

Aus der Universitäts-Hautklinik
der Albert-Ludwigs-Universität Freiburg im Breisgau



**Antiinflammatorische Wirkung von Aloe vera Gel (97,5%) im UV-Erythemtest, eine
monozentrische, randomisierte, placebokontrollierte Doppelblindstudie**

INAUGURAL-DISSERTATION

zur

Erlangung des medizinischen Doktorgrades

der Medizinischen Fakultät

der Albert-Ludwigs-Universität

Freiburg i. Br.

Vorgelegt im Jahre 2006

von

Julia Stump

geboren in Freiburg im Breisgau

Dekan: Prof. Dr. Christoph Peters

Erstgutachter: Prof. Dr. Christoph Schempp

Zweitgutachter: Prof. Dr. Uwe Frank

Jahr der Promotion: 2006

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis	III
Abkürzungsverzeichnis.....	V
1 Einleitung.....	1
2 Aufgabenstellung und Zielsetzung	3
3 Grundlagen	4
3.1 Hauttypen	4
3.2 UV-Licht	5
3.2.1 Physikalische Grundlagen.....	5
3.2.2 Biologische Charakterisierung des UVB-Lichts.....	7
3.2.3 Photodermatologische Charakterisierung des UVB	8
3.3 Erythem	9
3.4 UV-Erythem	9
3.5 UV-Erythemtest.....	10
4 Pflanzenportrait Aloe	12
4.1 Historischer Überblick	12
4.2 Aloe	13
4.3 Aloe barbadensis MILLER (Aloe Vera)	14
4.4 Aloe ferox MILLER.....	25
5 Probanden, Material und Methoden.....	27
5.1 Probandenkollektiv.....	27
5.1.1 Einschlusskriterien.....	27
5.1.2 Ausschlusskriterien.....	28
5.1.3 Probandencharakterisierung des Vorversuches	28
5.1.4 Probandencharakterisierung der Hauptstudie	29
5.2 Verwendete Lichtquelle	31
5.3 Durchführung der Lichttestung mit der Lichttreppe und Bestimmung der Minimalen Erythemdosis (MED).....	33
5.4 Photometrische Bestimmung des Erythems	35
5.4.1 Messprinzip mit dem Mexameter® MX 16.....	35
5.4.2 Durchführung der Messung	37

II
Inhaltsverzeichnis

5.5	Verwendete Arbeitsmaterialien.....	38
5.5.1	Prüfpräparate.....	38
5.5.2	Pflaster	43
5.5.3	Schablone.....	44
5.6	Studiendurchführung Vorversuch	45
5.7	Studiendurchführung Hauptversuch.....	46
5.8	Statistische Auswertung der Daten.....	50
6	Ergebnisse	51
6.1	Vorversuch	51
6.1.1	Auswertung der Lichttreppe	51
6.1.2	Ergebnisse Vorversuch	53
6.1.3	Unerwünschte Nebenwirkungen.....	58
6.2	Hauptstudie	58
6.2.1	Auswertung der Lichttreppe	59
6.2.2	Ergebnisse Hauptstudie.....	63
6.2.3	Unerwünschte Nebenwirkungen.....	65
7	Diskussion	67
7.1	UV-Erythemtest.....	69
7.2	Positivkontrollen	69
7.3	Vehikel	70
7.4	Unerwünschte Wirkungen des getesteten Aloe vera Gels.....	71
7.5	Ergebnisse	72
8	Zusammenfassung.....	77
9	Literaturverzeichnis.....	78
10	Danksagung	87
11	Curriculum vitae	88

