelt, bei der circa münzgroße Areale mit unterschiedlich hohen Dosen von Schmalband UV-B bestrahlt werden auf normalerweise nicht dem Sonnenlicht ausgesetzter Haut (z.B. sakral, glutaal oder am Unterarm).

Tabelle 4:

Hauttypen nach Fitzpatrick

Hauttyp	Sonnenbrand	Bräunung
I	Immer	Nie
II	Immer	Gelegentlich
III	Gelegentlich	Immer
IV	Nie	Immer

1.6 Indikationen der Photosoletherapie mit Schmalband UV- B Licht

1.6.1 Psoriasis vulgaris (Definition)

Definition: Die Psoriasis vulgaris ist eine sehr häufige, gutartige, erbliche Dispositionskrankheit der Haut (auch der Schleimhaut, Gelenke und Nägel) mit scharf, aber oft unregelmäßig begrenzten, streckseitenbetonten, entzündlichen Erythemen mit parakeratotischer silbrigglänzender Schuppung. Männer und Frauen sind gleich häufig betroffen. Die Prävalenz liegt bei ca.2 % (Braun-Falco, 2005).

Die Psoriasis vulgaris kann in jedem Lebensalter auftreten, wobei 2 Typen unterschieden werden:

Der Typ 1, zeigt ein frühes, juveniles Erkrankungsalter, meist vor dem 40. Lebensjahr, eine familiäre Häufung und eine besondere Assoziation mit den HLA-Molekülen Cw 6, B 13, B 57 und DRB 0701 (J.C.Prinz ,2001).

Der Typ 2, ist durch einen späten Erkrankungsbeginn meist zwischen dem 30.und 60. Lebensjahr, fehlende familiäre Häufung sowie ein vermehrtes Vorkommen von HLA- Cw 2 und- B 27 charakterisiert (J.C. Prinz ,2001).

Grundsätzlich unterscheidet man drei verschiedene Verlaufstypen, gekennzeichnet durch einen unterschiedlichen endogenen Eruptionsdruck zu psoriatischen Hauterscheinungen.

- a) **Eruptiv- exanthematische Psoriasis:** oft beginnen die Symptome nach Tonsillitiden, akuten Infektionen im 2. oder 3. Lebensjahrzehnt. Innerhalb weniger Wochen kommt es subakut zu einer Aussaat an

Einleitung

Psoriasisherden an Rumpf und Extremitäten ohne die typische Prädilektion und ohne stärkere Infiltration.

- b) **Chronisch- stationäre Psoriasis:** Diese Form ist charakterisiert durch stark infiltrierte, deutlich silbrig-glänzende schuppene Herde an den Prädilektionsstellen (Capillitium, Ohren, Ellenbeugenstreckseiten, Kniestreckseiten, Perianal- und Kreuzbeingegend).
- c) **Psoriasis exsudativa:** Sie beginnt meist als eruptiv- exanthematische Form. Die Herde sind lebhaft gerötet und können von einem breiteren, entzündlichen, Saum umgeben sein. Die Auflagerungen auf den Herden bestehen aus serös durchtränkten gelblichen Schuppenkrusten und nicht aus den typischen silbrigen Schuppen.

Mögliche Komplikationen der Psoriasis können sein:

Die psoriatische Erythrodermie: darunter versteht man die Ausbreitung der Psoriasis über das gesamte Integument. Sie entsteht entweder spontan durch laufende Größenzunahme von bereits bestehenden Psoriasisherden oder aber als isomorpher Reizeffekt nach zu starker künstlicher oder natürlicher UV- Strahlung.

Außerdem die **Psoriasis pustulosa generalisata (Typ Zumbusch)**: es handelt sich um die exsudative Maximalvariante der Psoriasis pustulosa. Die Psoriasis pustulosa ist dadurch gekennzeichnet, dass es zur Konfluenz der sonst nur histologisch sichtbaren Munro-Mikroabszessen in der Hornschicht kommt und dabei sichtbare Pusteln entstehen. Das Allgemeinbefinden ist stark gestört und es bestehen Fieber, Abgeschlagenheit und starkes Krankheitsgefühl.

Die Psoriasis kann sich des Weiteren manifestieren in Form der

Psoriasis arthropatica, worunter man das Zusammentreffen von Psoriasis vulgaris mit mono oder – polyarthritischen Gelenkveränderungen vor allem der distalen Gelenke (Finger, Zehen) versteht. Außerdem in Form der **Nagelpsoriasis**, welche man unterteilt in die Nagelmatrixpsoriasis (psoriatischeTüpfelnägel) und die Nagelbettpsoriasis (psoriatische Ölflecken). Durch den Ölfleck, d.h. durch subunguales serumdurchtränktes, parakeratotisches Schuppenmaterial wird der Nagel von seiner Unterlage abgehoben. Dieses Phänomen bezeichnet man als die Onycholysis psoriatica (Braun- Falco, Plewig HH, 2005).

Pathogenese:

Die Psoriasis gehört mit einer Prävalenz von weltweit 2 % zu den häufigsten Hauterkrankungen (Dt. Ärzteblatt, 1995). Circa 1 % der deutschen Bevölkerung befindet sich

Einleitung

mit dieser Diagnose in ärztlicher Behandlung. Trotz zahlreicher Studien und intensiver Forschung, ist die Pathogenese der Psoriasis bis heute nicht ganz geklärt.

Phänomene psoriatischer Hautveränderungen sind eine stark gesteigerte Keratinozytenproliferation als Grundlage des erhöhten epidermalen Turnovers und bedingt die Akanthose, Papillomatose und intensive Schuppung. Außerdem kommt eine intraepidermale Ansammlung von neutrophilen Granulozyten hinzu. In der Dermis finden sich vermehrt Mastzellen und ein mononukleäres Infiltrat mit zahlreichen, aktivierten T-Lymphozyten. Diese wandern in die Epidermis aus und gehören zu den frühesten histologisch nachweisbaren Veränderungen neu entstehender Psoriasisläsionen (Prinz, 2003). Bei den T-Lymphozyten wird besonders den CD4(+) und CD8(+)- T-Zellen eine besondere Rolle in der Pathogenese beigemessen. Getestet wurde dies in einem Maus-Modell mit bestehender verminderter Aktivität des Proteins CD18. Dabei ließen sich erhöhte Serumspiegel von T₄ und T₈- Zellen nachweisen, jedoch nur die komplette Entfernung der CD4(+) T-Lymphozyten führte zu einer vollständigen Abheilung der pathologisch psoriatisch veränderten Haut. Dieses ließ die Schlussfolgerung zu, dass CD4(+) T-Zellen eine zentrale Rolle bei der Entstehung der Psoriasis spielen. Dies wird unterstützt durch die Erkenntnis, dass erhöhte Mengen an verschiedenen TH1- ähnlichen Zytokinen freigesetzt werden, induziert durch CD4(+)T-Lymphozyten. Es wird derzeit davon ausgegangen, dass das CD4(+) Zellverhalten ausgelöst wird durch die verminderte CD18 Proteinexpression (Dudda, 2004).

Des Weiteren ist an der Pathogenese eine gestörte Homöostase von GH (growth hormon) und IGF (insulin growth factor) beteiligt. Diese führt über Störung entsprechender Signalwege zu der für die Psoriasis typischen epidermalen Hyperplasie (Schiffner, 2004).

Studien belegen eine zentrale Rolle von dendritischen Zellen und T-Lymphozyten (s.o.) in der Pathogenese. Sie verursachen die Entzündung bei der Psoriasis durch Auslösung einer Kaskade einer Aktivierung von IL23- Synthese, Produktion von IFN γ (Interferon Gamma) und Aktivierung von STAT1 (signal transducer and activator of transcription). Außerdem führen sie nachfolgend zu einer Transkription von IFN γ und STAT1 regulierenden Gene und somit zu einem circulus vitiosus (Lew, 2004).

Zahlreiche Modelle versuchen die Pathogenese / Physiologie nachzuvollziehen, besonders vor dem Hintergrund von potentiellen Therapieoptionen, die sich daraus entwickeln könnten. Noch sind jedoch viele Fragen offen und lassen auf weitere Studien und Forschung zur Klärung der immunologischen und molekularen Probleme warten.

Aufgrund der hohen Prävalenz stellen Patienten mit Psoriasis einen wesentlichen Anteil, der in der Dermatologie behandelten Patienten dar. Gerade wegen der Chronizität und der außerordentlichen Rezidivfreudigkeit der Erkrankung sind effiziente, ambulant durchzuführende und bezüglich der Nebenwirkungen, vor allem der

Langzeitnebenwirkungen, akzeptable Therapiemodalitäten von außerordentlicher Bedeutung (Braun- Falco et al. 1995).

Eine Reihe von topischen wie systemischen Antipsoriatika werden je nach Schwere und Ausprägungsgrad der Psoriasis eingesetzt (Orfanos et al., 1995). Die Verwendung von UV-Licht stellt seit vielen Jahrzehnten ein besonders wichtiges therapeutisches Verfahren dar, das als Erstbehandlung einer ausgeprägten Psoriasis vulgaris in Betracht kommt (Keiner et al., 1981). Besonders die Schmalband- UV-B Phototherapie gehört inzwischen zur first- line Therapie bei Patienten mit mittel- bis schweren Formen der Psoriasis (Travis, 2002). So bemerken viele Patienten eine Besserung ihrer Hauptsymptome in den Sommermonaten. Hieraus entstand hinter dem historischen Hintergrund, das Interesse an Aufenthalt in sonnenreichen Gegenden, wie Israel. Besonders wirkungsvoll erweist sich hier die Heliotherapie, d.h. die Bestrahlung mit UV- Licht in Kombination mit einem Bad in salzhaltigem Wasser, wie sie am Toten Meer durchgeführt wird (Even Paz et al., 1989).

Diese Heliotherapie kann mit den entsprechenden Geräten und artifiziell hergestellten, der Konzentration des Toten Meerwassers entsprechenden Ionen und Mineralien auch ambulant durchgeführt werden, so dass die Patienten nicht unbedingt nach Israel fahren müssen bzw. auch dort erzielte Effekt weiter ausgebaut werden können.

Weitere Indikationen der Balneophototherapie

1.6.2 Prurigo

Def: intensiv juckende Dermatosen, deren primäre Effluoreszenzen urtikarielle Seropapeln, urtikarielle Papeln oder persistierende papulös- nodöse Veränderungen darstellen, welche zerkratzt oder gekratzt werden. Man unterscheidet verschiedene Formen, wobei als Indikation für die Balneophototherapie die **Prurigo simplex chronica** in Frage kommt. Darunter versteht man eine Prurigoerkrankung mit sehr stark juckenden urtikariellen Papeln und Knötchen, welche intensiv gekratzt werden, aber nicht abheilen, sondern im Verlauf zu persistierenden, stark juckenden entzündlichen Knoten ohne Regressionstendenz werden. Es sind vor allem die Extremitäten befallen. Die therapeutische Intervention besteht unter anderen in der Balneophototherapie oder der Photochemotherapie.

1.6.3 Atopisches Ekzem

Atopie: genetisch determinierte Bereitschaft, gegen bestimmte exogene aber auch endogene Substanzen ohne klar ersichtlichen Grund sensibilisiert zu werden.

Einleitung

Das atopische Ekzem beginnt oft in der Kindheit im 1. Lebensjahr und ist gekennzeichnet durch einen schubartigen Verlauf mit Besserungen im Frühjahr und im Sommer.

Ätiologie: eventuell existiert ein Atopiegen in der chromosomalen Region 11q13.

Klinik: phasentypischer Verlauf mit dem Säuglingsekzem in Form des Milchschorfes, Befall der Beugeareale im Kindesalter, lichenifiziertes und mit Prurigoknoten durchsetztes Ekzem im Erwachsenenalter

Therapie: neben Hautpflege und topischer Applikation von Kortikosteroiden auch Balneotherapie und Phototherapie

2 Fragestellung

Ziel der vorliegenden Arbeit war die Untersuchung und Optimierung der Behandlungsparameter der ambulanten Balneophototherapie in der TOMESA-Lösung und anschließender Bestrahlung mit Schmalband-UV-B, in Bezug auf die Wassertemperatur und die Badedauer. Ziel der Studie war es herauszufinden, ob die Wassertemperatur und die Badedauer einen Einfluss auf das Ausmaß der Photosensibilisierung der Haut haben.

Die Wirksamkeit dieser ambulanten Balneophototherapie bei der Psoriasis ist bewiesen, (Tabolli, 2008; Even Paz, 2003; Schiffner, 2000; Stege, 1999; Knudsen, 1996; Abels, 1985; Boer, 1982; und viele andere) von daher sollten geeignete Konditionen zum verantwortlichen Einsatz etabliert und klinisch relevante Parameter zur effizienten Durchführung evaluiert werden.

Dass eine veränderte Wassertemperatur und eine unterschiedliche Badedauer, Einfluss auf die Photosensibilität bei nachfolgender Bestrahlung haben können, zeigen Studien zur Bade-PUVA-Therapie (Schiener, 2002). Diese Studien führten zu einer Änderung der Therapiemodalitäten in der praktischen Durchführung dieser Therapieform. Für die Balneophototherapie mit UV-B (sowohl Schmalband UV-B (311 nm) als auch Breitband UV-B- Licht) existieren solche Untersuchungen bis dato noch nicht. Für die Optimierung der bereits exzellenten Ergebnisse dieser Behandlungsalternative der Psoriasis, scheint es uns jedoch wichtig, genauere Kenntnisse zu den o.g. Fragestellungen zu erhalten. Um die potentielle klinische Relevanz zu klären, führten wir die Untersuchungen der zugrunde liegenden Arbeit durch.

3 Material und Methoden

Die verantwortliche Durchführung einer Balneophototherapie mit Toten Meer Salzwasser erfordert zunächst die genaue Etablierung geeigneter Konditionen zur Durchführung dieser Therapie.

Neben der entsprechenden Totes Meer Salzlösung ist auch die Definition geeigneter Therapieparameter eine Grundvoraussetzung für eine erfolgreiche Anwendung der Balneophototherapie.

3.1 OKKAIDO- Vario- System TOMESA®

Bei den Versuchen mit der ambulanten Balneophototherapie wurde ein TOMESA- Therapie-System „ Einzelwanne“ mit „ Lichtmessung“ der Firma Grünbeck / Höchstädt a.d. Donau benutzt (**TOMESA= Totes Meer Salz**). Der Firma Grünbeck ist es in Zusammenarbeit mit der TOMESA Fachklinik in Bad Salzschlirf gelungen, die günstigen Heilbedingungen, wie sie am Toten Meer herrschen, in optimierter Form, artifiziell herzustellen.

Einleitung:

In der Wanne badet der Patient in einem nach ergonomischen Gesichtspunkten geformten Therapiebecken, das mit Wasser und Salz von gleicher Elektrolytzusammensetzung wie am Toten Meer gefüllt ist.

Der computergesteuerte Lichthimmel über der Spezialwanne wird während des Therapievorgangs bis zu 60 cm über den Patienten abgesenkt. Der UV-Lichthimmel ist mit 5 UV-Röhren bestückt, die nahezu monochromatisches Licht von 311-312 nm (TL01 Lampen der Firma Philips Eindhoven, Niederlande) aussenden.

Indikationen:

Geeignete Indikationen für die synchrone Balneophototherapie sind:

Psoriasis vulgaris, atopisches Ekzem bzw. Neurodermitis constitutionalis atopica, Prurigo nodularis, Parapsoriasis en plaques, Ichthyosis vulgaris und Vitiligo.

Kontraindikationen:

In folgenden Fällen ist die Balneophototherapie laut Angaben der Firma nicht angezeigt: Gravidität, Erosionen, Ulcera, virale/bakterielle Superinfektionen, generalisierte Psoriasis

pustulosa, schwere internistische Begleiterkrankungen (manifeste Herzinsuffizienz, zerebrovaskuläre Erkrankungen, manifeste Infektionen), Einnahme von psoriasisprovozierenden Medikamenten wie ACE-Hemmer, Antimalariamittel, Lithium und von phototoxischen und potentiell eine photoallergische Reaktion auslösenden Medikamenten (einige Antibiotika, NSAIR, Zytostatika, Antimykotika).

Auch klinische Studien bestätigen, dass die Phototherapie äußerst vorsichtig anzuwenden ist, bei Patienten, die gleichzeitig photosensibilisierende Medikamente einnehmen (Kerscher, 2003). Sie ist ferner kontraindiziert bei Patienten mit lichtinduzierten oder lichtprovozierbaren Dermatosen, wie z.B. Lupus erythematoses, polymorphe Lichtdermatose, Lichturtikaria etc. (Schiener, 2003).

Nebenwirkungen:

Laut der Firma Grünbeck aufgetreten:

In wenigen Fällen wurden Nebenwirkungen in zeitlichem Zusammenhang mit der Anwendung der synchronen Balneophototherapie nach dem TOMESA-Prinzip beobachtet, diese müssen jedoch nicht zwingend auftreten. Dazu gehören Überempfindlichkeitsreaktionen, wie Erythembildung, Kreislaufbeschwerden und Platzangst. In sehr seltenen Fällen kann es zur Entwicklung eines follikulären Ekzems, Juckreiz, Brennen und Varizenblutung nach dem Bad kommen. Zahlreiche Studien und Untersuchungen beschäftigen sich auch mit den Langzeit- und Kurzzeiteffekten des UV-Lichtes, auf welche in der Diskussion weiter eingegangen wird.

3.1.1 Auswahl geeigneter Bestrahlungsquellen und Dosimetrie

Zur Bestrahlung von Patienten mit Psoriasis sollte möglichst langwelliges UV-B Licht verwendet werden, da es den natürlichen, am Toten Meer herrschenden Bedingungen am ehesten entspricht und dieses auch geringer erythem erzeugend wirkt. Bei UV-B Licht unterscheidet man generell die Breitbandstrahlung mit einer Wellenlänge von 280- 315 nm von der Schmalspektrum UV-B Strahlung, deren Wellenlänge bei 311 nm liegt. Es existieren viele Studien, welche die Wirksamkeit des Schmalspektrum UV-B im Vergleich zur Breitbandstrahlung mit UV-B Licht untersucht haben. Es gilt als gesichert, dass Schmalspektrum- UV-B in der Behandlung der Psoriasis zu signifikant besseren Ergebnissen führt, dahingehend, dass Herde schneller abheilen und sich auch auf den weiteren Krankheitsverlauf, d.h. auch auf den Bezug der Länge der Remissionsphase günstiger auswirken (Ilan, 1999; Coven, 1997; Barbagallo, 2001). Bereits 1984 wurde daher von der Firma Philips eine UV- Lampe entwickelt, welche monochromatisches Licht der Wellenlänge

Material und Methoden

311 nm aussendet, die TL 01 Lampe (el Ghor, 1997). Diese UV-B Lampe wurde auch in unserer klinischen Studie eingesetzt, integriert in die TOMESA- Wanne der Firma Grünbeck. Es werden eben diese UV-B- Leuchtstofflampen vom Typ TL/01 benutzt, welche mit einem sehr schmalbandigen Phosphor versehen sind, der nahezu ausschließlich im Bereich um 311 nm emittiert. Das für die Lampen verwendete Spezialglas weist im UV-B-Bereich hohe Transparenz auf.

Wie umfangreiche klinische Tests gezeigt haben, ist diese Lampe durch die fast monochromatische UV- B Strahlung besonders gut für die Phototherapie geeignet.

Hauptemissionsbereich: 310 – 315 nm, λ max = 311/ 312 nm

Abbildung 1:

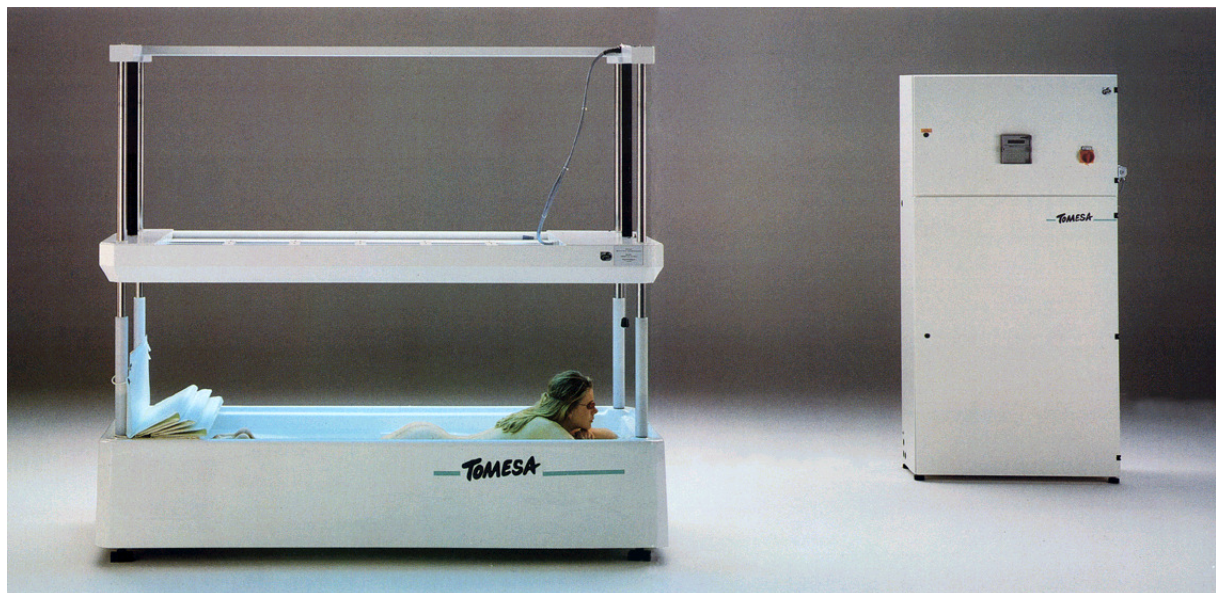


Abbildung 1: Foto der TOMESA- Badewanne mit integriertem Schmalband- UV- B- Himmel

TOMESA BAD: Hauttypenabhängige Therapieempfehlung der Beginndosis und der Dosissteigerungen während der Basistherapie → Angabe in Joule/cm² und Minuten; Beginnbadzeit: 4 Minuten (ohne Bestrahlung)

Tag Basistherapie	Hauttyp I J/cm ²	min	Hauttyp II J/cm ²	min	Hauttyp III-V J/cm ²	min.
1	0,06	2	0,09	3	0,15	5
2	0,06	2	0,12	4	0,18	6
3	0,09	3	0,12	4	0,18	6
4	0,09	3	0,15	5	0,21	7
5	0,09	3	0,15	5	0,24	8

Material und Methoden

6	0,09	3	0,18	6	0,24	8
7	0,12	4	0,18	6	0,27	8
8	0,12	4	0,21	7	0,30	10
9	0,15	5	0,21	7	0,33	11
10	0,15	5	0,24	8	0,36	12
11	0,18	6	0,24	8	0,42	14
12	0,18	6	0,27	8	0,45	15
13	0,21	7	0,30	10	0,48	16
14	0,24	8	0,33	11	0,54	18
15	0,24	8	0,36	12	0,54	18
16	0,27	9	0,42	14	0,60	20
17	0,30	10	0,45	15	0,66	22
18	0,33	11	0,51	17	0,72	24
19	0,36	12	0,54	18	0,78	26
20	0,42	14	0,60	20	0,87	29
21	0,45	14	0,66	22	0,90	30
22	0,48	16	0,72	24	0,90	30
23	0,54	18	0,78	26	0,90	30
24	0,60	20	0,87	29	0,90	30
25	0,66	22	0,90	30	0,90	30
26	0,72	24	0,90	30	0,90	30
27	0,78	26	0,90	30	0,90	30
28	0,87	29	0,90	30	0,90	30
29	0,90	30	0,90	30	0,90	30
30	0,90	30	0,90	30	0,90	30
31	0,90	30	0,90	30	0,90	30
32	0,90	30	0,90	30	0,90	30
33	0,90	30	0,90	30	0,90	30
34	0,90	30	0,90	30	0,90	30
35	0,90	30	0,90	30	0,90	30
Erhaltungstherapie Tag1	-30% der Dosis von Tag 35		-30% der Dosis Von Tag 35		-30% der Dosis von Tag 35	

3.1.2 GERUS UV-Radiometer

Das Radiometer der Firma G.E.R.U.S. wurde benutzt, da es als einfach zu handhabendes Gerät eingesetzt werden kann zu einer Messung von UV-Bestrahlungsstärken. Es ist robust und für den Feldeinsatz geeignet. Das Radiometer besteht aus dem Grundgerät mit elektronischem Verstärker, Bereichsumschalter, Anzeige und Batterie sowie einem über ein SMB- Kabel anzuschließenden Messkopf. Als Sensor dient eine SiC-Fotodiode, welche praktisch unempfindlich gegen Wärme und sichtbares Licht ist.

Technische Daten:

- 1) Durch in die Dioden integrierte Filtergläser werden die Selektionsbereiche realisiert, jeder Bereich wird bei einer Wellenlänge

Material und Methoden

nach Tabelle1 kalibriert. Die Selektionskurven 1,2,3 trennen die Bereiche UV-A, UV-B, UV-C voneinander. Ihre Maxima sind so gewählt, dass sie mit häufig interessierenden Strahler- Wellenlängen in den Bereichen 254, 313 und 365 nm gut übereinstimmen.

2) An dem Messgerät können 3 Kalibrierwerte durch einen Schiebeschalter gewählt werden, so dass bis zu 3 verschiedene Messköpfe angeschlossen werden können oder auf Wunsch bis zu 3 Werte an einem Sensor kalibriert werden

3) Die mechanische Ausführung der Messköpfe ist anwendungsspezifisch:

* Rundauführung mit Selektionsbereichen 1...5, D= 35 mm,L=25 mm

* Rundauführung für Wasserentkeimungsanlagen nach DVGW-Arbeitsblatt W 294 mit Selektionsbereich 3 oder 4

* Flachauführung zur Bestrahlungsstärkebestimmung an ebenen Flächen L=40 mm, B=30 mm, H=12 mm, Selektionskurven 1...5

* Quarzsonde zur Bestimmung der Bestrahlungsstärke an Orten mit Temperaturen bis 800 °C, D=3 mm, L=80 mm, die Sonde ist in Strahlungsquellen einsteckbar bzw. einschraubbar, Selektionskurve 4

* Sondenauführung nach Kundenwunsch

4) Tabelle der Kalibrierwellenlängen der Sensortypen:

Typ	1	2	3	4	5
λ / nm	360	310	254	n. Kundenwunsch	320

Messbereichsendwerte:

20 W/m²

200 W/m²

2000 W/m²

LCD-Anzeige 3 ½ stellig, Umschaltung durch Drehschalter, kombiniert mit Ausschalter

Versorgung mit 9 V Batterie, 6F22, Verbrauch ca. 5 mA

3.1.3 GENO® – Sol Badesalz

Die Besonderheit des GENO® – Sol- Badesalzes besteht darin, dass es sich um eine Mischung aus Naturprodukten handelt, deren Zusammensetzung so gewählt ist, dass beim Auflösen weitestgehend die Zusammensetzung des Wassers des Toten Meeres erreicht wird. Dies ist ein wesentlicher Unterschied zu allen handelsüblichen Salzen aus dem Toten Meer. Neben aktuellen Schwankungen in der Qualität (wie bei solchen Produkten üblich), weisen diese Salze prinzipiell, signifikante Unterschiede in der Zusammensetzung auf. Dieses wird bezeichnet als „fraktionierte Kristallisation“ und bedeutet, dass die Zusammensetzung des Toten Meer Wassers und des Toten Meer Salzes nicht gleich sind. Mit dem GENO® – Sol- Badesalz, welches sich in der TOMESA Wanne der Firma Grünbeck befindet, werden somit optimale, originalgetreue Bedingungen für die Balneophototherapie geschaffen

Tabelle 5:

Inhaltsstoffe im Vergleich

Inhaltsstoffe	Inhaltsstoffe Totes Meer Salz (ohne Kristallwasser) (%)	Gelöste Inhaltsstoffe Totes Meer Wasser (%)	Inhaltsstoffe GENO®- Sol- Badesalz (ohne Kristallwasser) (%)
Magnesium(Mg)	11,6	13,1	13,3
Natrium(Na)	8,0	12,0	12,5
Calcium(Ca)	0,5	4,7	4,3
Kalium(K)	17,3	2,2	2,1
Chlorid(Cl)	61,9	65,9	67,3
Bromid(Br)	0,6	1,9	0,3
Sulfat (SO ₄)	0,1	0,2	0,2

in dieser Tabelle sind die effektiven Inhaltsstoffe, d.h. ohne Wasser oder Kristallwasser angegeben.

3.1.4 pH – Wert (Wasserstoffionenkonzentration)

Der pH- Wert gibt an, ob das Wasser sauer, alkalisch oder neutral ist, d.h. er ist ein Maß für die Konzentration an Wasserstoffionen bzw. Hydroxoniumionen. Der pH- Wert von 7 zeigt

den Neutralpunkt an, bei dem das Wasser gleich viele Wasserstoffionen, wie Hydroxoniumionen enthält. Die pH Skala reicht von 0 bis 14 und in der Solewanne der Firma Grünbeck lag sie bei den Messungen der Versuche vorschriftsmäßig zwischen 7,0 und 7,3.

3.2 Einführung in die Methodik der beiden Untersuchungen

In einem ersten Schritt, galt es zunächst zu zeigen, ob bei unterschiedlicher Wassertemperatur eine unterschiedlich starke, klinisch relevante Photosensibilisierung gegenüber Schmalband UV-B induziert wird. Zur genauen Erfassung eignet sich in besonderer Weise die Bestimmung der minimalen Erythemdosis (MED), jene Dosis von UV-B-Strahlung, die notwendig ist, um in einem definierten Testareal ein gerade sichtbares und scharf begrenztes Erythem zu induzieren.

Im Weiteren sollte der Einfluss der Badedauer im Toten Meer Salz Wasser auf den Grad der Photosensibilisierung detailliert untersucht werden.

An der Untersuchung nahmen 42 hautgesunde Probanden teil. Es gab keine Altersbegrenzungen nach oben hin, das Mindestalter sollte jedoch 18 Jahre nicht unterschreiten. Der jüngste Proband war 24 Jahre alt, der älteste 54 Jahre alt. Das Durchschnittsalter lag bei 28,75 Jahren. Vor Durchführung wurden die Probanden über die möglichen Risiken, wie Hyperpigmentierungen, Entstehung eines Sonnenbrandes, Missempfindungen durch die Solelösung, wie Kribbelparästhesien, aufgeklärt. Die Probanden haben ihre Einwilligung zur Teilnahme an den Untersuchungen gegeben. Sie hatten natürlich jederzeit die Möglichkeit, als Proband zurückzutreten und die Teilnahme zu verweigern. Des Weiteren wurden sie vor Beginn der Untersuchung befragt, ob Erkrankungen vorliegen, welche die Teilnahme ausschließen, wie schwere internistische Begleiterkrankungen oder eine Gravidität. Sie sind außerdem nach Einnahme von potentiell photosensibilisierenden Medikamenten gefragt worden (dazu zählen u.a. Diuretika, NSAR, einige Antibiotika, Antimykotika, Zytostatika, sowie neurologische Medikamente). Dies wurde in allen Fällen verneint. Weitere Ausschlusskriterien waren Grunderkrankungen, welche durch UV- Licht provoziert oder ausgelöst werden können, wie z.B. systemischer Lupus erythematoses, polymorphe Lichtdermatosen, Lichturtikaria. Die Probanden erhielten keine finanzielle Aufwandsentschädigung.

Bei beiden Versuchsteilen war die Dauer bis zum Auftreten eines Erythems bei der minimalen Bestrahlungsdosis zu bestimmen, d.h. die sog. MED. Zum Nachweis und zur Quantifizierung der Photosensibilisierung in der Solelösung (= Photosensibilisator) eignet sich die Bestimmung der MED, d.h. die **minimale Erythemdosis** für UV-B. Zur Ermittlung der MED wird nach dem Bad der Arme in der Solelösung eine UV-B Lichttreppe im Bereich von 100 – 400 mJ/ cm² an sonst weniger sonnenexponierter Haut, in unserer Studie der

Material und Methoden

Beugeseite der Unterarme durchgeführt. Unmittelbar nach dem Bad in der Solelösung bei einer Badedauer von 10 Minuten, wurden 7 kreisrunde Felder mit einem Durchmesser von 1 cm gegenüber steigenden Dosen von Schmalband- UV-B Strahlung mit einer Wellenlänge von 311nm (100, 150, 200, 250, 300, 350 und 400 mJ/ cm²) exponiert.

Das gesamte restliche Integument wurde dabei abgedeckt und vor der UV-Strahlung geschützt. Zur Begrenzung der Bestrahlungsfelder wurde eine Schablone aus OP-Abdecktuch benutzt von circa 1- 2 mm Dicke. Die Entwicklung der Erytheme nach der erfolgten Balneophototherapie und anschließender Bestrahlung wurde bei allen Probanden nach 2, 4, 6, 8, 10 und 24 Stunden abgelesen.

Abbildung 2:

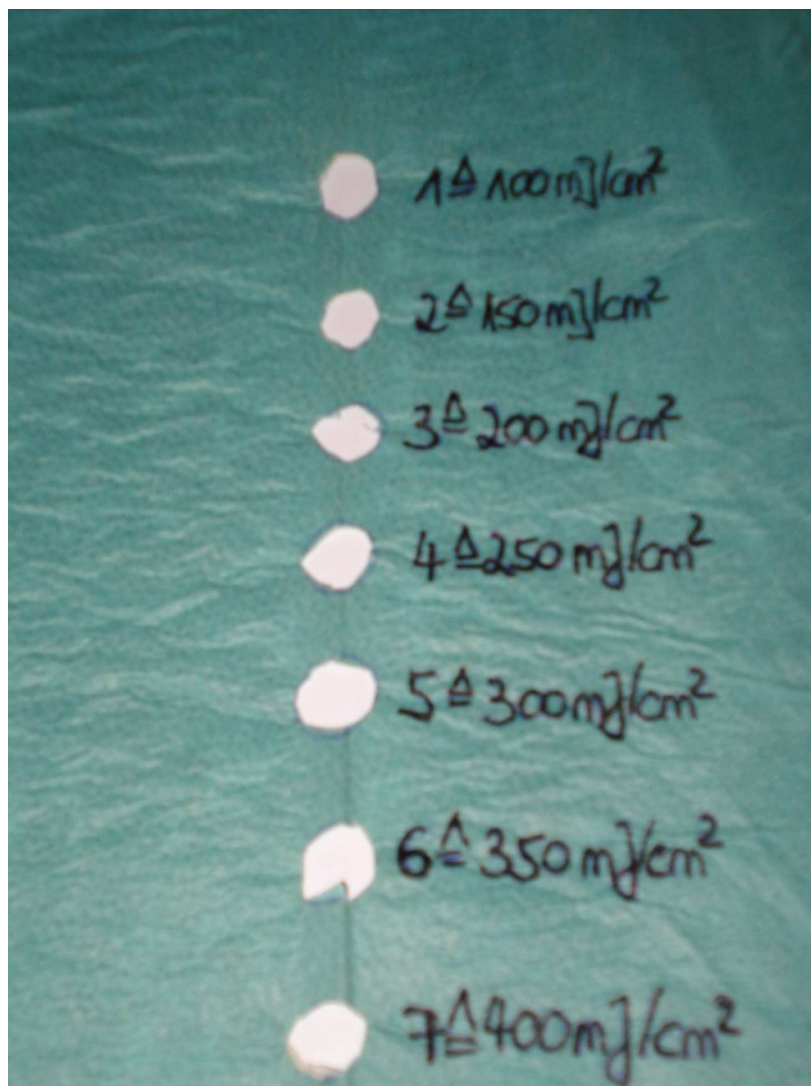


Abbildung 2: Darstellung der Folie der Lichttreppe mit ansteigender Bestrahlungsstärke

Tabelle 6:

Score zur Erythembestimmung bei der MED (minimale Erythemdosis, gebräuchliche Skala

Beurteilung	Klinische Kriterien
0	Kein Erythem
1	Gerade noch erkennbare, erythematöse Verfärbung mit scharfen Rändern
2	Hellrosa Erythem
3	Deutlich rotes Erythem, rote Farbe, kein Ödem
4	Tiefrotes Erythem mit Ödem, Schmerzhaftigkeit, evtl. Blasenbildung

Auch zur Planung einer praktisch implizierten Balneophototherapie ist die Bestimmung der MED nach Bad in der Solelösung von Wichtigkeit, denn es ist zu erwarten, dass je nach Dauer des Bades in der Solelösung eine unterschiedliche Sensibilisierung eintritt. Im Vergleich zur PUVA-Therapie mit peroraler 8-Methoxypsoralengabe (8-MOP), bei welcher das Erythem frühestens nach 48 Stunden auftritt (Wolff et al., 1997) kommt es bei der UV-B Bestrahlung bereits nach 4-6 Stunden, maximal nach 24 Stunden zum Auftreten eines Erythems (Lehmann et al., 2003). Dennoch muss auch bei der Bestrahlung mit UV-B auf die richtige Strahlungsdosierung geachtet werden, was durch die vorherige Ermittlung der MED relativ gut gewährleistet wird, weil die initiale UV-B Dosis der jeweils individuell ermittelten MED angemessen gewählt werden kann (in der Regel 70 % der MED).

3.2.1 Einfluss unterschiedlicher Badetemperatur auf das Ausmaß der Photosensibilisierung

3.2.1.1 Methodik und Durchführung

Bei 42 hautgesunden Probanden, wurde nach unterschiedlicher Badedauer und unterschiedlicher Wassertemperatur in Form eines Teilbades die MED ermittelt. Nach anamnestischen Angaben wurde der Hauttyp nach Fitzpatrick (siehe Tabelle 4) bestimmt.

Material und Methoden

Die Bestimmung der MED erfolgte prinzipiell an zuvor nicht bzw. gering lichtexponierter, erscheinungsfreier Haut, an den Beugeseiten der Unterarme.

Methodik:

Der Einfluss der Wassertemperatur auf das Ausmaß der Photosensibilisierung und somit auf die MED wurde an 15 hautgesunden Probanden (Alter von 23 – 49 Jahre) untersucht.

Alle Probanden gehörten entsprechend der Klassifikation von Fitzpatrick (Tabelle 2) den Hauttypen I, II und III an.

Jeweils beide Unterarme eines Probanden wurden, wie normalerweise üblich für die TOMESA- Therapie, 10 Minuten in der Solelösung (GENO[®]- Sol- Badesalz/chem. Zusammensetzung s. Tabelle 4) gebadet, wobei die Temperaturen für beide Unterarme unterschiedlich waren. Ein Arm wurde bei allen Probanden bei 37°C gebadet, als sogenannter Vergleichs- oder Kontrollarm. Die Zuteilung darüber, welcher Arm, ob der rechte oder der linke, bei 37°C gebadet wurde, erfolgte zufällig.

Der andere Unterarm wurde bei jeweils 5 Probanden bei 28°C, 33°C oder 42°C gebadet. Die Abkühlung des Wassers erfolgte durch sogenannte „Eispacks“ damit die Konzentration der im Wasser gelösten Ionen konstant blieb, die Erwärmung erfolgte hingegen durch ein Heizelement.

Unmittelbar im Anschluss an das Unterarmbad in der Solelösung haben die Probanden die Unterarme vorsichtig mit einem Baumwollhandtuch abgetupft und die Bestrahlung schloss sich an. Die Schmalband- UV-B Bestrahlung (311 nm) wurde durchgeführt mit 7 verschiedenen Dosen (100 mJ/cm², 150 mJ/cm², 200 mJ/cm², 250 mJ/cm², 300 mJ/cm², 350 mJ/cm², 400 mJ/cm²). Die MED wurde nach 2, 4, 6, 8, 10 und 24 Stunden an beiden Unterarmen ermittelt. Den Einfluss der Hautrötung beurteilten die Probanden, nach ausführlicher Instruktion des Ablesens der MED selber. Eine Kontrolle des Untersuchten durch den Arzt erfolgte nach 24 Stunden.

Tabelle 7:

Testprotokoll Versuchsteil 1

Testort:	Beugeseite der Unterarme
-----------------	--------------------------

Material und Methoden

Wassertemperatur	37 °C 28 °C
-mögliche Kombinationen- (re / li Unterarm)	37 °C 33 °C 37 °C 42 °C
<u>Badedauer</u>	10 min
UVB Dosis (mJ/cm²)	100, 150, 200, 250, 300, 350, 400
MED –Ablesung	Nach 2, 4, 6, 8, 10 und 24 Stunden

3.2.2 Einfluss unterschiedlicher Badedauer auf den Grad der Photosensibilisierung

3.2.2.1 Methodik und Durchführung

Einfluss der Dauer des Bades in der Salzlösung auf die Photosensibilität und somit auf die MED.

Ebenso, wie es keine kontrollierten Studien zum Einfluss der Wassertemperatur auf die Photosensibilisierung gibt, liegen auch keine Untersuchungen zur Bestimmung des Einflusses der Badedauer in der Solelösung auf den Grad der Photosensitivität, sprich der MED vor.

Methodik:

Bei 27 hautgesunden Probanden (Alter 23 – 54 Jahre) nach anamnestischen Erhebungen den Hauttypen I, II und III angehörig, wurde jeweils ein Unterarm unterschiedlich lange in der Solelösung gebadet und der andere Arm bei allen Probanden nicht gebadet, als Kontrollarm. Auch hier wurde zufällig darüber entschieden, welcher Arm gebadet wurde und welcher nicht.

Die Zuteilung darüber, welche Probanden, wie lange badeten, erfolgte ebenfalls zufällig.

Material und Methoden

Jeweils 5 Probanden badeten mit einer Dauer von 8 Minuten, 8 Probanden 16 Minuten, 9 Probanden 24 Minuten und 5 Probanden 32 Minuten in der Solelösung von 37°C (GENO® - Sole – Badesalz) der TOMESA-Wanne. Nach einer statistischen Zwischenbilanz benötigte es noch Probanden, welche 16 und 24 Minuten badeten, damit die Ergebnisse eindeutig waren. Deswegen badeten in diesen Gruppen mehr als 5 Probanden.

Unmittelbar im Anschluss an das Bad wurden die beiden Unterarme, sowohl der gebadete, als auch der ungebadete Unterarm mit Schmalband UV-B Licht bestrahlt und die MED ermittelt. Hierzu wurden, wie auch im ersten Versuchsteil, 7 Bestrahlungsfelder von jeweils 1 cm Durchmesser mit aufsteigenden Dosen von UV-B (Testprotokoll) bestrahlt. Zur Eingrenzung der Bestrahlungsfelder wurden Schablonen aus OP- Abdecktuch benutzt von 1-2 mm Dicke.

Die MED wurde jeweils an beiden Unterarmen nach 2, 4, 6, 8, 10 und 24 Stunden abgelesen.

Tabelle 8:

Testprotokoll Versuchsteil 2

Testort :	Beugeseite der Unterarme
Badedauer in der Solelösung von 37 °C -mögliche Kombinationen- (re / li Unterarm)	8 min. ungebadet 16 min. ungebadet 24 min. ungebadet 32 min. ungebadet
UV-B Dosis (mJ/cm²)	100, 150, 200, 250, 300, 350, 400
MED Ablesung	Nach 2, 4, 6, 8, 10 und 24 Stunden

Statistische Auswertungen der Ergebnisse nach dem einer nichtparametrischen Analyse longitudinaler Daten nach Prof. Dr. E. Brunner

Zur statistischen Auswertung der Studienergebnisse wurde eine Statistikerin (Frau J. Rochon) des Zentrums für klinische Forschung des Universitätsklinikums Regensburg, sowie des biomathematischen Institutes der Universität Bochum hinzugezogen.

Die Statistische Auswertung der Ergebnisse erfolgte nach der nichtparametrischen Analyse longitudinaler Daten. Dies ist ein nichtparametrisches Verfahren, bei welchem keine Normalverteilung der Daten angenommen werden kann. Es basiert auf den Rängen der Beobachtungen. Ferner steht hiermit eine gute Approximation für einen kleineren Stichprobenumfang zur Verfügung (Institut für Mathematische Stochastik, Göttingen, 2002). Des Weiteren berücksichtigt es die Daten mit ihrem Zeitverlauf und allen möglichen Wechselwirkungen.

Die Versuchsanlage nach Brunner folgt der Formel:

$$\mathbf{F1 - LD - F2}$$

In unserem Fall:

F1 -> Badedauer/ Badetemperatur

F2 -> Arm / Messung

4 Ergebnisse

4.1 Einfluss unterschiedlicher Wassertemperatur der Solelösung auf das Ausmaß der Photosensibilisierung der Haut

An der Untersuchung, inwiefern eine Änderung der Wassertemperatur des Solebades Auswirkungen auf die Photosensibilität der Haut hat, nahmen 15 Probanden teil (13 weiblich, 2 männlich, Durchschnittsalter: 27,2 Jahre). Sie waren alle hautgesund und entsprachen den Hauttypen I (5), II (6) und III (4) nach Fitzpatrick (siehe Tabelle1). Von den Probanden badeten alle einen unwillkürlich ausgewählten rechten oder linken, sogenannten Kontrollarm bei 37°C. Der entsprechend andere Unterarm wurde bei fünf von ihnen bei 28°C gebadet. Weitere fünf Probanden badeten den jeweils anderen Unterarm bei 33°C und die verbleibenden fünf Probanden den anderen Unterarm bei 42°C.

Unmittelbar im Anschluss an das Bad in der Solelösung erfolgte die Bestrahlung der 1 cm² großen Testareale an den Beugeseiten der Unterarme mit UV-B- Licht der Wellenlänge von 311 nm mit 100- 400 mJ/cm². Die MED (minimale Erythemdosis) wurde 2, 4, 6, 8, 10 und 24 Stunden nach der Bestrahlung abgelesen.

Die nichtparametrische Analyse longitudinaler Daten nach Prof. E. Brunner weist nach, dass der Faktor Wassertemperatur an sich, ein statistisch signifikanter Parameter ist ($p= 0,0001$). Anhand der vorliegenden Daten lässt sich bei geringer Fallzahl jedoch keine Aussage darüber treffen, welche Badewassertemperatur die höchste Photosensibilität bzw. niedrigste MED induziert und somit optimal ist.

Vergleicht man die bei 28°C warm gebadeten Unterarme mit dem 37°C warm gebadeten Kontrollarm zeigt sich eine höhere Bestrahlungsdosis für 28°C. Dies bedeutet, dass durchgehend höhere Bestrahlungsdosen notwendig sind um ein gerade scharf begrenztes, erkennbares Erythem zu induzieren, als bei dem 37°C warm gebadeten Kontrollarm. Bei 6 Stunden liegt dieser Unterschied bei 40 mJ/cm², bei 8 Stunden bei 60 mJ/cm², bei 10 Stunden bei 20 mJ/cm² und bei 24 Stunden bei 25 mJ/cm². Es ergibt sich somit insgesamt als Summe aller Werte ein signifikanter Unterschied von 28°C zu 37°C ($p= 0,0184$). Damit ist die Badetemperatur von 37°C im Sinne einer stärkeren Photosensibilisierung im Vergleich zu 28°C besser, da niedrigere Lichtdosen benötigt werden, um den erwünschten Effekt zu erreichen.

Abbildung 3:

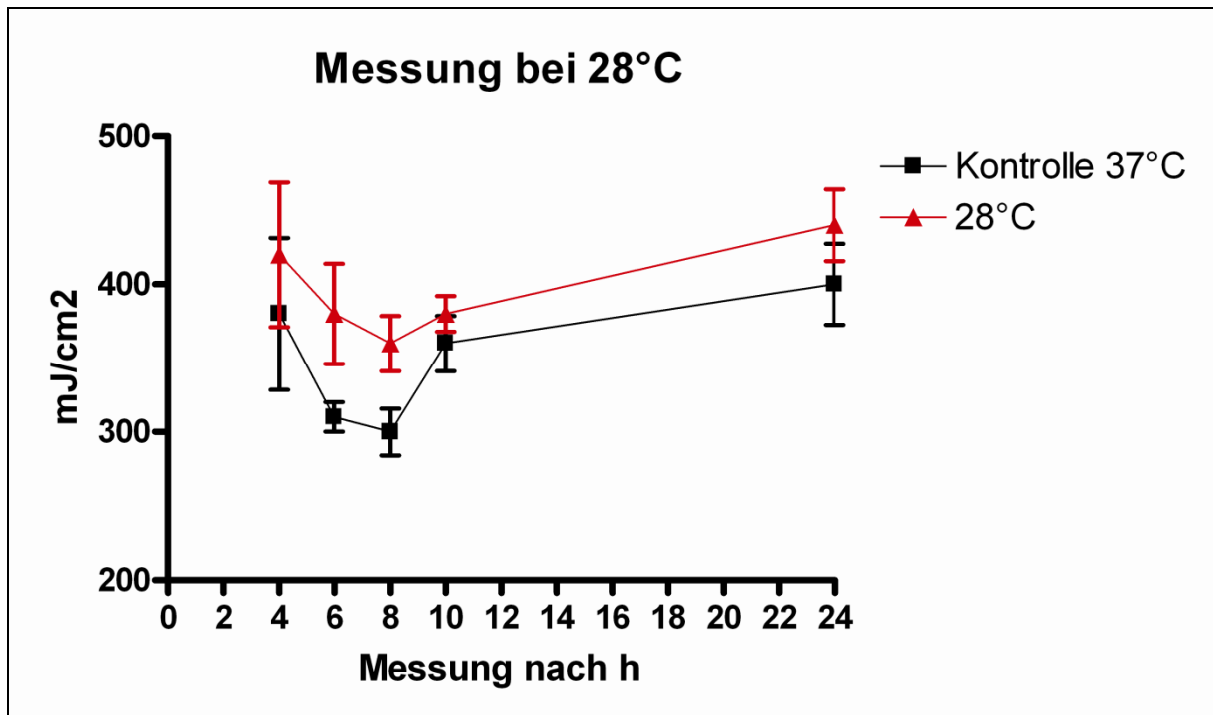


Abbildung 3: Graphische Darstellung der MED(mJ/cm²) der 28°C gebadeten Unterarme im Vergleich zu den 37°C warm gebadeten Kontrollarmen zu den Ableszeitpunkten (beginnend nach 4 Stunden)

Da sich nach 2 Stunden nach dem Bad bei den meisten Probanden keine entsprechende Hautreaktion ablesen ließ, geht der 2- Stunden – Wert jeweils nicht in die vorliegenden Grafiken mit ein.