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Hauttypen [130]	4
Abbildung 2: UV-Lichtspektrum [103].....	6
Abbildung 3: Die älteste bekannte Aloe vera Abbildung [82].....	12
Abbildung 4: Aloe vera Pflanze und Blütenstand [121]	15
Abbildung 5: Aufbau des Blattes der Aloe vera Pflanze [83].....	15
Abbildung 6: Querschnitt durch die Hälfte eines Aloe Blattes [83]	16
Abbildung 7: Muschelige Bruchflächen der Aloe hepatica [114].....	17
Abbildung 8: Strukturformel Aloin A und B [6].....	19
Abbildung 9: Aloe ferox Pflanze und Blütenstand [114].....	25
Abbildung 10: Spektrum UV Lampe (UV 800 Waldmann)	32
Abbildung 11: Lichttreppe	34
Abbildung 12: Mexametergerät [17].....	36
Abbildung 13: Mexamtermesssonde [17]	36
Abbildung 14: Messung mit dem Mexameter.....	38
Abbildung 15: Blanching Effekt	42
Abbildung 16: Strukturformel Hydrokortison [113].....	43
Abbildung 17: Pflaster mit Gel	44
Abbildung 18: Einzelpflaster fixiert.....	44
Abbildung 19: Schablone	45
Abbildung 20: Betamethason [112]	45
Abbildung 21: Fertige Lichttreppe auf der Haut.....	47

IV
Abbildungsverzeichnis

Abbildung 22: MED-Verteilung der 8 Probanden	52
Abbildung 23: MED-Verteilung der 40 Probanden	62
Abbildung 24: Erythemwerte 24 Stunden nach Bestrahlung und Behandlung der Testfelder mit den verschiedenen Prüfsubstanzen.....	63
Abbildung 25: Erythemwerte 48 Stunden nach Bestrahlung und Behandlung der Testfelder mit den verschiedenen Prüfsubstanzen.....	64
Abbildung 26: Pflasterreizung	65

Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
bzw.	beziehungsweise
ca.	circa
cm	Zentimeter
CRF	Case Report Form
d.h.	das heißt
DNA	Desoxyribonukleinsäure
et al	et alii
h	Stunde
IL	Interleukin
MED	Minimale Erythemdosis
mm	Millimeter
n. Chr.	nach Christus
nm	Nanometer
%	Prozent
PUVA	Psoralen und Ultraviolettbereich A
TNF α	Tumornekrosefaktor α
u.a.	unter anderem
UV	Ultraviolett
UVA	Ultraviolettbereich A
UVB	Ultraviolettbereich B
UVC	Ultraviolettbereich C
v. Chr.	vor Christus
z.B.	zum Beispiel

1 Einleitung

Die Aloe vera, auch Aloe barbadensis MILLER genannt, ist seit über 6000 Jahren als Heilpflanze und Naturheilmittel bekannt und geschätzt. Die ältesten Aufzeichnungen, die die Verwendung der Aloe Pflanze beschreiben, stammen aus Ägypten und werden auf das vierte Jahrtausend v.Chr. datiert [91]. Über die Jahrhunderte wurde die Aloe vera zu verschiedensten kosmetischen und medizinischen Zwecken verwendet und ihr wurden zahlreiche Wirkungen nachgesagt. So wurde die Aloe vera von der heiligen Hildegard auf Zugpflastern zum Aufbrechen von Wunden gebraucht, oder von Paracelsus und Lonicerus als magenreinigendes, leber- und milzöffnendes, expektorierendes und purgierendes Mittel. Der orale Einsatz der Pflanze als stuhlregulierendes oder darmberuhigendes Medikament war weit verbreitet, aber auch die äußere Anwendung der Aloe war sehr beliebt. So fand sich in vielen Haushalten eine Aloe vera Pflanze, deren Gel bei Verbrennungen, kleinen Wunden und Schnitten direkt frisch auf die Haut aufgetragen wurde [91].

Infolge des in den letzten Jahren stark zunehmenden Gesundheitsbewusstseins der Bevölkerung und einem verstärkten Interesse an natürlichen Alternativen zu synthetisch hergestellten Arzneimitteln wurde die Aloe vera als altbewährtes Naturheilmittel wiederentdeckt und hat zunehmend an Bedeutung gewonnen.