Die 33°C warm gebadeten Unterarme weisen im Vergleich zum 37°C warm gebadeten Kontrollarm ebenfalls eine geringere Photosensibilität auf. Also auch hier werden höhere Bestrahlungsdosen im Vergleich benötigt, um ein scharf begrenztes, gerade erkennbares Erythem zu verursachen. Nach 6 Stunden werden im Mittel 50 mJ/cm² mehr benötigt. Nach 8 Stunden liegt der Mittelwert für die 37°C warm gebadete Kontrolle bei 270 mJ/cm² im Vergleich zum Mittelwert der 33°C warm gebadeten Unterarme mit 310 mJ/cm². Dies bedeutet also einen Unterschied von 40 mJ/cm². Nach 10 Stunden liegt die Differenz der Dosis die mehr benötigt wird bei 40 mJ/cm². Nach 24 Stunden werden für 33°C im Durchschnitt 22,5 mJ/cm² mehr Bestrahlungsstärke benötigt im Vergleich zu 37°C. Insgesamt gesehen besteht in der Summe aller Daten von 37°C zu 33°C ein signifikanter Unterschied (p= 0,0355). Somit ist auch hier die Temperatur von 37°C besser, als 33°C im Sinne einer stärkeren Photosensibilisierung.

Abbildung 4:

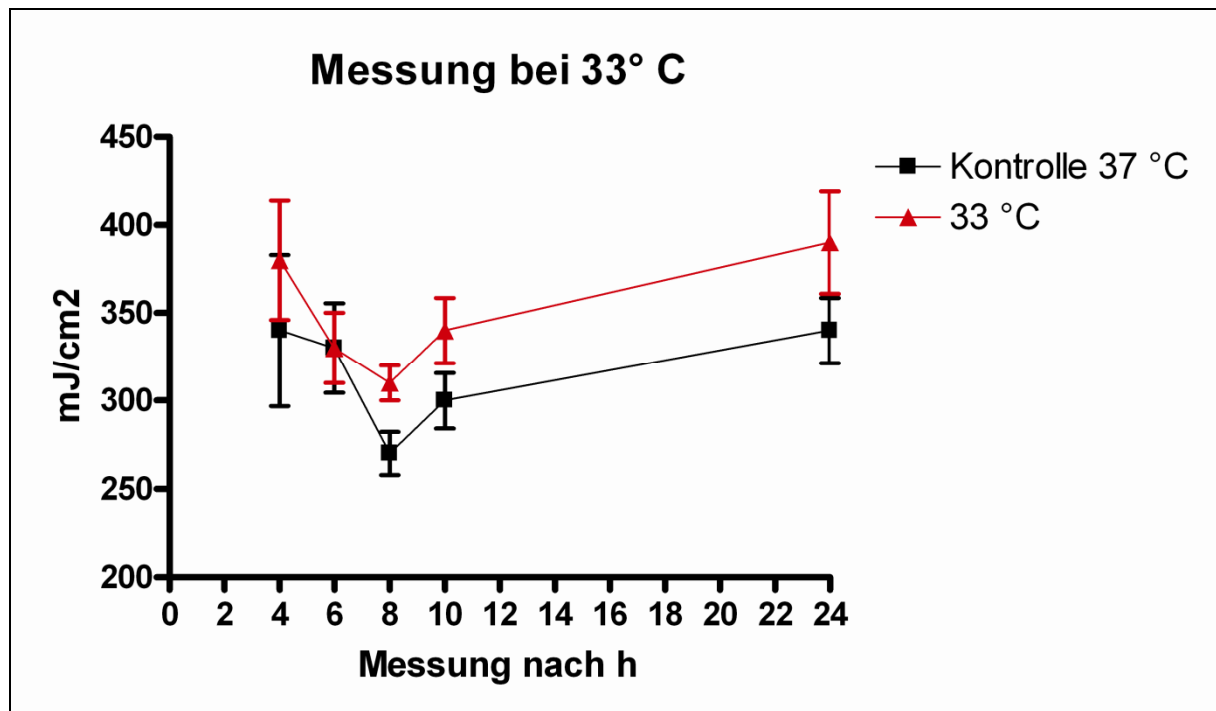


Abbildung 4: Graphische Darstellung der MED (mJ/cm^2) der 33°C gebadeten Unterarme im Vergleich zu den 37°C warm gebadeten Kontrollarmen zu den Ableszeitpunkten (Beginnend nach 4 Stunden)

Vergleicht man zuletzt die 42°C warm gebadeten Unterarme mit den bei 37°C warm gebadeten Kontrollen, erkennt man eine niedrigere MED und damit höhere Photosensibilität für die bei 42°C gebadeten Unterarme. Nach 4 Stunden werden bei 42°C $65 \text{ mJ}/\text{cm}^2$ weniger benötigt als bei 37°C . Nach 6 Stunden liegt der Mittelwert für die 37°C gebadeten Unterarme bei $330 \text{ mJ}/\text{cm}^2$ im Vergleich zu den 42°C gebadeten Armen, wo der Mittelwert bei $270 \text{ mJ}/\text{cm}^2$ liegt. Somit werden $60 \text{ mJ}/\text{cm}^2$ weniger benötigt bei 42°C . Auch nach 8, 10 und 24 Stunden ist erkennbar, dass für 42°C eine geringere Bestrahlungsdosis benötigt wird um ein erkennbares Erythem zu verursachen, als bei 37°C . Insgesamt gesehen besteht bei der Betrachtung des Kontrollarmes von 37°C im Vergleich zu den 42°C gebadeten Probanden statistisch ein extrem signifikanter Unterschied ($p= 0,0003$). Damit sind 42°C im Vergleich zu 37°C besser in Bezug auf eine stärkere Photosensibilisierung.

Abbildung 5:

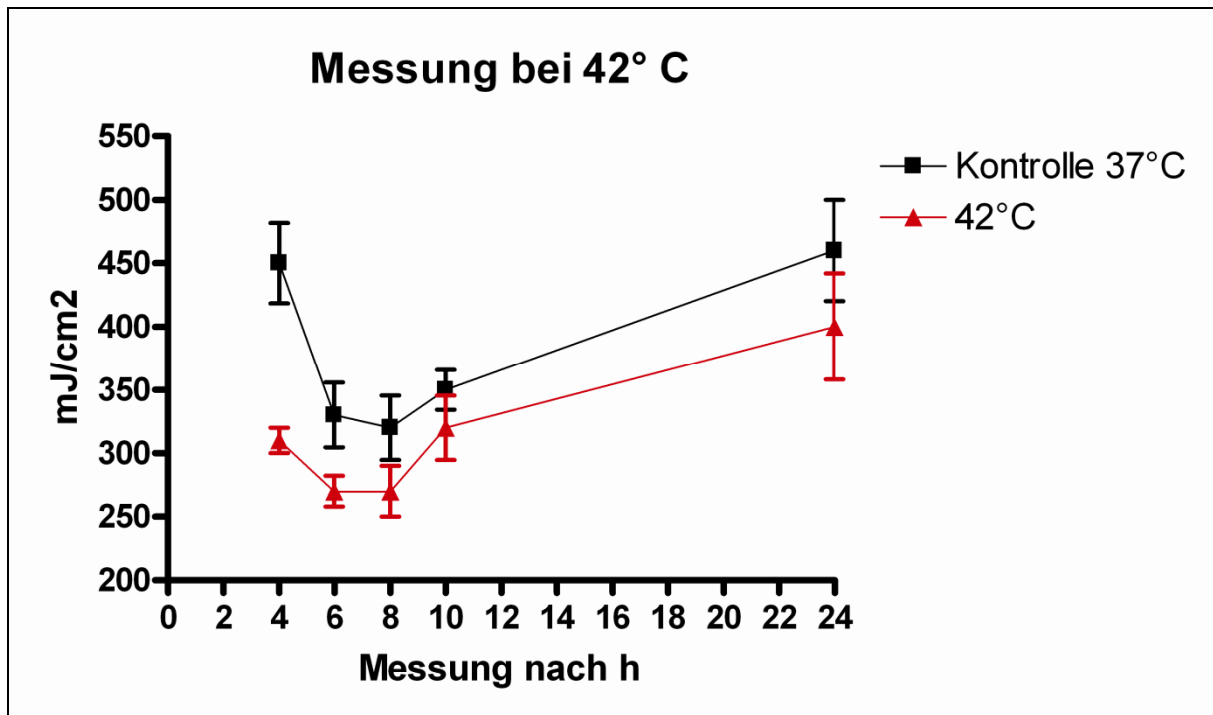


Abbildung 5: Graphische Darstellung der MED (mJ/cm^2) der 42°C gebadeten Unterarme im Vergleich zu den 37°C warm gebadeten Kontrollarmen zu den Ableszeitpunkten (Beginnend nach 4 Stunden)

Die vorliegenden Daten zeigen, dass jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen dem Kontrollarm und der entsprechenden Badetemperatur vorliegt. Vergleicht man die unterschiedlichen Badetemperaturen miteinander, so ist es nicht möglich, eine signifikante Aussage über die optimale Badetemperatur zu treffen. Dies scheint an den interindividuellen Unterschieden der jeweiligen Kontrollgruppen und dafür zu geringen Fallzahl zu liegen. Somit lassen sich nur Trends ablesen, welche in größeren Studien weiter überprüft werden müssten. Dennoch zeigt sich der Trend, dass eine höhere Wassertemperatur die Photosensibilität bei anschließender Bestrahlung erhöht.

4.2 Einfluss der Badedauer in der Solelösung auf das Ausmaß der Photosensibilisierung der Haut

Im zweiten Versuchsteil zur Eruiierung einer optimalen Badedauer in der Solelösung und Einfluss auf die Photosensibilität bei anschließender Bestrahlung, nahmen insgesamt 27

Ergebnisse

hautgesunde Probanden teil. (12 männliche, 15 weibliche; Durchschnittsalter der Probanden: 28,8 Jahre+/- SD) Sie entsprachen den Hauttypen I (3), II (14) und III (10) nach Fitzpatrick (siehe Tabelle 1).

Die Probanden badeten 8, 16, 24 und 32 Minuten lang einen zufällig gewählten rechten oder linken Unterarm in der Solelösung der TOMESA- Wanne bei 37°C. Der entsprechend andere, sogenannte Kontrollarm wurde bei allen Probanden nicht gebadet. Direkt im Anschluss an das Bad wurden beide Unterarme bzw. die entsprechenden 1cm² großen Testareale mit 100- 400 mJ/cm² Dosis bestrahlt. Die Photosensibilität der Haut wurde ebenfalls wie im ersten Versuch durch Ablesung der MED nach 2, 4, 6, 8, 10, und 24 Stunden nach der erfolgten Bestrahlung bestimmt.

Hier zeigt sich nach statistischer Betrachtung der longitudinalen Daten durch die nichtparametrische Analyse von Prof. E. Brunner (F1- LD- F2) ein statistisch signifikanter Effekt des Parameters Badedauer. Da sich keine Wechselwirkungen nachweisen lassen, kann man davon ausgehen, dass der Zeiteffekt für alle Gruppen vorhanden ist. Es zeigt sich außerdem ein signifikanter Effekt für den sog Treatment- Effekt (gebadet vs. ungebadet), dies bedeutet dass die MED- Werte insgesamt für alle 5 Gruppen unterschiedlich sind. Anhand der vorliegenden Fallzahl ist es jedoch nicht möglich, eine signifikante Aussage zu der optimalen Badedauer zu treffen, die die MED am stärksten reduziert. Dazu bedarf es weiterer Studien mit höherer Fallzahl. Da sich nach jeweils 2 und 4 Stunden nach dem Bad an vielen Unterarmen noch keine erkennbare Reaktion ablesen ließ, gehen diese Werte hier nicht wesentlich in die Beurteilung bzw. die Graphiken mit ein.

Vergleicht man die 8 Minuten lang gebadeten Probanden mit der ungebadeten Kontrollgruppe zeigt sich, dass die ungebadeten Probanden eine höhere Bestrahlungsdosis benötigen, als die 8 Minuten lang gebadeten Probanden. Dies zeigt prinzipiell den lichtsensibilisierenden Effekt des Badens in der Solelösung, der erwünscht ist, um die notwendige erythemwirksame Lichtdosis zu reduzieren. Nach 6 Stunden liegt der Unterschied bei 60 mJ/cm². Nach 10 Stunden benötigen die 8 Minuten lang gebadeten Probanden eine Dosis im Mittel von 260 mJ/cm², die ungebadeten Probanden hingegen 300 mJ/cm² um ein gerade erkennbares, scharf begrenztes Erythem zu induzieren. Nach 24 Stunden liegt der Unterschied bei 25 mJ/cm², dass heißt es werden 25 mJ/cm² weniger benötigt in der 8 Minuten lang gebadeten Gruppe, als in der nichtgebadeten Kontrollgruppe. Insgesamt gesehen besteht jedoch nach statistischer Auswertung der Daten nach dem two-way- ANOVA type, der Grundlage der Auswertung der longitudinalen Daten nach der nichtparametrischen Analyse nach Prof. E. Brunner zu allen Zeitpunkten im Vergleich, kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den 8 Minuten gebadeten Probanden und der ungebadeten Kontrollgruppe (p= 0,2729).

Abbildung 6:

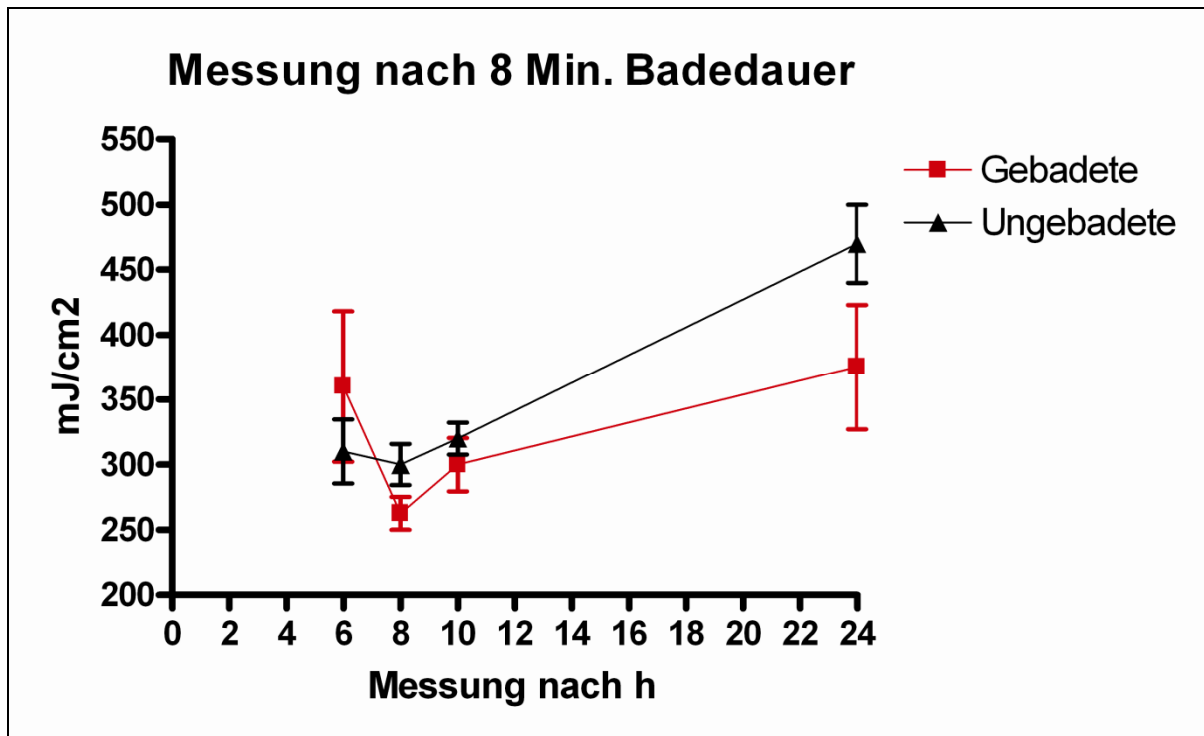


Abbildung 6: Graphische Darstellung der MED (mJ/cm^2) der 8 Minuten lang gebadeten Unterarme im Vergleich zu den ungebadeten Kontrollunterarmen zu den Ableszeitpunkten (beginnend nach 6 Stunden)

Da sich nach 4 und 6 Stunden nach dem Bad bei den meisten Probanden keine wesentliche Hautrötung zeigte, gehen diese Ableszeitpunkte nicht in die Grafiken mit ein.

Die Betrachtung der 16 Minuten lang gebadeten Probanden im Vergleich zu der ungebadeten Kontrollgruppe weist 6 Stunden nach dem Bad eine MED- Dosis von $292,8 \text{ mJ}/\text{cm}^2$ im Mittel auf für die gebadeten Probanden, der Mittelwert der nichtgebadeten Kontrollgruppe liegt bei $331,25 \text{ mJ}/\text{cm}^2$. Nach 8 Stunden liegt ebenfalls eine um $25 \text{ mJ}/\text{cm}^2$ geringere Dosis für die gebadeten Probanden im Vergleich zu der ungebadeten Kontrollgruppe vor. Und auch 10 Stunden nach dem Bad zeigt sich eine geringere Lichtdosis bei der gebadeten Gruppe im Vergleich zu der ungebadeten Kontrollgruppe, welche benötigt wird um ein umschriebenes Erythem zu induzieren. Nach 24 Stunden liegt die mittlere MED für die 16 Minuten gebadeten Unterarme bei $350 \text{ mJ}/\text{cm}^2$, für die Kontrollgruppe bei $385,7 \text{ mJ}/\text{cm}^2$. Betrachtet man die Werte aller Probanden insgesamt zu allen Zeitpunkten und wertet sie statistisch aus, zeigt sich hier jedoch kein signifikanter Unterschied der gebadeten Unterarme im Vergleich zu der ungebadeten Kontrollgruppe ($p= 0,1315$). Tendenziell zeigt sich somit zwar eine stärkere Photosensibilisierung durch ein 16- minütiges Bad, jedoch kein statistisch signifikanter Unterschied zur ungebadeten Kontrollgruppe.

Abbildung 7:

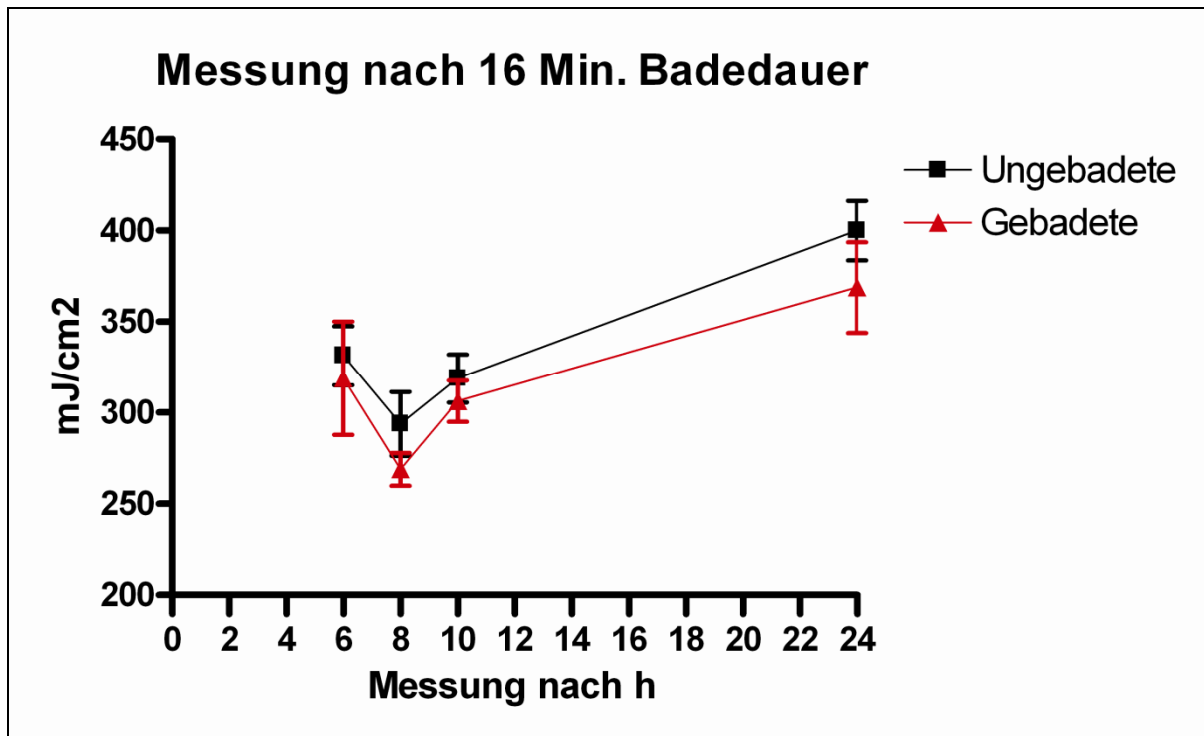


Abbildung 7: Graphische Darstellung der MED (mJ/cm^2) der 16 Minuten lang gebadeten Unterarme im Vergleich zu den ungebadeten Kontrollarmen zu den Ablesezeitpunkten (beginnend nach 6 Stunden)

Begutachtet man die 24 Minuten gebadeten Unterarme mit den ungebadeten Unterarmen liegt 6 Stunden nach dem Bad die mittlere Dosis für die gebadeten Unterarme bei $300 \text{ mJ}/\text{cm}^2$. Die ungebadete Kontrollgruppe weist einen Mittelwert von $331,25 \text{ mJ}/\text{cm}^2$ auf. Nach 8 Stunden wird für Induktion der MED bei der 24 Minuten gebadeten Gruppe eine Dosis von $44,4 \text{ mJ}/\text{cm}^2$ weniger benötigt, als bei der ungebadeten Kontrollgruppe. Nach 10 Stunden und 24 Stunden nach dem Bad sind die Unterschiede in der Dosishöhe nicht so groß, aber dennoch werden für die 24 Minuten gebadeten Unterarme nach 10 Stunden nach dem Bad $27,8 \text{ mJ}/\text{cm}^2$ und nach 24 Stunden $8,6 \text{ mJ}/\text{cm}^2$ weniger benötigt um ein Erythem zu erzeugen. Insgesamt gesehen (d.h. auf alle Ablesezeitpunkte bezogen) lässt sich für die 24 Minuten lang gebadeten Probanden ein statistisch signifikanter Vorteil im Vergleich zu der ungebadeten Kontrollgruppe nachweisen ($p= 0,0133$).

Abbildung 8:

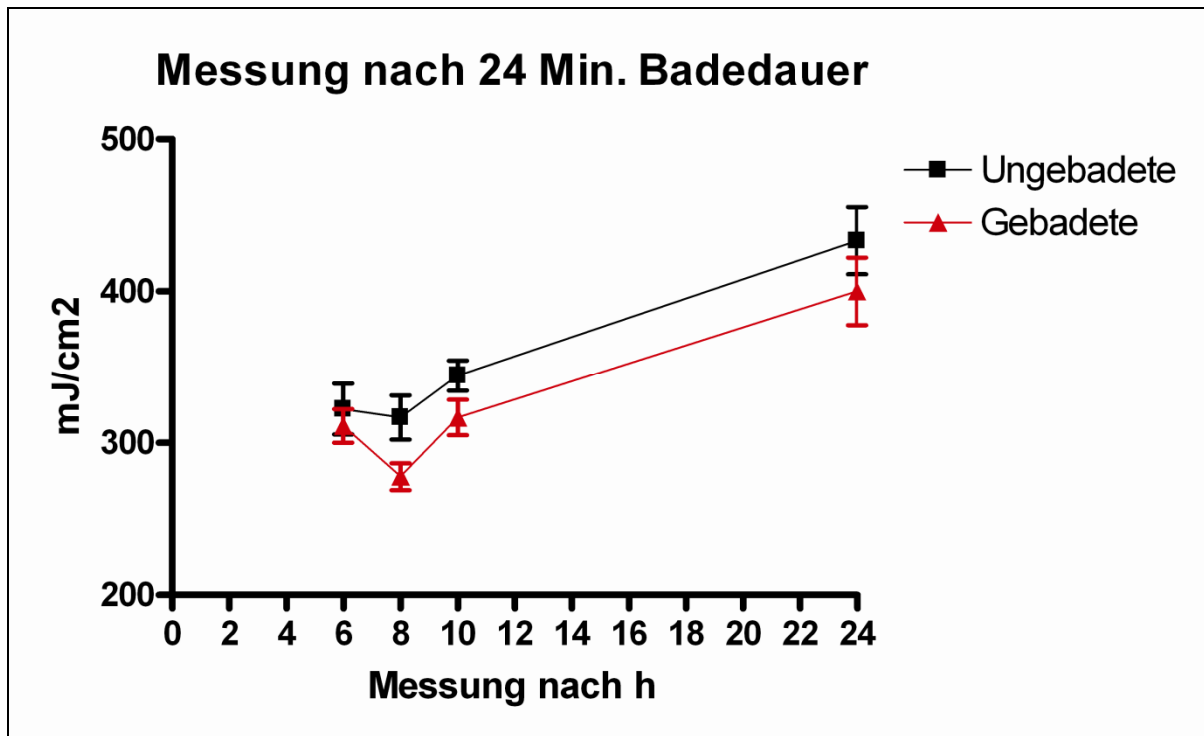


Abbildung 8: Graphische Darstellung der MED (mJ/cm²) der 24 Minuten lang gebadeten Unterarme im Vergleich zu den ungebadeten Kontrollarmen zu den Ableszeitpunkten (beginnend nach 6 Stunden)

Bei dem Vergleich der 32 Minuten gebadeten Unterarme und der ungebadeten Kontrollgruppe wird bereits 6 Stunden nach dem Bad deutlich, dass die Bestrahlungsdosis zu Induktion der MED für die 32 Minuten gebadeten Kontrollarme höher ist. Das bedeutet, dass in diesem Fall einer längeren 32- minütigen Badedauer die Lichtempfindlichkeit nicht wie erwünscht erhöht wird, sondern sogar gesenkt wird. So liegt sie im Mittel für die gebadeten Unterarme bei 340 mJ/cm², für die ungebadete Kontrolle bei 300 mJ/cm². Nach 8 Stunden ist die benötigte Dosis ebenfalls 30 mJ/cm² höher für die 32 Minuten lang gebadeten Unterarme im Vergleich zu den ungebadeten Kontrollunterarmen. Nach 10 Stunden beträgt der Unterschied 60 mJ/cm². Dies bedeutet, dass 60 mJ/cm² mehr benötigt werden bei der 32 Minuten lang gebadeten Gruppe, im Vergleich zu der nichtgebadeten Kontrollgruppe um die minimale Erythemdosis zu induzieren. Nach 24 Stunden beträgt der Unterschied zwischen beiden Gruppen 33,4 mJ/cm². Betrachtet man alle Daten insgesamt und wertet sie statistisch nach dem two- way ANOVA-type- Test aus, ergibt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Temperaturgruppen (p- 0,0211).

Abbildung 9:

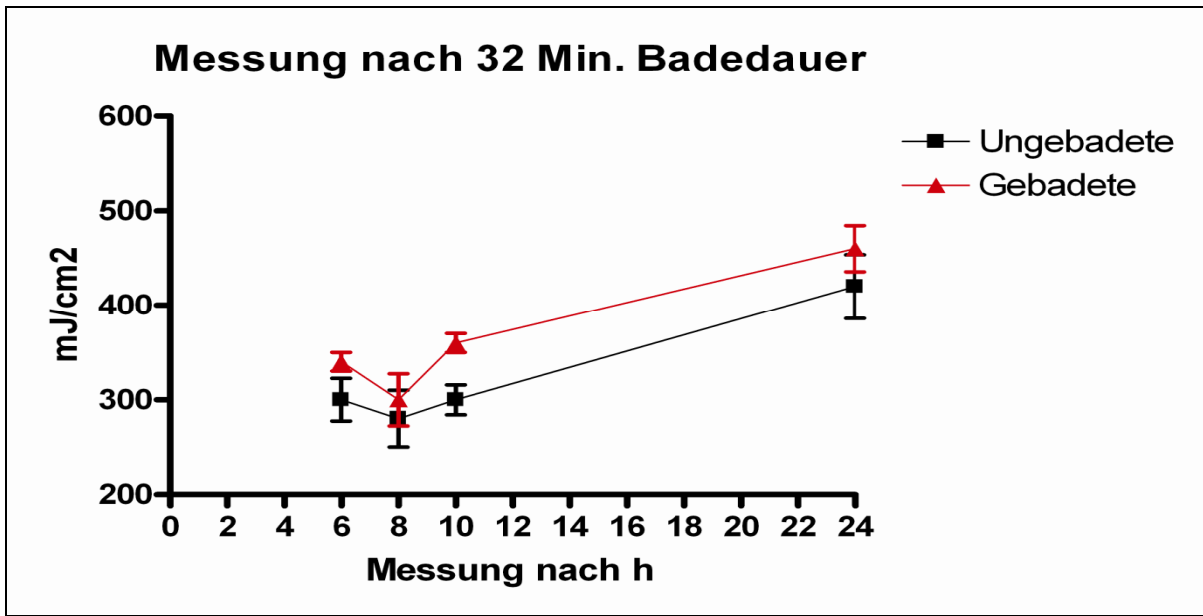


Abbildung 9: Graphische Darstellung der MED (mJ/cm²) der 32 Minuten gebadeten Unterarme im Vergleich zu den ungebadeten Kontrollunterarmen zu den Ablesezeitpunkten (beginnend nach 6 Stunden)

Abbildung 10:

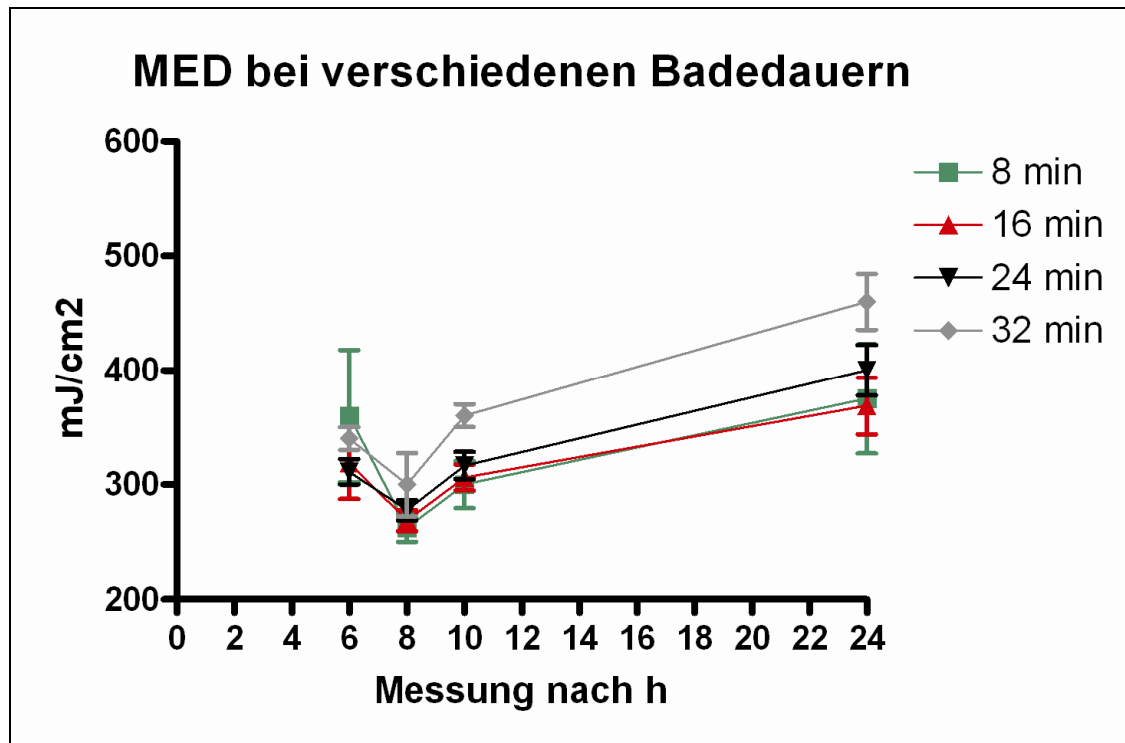


Abbildung 10: Graphische Darstellung der MED (mJ/cm^2) aller unterschiedlich lang gebadeteten Unterarme (8, 16, 24, 32 Minuten) im Vergleich

Bei abschließender Begutachtung aller Badetemperaturen miteinander, ist es nicht möglich, die optimale statistisch signifikant zu benennen. Dies scheint, durch die interindividuellen Unterschiede der Kontrollgruppen im Vergleich und dafür zu einer zu geringen Fallzahl bedingt zu sein. Somit sind auch hier lediglich Trends zu erkennen, welche durch größere Fallzahlen geprüft werden müssten. Im Gegensatz zu den kürzeren Badedauern von 8- 24 Minuten, die wie erwünscht, zu einer erhöhten Photosensibilisierung der Haut im Vergleich zur Kontrollgruppe führten (für 24 Minuten statistisch signifikant), führt eine längere Badedauer von 32 Minuten zum gegenteiligen Effekt im Vergleich zur ungebadeteten Haut.

5 Diskussion

Da es sich bei der Psoriasis um eine chronische Dermatose handelt mit einer hohen Prävalenz von weltweit 2 % in der Bevölkerung (Lehmann, 1996), ist es wichtig, Behandlungsmethoden nutzen zu können mit hoher Effektivität aber geringen (Langzeit) Nebenwirkungen. Bei den Therapieoptionen, die zur Verfügung stehen, unterscheidet man die topischen (äußerlich anwendbaren) und die systemischen (innerlichen) Therapien. Bis heute ist die Pathogenese der Psoriasis nicht ganz geklärt. Als erwiesen gilt jedoch die Tatsache, dass es sich um eine chronisch-entzündliche Dermatose handelt, gekennzeichnet durch eine stark gesteigerte Keratinozytenproliferation. Diese ist Ursache für den erhöhten epidermalen Turnover und bedingt die Akanthose, Papillomatose und intensive Schuppung der Haut. In der Dermis befinden sich vermehrt Mastzellen und ein mononukleäres Infiltrat mit zahlreichen, aktivierten T-Lymphozyten, welche in die Epidermis austreten (Kess, 2003). Als "first line" Therapie leichter Formen der Psoriasis werden zunächst die Externa, d.h. die äußerlich aufzutragenden Mittel angewandt (Travis, 2002). Dazu zählen unter anderem Calcipotriol, Dithranol eventuell in Kombination mit Harnstoff oder Salicylsäure, sowie Steinkohlenteer und Tazaroten, als neueres, topisches Retinoid. Die Behandlung mit Vitamin D₃-Analoga (Calcipotriol) ist äußerst effektiv in der Langzeittherapie. Ihre Wirksamkeit wird den topisch angewandten Glukokortikoiden gleichgestellt, jedoch ohne die Langzeitnebenwirkung der Hautatrophie. Sie können als Mono- oder Kombinationstherapie eingesetzt werden (Fogh, 2004). Bei den intern angewandten Medikamenten gegen die Psoriasis werden Fumarsäure, Retinoide, Ciclosporin und Methotrexat erfolgreich eingesetzt, jedoch bei der Langzeitanwendung verbunden mit einem, dem jeweiligen Wirkstoff entsprechenden Nebenwirkungsprofil. Bei den neueren, oralen Medikamenten wird versucht, eher die immunologisch/ molekularen Faktoren zu beeinflussen. Somit bekommen selektive Immunsuppressiva, die sogenannten „Biologicals“ wie Infliximab, Adalimumab, Etanercept und Ustekinumab zunehmend einen größeren Stellenwert in der Therapie (Barry, 2004). Infliximab ist ein muriner, monoklonaler Antikörper, der den Tumornekrosefaktor α (TNF α) selektiv blockiert, da davon auszugehen ist, dass TNF α eine wichtige Rolle in der Pathogenese der Psoriasis hat (Goedkoop, 2004). Dieser Tumornekrosefaktor spielt eine Schlüsselrolle bei Abwehrprozessen und entzündlichen Prozessen im Organismus. Bei Patienten mit Psoriasis ist die Expression dieses Faktors entsprechend erhöht, wodurch es zu den typischen Entzündungsreaktionen kommt (Schottelius, 2004). Einen weiteren sehr wichtigen Therapiepfeiler in der Behandlung der Psoriasis bildet die Phototherapie. Diese beeinflusst die Expression von ICAM-1 (intercellular adhaesion molecule) und VCAM-1

Diskussion

(vascular cell adhesion molecule). Diese Adhäsionsmoleküle spielen eine wichtige Rolle in der Pathogenese der Psoriasis und werden vermehrt in psoriatischer Haut (Keratinozyten, perivaskulär infiltrierenden Lymphozyten und Endothelzellen) exprimiert. Durch die Phototherapie wird die Expression dieser Moleküle vermindert und eine Abheilung der psoriatischen Plaques induziert. (Cabrijan, Lipozenic, 2008). Die Phototherapie wird in zwei große Gruppen unterteilt: die Phototherapie mit UV-B Licht und die Photochemotherapie mit Psoralenen und anschließender UV-A Bestrahlung. Die Phototherapie mit UV-B Strahlern ist abgeleitet von der Behandlung der Psoriasis mit Sonnenlicht, die Goeckermann in der Kombination mit Steinkohleteeranwendungen 1952 standardisierte. Ein Kombinationsschema mit Anthralinen und Teerbädern sowie Bestrahlung wurde 1953 von Ingram etabliert (Leitlinien der DDG, 2007). Das Prinzip der Photochemotherapie reicht bis ins Altertum zurück, wo die Verwendung von photosensibilisierenden Pflanzen und Sonnenlicht bekannt war. Zunächst wurde mit äußerlichen 8- Methoxypsoralenanwendungen (8- MOP) und UV-A Bestrahlungen experimentiert. Parrish et al. entwickelten 1974 die systemische Photochemotherapie (PUVA) (Leitlinien der DDG, 2007). Die Erfolge beider Therapieansätze sind sehr groß, weswegen die Phototherapie mit ihren beiden Behandlungsregimen im Laufe der Jahre optimiert wurde. Bei der PUVA- Therapie dahingehend, dass das 8- MOP als Photosensibilisator nicht mehr nur oral zugeführt werden muss, sondern unmittelbar und von extern in verdünnter Form als Bad der Haut zugeführt wird (Collins et al.1991, Collins et al.1992, Fischer et al. 1976). Dies wird erreicht, indem eine alkoholische Stammlösung von 8- MOP-Konzentration in etwa 150 l Wasser verdünnt wird und der Patient in dieser Lösung über etwa 15- 20 Minuten badet, wodurch der Photosensibilisator in Kontakt mit der Haut kommt. Unmittelbar nach diesem lichtsensibilisierenden Bad besteht eine gleichmäßige und ausgeprägte Sensibilisierung der Haut gegenüber UV-A Strahlung, die während der nachfolgenden UV-A Bestrahlung therapeutisch genutzt wird (Gruss, 1998). Die sog. Bade- PUVA hat generell den Vorteil, dass Nebenwirkungen, wie ein erhöhtes Risiko einer Katarakt und einer Photosensibilisierung des gesamten Integuments mit erhöhter Empfindlichkeit gegenüber Sonnenexposition bis zu 12 Stunden nach der peroralen Einnahme von 8- MOP, sowie die gastrointestinalen Nebenwirkungen der oralen 8- MOP Gabe minimiert werden. Die Phototherapie mit UV-B Licht wurde weiterentwickelt, indem die Wirksamkeit des Schmalspektrum UV-B mit einer Wellenlänge von 311 nm im Vergleich zum breiten Spektrum des gesamten UV-B Lichtes (270- 350 nm Wellenlänge) geprüft wurde. Zahlreiche Studien ergaben eine höhere Wirksamkeit der Schmalspektrum UV-B-Therapie im Vergleich zur Breitband UV-B-Therapie, bezüglich Abheilung der Plaques der Haut (Langan, 2004; Ferahbas, 2004;lan, 1999; Coven, 1997; Barbagallo, 2001). Die Ansprechrate auf das Schmalspektrum UV-B war signifikant besser und länger anhaltend, als die des Breitband

Diskussion

UV-B im Vergleich. Dies wurde gemessen an der Anzahl der nekrotischen Keratinozyten in den Biopsien, die aus der Haut entnommen wurden. Dennoch sollte die Anwendung des Schmalspektrum-UV-B engmaschig klinisch überwacht werden (Coven, 1999). Bei Untersuchungen, inwieweit das Risiko für DNA – Schäden durch UV-B mit einer Wellenlänge von 311 nm erhöht ist, gemessen an der Entstehung von pathologischen Cyclobutanpyrimidindimeren oder 8-oxo-7,8-dihydro-2'-desoxyguanosin, ergab ein gleich hohes Risiko bei gleicher MED im Vergleich zum Breitband-UV-B Licht. Dieses wurde getestet an experimentell gezüchteter menschlicher Haut und Haut der Maus, nach Bestrahlung mit entweder Schmalspektrum UV-B oder Breitband UV-B- Bestrahlung in therapeutischen Dosen (Budiyanto, 2002). Eine andere Studie ergab bei gleicher UV- Dosis für Breitband UV-B im Vergleich zum Schmalspektrum UV-B eine höhere Zahl an Störungen in der DNA. Dieses wurde untersucht anhand Lymphoblasten und Keratinozyten in einer Einzelzell- Gel-Elektrophorese (Comet Assay) nach Bestrahlung. Bei therapeutisch äquivalenten Dosen, fanden sich nur geringe Unterschiede in der Anzahl der gefundenen Schäden (Tzung, 1998). Man ging bis zur Veröffentlichung der randomisierten Studie des Vergleichs von selektivem Breitband UV-B- Licht und Schmalband UV-B- Licht und den Einfluss auf die Psoriasis (Kirke et. al, 2007) davon aus, dass Schmalband UV-B ein geringeres karzinogenes Risiko mit sich bringt. Daher ist es in Europa und den USA eine weit verbreitete Bestrahlungsmodalität (Zanolli, 2003; Ibbotson et. al., 2004). In der o.g. randomisierten Studie wurden 100 Psoriasispatienten entweder mit Schmalband UV-B- Licht (TL- 01) oder aber selektivem Breitband UV-B- Licht (UV 6 Lampe) bestrahlt. Anschließend wurde die Ansprechrate anhand der Abheilung der Psoriasisplaques gemessen. In der Ansprechrate ergab sich kein wesentlicher Unterschied. Man untersuchte in der Studie jedoch auch das karzinogene Risiko der beiden Bestrahlungslampen. Dafür wurden in einer Speziallampe sowohl das Spektrum von Erythem und Photokarzinogenität kombiniert.

Dadurch gelang es, das karzinogene Risiko der jeweiligen applizierten Erythemdosis vorherzusagen. Es ergab sich hierbei überraschenderweise ein 1,5- fach höheres karzinogenes Risiko für Schmalband UV-B- Licht, als für das selektive Breitband UV-B- Licht. Somit stellte diese Studie alle bisherigen Annahmen sowohl der besseren Wirksamkeit des Schmalband UV-B- Lichtes, als auch des angenommen geringeren karzinogenen Risikos in Frage.

Die Phototherapie an sich kann alleine therapeutisch genutzt werden oder aber auch in Kombination mit solehaltigen Lösungen, dann als sogenannte Balneophototherapie. Dieses Verfahren liegt den hier vorliegenden Untersuchungsergebnissen zugrunde. Die Balneophototherapie ist gekennzeichnet durch ein Bad in solehaltigen Lösungen und unmittelbar im Anschluss daran durch Bestrahlung mit Schmalband-UV-B- Licht. Bei der

Diskussion

synchronen Balneophototherapie badet der Patient erstmal 4 Minuten im Salzwasser (ohne UV), danach wird er synchron während des Weiterbadens mit UV-B- Licht 311 nm bestrahlt (in ansteigender Dosierung) wobei er sich alle 4 Minuten herumdreht. Das Salzwasser im Badewasser wirkt dabei als Photosensibilisator. Somit kommt es bereits bei geringeren Dosen an UV- Strahlung zu einer Wirkung an der Haut, was die Ergebnisse der Therapie verbessert. Es existieren einige Studien, welche die Effektivität der reinen Phototherapie mit UV-B- Licht im Vergleich zur Balneophototherapie auf die Abheilungsrate der Plaques bei der Psoriasis untersucht haben. Das Ergebnis aller dieser Studien zeigt eine deutlich höhere Erfolgsrate der Balneophototherapie (Olafsson, 1997; Schempp, 1999; Leaute Labreze, 2001). Diese Erfolgsrate wurde anhand des PASI- Scores (Psoriasis Area Severity Index) bestimmt, einem Index, welcher die Schwere der Erkrankung prozentual zum Ausmaß der erkrankten Körperoberfläche bestimmt. Des Weiteren waren geringere Dosen an Schmalband- UV-B- Strahlung bei der Balneophototherapie notwendig. Dies zeigte sich anhand der MED (minimalen Erythemdosis), welche bei der Balneophototherapie niedriger war. Das bedeutet, dass die Photosensibilisierung der Haut höher ist, und es somit bei kleineren Dosen an UV-B- Strahlung bereits zu einer sichtbaren Reaktion an der Haut kommt, erkennbar an den geringen MED- Werten. Erklärt wird das Ganze dadurch, dass Hydratation die Durchlässigkeit der Epidermis für UV- Licht erhöht (Schempp, 1998). Die Effizienz bzw. die Effekte von Salzwasser im Vergleich zu anderen Wassern herauszufinden, war ebenfalls Ziel von zahlreichen Studien. Somit existieren Untersuchungen inwieweit unterschiedliche Salzkonzentrationen der Badelösung die Photosensibilität der Haut erhöhen. Dabei ergab sich, dass die salzhaltigen Badezusätze die Photosensibilität der Haut signifikant erhöhen. Dies begründet sich in der Tatsache, dass dem Salz keratolytische und keratoplastische Eigenschaften zugeschrieben werden. Besonders die hohe Magnesiumkonzentration in der künstlichen TOMESA- Lösung, als das Hauptkation, hat eine antiinflammatorische Wirkung bei der Kontaktekzemreaktion und kann die Eicosanoidbildung in humanen Leukozyten blockieren (Schempp, 1998). Die Solebäder sind außerdem durch die Fähigkeit gekennzeichnet, proinflammatorische Mediatoren, dort insbesondere die humane Leukozytenelastase zu eluieren (Zimmermann, 1994). Des Weiteren wird die Anzahl an ATP- positiven Langerhanszellen gesenkt, was durch histopathologische Untersuchungen entsprechend vorbehandelten Gewebes gesichert worden ist (Gruner, 1990; Gruner, 1990). Die UV-B- Bestrahlung führt u.a. zu einer Interferenz von RNA, DNA und Protein- Synthese in der hyperproliferierenden, psoriasiform veränderten Haut (Abel, 1995). Die Erythemschwelle der Haut wird durch das Bad in der Salzlösung bei der Balneophototherapie herabgesetzt, d.h. es kommt eher zu einem Erythem bei geringerer UV- B Dosis, als bei der Phototherapie mit UV-B Licht alleine. Dieses rasche Ansprechen der Haut erhöht eventuell die immunsuppressiven Effekte des UV-B Lichtes auf die Haut bei der

Diskussion

Psoriasis (Schempp, 1999). Die Psoriasis ist charakterisiert durch die Akkumulation von TH1- typischen T- Zellen und Neutrophilen, regenerativer Keratinozytenproliferation und-differenzierung und erhöhte, epidermale Produktion von antimikrobiellen Peptiden. Das histologische Bild ist gekennzeichnet durch epidermale Hyperparakeratose und die Akkumulation von Lymphozyten in den oberen Schichten des Korioms (Mossner, 2004). Die Keratinisierung der Haut bei der Psoriasis ist ein einzigartiges Phänomen. Sie beruht auf einem Nebeneinander von beschleunigter Keratinisierung und dem verfrühten Zelltod. Begründet liegt dieses in dem Verschwinden der späten Differenzierung der Zellmarker Profilagrin und Loricrin. Der verfrühte Zelltod steht unter der Kontrolle der Protein C- Kinase (Iizuka, 2004). Der intakte Prozess der Keratinozytenproliferation und- differenzierung ist die Grundlage einer normalen Schutzfunktion der Haut. Defekte bei der Ausdifferenzierung bzw. Ungleichgewichte, bieten Raum für die Entwicklung von Psoriasis oder nicht- melanozytären Hauttumoren. Hierbei ist die Protein C- Kinase identifiziert, einbezogen in die Regulation der Keratinozytenproliferation und Tumorigenese. Neuerdings wird jedoch auch davon ausgegangen, dass die Protein D- Kinase ebenfalls beteiligt ist an den Prozessen der Hyperproliferation (Bollag, 2004). Die Balneophototherapie greift somit mit ihrer immunsuppressiven Wirkung an den Hauptpathomechanismen der Psoriasis an. Es kommt unter ihr zu einer Normalisierung des Hautbildes und zur Abheilung der Plaques. Da die Psoriasis eine chronische Erkrankung ist, ist es nicht möglich, sie zu heilen. Es muss jedoch Ziel jeder Therapie sein, die Remissionen so lang wie möglich zu halten und den Patienten ein lebenswertes Leben zu ermöglichen, mit möglichst geringen Einschränkungen in der Lebensqualität. Gelingt dieses, sind die Patienten bereit, Zeit für ihre Therapie zu investieren (Schiffner, 2003). Auch nachfolgende Studien kommen zu demselben Ergebnis. So wurden Patienten zwei Monate vor und zwei Monate nach einer Balneo/ Balneophototherapie anhand verschiedener Scores, welche das subjektive Befinden sowie die Abheilung der psoriatischen Plaques miteinbezogen gescreent und nach einer potentiellen Verbesserung befragt. Die meisten von ihnen gaben eine deutliche Verbesserung des Zustandes nach der Therapie an und waren bereit, sie, falls notwendig zu wiederholen (Tabolli, Calza, 2007). Die Balneophototherapie ist ein Verfahren, welches von den Patienten gut angenommen wird, dessen Wirksamkeit aber auch so überzeugend ist, dass die Kassenärztliche Vereinigung es in ihr Programm der von der Krankenkasse bezahlten Leistungen aufgenommen hat (Gawlik, 2001). Des Weiteren ist die Applikation gewisser Mengen an UV-B gut durch ein Dosimeter überprüfbar (Mavena). Aufgrund der guten Ergebnisse dieser Therapieform ist die Compliance der Patienten und die Akzeptanz als Therapiealternative gegenüber anderen Therapieformen hoch (Schiffner, 1998; Seung- Kyung, 1996). Wegen dieser o.g. Vorteile bzw. jetzt schon exzellenten Ergebnisse der Behandlungsmethode, gilt es diese weiter zu optimieren.