Inzwischen lässt sich ein regelrechter Modetrend beobachten, der sich um das Produkt Aloe vera entwickelt hat. So gibt es eine immense Zahl an Produkten aus dem medizinischen, kosmetischen oder dem so genannten „Wellness“-Bereich, die auf Aloe vera basieren oder die dies zumindest für sich in Anspruch nehmen. So wird vor allem das Aloe vera Gel z.B. in „Health-Drinks“ und als Nahrungsergänzungsmittel verwendet, sowie in hautpflegenden Präparaten mit feuchtigkeitsspendender, wundheilender, entzündungshemmender, keimtötender und schmerzstillender Wirkung angeboten [121].

Aufgrund ihres breiten Spektrums an biologischen Aktivitäten und physiologischen Eigenschaften hat sich auch die Wissenschaft über die Jahre hinweg intensiv mit der Aloe vera Pflanze beschäftigt und unterschiedlichste, vermeintliche Wirkungen sowie, die dafür verantwortlichen Inhaltsstoffe untersucht.

Im Laufe der Jahre wurde eine große Anzahl an Studien durchgeführt, die sich anhand von in vitro oder in vivo Untersuchungen mit den Bestandteilen der Aloe vera beschäftigt haben.

Zunächst standen vor allem der gelbe, bittere Saft und somit die purgativen Eigenschaften und Wirkungen der Aloe vera im Vordergrund der Forschungen. Erst später befassten sich die Untersuchungen auch zunehmend mit den Gel-Bestandteilen aus dem Inneren der Aloe Blätter [46]. Entsprechend der Fülle der Studien gibt es sehr widersprüchliche Angaben hinsichtlich der Wirkungen des Aloe vera Gels. Es gibt kaum eine Pflanze, die so viele kontroverse Meinungen hervorgerufen hat wie die Aloe vera [46].

Der moderne klinische Gebrauch des Aloe vera Gels beginnt in den 30er Jahren mit Berichten über die erfolgreiche Behandlung von Röntgenstrahlen induzierten Dermatitis und Verbrennungen [46]. Bis zum heutigen Tage folgten zahlreiche Untersuchungen zu dieser Verwendungsmöglichkeit, sowie viele Studien zu weiteren dermatologischen Anwendungsmöglichkeiten des Aloe vera Gels.

So wurde die antiinflammatorische Wirkung der Inhaltsstoffe der Aloe vera studiert und Autoren wie Davis et al [20, 22, 24], Fulton et al [38], Chitra et al [12], [11] und Choi et al [13] konnten besonders für das Aloe vera Gel eine antientzündliche Wirkung nachweisen.

Aber nicht nur zu den topischen, dermatologischen Wirkungen des Aloe vera Gels, sondern auch zu dessen Einsatz als orales Medikament wurden einige Studien durchgeführt.

Die Fülle der durchgeführten Studien brachte viele unterschiedlichste Meinungen zur Wirksamkeit der Aloe vera Pflanze hervor und es gibt ebenso viele Befürworter wie „Gegner“ der Aloe vera.

Trotz der kontroversen Ergebnisse bezüglich der Wirkungen der Aloe vera, die die Untersuchungen im Laufe der Jahre ergeben haben, ist der Glaube der Bevölkerung in ihre heilende Wirkung aber nach wie vor sehr groß.

Vor allem in der Kosmetikindustrie und als Dermatikum findet die Aloe vera zunehmend Interessenten.

Aufgrund dieser starken Popularität der Aloe vera Pflanze bei den Verbrauchern scheint es sehr wichtig, die Wirksamkeit und die Sicherheit der Aloe vera Produkte genauer zu betrachten und zu untersuchen und valide Aussagen zu erlangen [144].