Das war Ziel der vorliegenden Arbeit. Nach dem heutigen Erkenntnisstand liegen derzeit noch keinerlei Studien und Versuche vor, die den Einfluss der Wassertemperatur bzw. der Badedauer in der Solelösung auf die resultierende Photosensibilisierung der Haut, untersucht haben. Es ist jedoch davon auszugehen, dass diese beiden Faktoren die Photosensibilität der Haut verändern. Dies zeigen auch die vorliegenden Untersuchungsergebnisse unserer Versuche. Eine verstärkte Photosensibilität der Haut hat den Vorteil von niedrigeren UV-B- Dosen, welche bei der Balneophototherapie appliziert werden müssen. Dies ist bedeutend bei der Minimierung der Karzinogenität der Therapieform als Langzeitnebenwirkung. Dadurch, dass die Strahlenmengen geringer sind, kann so unnötige Strahlung vermieden werden. Wir versuchten somit, annähernd optimale Badezeiten und optimale Wassertemperaturen zu etablieren.

5.1 Einfluss der Wassertemperatur des Solebades auf das Ausmaß der Photosensibilität der Haut, gemessen anhand der MED (minimale Erythemdosis)

Zum Einfluss der Wassertemperatur des Solebades auf die Photosensibilität bei der ambulanten Balneophototherapie Schmalband UV-B- Licht existieren derzeit keine Studien in der einschlägigen Literatur. Wohl zeigt die Literatur aber vergleichbare Untersuchungen für die PUVA- Therapie, welche das Ausmaß einer Änderung der Photosensibilität bei Veränderung der Wassertemperatur des 8- Methoxypsoralen- Bades (8- MOP) getestet haben. Darunter lässt sich eine Studie finden, welche die Änderung der Reaktionsstärke der Haut bei Temperaturen des 8- MOP- haltigen Badewassers zwischen 22°C und 42°C untersucht hat (Gruss C., 1998). Gemessen wurde das Ausmaß der Photosensibilität anhand der MPD, d.h. der minimal phototoxischen Dosis für UV-A Licht. Die Lichtempfindlichkeit nimmt mit dem Grad der phototoxischen Reaktion von Hauttyp IV zu Hauttyp I zu. Die Bestimmung wird analog zur UV-B- Phototherapie mit einem Strahler, der dieselbe spektrale Emission wie das Therapiegerät aufweist, vorgenommen. Auch ist wichtig, dass bei diesem Test die Photosensibilität in der jeweiligen, für die Behandlung vorgesehenen Applikationsweise sowie Dosis und Konzentration getestet wird, d.h. das 8- MOP im Bad oder oral. Während dieser Testbestrahlung wird der übrige Körper außerhalb des Testareals komplett abgedeckt. Die Ablesung der Testareale erfolgt nach oraler Anwendung des Photosensibilisators nach 72 bis 96 Stunden, bei Bade- PUVA nach 96 bis 120 Stunden nach der Bestrahlung. Die Beurteilung der Reaktion an der Haut erfolgt mittels eines Erythem- Scores, ähnlich dem der MED (AWMF, Leitlinien der dt. Gesellschaft für Dermatologie DDG und des Berufsverbandes dt. Dermatologen. BVDD, 2007). Die MED wird

Diskussion

bestimmt mit dem zur UV-B- Phototherapie jeweiligen vorgesehenen Lampentyp, durch Anlegen von Lichttreppen an normalerweise nicht lichtexponierten Körperstellen (z.B. Glutäalregion oder Streckseiten der Unterarme). Die MED ist definiert als die geringste Strahlendosis, welche ein noch gerade sichtbares Erythem erzeugt.

Bei der zur PUVA- Therapie vorliegenden Untersuchung (Gruss, 1998) wurden 20 Patienten unmittelbar nach erfolgtem 8-MOP Bad mit UV-A- Licht bestrahlt. Die MPD wurde danach an den wenig lichtexponierten Unterarmen abgelesen (Gruss, 1998). Bei dem Prinzip der Bade-PUVA- Therapie werden 8- MOP- Konzentrationen (der Photosensibilisator) mittels einer alkoholischen Stammlösung im Badewasser hergestellt. Die Badedauer beträgt 20 Minuten unmittelbar im Anschluss an die Teil/Vollbäder muss die UV-A- Bestrahlung erfolgen, weil die Photosensibilität der Haut rasch abnimmt (Leitlinien der dt. Gesellschaft für Dermatologie, 1998). Dieses ist der Unterschied gegenüber der konventionellen, oralen PUVA- Therapie, wo das 8- MOP als Kapsel 2 Stunden vor UV-A- Bestrahlung eingenommen wird. Die Photosensibilität der oralen PUVA hält jedoch 8 bis 10 Stunden an, so dass während dieser Zeit auf konsequenten Lichtschutz, vor allem der empfindlichen Augenpartie geachtet werden muss, um Schäden zu vermeiden (z.B. Strahlenkatarakt). Die Durchführung bei der oben genannten Studie sah so aus, dass Patienten jeweils einen Unterarm randomisiert zugeteilt bei 37°C in der 8- MOP – Stammlösung für 20 Minuten gebadet haben. Der jeweils andere Unterarm wurde entsprechend 20 Minuten in 22°C, 27°C, 32°C oder 42°C warmer Lösung gebadet. Im unmittelbaren Anschluss an das Bad erfolgte die UV-A- Bestrahlung (320- 400 nm, Emissionsmaximum 355 nm) mit 6 unterschiedlichen UV-A- Dosen. Die MPD wurde nach 72 Stunden ermittelt. Die Ergebnisse dieser Studie implizieren einen deutlichen Einfluss der Wassertemperatur auf die Photosensibilität der Haut bei Ablesung der MPD. Die MPD lag umso niedriger, je höher die Wassertemperatur gewählt wurde. Als optimale Wassertemperatur der 8- MOP- Stammlösung ergaben sich die 37°C. Zwar zeigte sich bei einigen Probanden bei 42°C eine noch höhere Photosensibilität der Haut, es ergab sich aber auch ein starkes, subjektives Unwohlsein, aufgrund der derart hohen Temperatur (Gruss, Von Kobletzki, Reuther, 1998). Diese Studie führte zu einer Änderung der Modalitäten bei Durchführung der Bade- PUVA- Therapie, dahingehend, dass sich 37°C als feste Größe für die Wassertemperatur etablieren konnte.

In unserer Studie wurde ebenfalls ein Unterarm bei 37°C für 10 Minuten gebadet, der andere dementsprechend randomisiert zugeteilt bei 28°C, 33°C, oder 42°C. Unmittelbar im Anschluss an das Bad erfolgte die Bestrahlung mit unterschiedlichen Dosen an UV-B (100, 150, 200, 250, 300, 350, 400 mJ/cm²) Die Ablesung der MED wurde 2, 4, 6, 8, 10 und 24 Stunden danach vorgenommen. Unsere Ergebnisse zeigen statistisch signifikant, dass die Badetemperatur einen Einfluss auf das Ausmaß der Photosensibilität der Haut hat. Je

Diskussion

wärmer das Badewasser war, desto geringer fiel die MED aus. Es bedeutet praktisch, dass bei höheren Badetemperaturen geringere Lichtdosen erforderlich sind, um ein Erythem auszulösen. Somit wird eine erhöhte Photosensibilität der Haut durch eine höhere Temperatur nachgewiesen. Auffällig ist dies besonders beim Vergleich von 42°C und 28°C, als den Maximal- bzw. Minimalwerten. Die Reaktionen der bei 28°C gebadeten Probanden fallen längst nicht so intensiv aus. Die Probanden, welche 42°C warm gebadet wurden, gaben sogar 8 Stunden nach dem Bad, eine 2 gemäß des bestehenden Erythemscore für die Reaktionsstärke an (Tabelle 6). Dies bedeutet ein besonders intensives Erythem, welches jedoch noch keinerlei sonstige Hautveränderungen, wie Blasenbildung oder Ödem aufweist. Für 42°C lag die geringste mittlere MED bei 270 mJ/cm², für 28°C im Vergleich dazu bei 360 mJ/cm². Dies sind 90 mJ/cm² mehr, die an UV-B Dosis aufgewandt werden müssen, um eine vergleichbar starke Reaktion hervorrufen zu können. Außerdem ist die Tatsache auffällig, dass die sichtbare Erythementwicklung bei den Probanden, welche 42°C warm gebadet haben, eher einsetzt, als bei denen, welche 33°C oder 28°C warm gebadet haben. So zeigen 2 Stunden nach dem Bad und der Bestrahlung im Anschluss, bereits alle der 42°C warm gebadeten Personen eine sichtbar nachweisbare Reaktion, bei den 28°C warm gebadeten Personen drei von ihnen noch keinerlei sichtbares Erythem. Und sogar nach 6 Stunden im Anschluss an die durchgeführte Therapie, war noch ein Proband der 28°C warm gebadet hatte, ohne erkennbare Reaktion dabei. Dieses untermauert die These, dass die Erythementwicklung bzw. die Photosensibilität der Haut durchaus abhängig von der Wassertemperatur der Solelösung ist. Bei 37°C zeigen sich deutliche, interindividuelle Unterschiede in der Reaktion auf die Bestrahlung. Ähnliche Erfahrungen sind bereits in der Literatur bei vergleichbaren Untersuchungen zur Bade- PUVA Therapie bekannt (Gruss, 1998). In Zusammenschau aller unserer Daten, scheint eine Badewassertemperatur von 37°C als die am besten geeignete in der Praxis. Wenngleich das Ausmaß der Photosensibilisierung der Haut bei 42°C etwas höher ist, wäre diese doch recht hohe Temperatur für die Durchführung allenfalls von Teilbädern, aber keinesfalls von Vollbädern praktikabel. Die von uns gebadeten Probanden dieser Temperatur empfanden die Wassertemperatur subjektiv als zu heiß. Das Bad war nur gerade erträglich, da es sich um einen kleinere Körperfläche der Unterarme gehandelt hat. Diese hohe Wassertemperatur wäre auch für Patienten mit kardiopulmonalen Erkrankungen wie einer Herzinsuffizienz NYHA 3 und 4, schwerer Hypertonie, zerebrovaskulären Erkrankungen und schwerer respiratorischer Insuffizienz kontraindiziert. Bei diesem Patientenkontext sollte der behandelnde Dermatologe individuell entscheiden, ob eine Balneophototherapie generell sinnvoll erscheint oder ob Therapiealternativen, wie z.B. Phototherapie mit 311 nm Schmalband- UV-B oder aber systemische PUVA- Therapie, besser geeignet erscheinen. Interessant ist bezüglich des Einflusses der Wassertemperatur auf das Ausmaß der

Photosensibilisierung der Haut, dass die Wassertemperatur des Toten Meeres selbst zwischen 19°C im Februar und 31°C im September schwankt (Psoriasis Netz, 1998). Leider existieren keine Studien in der Literatur, welche untersucht haben, ob der Therapieeffekt der Balneophototherapie im Februar trotz geringerer Wassertemperatur des Toten Meer Salzes genauso hoch ist, wie im September. Dieses wäre sicherlich ein interessanter Aspekt. Somit ist die Temperatur am Toten Meer also niedriger, als sie bei der artifiziiellen, ambulanten Balneophototherapie optimalerweise gewählt werden sollte. Dieses zeigt, dass die Effektivität dieser Therapieform von den verschiedensten Faktoren abhängig ist und eine künstliche Nachstellung in der Praxis, sich durchaus von der Natur unterscheiden kann und gegebenenfalls muss, um optimale Ergebnisse zu erzielen. Bei der Bade- PUVA Therapie zeigten sich ähnliche Verläufe der Erythementwicklungen. So war auch hier die Photosensibilität bei 37°C oder 42°C deutlich erhöht (Gruss, 1998). Diese 37°C der Wassertemperatur sind inzwischen im klinischen Alltag etabliert bei der Bade- PUVA Therapie und die Erfolge signifikant (Karrer, 2001), so dass sie in den dermatologischen Zentren angewandt werden. Für die Balneophototherapie mit Schmalband UV-B Licht, wurden die Wassertemperaturen bisher zufällig gewählt und lagen teilweise mit 27°C deutlich unter unseren, herausgefundenen Optimalwerten (Tsourelis- Nikita, 2001). Die Wassertemperatur der Geno® Sol- Lösung der Firma Grünbeck lag bei circa 36°C und wird durch ein Heizaggregat permanent konstant gehalten. Damit hat die Firma unwillkürlich eine nahezu optimale Wassertemperatur für die Effizienz der Balneophototherapie mit Schmalband UV-B- Licht und auch für das Wohlempfinden der Patienten gewählt. Möglicherweise liegt die höhere Effizienz der hohen Wassertemperaturen darin begründet, dass sich die Ionen, wie Natrium, Kalium und Chlorid besser lösen und somit als Film die Haut stärker ummanteln und die Photosensibilität erhöhen. Bei der Bade- PUVA- Therapie scheint ebenfalls eine bessere Löslichkeit, sowie eine bessere Anreicherung des 8- MOP in der Epidermis Ursache für die höhere Lichtempfindlichkeit bei höherer Temperatur der Lösung zu sein (Gruss, 1998).

5.2 Einfluss der Badedauer auf das Ausmaß der Photosensibilisierung der Haut, gemessen anhand der MED

Ebenso wie für die Wassertemperatur existieren in der einschlägigen Literatur keine Studien zum Einfluss der Badedauer auf das Ausmaß der Photosensibilisierung der Haut nach einem Bad in der Solelösung und anschließender Bestrahlung mit UV-B Licht. Es ist jedoch davon auszugehen, dass sie einen Einfluss auf die Lichtempfindlichkeit der Haut, gemessen anhand der MED, hat. Dieses zu bestätigen war Ziel des zweiten Versuchsteiles. So wurden

Diskussion

hautgesunde Probanden, den Hauttypen 1- 3 nach Fitzpatrick zugehörig, zufällig randomisiert und bestimmten Gruppen zugeteilt. Geprüft wurde die Badedauer von 8,16, 24 und 32 Minuten in der GENO[®]- Sol- Lösung. Direkt unmittelbar im Anschluss an das Bad, wurden die Unterarme der Probanden auch hier mit monochromatischem UV-B Licht der Wellenlänge 311 nm bestrahlt. Jeweils ein Arm der Probanden wurde nicht gebadet, sondern nur bestrahlt, er diente als Vergleichsarm. Die MED wurde nach 2, 4, 6, 8, 10 und 24 Stunden abgelesen. Nach 2 Stunden zeigten sich weder an den gebadeten noch den ungebadeten Armen sichtbare Reaktionen in Form von Erythemen. Ansonsten implizieren die Ergebnisse, dass ein Bad von 8 Minuten Soleexposition ausreichend ist und sogar die höchste Photosensibilität der Haut verursacht. So liegt die MED bei 8 Minuten bei 260 mJ/cm^2 ($\pm 22,36$). Bei dem 32- minütigen Bad wird eine Dosis von 300 mJ/cm^2 ($\pm 61,24$) benötigt, sogar mehr als bei dem ungebadeten Kontrollarm. Die Ergebnisse zeigen jedoch auch, dass die Unterschiede in der Höhe der MED zwischen den einzelnen Badezeiten nicht so groß sind, als dass sich statistisch signifikante Unterschiede daraus ergäben. Somit liegt die MED für Schmalband UV-B 311 nm für die 16 Minuten gebadeten Unterarme bei $268,8 \text{ mJ/cm}^2$ ($\pm 25,88$), für 24 Minuten bei $277,8 \text{ mJ/cm}^2$ ($\pm 26,35$). Diese mittleren MED- Werte sind im Vergleich zu der jeweiligen ungebadeten Kontrollgruppe durchweg geringer. Dabei ist der Unterschied zwischen 8 und 16 Minuten gebadeten Unterarmen und den ungebadeten Unterarmen jeweils statistisch nicht signifikant, während der Unterschied zwischen dem 24 Minuten gebadeten Unterarmen und den ungebadeten Unterarmen statistische Signifikanz erreicht. Bei den Probanden, die 32 Minuten lang ihren Unterarm in der Solelösung badeten, zeigte sich im Vergleich zu der ungebadeten Kontrollgruppe eine geringere Photosensibilität. Dieser Effekt stellte sich statistisch signifikant dar ($p= 0,0211$). Dies bedeutet praktisch, dass ein zu langes Bad in der Solelösung genau den gegenteiligen Effekt hat, als gewünscht. Anstatt die Haut lichtsensibler zu machen, führt es zu einer Abnahme der Lichtempfindlichkeit im Vergleich zu dem ungebadeten Arm. Ein möglicher Ansatz zur Erklärung dieses Verhaltens könnte der sein, dass Haut im Wasser bei zu langem Baden aufquillt. Dieses Phänomen ist in der Medizin als „Mazeration“ bekannt, im täglichen Leben als sogenannte „Waschfrauenhände“ und bei Neugeborenen zu finden, welche über den Geburtstermin ausgetragen wurden. Studien zu dieser These existieren noch nicht, es ist aber durchaus vorstellbar, dass die Quellungseffekte der Haut bei einem 32 Minuten lang dauernden Bad so stark sind, dass sich dies in einer Änderung der Photosensibilisierung der Haut bemerkbar macht. Die Haut ist keine Grenzfläche, sondern eine Grenzschicht, in welche die Strahlung bis zu einem 1mm tief eindringen kann. Ehe die Strahlung jedoch am eigentlichen Absorptions- und damit primären Wirkort in Epidermis und Dermis gelangt, muss sie z.T. morphologisch sehr unterschiedliche Gewebsschichten durchdringen. Optisch ist die Haut v.a. durch ihre sehr unterschiedliche Lichtstreuung ausgezeichnet. Im

Diskussion

Wellenlängenbereich kann dies so verstanden werden, dass der zelluläre Aufbau und die subzelluläre Struktur des Gewebes zu einer Variation im Submikrometerbereich, d.h. im Bereich einer Wellenlänge oder weniger, führen kann (Hillenkamp F, 2003). Dieser komplexe Aufbau und diese komplizierte physikalische Ausbreitung des Lichtes in der Haut bzw. ihr Eindringen in die Haut, wird durch ein Bad in wässriger Solelösung, zuvor verändert. Bei einer 32 Minuten dauernden Exposition in dieser Lösung kommt es möglicherweise zu solch starker Veränderung der Hautstruktur bedingt durch Quellungseffekte, dass eine Verschlechterung der optischen Eigenschaften der Haut verständlich erscheint. Im Erprobungsmodell der ambulanten Balneophototherapie der Universitätsklinik in Regensburg betrug die Badedauer 20 Minuten (Lehmann, 1996). Dass eine Veränderung der Badezeit klinische Konsequenzen haben kann, zeigen vergleichbare Untersuchungen bei der Bade-PUVA- Therapie. Die Badezeit bei dieser Therapieform schwankte zwischen 15 und 20 Minuten (Tanew, 2001; Man, 2000; Azurdia, 2000; Fairlie, 1998; Reuther, 1997). Daraufhin stellte sich bei dieser Methode ebenfalls die Frage, ob eine kürzere Badezeit, eine Veränderung der Photosensibilität der Haut mit sich bringen würde. Somit wurden Untersuchungen durchgeführt, die den hier vorliegenden ähneln. Es wurde eine unterschiedlich lange Exposition im Badewasser geprüft und anschließend die Photosensibilisierung anhand der MPD nach der UV-A Bestrahlung, bestimmt. Die Badezeit variierte von 5- 30 Minuten (Azurdia, 2000; Dolezal, 2000; Schiener, 2002). Es ergab sich in allen Fällen, dass die Ergebnisse des effektiven Nutzens der kürzeren Badezeiten im Vergleich gleich oder signifikant besser waren. Somit sollten kürzere Badezeiten gewählt werden, da sich so eventuell auch potentielle Langzeitnebenwirkungen vermindern lassen. Dies dadurch, dass die Haut geringeren UV- Lichtdosen ausgesetzt werden muss, was zu einer Verringerung der Langzeitnebenwirkungen führen kann, wie hauptsächlich der Karzinogenese, induziert durch die UV- Strahlung. Wie bei den hier vorliegenden Ergebnissen scheint ein Bad von circa 10 Minuten für die Bade- PUVA Therapie optimal zu sein (Schiener, 2002). Ein deutlicher Vorteil der Badedauer von 8 bzw. 10 Minuten als optimale Badezeit bei der hier genutzten Balneophototherapie, liegt darin begründet, dass der zeitliche Aufwand minimiert wird. Es ist eines der Hauptziele in der Psoriasisstherapie die Lebensqualität des Patienten so weit wie möglich zu verbessern. Dazu trägt ein geringerer Zeitaufwand für die ambulante Balneophototherapie bei. Dies würde die ohnehin schon hohe Compliance sicherlich erhöhen können. Des Weiteren müsste in Folgestudien überprüft werden, inwieweit die Badedauer letztlich zu einer Verminderung der Langzeitnebenwirkungen beitragen kann. Geht man davon aus, dass eine kürzere Badedauer eine höhere Photosensibilität der Haut bedingt, wäre es wichtig zu wissen, ob die dadurch reduzierte Lichtdosis in der Folge auch ein geringeres Risiko für die Entstehung von Karzinomen als potentielle Langzeitnebenwirkung zur Folge hat. Damit wäre dann ein

weiteres Charakteristikum in einer optimalen Psoriasis­therapie erfüllt: die Langzeitnebenwirkungen zu reduzieren trotz eines vergleichbaren oder sogar besseren Therapieerfolges.

5.3 Erythembildung auf Schmalband UV-B nach der TOMESA-Photosoletherapie

Das Maximum der Erythembildung zeigte sich bei allen hier erhobenen Daten 8 Stunden nach dem Bad und der unmittelbaren Bestrahlung. Dieses Ergebnis war ablesbar an den mittleren MED- Werten im Vergleich. Es zeigte sich sowohl im ersten, als auch zweiten Versuchsteil der Arbeit, dass nach 8 Stunden das Erythem bei der geringsten UV-B Dosis, am intensivsten ausfiel. Dieses Ergebnis widerspricht der herkömmlichen Erkenntnis, dass die stärkste Rötung der Haut nach Schmalband- UV-B- Bestrahlung nach 10- 12 Stunden zu erkennen ist (Man I.,2003; Leitlinien der DDG, 1998), d.h. ein Sonnenbrand der Haut zu diesem Zeitpunkt am intensivsten ausfällt. Zur PUVA- Therapie liegen bereits Studien vor, die deutlich gezeigt haben, dass sich das Maximum der Reaktionsstärke nicht nach 72 Stunden, wie immer angenommen, sondern erst nach 5 Tagen entwickelt (Gruss, 1998) Dadurch ergaben sich wichtige Konsequenzen für die Durchführung dieser Therapieform. Für Breitband UV-B- Licht galt bisher, dass es 2- 6 Stunden nach einer Phototherapie zur Ausprägung eines Erythems kommt, welches 10 bis 12 Stunden nach der Therapie sein Maximum erreicht und normalerweise nach 24 Stunden verschwindet (Abel, 1995). Eine Änderung der bestehenden These, wann das Erythem maximal nach einer Phototherapie auftritt, wäre aufgrund der vorliegenden Daten aber sicherlich noch verfrüht. Des Weiteren muss erwähnt werden, dass es sich bei unseren Studien um Schmalband UV-B- Bestrahlungen mit einem Photosensibilisator (Solelösung) gehandelt hat und die bestehenden Angaben über die stärkste Erythementwicklung nach reiner Bestrahlung gemacht worden sind. Obschon sich bei den ungebadeten Kontrollarmen im zweiten Versuchsteil, das Maximum der MED- Werte ebenfalls nach 8 Stunden einstellt und auch dort der beschriebene Trend des Ablassens nach diesem Zeitintervall zu beobachten ist. Da es sich bei unseren Versuchen jedoch nur um kleine Testareale und nicht um große Hautflächen handelte, können diese Angaben sicherlich zu differenten Ergebnissen im Vergleich zu bestehenden Angaben in der Literatur führen. Des Weiteren ist unsere Fallzahl relativ gering. Dennoch wäre es sinnvoll, nachfolgende Studien auf den hier vorliegenden Ergebnissen aufzubauen, um diese zu überprüfen. Dieses kann dann später zur Planung der Schmalband UV-B- Dosis bei der Bestrahlung in Hinblick auf nachfolgende Bestrahlungstermine nach der ersten Therapie sicherlich von Nutzen sein. Dadurch würde

die Balneophototherapie weiter verbessert und die potentiellen Langzeitnebenwirkungen entstehend durch das UV- Licht, eventuell vermindert werden können.

5.4 Nebenwirkungen durch die Balneophototherapie bzw. Phototherapie

Die Vorteile in der Anwendung der Phototherapie als Alternative zu anderen, topischen oder systemischen Medikamenten sind groß. Ausgezeichnete Remissions- und Abheilungsraten resultieren aus der Anwendung dieser Therapieformen (Dawe, 2002; Kostovic, 2004; Der-Petrossian, 2000; Mikula, 2003). Dennoch müssen in diesem Zusammenhang auch die Nebenwirkungen berücksichtigt werden. Dabei unterscheidet man die akuten von den chronischen bzw. Langzeitnebenwirkungen. Zu den akuten Nebenwirkungen der Phototherapie mit UV-B- Licht gehört das Erythema solare. Die Entstehung des Sonnenbrandes tritt relativ rasch im Anschluss an die Bestrahlung mit UV- Licht auf. Der Peak bei der Häufigkeit der sonnenbrandtypischen Veränderungen in den Zellen liegt bei Breitband UV-B- Licht histologisch nachgewiesen bei 12- 24 Stunden nach der Bestrahlung (Iwasaki, 1996). Es wird derzeit davon ausgegangen, dass Sonnenbrand eine epidermale Hyperproliferation und Freisetzung von verschiedenen Markern zur Ausdifferenzierung der Hautstruktur induziert, sowie Veränderungen im Muster des Keratins der Epidermis. Dieses lässt die Annahme zu, dass nachfolgende UV-B- Expositionen in der Regenerationsphase der Haut langfristige Konsequenzen, wie Hautalterung und Photokarzinogenese zur Folge haben (Del Bino, 2004). Zu ähnlichen Ergebnissen kommt man ebenfalls in vergleichbaren Studien. Dort wurde herausgefunden, dass die Hauptnebenwirkungen des UV- Lichtes die Entwicklung von Sonnenbrand, Hyperpigmentation der Haut und lokale, sowie systemische Immunsuppression sind. Auf molekularer Ebene verursacht UV- Strahlung DNA- Schäden, wie die Entstehung von Cyclobutan- Pyrimidin- Dimeren und (6- 4)- Photoprodukten. Unter normalen Bedingungen reichen die Reparatursmechanismen des Körpers aus, diese Schäden zu beheben. Bei chronischer UV- Exposition hingegen sind die Folgen: Hautalterung, Immunsuppression und letztlich die Photokarzinogenese (Matsumura, 2004). Bei den oben genannten Nebenwirkungen sollte erwähnt werden, dass vor allem das UV-A- Licht zu einer Hautalterung führt, wohingegen das UV-B- Licht eher zur Induktion von Hauttumoren führt. Erste Spekulationen über einen Zusammenhang von UV- Bestrahlung und Entwicklung von Hauttumoren existieren bereits seit 1940/50 (Albert, 2003). Heutzutage gilt die exzessive UV- Zufuhr als einer der Hauptfaktoren bei der Manifestation von Hauttumoren wie z.B. das maligne Melanom, aber auch von nicht melanozytären Tumoren, wie spinözellulären Karzinomen und Basalzellkarzinomen (Bataille, 2004; Albert, 2003). Die

Diskussion

Photokarzinogenese resultiert aus genetischen Veränderungen genauso wie aus Veränderungen des Immunsystems, was letztlich in die Entwicklung von Hauttumoren mündet (Matsumura, 2004). Es kommt ferner zu erkennbaren Veränderungen in den Chromosomen durch die UV-B Wirkung (Fehrabas, 2004). UV- Licht kann zahlreiche Gewebekomponenten verändern, wie Membranphospholipide, Proteine und Nukleinsäuren (Cabrijan, Lipozenic, 2008). Außerdem führen viele der zellulären Effekte zu Veränderungen in der Signaltransduktion des Wachstumsfaktors und des Zytokinmediatorsystems. Dieses mündet dann in eine fehlerhafte Genexpression (Heck, 2004). UV-B- Strahlung verursacht p53 Mutationen, wodurch die Funktion dieses Tumorsuppressorgenes eingeschränkt ist, bzw. verändert wird. Somit können sich spinozelluläre Karzinome entwickeln (Kreimer-Erlacher, 2003). Eine dänische Studie hat im Zeitraum von 1972-1993, 1738 Patienten überwacht, die am Toten Meer behandelt wurden und es ergab sich ein erhöhtes Risiko für Basalzell- Karzinome sowie für spinozelluläre Karzinome. Es geht aus diesen Studien leider nicht hervor, inwieweit das Risiko dieser malignen Entartung und Entwicklung statistisch signifikant ist, also um welchen Faktor das Risiko erhöht ist (Frentz, 2001). Besonders für die systemische PUVA- Therapie gilt der Zusammenhang mit der gehäuften Anzahl an spinozellulären Karzinomen als statistisch signifikant gesichert (Leitlinien der DDG; Nijsten, 2003). Doch auch ansonsten ist die UV- Strahlung der Hauptfaktor in der Entstehung von Melanomen und nicht melanozytären Hauttumoren (Albert, 2002; Bataille, 2004) Die photokarzinogenen Effekte wurden auch speziell für das im Vergleich zu Breitband UV-B- Licht weniger erythematogene Schmalband UV-B- Licht untersucht. In einer Studie an 1908 Patienten, die therapeutisch mit UV-B 311 nm bestrahlt wurden, zeigte sich nach einer medianen Beobachtungszeit von 4 Jahren (range 0,04- 13 Jahre) keine erhöhte Inzidenz für spinozelluläre Karzinome oder Melanome (Man I. et al., Br J., 2005). Hingegen entwickelten 10 Patienten ein Basalzellkarzinom, was bei einer erwarteten Inzidenz von 4,7 signifikant erhöht war. In einer weiteren größeren Studie mit 3867 schottischen Patienten nach UV- B 311nm Therapie (Follow up bis 22 Jahre) traten 27 Basalzellkarzinome, 7 spinozelluläre Karzinome und 6 Melanome auf. Während bei den Patienten, die nur UV-B 311 nm erhalten hatten, keine Assoziation zwischen dem Auftreten der Tumoren und der UV- Therapie bestand, traten bei den Patienten, die mit UV-B 311 nm und früher auch mit PUVA behandelt worden waren etwas häufiger Basalzellkarzinome auf (27 im Vergleich zu 14,1 in der gematchten Normalpopulation) (Hearn RMR. Et al. Br J. 2008).

Prinzipiell müssen Patienten vor einer therapeutischen Anwendung von UV- Licht intensiv über die Nebenwirkungen aufgeklärt werden und die eingesetzte UV- Dosis so gering wie möglich gehalten und genau dokumentiert werden (Schiener, 2003; Albert, 2002). Erkennbar werden die durch die Bestrahlung entstandenen Hautschäden u.a. an der Entwicklung von dysplastischen Naevi als Folge einer Veränderung im Hautmuster mit Dysplasien (Hölzle,

1994). Daher müssen die Patienten, die einer Phototherapie zugeführt werden, von ihrem behandelnden Dermatologen engmaschig überwacht werden und es muss ein besonderes Augenmerk auf die Entwicklung von Präkanzerosen oder auffällig pigmentierten Hautveränderungen gelegt werden. Regelmäßige dermatoskopische Untersuchungen von pigmentierten Hautveränderungen sollten zum Screening nach oder unter einer Phototherapie dazugehören. Zur besseren Überwachung wurde ein UV- Pass entwickelt, wo nach jeder UV- Bestrahlung, die Art der Phototherapie, die Körperlokalisierung der Bestrahlung und die kumulative UV- Dosis eingetragen wird. Dadurch sind dem Arzt schnell alle Informationen zugänglich und das Risiko der Langzeitnebenwirkungen durch das UV- Licht wird individuell einschätzbar (Ochsendorf, 2000). In Studien wurde außerdem herausgefunden, dass Sericin eine signifikante Reduktion der phototoxischen Effekte, wie Tumorpromotion bewirken kann und somit quasi als Photoprotektor fungiert (Zhaorigetu, 2003). Sericin ist ein Seidenprotein, welches Hauptbestandteil der Seidenfaser darstellt. Es wurde in der zitierten Studie in einer Dosis von 2,5 und 5 mg appliziert und mit einer Kontrollgruppe ohne Sericinbehandlung verglichen. Diese Daten zeigen eindeutig eine Reduktion der Tumorpromotion in der Haut der Maus, durch Unterdrückung des oxidativen Stresses, der entzündlichen Reaktionen und der Expression von TNF α (Zaorigetu, 2003). Möglicherweise kann Sericin nicht nur im Maus- Modell diese positiven Effekte gegenüber der UV- Exposition beweisen, sondern den Patienten prophylaktisch zur Protektion appliziert werden.

5.5 Schlussfolgerungen

Zur Therapieplanung der ambulanten Balneophototherapie bei der Psoriasis, müssen die doch ernstzunehmenden Nebenwirkungen eines möglicherweise erhöhten, karzinogenen Risikos durch die UV- Applikation bedacht werden. Dennoch sind die Alternativoptionen durch systemische oder topische Medikamentenanwendungen ebenfalls nicht nebenwirkungsfrei, so dass eine individuelle Schaden- Nutzen- Abwägung erfolgen muss. Das systemisch verwendete Ciclosporin beispielsweise kann potentiell zu Nierenschäden, Gingivahyperplasie, Kardiotoxizität, sowie auch der Entstehung von Hauttumoren führen. Das systemisch applizierte Methotrexat zu möglichen Störungen in der Hämatopoese und zur Hepatotoxizität (Rote Liste , 2009).

Es gilt eine strenge Indikationsstellung bei der Durchführung der Balneophototherapie. Diese Therapieform ist jedoch aufgrund der hervorragenden Therapieergebnisse gerade bei der Psoriasis exzellent wirksam. Gerade daher ist es notwendig, die Erfolge dieser sehr

Diskussion

wirksamen Therapie, weiter zu optimieren um möglicherweise die Langzeitnebenwirkungen dieser Therapie durch geringere applizierte Lichtdosen reduzieren zu können. Dies war Ziel der vorliegenden Untersuchungen. Bei den daraus resultierenden Ergebnissen zeigte sich deutlich eine Abhängigkeit der Photosensibilität der Haut von der Wassertemperatur der Toten- Meer- Lösung. Je höher die Wassertemperatur der Lösung, desto stärker ist die Photosensibilität ausgeprägt. Dies ergab der Trend im Vergleich der bei 28°C gebadeten Unterarme im Vergleich zu den bei 42°C warm gebadeten Unterarmen. Die optimale Badewassertemperatur lag bei unseren Untersuchungen bei 37°C. Bei den 37°C waren das subjektive Wohlbefinden des Patienten, als auch die Entwicklung der Photosensibilität der Haut optimal. Dies bedeutet daher für die praktische Anwendung der herkömmlich angewandten Balneophototherapie mit TOMESA keine Änderung der Wassertemperatur. Des Weiteren postulierten wir eine Korrelation der Badedauer in der Solelösung und der Photosensibilität der Haut. Auch hier zeigte sich bei den Untersuchungsergebnissen des zweiten Versuchsteiles eine erhöhte Photosensibilität der Haut bei einer kürzeren Badedauer. Das Optimum ergab sich nach 8 Minuten. Am geringsten war die Photosensibilität bei 32 Minuten Badezeit. In der klinischen Anwendung bedeutet dies einen höheren Komfort für den Patienten, da der Zeitaufwand der Therapie so gering, wie möglich gehalten werden kann. Bisher lag die Badedauer meist im Durchschnitt höher (zw. 5- 30 Minuten Badedauer; allerdings im Verlauf der Therapie mit Steigerung der Badedauer) Außerdem kommt es im ersten, als auch im zweiten Versuchsteil der vorliegenden Arbeit zu einer Verringerung der Schmalband UV-B- Dosis aufgrund der erhöhten Photosensibilität. Dies könnte durch die Dosisreduktion der Schmalband UV-B- Strahlendosis zu einer Reduktion des karzinogenen Risikos führen. Aufgrund der geringen Fallzahlen bei unseren Untersuchungsergebnissen, können die hier gemachten Beobachtungen jedoch nur einen Anhalt für neue Trends in der Balneophototherapie mit Schmalband UV-B und der TOMESA- Lösung geben. Sie sollten in großen Metaanalysestudien überprüft werden, bevor man sie zu der „evidence based medicine“ zählen kann

6 Zusammenfassung

Hintergrund:

Die Psoriasis vulgaris ist eine chronische Hauterkrankung mit einer Prävalenz von weltweit 2 %. Es existieren verschiedene Konzepte zu deren Behandlung. Eines davon ist die Durchführung der ambulanten synchronen Balneophototherapie mit Solelösung des Toten Meeres (Tomesa). Darunter versteht man das Baden der betroffenen Hautareale in einer Solelösung (entsprechend der Ionenkonzentration des Toten Meer Salzes) in einer speziellen Wanne. Durch das Bad in der Solelösung erfolgt eine Photosensibilisierung der Haut durch die Mineralien des Salzes. Während des Badens werden die exponierten Hautareale mit Schmalband UV-B- Licht (311 nm) bestrahlt. Ziel des Bades ist dabei die Sensibilisierung der Haut gegenüber dem Schmalband UV-B Licht.

Zielsetzung:

Ziel der Arbeit war es herauszufinden, ob eine Änderung der Wassertemperatur der Solelösung oder aber eine Änderung der Badedauer in dieser Lösung bei nachfolgender Bestrahlung mit Schmalband- UV-B- Licht, das Ausmaß der Photosensibilität der Haut beeinflusst. Gemessen wurde die Photosensibilität anhand der Bestimmung der MED (minimale Erythemdosis). Diese ist definiert als die Dosis, welche ein gerade sichtbares, scharf begrenztes Erythem induziert.

Material und Methoden:

Im ersten Versuchsteil wurde der Einfluss der Änderung der Wassertemperatur auf das Ausmaß der Photosensibilität der Haut untersucht. Dazu badeten 15 hautgesunde Probanden je einen zufällig zugeteilten Unterarm bei 37°C (Kontrollarm). Der jeweils andere Unterarm wurde bei 5 von ihnen bei 28°C, bei 5 von ihnen bei 33°C und bei 5 von ihnen bei 42°C gebadet. Im Anschluss daran erfolgte die Bestrahlung definierter Hautareale an den Unterarmstreckseiten mit Schmalband UV-B-Licht (311 nm) mit ansteigender Dosis von 100-400 mJ/cm². Die Entwicklung der Erytheme wurde 2, 4, 6, 8, 10 und 24 Stunden nach erfolgter Bestrahlung dokumentiert.

Im zweiten Versuchsteil wurde der Einfluss der Änderung der Badedauer auf das Ausmaß der Photosensibilisierung der Haut untersucht. Dazu badeten 27 hautgesunde Probanden

Zusammenfassung

einen zufällig gewählten Unterarm nicht (Kontrollarm). Der jeweils andere wurde bei 5 von ihnen 8 Minuten, bei 8 von ihnen 16 Minuten, bei 9 von ihnen 24 Minuten und bei 5 von ihnen 32 Minuten in der Solelösung gebadet. Im Anschluss an das Bad erfolgte die Bestrahlung definierter Hautareale beider Unterarme mittels Schmalband UV-B- Licht (311 nm), mit ansteigender Dosis von 100- 400 mJ/cm². Die Dokumentation der entstehenden Erytheme erfolgte 2, 4, 6, 8, 10 und 24 Stunden nach der Bestrahlung. Die statistische Auswertung beider Versuchsteile erfolgte aufgrund der geringen Fallzahl nach einer nichtparametrischen Analyse longitudinaler Daten nach Prof. E. Brunner.

Ergebnisse:

Die statistische Auswertung der Daten zeigt, dass sowohl die Wassertemperatur, als auch die Badezeit als einzelne Faktoren eine statistische Signifikanz aufweisen. Teilweise sind statistisch signifikante Unterschiede der jeweiligen Temperatur bzw. Badedauer im Vergleich zu der entsprechenden Kontrollgruppe zu verzeichnen. Aufgrund der geringen Fallzahl und der interindividuellen Unterschiede der Kontrollgruppen, lässt sich jedoch nicht festlegen, welche Badetemperatur bzw. Badedauer signifikant optimal ist. Da sind nur Trends abzulesen.

Für 42°C, sowie 37°C ist die MED am geringsten, d.h. die Photosensibilität am höchsten. 28°C warm gebadete Probanden, weisen die geringste Photosensibilität auf. Im Durchschnitt sind bei den 28°C warm gebadeten Probanden ungefähr 50 mJ/cm² mehr notwendig, um ein Erythem hervorzurufen, als bei den 37°C warm gebadeten Kontrollarmen. Auch im Vergleich zu den bei 42°C gebadeten Unterarmen, sind circa 50- 60 mJ/cm² mehr notwendig, um eine gerade erkennbare, scharf begrenzte Rötung der Haut hervorzurufen.

Im zweiten Versuchsteil zeigt sich, dass die Badedauer von 8 Minuten in Hinblick auf die geringste MED, d.h. höchste Photosensibilität, am optimalsten scheint. Insgesamt wird deutlich, dass die Photosensibilität der Haut mit der Länge des Bades in der Solelösung abnimmt. Vergleicht man die 8 Minuten gebadeten Unterarme mit den 32 Minuten gebadeten Unterarmen, so werden für die 32 Minuten gebadeten Unterarme circa 75 mJ/cm² mehr Lichtdosis benötigt, als für 8 Minuten Badezeit. Ein Bad von 32 Minuten Dauer setzt die Photosensibilität im Vergleich sogar herab. Dies ist fassbar gemacht an der Tatsache, dass die MED für die gebadeten Arme geringer ist, als die der ungebadeten Kontrollunterarme in derselben Gruppe.

Das Maximum der Erythementwicklung ist in beiden Versuchsteilen 8 Stunden nach der Bestrahlung erreicht. Für Breitband- UV-B- Licht liegt dieses bei 10- 12 Stunden.

Zusammenfassung

Schlussfolgerung:

Wie zuvor postuliert, ruft eine Änderung der Wassertemperatur der Solelösung bzw. eine Änderung der Badedauer eine Veränderung des Ausmaßes der Photosensibilität nach erfolgter Schmalband- UV-B- Strahlung hervor. Es hat sich in der vorliegenden Arbeit gezeigt, dass die Verkürzung der Badedauer auf 8 Minuten (bisher 10 bis 30 Minuten) bzw. eine Wassertemperatur von 37°C die Lichtempfindlichkeit der Haut auf das UV- Licht in optimaler Weise erhöht. Damit ergeben sich praktische Veränderungen für den klinischen Alltag. Die Compliance der Patienten könnte sich durch die Verringerung des Zeitaufwandes verbessern. Ein wichtiger weiterer Vorteil ist eine Verminderung der notwendigen UV-B- Strahlendosis, was zu einer Verminderung der potentiellen karzinogenen Langzeitschäden führen könnte. Somit ließe sich eine bereits etablierte Therapiemethode der Psoriasis verbessern. Eine Überprüfung der Ergebnisse in einer multizentrisch angelegten Studie ist notwendig.