2 Aufgabenstellung und Zielsetzung

Ziel der vorliegenden Studie war es, die antientzündliche Wirkung eines topisch angewendeten Aloe vera Gels (97,5%) zu prüfen. Zur Untersuchung der antientzündlichen Wirkung von lokal applizierten Dermatika eignen sich verschiedene Studienmodelle. Die, in präklinischen Studien und im Rahmen von Wirkstoffscreenings am häufigsten eingesetzte, Methode ist der Ultraviolett (UV)-Erythemtest [62], [55], [56], [69], [106], [137]. Beim UV-Erythemtest werden, auf dem Rücken befindliche, kleine Testfelder mit UVB bestrahlt, somit erhält man ein genau definiertes Erythem. Dieses künstlich erzeugte Erythem entspricht einer leichten Entzündung der Haut. Im Anschluss an die Bestrahlung der Testareale werden die zu testenden Studienmedikationen okklusiv, das heißt mit dicht abschließenden und abdeckenden Pflastern, appliziert. Die erwartete erythemhemmende Wirkung der Substanzen wird im Vergleich zu einer in der Studie mitlaufenden Positivkontrolle (Kortikosteroide) ermittelt. In der vorliegenden Studie dienten als Positivkontrollen Dermatop® Creme (0,25% Prednicarbat), Dermallerg-ratiopharm® Creme (1% Hydrocortison), sowie 1% Hydrocortison in dem Aloe vera Placebo Gel. Die Auswertung des Erythems erfolgte photometrisch mit Hilfe des Mexameters, sowie zusätzlich durch visuelle Beurteilung. Die Studie wurde an einer Zahl von 40 Probanden durchgeführt. Anhand der erhaltenen Daten und nach deren statistischer Auswertung kann die antientzündliche Wirkung des Aloe vera Gels im Vergleich zu den Positivkontrollen beurteilt werden.

In dem anschließenden Kapitel 3 werden die einzelnen, zum Verständnis der durchgeführten Studie notwendigen, Grundlagen beschrieben. Teil 4 der Arbeit ist das Pflanzenportrait, welches ausführliche Informationen zu der, in der Studie getesteten, Pflanze liefert. Kapitel 5 der Arbeit befasst sich mit den verwendeten Materialien und Methoden, sowie dem Probandenkollektiv. In Teil 6 werden die Ergebnisse kurz anhand von Text, Tabellen und graphischen Abbildungen dargestellt. In Kapitel 7, dem Diskussionsteil, werden die erhaltenen Ergebnisse schließlich kritisch diskutiert. Die Zusammenfassung (Teil 8) liefert noch einmal einen kurzen Überblick auf die gesamte Arbeit.

3 Grundlagen

3.1 Hauttypen

Die Klassifikation der Hauttypen erfolgt nach Fitzpatrick in vier verschiedene Typen (Hauttyp I-IV), die sich abhängig von der Sonnenempfindlichkeit und den Hautbräunungseigenschaften unterscheiden [33]. Die Sonnenempfindlichkeit wird bestimmt nach der Hautreaktion auf die erste 30 minütige Sonnenexposition im Sommer [78]. Abbildung 1 zeigt jeweils die einzelnen Hauttypen und führt die zu ihnen gehörenden charakteristischen Merkmale auf.

	Aussehen	Erythem	Pigmentierung
Hauttyp I 	sehr helle Haut, viele Sommersprossen, hellblondes oder rötliches Haar, helle Augen	immer	nie
Hauttyp II 	helle Haut, einige Sommersprossen, helles Haar, helle Augen	immer	gelegentlich
Hauttyp III 	mittelhelle Haut ohne Sommersprossen, braunes Haar, helle oder dunkle Augen	gelegentlich	immer
Hauttyp IV 	bräunliche, wenig empfindliche Haut, dunkelbraunes oder schwarzes Haar, dunkle Augen	nie	immer

Abbildung 1: Hauttypen [130]

Im Rahmen der vorliegenden Studie wurden jedoch nicht alle Hauttypen mit eingeschlossen, sondern nur Probanden mit dem Hauttyp II-III getestet.

3.2 UV-Licht

3.2.1 Physikalische Grundlagen

Die Sonne gibt ein breites Spektrum elektromagnetischer Strahlung ab. Die für photobiologische Reaktionen in der Dermatologie relevanten Bereiche dieses Spektrums gehören der optischen Strahlung an und umfassen die wärmende Infrarotstrahlung, die sichtbare Strahlung und die ultravioletten (UV) Strahlen. Im Sonnenspektrum machen die UV- Strahlen etwa 10 %, die Infrarotstrahlung etwa 40 % aus, und den größten Anteil hat mit 50 % das sichtbare Licht. Obwohl die UV-Strahlung eine relativ geringe Energiedichte aufweist, ist sie für beinahe alle, durch Sonnenbestrahlung an der Haut hervorgerufenen Effekte verantwortlich [52]. Die unsichtbare UV-Strahlung wird in drei Bereiche eingeteilt. Die Unterteilung beruht auf unterschiedlichen physikalischen Eigenschaften und biologischen Aktivitäten [79]. Man unterscheidet UVA-, UVB- und UVC-Licht.

UVA-Licht (320-400 nm)

Die langwelligen UVA-Strahlen erreichen als Anteil des natürlichen Sonnenlichtes die Erdoberfläche. Sie sind weniger toxisch als die UVC- und UVB-Strahlung [79]. UVA-Strahlen dringen bis in die Dermis ein, wo sie in höheren Dosen kurzfristig über eine chemische Veränderung der vorhandenen Pigmente eine Pigmentierung auslösen [68]. Gleichzeitig induzieren sie die Synthese von Melanin, wodurch eine Spätpigmentierung hervorgerufen wird. Langfristige Überdosierung fördert die vorzeitige Hautalterung und Faltenbildung durch Zerstörung der kollagenen Fasern. UVA besitzt im Gegensatz zu UVB die Fähigkeit Fensterglas zu durchdringen.

UVB-Licht (290-320 nm)

Die UVB-Strahlen kommen ebenfalls im natürlichen Sonnenlicht vor und erreichen die Erdoberfläche [79]. Sie sind jedoch nicht in der Lage Fensterglas zu durchdringen, da sie von diesem abgefiltert werden.

UVB-Strahlen penetrieren weniger tief in die Haut als die UVA-Strahlen, so erreichen sie die Epidermis und nur etwa 5-10 % gelangen in das obere Corium [128], [34].

An der Haut bewirken sie ein Erythem (Sonnenbrand) und eine retardierte, aber lang anhaltende Spätpigmentierung, die durch eine Stimulation der Melaninsynthese zustande kommt. Zu den negativen Effekten zählen akute und chronische Schädigungen der Haut. Die einzelnen biologischen und photodermatologischen Eigenschaften des UVB-Lichts werden im Folgenden noch genauer erläutert (Kap.2.2.2).

UVC-Licht (100-280 nm)

UVC-Strahlung kommt an der Erdoberfläche nicht vor, da diese kurzwellige Strahlung von der filternden Ozonschicht in der Stratosphäre weitestgehend absorbiert wird.

Abbildung 2 zeigt das Spektrum der ultravioletten Strahlung und deren jeweilige Eindringtiefe in die Haut.