Anhang :

1) Abkürzungen

CD	cluster of differentiation
CD4(+)	T- Helferzellen
CD8(+)	T- Killerzellen
DNA	desoxyribonucleinacid
GH	growth- factor
ICAM	intercellular adhaesion molecule
INF γ	Interferon gamma
IGF	insulin growth factor
IL 23	Interleukin 23
8- MOP	8- Methoxypsoralen
NSAR	Nichtsteroidale Antiphlogistika

Zusammenfassung

PASI- Score	Psoriasis Area Severity Score
PUVA	Systemische Phototherapie mit UV-A
RNA	ribonucleinacid
STAT1	signal transducer & activator of transcription
TNF α	Tumornekrosefaktor alpha
UV-A	Ultraviolettstrahlung Wellenlänge A (320- 400 nm)
UV-B	Ultraviolettstrahlung Wellenlänge B (280- 320 nm)
VCAM	signal transducer & activator of transcription

2) Tabellenverzeichnis:

Tabelle 1: Elektromagnetisches Spektrum nach Saidmann

Tabelle 2: Wichtige Begriffe in der Photodermatologie

Tabelle 3: Chemische Zusammensetzung des Toten Meer- Wassers

Tabelle 4: Hauttypen nach Fitzpatrick

Tabelle 5: Inhaltsstoffe im Vergleich

Tabelle 6: Score zur Erythembestimmung bei der MED (minimale Erythemdosis)

Tabelle 7: Testprotokoll, Versuchsteil 1

Tabelle 8: Testprotokoll, Versuchsteil 2

2) Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: TOMESA- Foto

Abbildung 2: Foto der benutzten Folie

Abbildung 3: Messung bei 28 °C

Zusammenfassung

Abbildung 4: Messung bei 33 °C

Abbildung 5: Messung bei 42 °C

Abbildung 6: Messung bei 8 Minuten Badedauer

Abbildung 7: Messung bei 16 Minuten Badedauer

Abbildung 8: Messung bei 24 Minuten Badedauer

Abbildung 9: Messung bei 32 Minuten Badedauer

Abbildung 10: Messung aller Badedauern insgesamt nach 8 Stunden

7 Literaturverzeichnis

- Abel E.A. (1995):** Phototherapy; *Dermatol Clinic Oct.*; 13(4): 841- 9
- Abels DJ., Kattan- Byron J. (1985):** *Psoriasis treatment at the Dead Sea: a natural selective ultraviolet phototherapy*; *J Am Acad Dermatol. Apr*; 12 (4): 639- 43
- Abels DJ., Rose T., Bearman JE. (1995):** *Treatment of psoriasis at a Dead Sea dermatology clinic*; *Int J Dermatol. Feb*; 34 (2): 134- 7
- Albert MR., Ostheimer KG. (2002):** *The evolution of current medical and popular attitudes toward ultraviolet light exposure: part 1*; *J Am Acad Dermatol. Dec*; 47 (6): 930- 7
- Albert MR., Ostheimer KG. (2003):** *The evolution of current medical and popular attitudes toward ultraviolet light exposure: part 3*; *J Am Acad Dermatol. Dec*; 49 (6): 1096- 106
- Amend KL., Elder JT., Tomsho LP., et al. (2004):** *EGF gene polymorphism and the risk of incident primary melanoma*; *Cancer Res. Apr 15*; 64 (8): 2668- 72
- Autio P., Komulainen P., Larni HM. (2002):** *Heliotherapy in atopic dermatitis : a prospective study on climotherapy using the SCORAD index*; *Acta Derm Venereol*; 82 (6): 436- 40
- Azurdia RM., Dean MP., Rhodes LE. (2000):** *Reduction in 8- methoxypsoralen immersion time alters the erythematous response to bath PUVA* ; *Photodermatol Photoimmunol Photomed. Aug*; 16 (4): 186- 8
- Balasubramaniam P., Stevenson O., Berth- Jones J. (2004):** *Fumaric acid esters in severe psoriasis, including experience of use in combination with other systemic modalities*; *Br J Dermatol. Apr*; 150 (4): 741-6
- Barbagallo J., Spann C.T., Tutrone W.D., et al. (2001):** *Narrowband UVB phototherapy for the treatment of psoriasis- review and update*; *Cutis Nov*; 68 (5): 345- 7
- Barry J., Kirby B. (2004):** *Novel biologic therapies for psoriasis*; *Expert Opin Biol Ther. Jun*; 4 (6): 975- 87
- Bataille V., Bykov VJ., Sasieni P., et al. (2000):** *Photoadaptation to ultraviolet (UV) radiation in vivo : photoproducts in epidermal cells following UVB therapy for psoriasis*; *Br J Dermatol. Sept*; 143 (3): 477- 83
- Bataille V., Winett A., Sasieni P., et al. (2004):** *Exposure to the sun and sunbeds and the risk of cutaneous melanoma in UK: a case- control study*; *Eur J Cancer Feb*; 40 (3): 429- 35
- Bayliffe AI., Brigandi RA., Wilkins HJ., et al. (2004):** *Emerging therapeutic targets in psoriasis*; *Curr Opin Pharmacol. Jun*; 4 (3): 306- 10

Literaturverzeichnis

- Baysal V., Sahin F., Erel A., et al. (2003):** *The effect of PUVA treatment on sister chromatid exchange (SCE) values in psoriasis vulgaris patients;* J Dermatol Treat. Jan; 14 (1): 22-5
- Beani JC. (2004):** *Prescription of phototherapy in psoriasis;* Rev. Prat. Jan 15; 54 (1): 43- 7
- Behrens- Williams S., Gruss C., Grundmann- Kollmann M., et al. (2000):** *Assessment of minimal phototoxic dose following 8- methoxypsoralen bath: maximal reaction on average after 5 days;* Br Dermatol. Jan; 142 (1): 112- 5
- Behrens- Williams SC., Kraus D., Reuther T., et al. (2002):** *Do we alter ultraviolet sensitivity in vivo with stratum corneum rehydration? A pilot study and review of the literature;* Br J Dermatol Feb; 146 (2): 280- 4
- Besch R., Marschall C., Schuh T., et al. (2004):** *Triple helix- mediated inhibition of gene expression is increased by PUVA;* J Invest Dermatol. May; 122 (5): 1114- 20
- Boer J., Schothorst AA., Boom B, et al. (1982):** *Influence of water salt solutions on UVB irradiation of normal skin and psoriasis;* Arch Dermatol Res; 273 (3- 4): 247- 59
- Boer J., Schothorst AA., Boom B., et al.(1982):** *Influence of water and salt solutions on UVB irradiation of normal skin and psoriasis.* Arch. Dermatol. Res.; 273;(3-4); 247- 59
- Bollag WB, Dodd ME., Shapiro BA. (2004):** *Protein kinase D and keratinocyte proliferation;* Drug News Perspect. Mar; 17 (2): 117- 26
- Borska L., Fiala Z., Smejkalova J., Hamakova K., et al. (2004):** *Possible genotoxic risk of combined exposure to pharmaceutical coal tar and UVB radiation;* Cent Eur J Public Health. Mar; 12 Suppl: S 14- 5
- Bowen AR., Hanks AN., Murphy KJ., et al. (2004):** *Proliferation, apoptosis, and survivin expression in keratinocytic neoplasms and hyperplasias;* Am J Dermatopathol. Jun; 26 (3): 117- 81
- Branstrom R., Ullen H., Brandberg Y. (2003):** *A randomised population- based intervention to examine the effects of the ultraviolet index on tanning behaviour;* Eur J Cancer May; 39 (7): 968- 74
- Brenner W., Jaschke E., Honigsmann H. (1983):** *UV- B-phototherapy in psoriasis;* Z Hautkr Aug 1; 58 (15): 1113- 24
- Brunet S., Giacomoni P. (1998):** *Heat shock mRNA in mouse epidermis after UV- irradiation;* Mutation Research, 219: 217- 224
- Budiyanto A., Ueda M, Ueda T., et al. (2002):** *Formation of cyclobutane pyrimidine dimers and 8- oxo- 7,8,- dihydo-2`- deoxyguanosine in mouse and organ- cultured human skin by irradiation with broadband or with narrowband UVB;* Photochem Photobiol.; 76: 397- 400

Literaturverzeichnis

- Cabrijan L., Lipozenic J., et al. (2008):** Influence of PUVA and UVB radiation on expression of ICAM-1 and VCAM-1 molecules in psoriasis vulgaris; *Coll. Antropol.* 2008 Oct; 32 Suppl 2: 53- 6
- Calzavara-Pinton P. (1998):** *Narrow band UVB (311nm) phototherapy and PUVA photochemotherapy: a combination;* *J Am Acad Dermatol.* May; 38 (5 Pt 1): 687- 90
- Carlin CS., Feldman SR., Krueger JG., et al. (2004):** *a 50% reduction in the Psoriasis Area and Severity Index (PASI 50) is a clinically significant endpoint in the assessment of psoriasis;* *J Am Acad Dermatol.* Jun; 50 (6): 859- 66
- Cook PW., Brown JR., Cornell KA., et al. (2004):** *Suprabasal expression of human amphiregulin in the epidermis of transgenic mice induces a severe, early-onset, psoriasis-like skin pathology: Expression of amphiregulin in the basal epidermis is also associated with synovitis;* *Exp Dermatol.* Jun; 13 (6): 347- 56
- Courdavault S., Baudouin C., Sauvaigo S. (2004):** *Unrepaired cyclobutane dimers do not prevent proliferation of UV-B irradiated cultured human fibroblasts;* *Photochem Photobiol* Feb; 79 (2): 141-51
- Coven T.R., Burack L.H., Gilleaudeau R., et al. (1997):** *Narrowband UV-B produces superior clinical and histopathological resolution of moderate- to- severe psoriasis patients compared with broadband UV-B;* *Arch Dermatol* Dec; 133 (12): 1514- 22
- Coven TR., Burack LH., Gilleaudeau R., et al. (1997):** *Narrowband UV-B produces superior clinical and histopathological resolution of moderate- to- severe psoriasis compared with broadband UV-B;* *Arch Dermatol.* Dec; 133 (12): 1514- 22
- Coven TR., Burack LH., Gilleaudeau R., et al.(1997):** *Narrowband UV-B produces superior clinical and histopathological resolution of moderate- to- severe psoriasis in patients compared with broadband UV-B.* 133(12): 1514- 1522
- Dai X., Yamasaki K., Yang L., et al. (2004):** *Keratinocyte growth arrest by 1,25-dihydroxyvitamin D3 is caused by CDC2 phosphorylation through weel and myt 1 regulation;* *J Invest Dermatol.* Jun; 122 (6): 1356- 64
- David J., Abels MD., Zvi Even-Paz, MB.et al.(1996):** *Bioclimatology at the Dead Sea in Israel.* *Clinics in Dermatology;* 14: 653- 8
- David M., Efron D., Hodak E., et al. (2000):** *Treatment of psoriasis at the Dead Sea: why, how and when?;* *Isr Med Assoc J.* Mar; 2 (3): 232- 4
- Dawe R.S., Cameron H., Yule S., et al. (2002):** *UV-B Phototherapy clears Psoriasis through local effects;* *Arch Dermatol* Aug; 138 (8): 1071- 6
- Dawe RS., Cameron H., Yule S., et al. (2003):** *A randomized controlled trial of narrowband ultraviolet B vs bath-psoralen plus ultraviolet A photochemotherapy;* *Br J Dermatol.* Jun; 148 (6): 1194- 204

Literaturverzeichnis

- De Rie M.A., Out T.A., Bos J.D. (1997):** *Low- Dose Narrow- Band UVB Phototherapy Combined with Topical Therapy is effective in Psoriasis and does not inhibit systemic T-Cell Activation*; *Dermatology*, 196: 412- 17
- Del Bino S., Vioux C., Rossio- Pasquier P., et al. (2004):** *Ultraviolet B induces hyperproliferation and modification of epidermal differentiation in normal human skin grafted on to nude mice*; *Br J Dermatol. Apr*; 150 (4): 658- 67
- Dennis LK., Beane Freeman LE., Van Beek MJ. (2003):** *Sunscreen use and the risk for melanoma: a qualitative review*; *Ann Intern Med. Dec 16*; 139 (12): 966- 78
- Der- Petrossian M., Seeber A., Honigsmann H., et al. (2000):** *Half- side comparison study on the efficacy of 8- methoxypsoralen bath- PUVA versus narrowband ultraviolet B phototherapy in patients with severe chronic atopic dermatitis*; *Br J Dermatol. Jan*; 142 (1): 39- 43
- Dolezal E., Seeber A., Honigsmann H., et al. (2000):** *Correlation between bathing time and photosensitivity in 8- methoxypsoralen (8- MOP) bath PUVA*; *Photodermatol Photoimmunol Photomed. Aug*; 16 (4): 183-5
- Dudda J.C., Denfeld R.W., Simon J.C., et al. (2004):** *UVB- irradiated dendritic cells fail to tolerize murine CD8 naïve or effector T cells*; *J Invest Dermatol Apr*; 122 (4): 945- 52
- Duval C., Schmidt R., Regnier M., et al. (2003):** *The use of reconstructed human skin to evaluate UV- induced modifications and sunscreen efficacy*; *Exp Dermatol.*; 12 Suppl 2: 64- 70
- El- Ghorr A., Norval M.(1997):** *Biological effects of narrowband (311 nm TL 01) UVB irradiation: a review*; *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology* 38: 99- 106
- El Ghorr AA., Norval M. (1997):** *Biological effects of narrowband (311 nm TL 01) UVB irradiation: a review*; *J Photochem Photobiol B. Apr*; 38 (2- 3): 99- 106
- Elooma O., Majuri I., Suomela S., et al. (2004):** *Transgenic mouse models support HCR as an effector gene in the PSORS 1 locus*; *Hum Mol Genet. Jun 9*
- Enk CD., Shahar I., Amariglio N. (2004):** *Gene expression profiling of in vivo UVB- irradiated human epidermis*; *Photodermatol Photoimmunol Photomed. Jun*; 20 (3): 129- 37
- Even- Paz Z., Efron D. (2003):** *Determination of solar ultraviolet dose in the Dead Sea treatment of psoriasis*; *Isr Med Assoc J Feb.*; 5 (2): 87- 8
- Fairlie C., Baldwin L., Vear L., et al. (1998):** *Bath PUVA: an effective treatment for psoriasis*; *Dermatol Nurs Aug*; 10 (4): 285- 9

Literaturverzeichnis

- Feldman SR., Garton R., Averett W., et al. (2003):** *Strategy to manage the treatment of severe psoriasis: considerations of efficiency, safety and cost*; Expert Opin Pharmacother. Oct; 4 (10): 1887
- Ferahbas A., Donmez- Altuntas H., Hamurcu Z., et al. (2004):** *Micronucleus evaluation in mitogen- stimulated lymphocytes of narrowband (311 nm TL 01) UVB treated patients*; Photodermatol Photoimmunol Photomed. Apr; 20 (2): 81- 5
- Ferguson J. (1990):** *Photosensitivity dermatitis and actinic reticuloid syndrome (chronic actinic dermatitis)*; Semin Dermatol. Mar; 9 (1): 47- 54
- Fogh K., Kragballe K. (2004):** *New vitamin D analogs in psoriasis*; Curr Drug Targets Inflamm Allergy. Jun; 3 (2): 199- 204
- Forbes PD. (1981):** *Photocarcinogenesis: an overview*; J Invest Dermatol. Jul; 77 (1): 139- 43
- Frentz G., Olsen JH., Avrach WW. (1999):** *Malignant tumours and psoriasis: climotherapy at the Dead Sea*; Br J Dermatol. Dec; 141 (6): 1088- 91
- Fujii N., Uetsu N., Hamakawa M., et al. (2002):** *Chronic actinic dermatitis developed during phototherapy for psoriasis*; Photodermatol Photoimmunol Photomed. Jun; 18 (3): 157- 9
- Gach JE., Madrigal AM., Hutton JL., et al. (2004):** *Retrospective analysis of the occurrence of internal malignancy in patients treated with PUVA between 1986 and 1999 in South Warwickshire*; Clin Exp Dermatol. Mar; 29 (2): 154- 5
- Gambichler T., Schröpl F. (1998):** *Changes of minimal erythema dose after water and salt water baths*. Photodermatol Photoimmunol Photomed; 14; 109- 111
- Gawlik C., Gibis B., Sandeer G, et al. (2001):** *Usefulness and necessity of unsynchronized photosolotherapy and bath- PUVA- two variants of balneophototherapy- in funded ambulatory health care*; Z Ärztl Fortbild Qualitätssich. Jul; 95 (7): 509- 12
- Gawlik C., Gibis B., Sander G., et al. (2001):** *Usefulness and necessity of unsynchronized photosolotherapy Bath- PUVA- two variants of balnophototherapy- in funded ambulatory health care*; Z Ärztl. Fortbild Qualitätssich Jul; 95 (7): 509- 12
- Geilen CC., Orfanos CE. (2002):** *Standard and innovative therapy of psoriasis*; Clin Exp Rheumatol. Nov- Dec; 20 (6 Suppl 28): S 81- 7
- Gerber B., Mathys P., Moser M., et al. (2002):** *Ultraviolet emission spectra of sunbeds* ; Photochem Photobiol. Dec; 76 (6): 664- 8
- Ghoreschi K., Rocken M. (2004):** *Immune deviation strategies in the therapy of psoriasis*; Curr Drug targets Inflamm Allergy. Jun; 3 (2): 193- 8

Literaturverzeichnis

- Gloor M., Scheretzke A. (2002):** *Age dependence of ultraviolet light- induced erythema following narrowband UVB exposure;* Photodermatol Photoimmunol Photomed Jun; 18 (3): 121- 6
- Goedkoop AY., Kraan MC., Teunissen MB., et al. (2004):** *Early effects of tumour necrosis factor (alpha) blockade on skin and synovial tissue in patients with active psoriasis and psoriatic arthritis;* Ann Rheum Dis Jul; 63 (7): 769- 773
- Goh CL., Khoo L. (2004):** *Laser Doppler perfusion imaging (LDPI) and transepidermal water loss (TEWL) values in psoriatic lesions treated with narrow band UVB phototherapy. Dermal vascularity may be useful indicator of psoriatic activity;* Ann Acad Med Singapore. Jan; 33 (1): 75- 9
- Grundmann- Kollmann M., Ludwig R., Zollner TM., et al. (2004):** *Narrowband UVB and cream psoralen- UVA combination therapy for plaque- type psoriasis;* J Am Acad Dermatol. May; 50 (5): 734- 9
- Grundmann- Kollmann M., Tegeder I., Ochsendorf FR., et al. (2001):** *Kinetics and dose- response of photosensitivity in cream psoralen plus ultraviolet A photochemotherapy: comparative in vivo studies after topical application of three standard preparations;* Br J Dermatol. May; 144 (5): 991- 5
- Grundmann- Kollmann, M., Behrens S., Podda M., et al.(1999):** *Phototherapy for atopic eczema with narrowband UVB;* J Am Acad Dermatol; 40: 995- 7
- Gruner S., Zwirner A, Diezel W., et al. (1990):** *The effect of Tomesa therapy on epidermal Langerhans cells in experimental animals;* Dermatol Monatsschr; 176 (7): 399- 402
- Gruner S., Zwirner A., Boonen H., et al. (1990):** *Effect of treatment with salt from the Dead Sea (Tomesa therapy) on epidermal Langerhans cells- a clinical study;* Z Hautkr Dec.; 65 (12): 1146- 51
- Gruss C., Behrens S., Reuther T., et al. (1998):** *Kinetics of photosensitivity in bath- PUVA photochemotherapy;* Am Acad Dermatol. Sep; 39 (3): 443- 6
- Gruss C., Behrens S., von Kobyletzki G., et al. (1998):** *Effects of water temperature on photosensitization in bath- PUVA therapy with 8- methoxypsoralen;* Photodermatol Photoimmunol Photomed Oct- Dec; 14 (5- 6): 145- 7
- Gruss,C. , Kerscher,M., Behrens,S.(1998):** *Effects of water temperature on photosensitization in bath-PUVA therapy with 8- methoxypsoralen.* Photodermatol Photoimmunol Photomed;14: 145-7
- Guenther LC. (2004):** *Fixed- dosed combination therapy for psoriasis;* Am J Clin Dermatol; 5 (2): 71- 7

Literaturverzeichnis

- Halevy S., Giryas H., Friger M., et al. (2001):** *The role of trace elements in psoriatic patients undergoing balneotherapy with Dead Sea bath salt*; Isr Med Assoc J. Nov; 3 (11): 828- 32
- Hannuksela- Svahn A., Pukkala E., Koulu L., et al. (1999):** *Cancer incidence among Finnish psoriasis patients treated with 8- methoxypsoralen bath PUVA*; J Am Acad Dermatol. May; 40 (5 Pt 1): 694- 6
- Harari M., Shani J. (1997):** *Demographic evaluation of successful antipsoriatic climotherapy at the Dead Sea (Israel) DMZ Clinic*; Int J Dermatol. Apr; 36 (4): 304- 8
- Harari M., Shani J., Hristakieva E., et al. (2000):** *Clinical evaluation of a more rapid and sensitive Psoriasis Assessment Severity Score (PASS), and its comparison with the classic method of Psoriasis Area and Severity Index (PASI), before and after climotherapy at the Dead Sea*; Int J Dermatol. Dec; 39 (12): 913- 8
- Harari M., Shani J., Seidl V., et al. (2000):** *Climotherapy of atopic dermatitis at the Dead Sea: demographic evaluation and cost- effectiveness*; Int J Dermatol. Jan; 39 (1): 59- 69
- Hearn RMR., et al. Br. J. (2008):** Dermatol. 159: 931- 935
- Heck DE, Gerecke DR., Vetrano AM., et al. (2004):** *Solar ultraviolet radiation as a trigger of cell signal transduction*; Toxicol Appl Pharmacol. Mar 15; 195 (3): 288- 97
- Hillekamp F., Grabbe S.;** aus: *Die physikalischen Grundlagen der Wirkung optischer Strahlung auf die Haut*; Aus Wissenschaft und Klinik
- Hodak E., Gottlieb AB., Segal T., et al. (2003):** *Climotherapy at the Dead Sea is a remittive therapy for psoriasis: combined effects on epidermal and immunologic activation*; J Am Acad Dermatol. Sep; 49 (3): 451- 7
- Hoepe P., Oppenrieder A., Erianto C., et al. (2004):** *Visualization of UV exposure of the human body based on data from a scanning UV- measuring system*; Int J Biometereol. Jun 30
- Holzle E. (1992):** *Pigmented lesions as a sign of photodamage*; Br J Dermatol. Sep; 127 Suppl 41: 48- 50
- Hönigsmann H. (2001):** *Phototherapy of psoriasis*; Clinical and Experimental Dermatology Vol 26 (4) 343
- Hönigsmann H., Ortel B.:** *Kutane Lichttherapie*; Jahrbuch der Dermatologie- Licht und Haut- Biermann Verlag FRG
- Iizuka H., Takahashi H., Honma M., et al. (2004):** *Unique keratinization process in psoriasis: late differentiation markers are abolished because of the premature cell death*; J Dermatol Apr; 31 (4): 271-6

Literaturverzeichnis

- Ikai K., Danno K., Horio T., et al. (1985):** *Effect of ultraviolet irradiation on mast cell-deficient W/W^v mice*; J Invest Dermatol. Jul; 85 (1): 82- 4
- Ito K., Kawanishi S. (1996):** *Photosensitized DNA damage: mechanisms and clinical use*; Nippon Rinsho. Nov; 54 (11): 3131- 42
- Iwasaki K., Izawa M., Mihara M. (1996):** *UV- induced apoptosis in rat skin*; J Dermatol Sci. 1996 Apr; 12 (1): 31- 5
- Jekler J., Larko O. (1990):** *Combined UVA- UVB versus UVB phototherapy for atopic dermatitis: a paired- comparison study*; J Am Acad Dermatol. Jan; 22 (1): 49- 53
- Jones DA., Yawalkar N., Suh KY., et al. (2004):** *Identification of autoantigens in psoriatic plaques using expression cloning* ; Invest Dermatol. Jul; 123 (1): 93- 100
- Jung E.G.:** *Photokarzinogenese der Haut*; Jahrbuch der Dermatologie- Licht und Haut- Biermann Verlag FRG
- Kappes UP., Barta U., Merkel U., et al. (2003):** *High plasma levels of 8- methoxypsoralen following bath water delivery in dermatological patients*; Skin Pharmacol Appl Skin Physiol. Sep- oct; 16 (5): 305- 12
- Karrer S., Eholzer C., Ackermann G., et al. (2001):** *Phototherapy of psoriasis: Comparative Experience of Different Phototherapeutic Approaches*, Dermatology; 202: 108- 115
- Kastelan M., Massari LP., Pasic A., et al. (2004):** *New trends in the immunopathogenesis of psoriasis*; Acta Dermatovenerol Croat; 12 (1): 26- 9
- Kess D., Peters T., Zamek J., et al. (2003):** *CD4⁺ T cell- associated pathophysiology critically depends on CD 18 gene dose effects in a murine model of psoriasis*; J Immunol. Dec; 171 (11): 5697- 706
- Kim HJ., Kang SY, Kim SH., et al. (2004):** *Potentiation of UVB- induced apoptosis by novel phytosphingosine derivate, tetraacetyl phytosphingosine in HaCa T- cell and mouse skin*; Apoptosis Jul; 9 (4): 449- 56
- Kirby B., Buckley DA., Rogers S. (1999):** *Large increments in psoralen- ultraviolet A (PUVA) therapy are unsuitable for fair- skinned individuals with psoriasis*; Br J Dermatol. Apr; 140 (4): 661- 6
- Kirke S.K., Lowder S., Lloyd J.J., et al. (2007):** *A randomized Comparison of Selective Broadband UVB and Narrowband UVB in the Treatment of Psoriasis*; The Society or Investigative Dermatology; Mar, P 1641- 1646
- Knudsen EA., Worm AM. (1996):** *Psoriasis treatment at the Dead Sea*; Ugeskr Laeger. Nov 4; 158 (45): 6440- 3

- Koch EMW. (2002):** *Der selektive Immunmodulator Alefacept in der Therapie der Psoriasis vulgaris*; Hautsache Haut 1/2
- Kostovic K., Pasic A. (2004):** *Phototherapy of Psoriasis: review and update*; Acta Dermatovenerol Croat; 12 (1): 42- 50
- Kreimer- Erlacher H., Seidl H., Back B., et al. (2003):** *High frequency of ultraviolet mutations at the INK4a- ARF locus in squamous cell carcinomas from psoralen- plus-ultraviolet- A- treated psoriasis patients*; J Invest Dermatol. Apr.; 120 (4): 676- 82
- Kudish A., Evseev E., Kushelevsky A.P. (1997):** *The analysis of ultraviolet radiation in the Dead Sea Basin, Israel*; International Journal of Climatology, Vol 17; 1697- 1704
- Kudish Al., Abels D., Harari M. (2003):** *Ultraviolet radiation properties as applied to photoclimate therapy at the Dead Sea*; Int J Dermatol. May; 42 (5): 359- 65
- Kushelevsky A.P., Kudish A. (1996):** *Intercomparison of global, ultraviolet B and a radiation measurements in the Dead Sea Region (Ein Bokek) and Beer Sheva*; Isr J Med Sci; 32(Suppl 3): 24- 27
- Kushelevsky AP., Harari M., Kudish Al., et al. (1998):** *Safety of solar phototherapy at the Dead Sea*; J Am Acad Dermatol. Mar; 38 (3): 447- 52
- Kushelevsky AP., Slifkin MA. (1975):** *Ultraviolet measurements at the Dead Sea and at Beesheba*; Isr J Med Sci. May; 11 (5): 488- 90
- Langan SM., Heerey A., Barry M., et al. (2004):** *Cost analysis of narrowband UVB phototherapy in psoriasis*; J Am Acad Dermatol. Apr.; 50 (4): 623- 6
- Leaute- Labreze C., Saillour F., Chene G., et al. (2001):** *Saline Spa water or combined water and UV- B for psoriasis conventional UV- B: lessons from the Salies de Bearn randomized study*; Arch Dermatol Aug; 137 (8): 1035- 9
- Lebwohl M., Ali S. (1999):** *Treatment of psoriasis. Part 1. Topical therapy and phototherapy*;
- Lebwohl M., Menter A., Koo J., et al. (2003):** *Case studies in severe psoriasis: A clinical strategy*; J Dermatol Treat; 14 Suppl 2: 26- 46
- Legat FJ., Jajani LT., Wolf P., et al. (2004):** *The role of calcitonin gene- related peptide in cutaneous immunosuppression induced by repeated subinflammatory ultraviolet irradiation exposure*; Exp Dermatol. Apr; 13 (4): 242- 50
- Lehmann P., Melnik B., Holzle E., et al. (1992):** *The effect of UV- A and UV- B irradiation on the skin barrier. Skin physiologic, electron microscopy and lipid biochemistry studies*; Hautarzt Jun; 43 (6): 344- 51
- Lehmann P., Ruzicka T. (1996):** *Neue Entwicklungen in der Psoriasis therapie*; Deutsches Ärzteblatt 93, Ausgabe 48, Seite A- 3188/ B- 2569/ C- 2321

- Leitlinien der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft (DDG)** und des Berufsverbandes Deutscher Dermatologen (BVDD); Empfehlungen zur Phototherapie und Photochemotherapie
- Lew W., Bowcock AM., Krueger JG. (2004):** *Psoriasis vulgaris: cutaneous lymphoid tissue supports T- cell activation and "Type 1" inflammatory gene expression*; Trends Immunol. Jun; 25 (6): 295- 305
- Lindelof B., Sigurgeirsson B., Tegner E., et al. (1992):** *Comparison of the carcinogenic potential of trioxsalen bath PUVA and oral methoxsalen PUVA. A preliminary report*; Arch Dermatol. Oct; 128 (10): 1341- 4
- Loffler H., Aramaki J., Friebe K., et al. (2002):** *Changes in skin physiology during bath PUVA therapy*; Br J Dermatol. Jul; 147 (1): 105- 9
- Man I. Et al., Br. J. (2005):** Dermatol. 152: 755- 75
- Man I., Dawe RS., Ferguson J., et al. (2003):** *An intraindividual study of the characteristics of erythema induced by bath and oral methoxsalen photochemotherapy and narrowband ultraviolet B*; Photochem Photobiol. Jul; 78 (1): 55- 60
- Man I., Wainwright NJ., Gibbs NK., et al. (2000):** *Time course of skin photosensitivity following trimethylpsoralen bath PUVA*; Photodermatol Photoimmunol Photomed. Oct; 16 (5): 211- 5
- Marcil I., Stern RS. (2001):** *Squamous- cell cancer of the skin in patients given PUVA and ciclosporin: nested cohort crossover study*; Lancet Sep 29; 358 (9287): 1042- 5
- Martens- Lobenhoffer J., Rinke M., Losche D., et al. (1999):** *Long- term stability of 8 methoxypsoralen in intments for topical PUVA therapy (‘Cream- PUVA’)*; Skin Pharmacol Appl Skin Physiol. Sep- Oct; 12 (5): 266- 70
- Mascaro JM. (2002):** *Vitamin D and psoralen plus UVA radiation*; Cutis Nov ; 70 (5 Suppl) : 13-5
- Matsumura Y., Ananthaswamy HN. (2004):** *Toxic effects of ultraviolet radiation on the skin*; Toxicol Appl Pharmacol. Mar 15; 195 (3): 298- 308
- Middelkamp- Hup MA., Pathak MA., Parrado C., et al. (2004):** *Orally administered Polypodium leucotomos extract decreases psoralen- UVA- induced phototoxicity, pigmentation, and damage of human skin*; J Am Acad Dermatol. Jan; 50 (1): 41- 9
- Mikula C. (2003):** *Balneophototherapy: a new holistic approach to treating psoriasis*; J Am Acad Nurse Pract. Jun; 15 (6): 253- 9
- Mossner R., Beckmann I., Hallermann C., et al. (2004):** *Granulocyte colony- stimulating- factor- induced psoriasiform dermatitis resembles psoriasis with regard to abnormal cytokine expression and epidermal activation*; Exp Dermatol. Jun; 13 (6): 340- 6

Literaturverzeichnis

- Neumann NJ., Kerscher M., Ruzicka T., et al. (1997):** *Evaluation of PUVA bath phototoxicity; Acta Derm Venereol. Sep; 77 (5): 385- 7*
- Nijsten TE., Stern RS. (2003):** *The increased risk of skin cancer is persistent after discontinuation of psoralen + ultraviolet A: a cohort study; J Invest Dermatol. Aug; 121 (2): 252- 8*
- Nomura I., Gao B., Boguniewicz M., et al. (2003):** *Distinct patterns of gene expression in the skin lesions of atopic dermatitis and psoriasis: a gene microarray analysis; J Allergy Clin Immunol Dec; 112 (6): 1195- 202*
- Obata M., Tagami H. (1985):** *Alteration in murine epidermal Langerhans cell population by various UV irradiations: quantitative and morphologic studies on the effects of various wavelengths of monochromatic radiation on Ia-bearing cells; J Invest Dermatol Feb; 84 (2): 139- 45*
- Ochsendorf FR., Sachsenberg- Studer EM., Grundmann- Kollmann M., et al. (2000):** *The UV record. Document for quality control, therapy planning and risk assessment in dermatologic photo- and photochemotherapy; Hautarzt Feb; 51 (2): 79- 81*
- Oikarinen A., Peltonen J., Kallioinen M. (1991):** *Ultraviolet radiation in skin ageing and carcinogenesis: the role of retinoids for treatment and prevention; Ann Med; 23 (5): 497- 505*
- Olafsson JH., Sigurgeirsson B., Palsdottir R. (1997):** *Psoriasis treatment: bathing in a thermal lagoon combined with UVB, versus UVB treatment only; Acta Derm Venereol May; 77 (3): 253*
- Ortonne J.P. (2004):** *Redefining clinical response in psoriasis: targeting the pathological basis of disease; J Drugs Dermatol Jan- Feb; 3 (1): 13-20*
- Osada M., Gniadecka M., Wulf HC. (2004):** *Near- infrared Fourier transform Raman spectroscopic analysis of proteins, water and lipids in intact normal stratum corneum and psoriasis scales; Exp Dermatol. Jun; 13 (6): 391- 5*
- Park S.H., Hann S.H., Park Y.K. (1996):** *Ten- Year Experience of Phototherapy in Yonsei Medical Center; Yonsei Medical Journal, Vol 37, No.6 pp. 392- 6*
- Park SB., Huh CH., Choe YB, et al. (2002):** *Time course of ultraviolet- induced skin reactions evaluated by two different reflectance spectrophotometers: DermaSpectrophotometer and MinoltaSpectrophotometer CM- 2002; Photodermatol Photoimmunol Photomed. Feb; 18 (1): 23- 8*
- Parrish JA (1981):** *Phototherapy and photochemotherapy of skin diseases; J Invest Dermatol. Jul; 77 (1): 167- 71*

Literaturverzeichnis

- Prinz J.C. (2001):** *Psoriasis vulgaris- eine sterile, durch kreuzreaktive T- Zellen vermittelte, antibakterielle Hautreaktion? Die Pathophysiologie der Psoriasis aus immunologischer Sicht*; Zeitschrift für Hautkrankheiten; Band 76 Heft 6
- Procaccini EM., Riccio G., Casula L., et al. (1997):** *Thirty hours evaluation of UVB-induced erythema by chromometry an microflowmetry*; Dermatology; 195 (4): 317- 20
- Psoriasis Netz** ([www.psoriasis - netz.de/ totesmeer/ daten. Php](http://www.psoriasis-netz.de/totesmeer/daten.Php))
- Pullmann H. (1984):** *Side effects and risks of phototherapy*; Z Hautkr. Aug 15; 59 (16): 1056- 63
- Radenhausen M., Tebbe B., Orfanos CE. (1999):** *Shower PUVA: a new possibility for topical PUVA therapy. Phototoxicity in relation to shower time, water temperature and skin type*; Hautarzt Oct; 50 (10): 728- 32
- Rafnsson V., Hrafnkelsson J., Tulinius H., et al. (2003):** *Risk factors for cutaneous malignant melanoma among aircrews and a random sample of the population*; Occup Environ Med Nov; 60 (11): 815- 20
- Ramirez MA., Warthan MM., Uchida T., et al. (2003):** *Double exposure : natural and artificial ultraviolet radiation in beachgoers* ; South Med J. Jul: 96 (7): 652- 5
- Remling R., Schnopp C., Schmidt T., et al. (2002):** *Keratosis lichenoides chronica. Bath PUVA therapy*; Hautarzt Aug; 53 (8): 550- 3
- Reuther T., Gruss C., Behrens S., et al. (1997):** *Time course of 8- methoxypsoralen-induced skin photosensitization in PUVA- bath photochemotherapy*; Photodermatol Photoimmunol Photomed Oct- Dec; 13 (5- 6): 193- 6
- Richards HL., Fortune DG., Chong SL., et al. (2004):** *Divergent beliefs about psoriasis are associated with increased psychological distress*; J Invest Dermatol. Jul; 123 (1): 49-56
- Sanchez Ruderisch H., Aryee- Boi J., Schwarz C., et al. (2004):** *Shower PUVA: a novel variant of photochemotherapy. Distribution of photosensitivity and accumulation of trioxsalen in the skin*; Skin Pharmacol Physiol. May- Jun; 17 (3): 129- 32
- Sato H., Nakayama Y., Yamashita C., et al. (2004):** *Anti- inflammatory effects of tacalcitol (1,24(R)(OH)2D3, TV- 02) in the skin of TPA- treated hairless mice*; J Dermatol. Mar; 31 (3): 200- 17
- Schempp C.M., Blümke C.,et al.(1998):** *Effect of various salt solutions on ultraviolet B-induced erythema and pigmentation* .Hautarzt;49; 482-6
- Schempp CM., Muller K., Schulte- Monting J., et al. (1999):** *Salt water bathing prior to UVB irradiation leads to a decrease of the minimal erythema dose and an increased erythema index without affecting skin pigmentation*; Photochem Photobiol. Mar; 69 (3): 341- 4

- Schiener R., Behrens- Williams SC., Pillekamp H., et al. (2002):** *Can the immersion time of PUVA bath therapy be shortened?*; Acta Derm Venereol.; 82 (1): 18- 20
- Schiener R., Pillekamp H., Kerscher M., et al. (2003):** *Phototherapy and photochemotherapy of inflammatory dermatoses*; MMW Fortschr Med. Feb 20; 145 (8): 45- 7
- Schiffner R., Schiffner- Rohe J., Gerstenhauer M, et al. (2001):** *Differences between intention- to- treat and perprotocol analyses for patients with psoriasis vulgaris and atopic dermatitis: clinical and pharmaeconomic implications*; British Journal of Dermatology; Vol 144 (6) 1154
- Schiffner R., Schiffner- Rohe J., Gerstenhauer M, et al. (2002):** *Dead Sea treatment- principle for outpatient use in atopic dermatitis safety and efficacy of synchronous balneophototherapy using narrowband UVB and bathing in Dead Sea salt solution*; Eur J Dermatol. Nov- Dec; 12 (6): 543-8
- Schiffner R., Schiffner- Rohe J., Gerstenhauer M., et al. (2002):** *Dead Sea treatment- principle for outpatient use in atopic dermatitis: safety and efficacy of synchronous balneophototherapy using narrowband UVB and bathing in Dead Sea solution*; European Journal of Dermatology; Vol. 12, No.6, 543- 8
- Schiffner R., Schiffner- Rohe J., Gerstenhauer M., et al. (2003):** *Willingness to pay and time trade- off: sensitive to changes of quality of life in psoriasis patients?*; Br Dermatol Jun; 148 (6): 1153- 60
- Schiffner R., Schiffner- Rohe J., Landthaler M. (2002):** *How large is the loss of effectiveness of a treatment procedure between "theory "and "practice" ? Evaluating health economy data within the scope of a trial model of ambulatory synchronous balneophototherapy of atopic eczema*; Hautarzt Jan; 53 (1): 22- 9
- Schiffner R., Schiffner- Rohe J., Wöfl G., et al. (2000):** *Evaluation of a multicentre study of synchronous application of narrowband ultraviolet B phototherapy (TL-01) and bathing in Dead Sea salt solution for psoriasis vulgaris.* 142: 740-7
- Schiffner R., Wöfl G., Gläbl A., et al.(1998):** *Kurzfassung des Prüfplans für die synchrone Balneo-Phototherapie bei Psoriasis vulgaris, atopischem Ekzem und sonstigen Indikationen.(August)12 Modellbeschreibung: für Teilnehmer am Erprobungsmodell „ Ambulante synchrone Balneophototherapie“ (1995)*
- Schiffner R., Wöfl G., Gläbl A., et al.(1998):** *Kurzfassung des Zwischenberichtes zum Erprobungsmodell ambulante synchrone Balneo- Photo- Therapie in Bayern*
- Schottelius AJ., Moldawer LL., Dinarello CA., et al. (2004):** *Biology of tumour necrosis factor- alpha- implications for psoriasis*; Exp Dermatol. Apr; 13 (4): 193- 222

- Seidl H., Kreimer- Erlacher H., Back B., et al. (2001):** *Ultraviolet exposure as the main initiator of p53 mutations in basal cell carcinomas from psoralen and ultraviolet A- treated patients with psoriasis*; J Invest Dermatol Aug; 117 (2): 365- 70
- Seite S., Zucchi H., Moyal D., et al. (2003):** *Alterations in human epidermal Langerhans cells by ultraviolet radiation : quantitative and morphological study*; Br J Dermatol. Feb; 148 (2): 291- 9
- Shephard SE., Panizzon RG. (1999):** *Carcinogenic risk of bath PUVA in comparison to oral PUVA therapy*; Dermatology ; 199 (2): 106- 12
- Sigmundsdottir H., Gudjonsson JE., Valdimarsson H. (2003):** *The effects of ultraviolet B treatment on the expression of adhaesion molecules by circulating T lymphocytes in psoriasis*; Br J Dermatol. May; 148 (5): 996- 1000
- Snellman E., Klimenko T., Rantanen T. (2004):** *Randomized half- side comparison of narrowband UVB and trimethylpsoralen bath plus UVA treatments for psoriasis*; Acta Derm Venereol; 84 (2): 132- 7
- Snellman E., Rantanen T. (2001):** *Concentration- dependent phototoxicity in trimethylpsoralen bath psoralen ultraviolet A*; Br J Dermatol. Mar; 144 (3): 490- 4
- Stege H., Krutmann J.(1999): *UV- A– Dosis bei einer Kurbehandlung am Toten Meer.* Hautarzt; 50; 511-2
- Stern RS., Armstrong RB., Anderson TF., et al. (1986):** *Effect of continued ultraviolet B phototherapy on the duration of remission of psoriasis: a randomized study*; J Am Acad Dermatol. Sep; 15 (3): 546- 52
- Stern RS., Bolshakov S., Nataraj AJ., et al. (2002):** *p53 mutation in nonmelanoma skin cancers occuring in psoralen ultraviolet a- treated patients: evidence for heterogenity and field cancerization*; J Invest Dermatol. Aug; 119 (2): 522- 6
- Szeimies RM., Landthaler M., Karrer S. (2002):** *Non- oncologic indications for ALA- PDT*; J Dermatol Treat; 13 Suppl 1: S 13- 8
- Tabolli S., Calza A., et al. (2009):** *Quality of life of psoriasis patients before and after balneo or- balneophototherapy*; Yonsei Med. J., 2009 Apr .30
- Taneja A., Racette A., Gourgouliatos Z., et al. (2004):** *Broad- band UVB fiber- optic comb for the treatment of scalp psoriasis: a pilot study*; Int J Dermatol. Jun; 43 (6): 462- 7
- Tanew A., Honogsmann H., Ortel B., et al. (1986):** *Nonmelanoma skin tumours in long- term photochemotherapy treatment of psoriasis. An 8- year follow- up study*; J Am Acad Dermatol. Nov; 15 (5 Pt 1): 960- 5

Literaturverzeichnis

- Tanew A., Kipfelsberger T., Seeber A., et al. (2001):** *Correlation between 8-methoxypsoralen bath- water concentration and photosensitivity in bath- PUVA treatment;* Am Acad Dermatol. Apr; 44 (4): 638- 42
- Tantcheva- Poor I., Servera- Llaneras M., Scharffetter- Kochanek K., et al. (2001):** Br J Dermatol. Jun ; 144 (6) : 1127- 32
- Tjioe M., Smits T., van de Kerkhof PC., et al. (2003):** *The differential effect of broad band vs narrow band UVB with respect to photodamage and cutaneous inflammation;* Exp Dermatol. Dec; 12 (6): 729- 33
- Tran D., Kwok YK., Goh CL. (2001):** *A retrospective review of PUVA therapy at the National Skin Centre of Singapore;* Photodermatol Photoimmunol Photomed. Aug; 17 (4): 164- 7
- Travis L., Weinberg JM. (2002):** *Medical backgrounder: psoriasis;* Drugs Today (Barc).Dec; 38 (12) 847- 65
- Tsourelis- Nikita E., Menchini G.,Ghersetich I., et al. (2001):** *Alternative treatment of psoriasis with balneophototherapy using Leopoldine spa water;* J Eur Acad Dermatol Venereol May; 16 (3): 260- 2
- Turegun M., Ozturk S., Selmanpakoglu N. (1999):** *An unusual cause of burn injury: unsupervised use of drugs that contain psoralens;* J Burn Care Rehabil. Jan- Feb; 20 (1 Pt 1): 50- 2
- Tzung T.Y., Runger T.M. (1998):** *Assessment of DNA damage induced by broadband and narrowband UVB in cultured lymphoblasts and keratinocytes using the comet assay;* Photochem Photobiol. Jun; 67 (6): 647- 50
- Van de Pas CB., Hawk JL., Young AR., et al. (2004):** *An optimal method for experimental provocation of polymorphic light eruption;* Arch Dermatol Mar; 140 (3): 286- 92
- Van de Pas CB., Kelly DA., Seed PT., et al. (2004):** *Ultraviolet- radiation- induced erythema and suppression of contact hypersensitivity responses in patients with polymorphic light eruption;* J Invest Dermatol. Feb; 122 (2): 295- 9
- Van Praag MC., Out- Luyting C., Claas FH., et al. (1991):** *Effect of topical sunscreens on the UV- radiation- induced suppression of the alloactivating capacity in human skin in vivo;* J Invest Dermatol. Oct; 97 (4): 629- 33
- Wainwright NJ., MacLeod TM., Ferguson J. (1997):** *Bath- PUVA—an investigation of the distribution of trioxsalen (TMP) and 8- methoxypsoralen (8- MOP) in bathwater;* Photodermatol Photoimmunol Photomed Feb- Apr; 13 (1-2): 17- 20
- Wallenfang K., Stadler R. (2001):** *Association between UVA1 and PUVA bath therapy and development of malignant melanoma;* Hautarzt Aug; 52 (8): 705- 7

Literaturverzeichnis

- Walters I., Burack L., Coven T., et al. (1999):** *Suberythemogenic narrowband UVB is markedly more effective than conventional UVB in treatment of psoriasis vulgaris*; J Am Acad Dermatol; 40: 893- 900
- Wolf P., Kreimer- Erlacher H., Seidl H., et al. (2004):** *The ultraviolet fingerprint dominates the mutational spectrum of the p 53 and Ha- ras genes in psoralen + ultraviolet A keratoses from psoriasis patients*; J Invest Dermatol. Jan; 122 (1): 190- 200
- Wolff K. (1985): Photochemotherapy (PUVA): pro and contra**; Hautarzt Jan; 36 (1): 25- 33
- Yap LM., Foley P., Crouch R., et al (2003):** *Chronic actinic dermatitis: a retrospective analysis of 44 cases referred to an Australian photobiology clinic*; Australas J Dermatol. Nov; 44 (4): 256- 62
- Youn Ji., Gange RW., Maytum D., et al. (1988):** *Effect of hypoxia on sunburn cell formation and inflammation induced by ultraviolet radiation*; Photodermatol Dec; 5 (6): 252- 6
- Zanolli M., Feldman S., Clark A. (2000):** *Lichttreppe*; Phototherapy and Psoriasis Treatment Protocols, Parthenon Pr
- Zhaorigetu S., Yanaka N., Sasaki M., et al. (2003):** *Inhibitory effects of silk protein, sericin on UVB- induced acute damage and tumour promotion by reducing oxidative stress in the skin of hairless mouse*; J Photochem Photobiol B. Oct 15; 71 (1- 3): 11-7
- Zimmermann J., Utermann S. (1994):** *Photosoletherapie bei Patienten mit Psoriasis und Neurodermitis atopica*; Hautarzt; 45: 849- 853
- Zvi Even- Paz MB., CH.B.,and Jashovam Shani, PH.D.(1989):** *The Dead Sea and Psoriasis, Historical and Geographic Background* ;International Journal of Dermatology, Vol.28, No.1

8 Lebenslauf

Persönliche Daten:

Familienstand: Ledig, keine Kinder
Geburtsdatum: Am 22.3.1978 in Essen

Schulbildung:
1984- 1988 Theodor- Heuss- Grundschule, Essen
1988- 1997 BMV- Gymnasium, Essen

Hochschulbildung:

SS 1998- WS 1999/ 2000 Ärztliche Vorprüfung an der Heinrich- Heine-
Universität, Düsseldorf
SS 2000- WS 2001 Erste Ärztliche Prüfung an der Universität
Regensburg
SS 2001- WS 2002/ 2003 Zweite Ärztliche Prüfung an der Universität
Regensburg
SS 2003- WS 2003/ 2004 Dritte Ärztliche Prüfung an der
Westfälischen-Wilhelms- Universität, Münster
1.10.2004 Erteilung der Approbation

Berufspraxis:

1.4.2003- 15.5.2004 Praktisches Jahr: Stadtkrankenhaus Soest
(akademisches Lehrkrankenhaus der
Westfälischen Wilhelms- Universität,
Münster)

1.8. 2004- 15.10. 2004 ÄIP: Klinik für Innere Medizin und
Gastroenterologie; St. Elisabeth-
Krankenhaus, Essen

15.10. 2004- 15.10. 2005 Assistenzärztin: Klinik für Innere Medizin und
Gastroenterologie, St. Elisabeth-
Krankenhaus, Essen

15.10. 2005- 31. 1. 2009 Assistenzärztin: Klinik für Innere Medizin und
Gastroenterologie, Kliniken- Essen- Mitte/ ev.
Huysensstiftung, Essen

Seit 1.2. 2009 Assistenzärztin: Klinik für Innere Medizin und
Gastroenterologie; Universitätsklinikum St.
Josefs- Hospital, Bochum

9 Danksagung

Zunächst möchte ich der Abteilung für Dermatologie der Universitätsklinik Regensburg unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. med. M. Landthaler für die Bereitstellung der Räumlichkeiten und Geräte für die klinischen Versuche danken. Des Weiteren dem Zentrum für Klinische Studien der Universitätsklinik Regensburg für die Unterstützung in Bezug auf die statistische Auswertung der Ergebnisse. Dort danke ich besonders Frau J. Rochon.

Dann gilt mein tiefster Dank meinen Probanden, welche ohne finanzielle Entschädigung freiwillig an den Untersuchungen teilgenommen haben und ihre Zeit investiert haben.

Des Weiteren danke ich Frau Prof. Dr. med. S. Karrer, welche spontan als meine Betreuerin, nach anfänglichen Schwierigkeiten dieser Arbeit (Betreuerweggang, neues, nicht primär selbst gestelltes Thema) auch über mehrere hundert Kilometer hinweg, stets hilfsbereit, kompetent und prompt meine Probleme lösen und Fragen beantworten konnte und an das Projekt glauben ließ.

Nicht zuletzt gilt mein Dank meiner Schwester, welche mich in der Umsetzung der statistischen Tests, sowie bei der graphischen Darstellung der Arbeit beraten und fachlich unterstützt hat, sowie meinen Eltern, Freunden und Kollegen, welche mich stets ermuntert haben, durchzuhalten, an mich glaubten und mich intermittierend psychisch aufbauten. Dies hat die endgültige Fertigstellung der Arbeit wesentlich erleichtert.