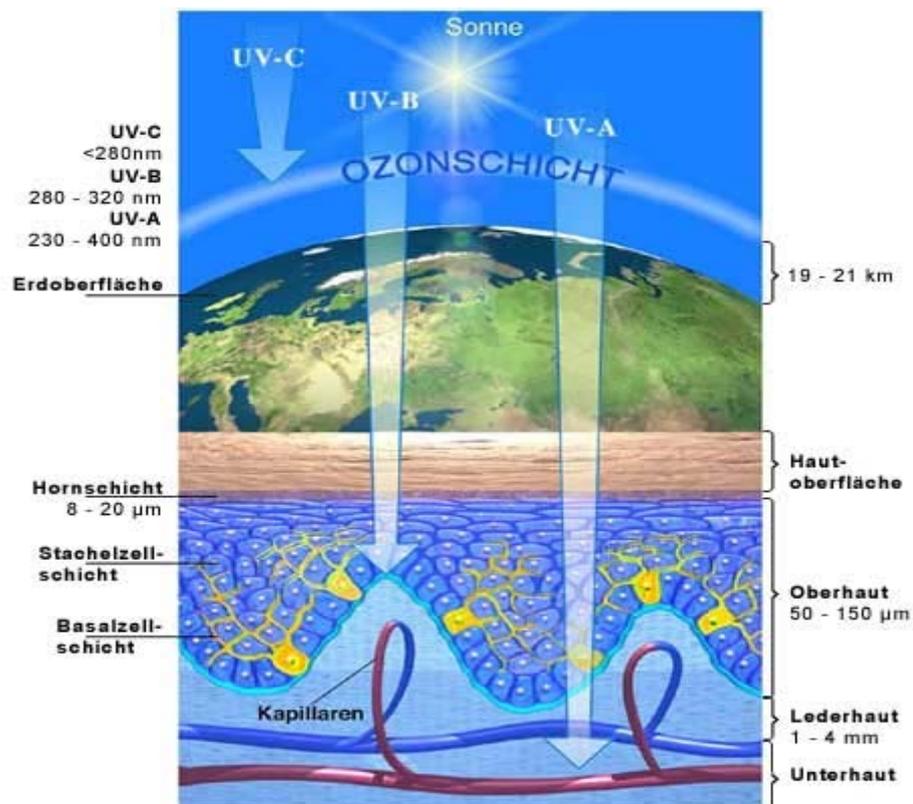


Abbildung 2: UV-Lichtspektrum [103]

3.2.2 Biologische Charakterisierung des UVB-Lichts

Einer der wichtigsten positiven biologischen Effekte der UVB-Strahlung auf den menschlichen Organismus ist die Photoisomerisierung von 7-Dehydrocholesterin zu den biologisch wirksamen Vorstufen des Vitamin D3 [79]. Vitamin D3 (Cholecalciferol) ist neben anderen Hormonen essentiell für die Regulation des Calcium und Phosphat-Stoffwechsels [153]. 7-Dehydrocholesterin fällt bei der Synthese des Cholesterols in der Leber an und gelangt schließlich in die Haut. Hier wird in einer UVB-Licht-abhängigen, photochemischen Reaktion der Ring B des 7-Dehydrocholesterols gespalten, und es entsteht Vitamin D3 (auch Cholecalciferol genannt) [86]. Das Vitamin D3 ist zunächst inaktiv, es wird jedoch durch zwei weitere Hydroxylierungsschritte, die in Leber und Niere stattfinden, in die aktive Verbindung, das Calcitriol (1,25-Dihydroxyvitamin D3) überführt [153]. Bereits wenige Minuten an Sonnenexposition kleiner Hautareale reichen aus, um die Vitamin-D-Synthese zu gewährleisten [51].

Bei unzureichender Sonnenlichtexposition oder fehlender Zufuhr von Vitamin D3 über die Nahrung kann es zu Mangelerscheinungen kommen. Im Kindesalter führt ein Vitamin-D-Hormon-Mangel zum Krankheitsbild der Rachitis, bei Erwachsenen zur Osteomalazie [125].

Ein weiterer biologischer Effekt der UVB-Strahlung ist deren Eingreifen in das Immunsystem auf mehreren Ebenen [35].

Die durch das UVB-Licht bedingte Immunsuppression kann sich sowohl als systemische wie auch als lokale Immunsuppression manifestieren [129], [40], [122]. Anhand von Studien über die Antigenität von UV-induzierten Tumoren konnte gezeigt werden, dass die Bestrahlung mit UVB-Licht zu einer spezifischen Immuntoleranz gegenüber UV-induzierten Hauttumoren führt. Es wurde nachgewiesen, dass diese Tumoren in vorbestrahlten Wirtstieren nach einer Transplantation weiter wachsen können, während sie von zuvor nicht bestrahlten Tieren abgestoßen werden [72]. Ebenso war es nicht möglich nach Bestrahlung mit UVB-Licht eine Kontaktsensibilisierung nach Allergenexposition zu erzeugen. Es besteht stattdessen eine Toleranz gegenüber dem Antigen, die durch T-Suppressorzellen mediiert wird [139], [78]. Außerdem konnte gezeigt werden, dass die Exposition mit UVB zu einer verminderten Resistenz gegenüber bakteriellen, viralen und Pilzinfektionen führt [40], [42], [43], [98].

Da UVB-Strahlung nicht in der Lage ist, über die ersten Zellschichten der Epidermis hinaus einzudringen, geht man davon aus, dass die Immunsuppression durch Mediatorzellen oder

photoaktive Faktoren der Haut bewirkt wird [39]. Die epidermalen Photorezeptoren wandeln die physikalische Energie der UV-Strahlung in biologische Signale um [70]. Es wird vermutet, dass sowohl die Urocainsäure, die im Stratum corneum gefunden wird und die durch UVB Photoisomerisation von der trans- in die cis-Form umgewandelt wird, als auch die epidermale DNA dabei eine Rolle spielen [3], [28]. Besonders die DNA-Veränderungen resultieren in einer Produktion von immunmodulatorischen Zytokinen (IL-10, IL-1, IL-6, TNF- α), die durch die Keratinozyten gebildet werden [48], [16]. Diese Zytokine führen u. a. zu einer systemischen Immunsuppression.

Die lokale Immunsuppression basiert vor allem auf der Hemmung der Funktion der Langerhanszellen in der Epidermis, die morphologisch und funktionell beeinträchtigt werden. Nach der Exposition mit UVB-Licht zeigen die Langerhanszellen einen Verlust ihrer Antigen-präsentierenden Funktion [78], [34].

Die Tatsache, dass UVB-Licht ein potenter Immunmodulator ist, wird auch bei der Phototherapie ausgenutzt. Der entzündungshemmende Effekt der UVB-Phototherapie wird der immunmodulatorischen Wirkung des UV-Lichts zugeschrieben [45], [115]. Die Patienten erhalten eine Ganzkörper- oder Lokalbestrahlung mit UVB oder auch gemischten UVB/UVA-Strahlern. Besonders bei Erkrankungen wie der Psoriasis, Parapsoriasisformen, endogenem Ekzem oder der Akne können mit der Phototherapie gute Erfolge erzielt werden.

3.2.3 Photodermatologische Charakterisierung des UVB

Man unterscheidet die akuten Wirkungen des UVB auf die Haut von den chronischen Effekten [34]. Zu den akuten Reaktionen der Haut zählt das UV-Erythem (Sonnenbrand), das 12-24 Stunden nach der Exposition auftritt und durch eine Prostaglandinsynthese der Keratinozyten vermittelt wird, die zu einer Vasodilatation im subepithelialen Bindegewebe führt (siehe auch Abschnitt 3.3) [79]. Direkt im Anschluss an diese Reaktion kommt es zu einer Sofortpigmentierung und nach 48-72h zur Spätpigmentierung, die auf einer verstärkten Melaninsynthese in den Melanozyten beruht [128]. Zusätzlich tritt durch die UVB-Einwirkung eine Hyperplasie der Epidermis, der sogenannten Lichtschwiele auf [34].

Die chronischen Auswirkungen des UVB-Lichts bestehen in der Ausbildung einer sogenannten Lichtschwiele der Haut und in der Karzinogenese. Die Lichtschwiele ist eine Hyperkeratose und stellt einen Adaptionsmechanismus der Epidermis auf UV-Strahlen dar. Dies ist somit eine Form des Eigenschutzes der Haut. Die wichtigste Folge der chronischen

UV-Licht Exposition ist die Karzinogenese. Ihre Folgen sind Präkanzerosen, Plattenepithel-Karzinome, Basaliome und der Morbus Bowen [34].

3.3 Erythem

Das Erythem ist per definitionem eine mit dem bloßen Auge erkennbare Rötung der Haut [29].

Die Rötung entsteht durch eine physikalische, infektiöse oder psychisch ausgelöste Erweiterung und vermehrte Füllung der lokalen Blutgefäße im subepithelialen Bindegewebe (Hyperämie) [2]. Ein typisches Erythem findet man z.B. beim Sonnenbrand, der eine Reaktion auf die Exposition der Haut mit UV-Strahlen darstellt.

3.4 UV-Erythem

Das UV-Erythem ist eine akute Entzündungsreaktion der Haut, die als Antwort der normalen Haut auf UV-Exposition auftritt [34], [128]. Das UV-Erythem erscheint wenige Stunden nach Exposition, erreicht sein Maximum nach annähernd 12-24h und klingt nach 48-72h wieder ab [62], [77], [41]. Der Sonnenbrand (UV-Erythem) ist die meist bekannte Reaktion der Haut auf Sonnenlicht [53]. Hauptverantwortlich für die Entwicklung einer akuten Sonnenbrandreaktion ist vor allem das kurzwellige, energiereiche UVB-Licht. Charakteristische klinische Reaktionen der Entzündung sind neben der Rötung (Rubor) auch Hitze (Calor), Schwellung (Tumor), Schmerz (Dolor) und Juckreiz (Pruritus) [128], [54]. Histopathologisch kommt es durch die Exposition mit UVB-Licht zu einer Veränderung epidermaler Chromophore (lichtabsorbierende Moleküle). Im Falle von UVB-Strahlung ist die nukleare DNA der Hauptangriffsort der UV-absorbierenden Zellen der Haut [34], [122]. Folge der DNA-Veränderungen ist eine Schädigung epithelialer Keratinozyten [128]. Diese wiederum führt zu einer Freisetzung von Zytokinen und anderen proinflammatorischen Mediatoren wie Histamin, Serotonin, Prostaglandinen und Interleukinen (Il-1 bis Il-6, Il-8, Il-12, Il-13) [53]. Viele dieser Substanzen bedingen eine Vasodilatation im subepithelialen Bindegewebe und führen somit zu einem sichtbaren Hauterythem [80]. Insgesamt resultiert eine entzündliche Reaktion mit Schwerpunkt in der Epidermis und der oberen Dermis [34]. Die Zellschädigung zeigt sich durch das massenhafte Auftreten von sogenannten „sunburn cells“, dies sind dyskeratotische Keratinozyten mit pyknotisch zusammengeschrumpften Kernen und einem blassen, leer aussehenden Zytoplasma [80].

3.5 UV-Erythemtest

Das Erythem, als inflammatorische Reaktion auf die Bestrahlung mit UV, kann durch nicht-invasive Methoden relativ leicht erzeugt werden, außerdem ist die UV-bedingte Entzündung einfach zu reproduzieren und zu quantifizieren [53], [54], [77]. Aufgrund dieser Eigenschaften wird das UVB-Erythem bei vielen photobiologischen Studien der Haut genutzt [53]. Der daraus entwickelte UV-Erythemtest ist ein einfach durchzuführendes Verfahren zur Beurteilung entzündungshemmender Effekte von lokal applizierten Pharmaka und stellt somit eine der am häufigsten eingesetzten Methoden dar, um die antientzündliche Wirkung von topisch angewendeten Dermatika in vivo zu untersuchen [61], [62], [137], [140], [55], [56], [69], [106], [87]. Er bietet den Vorteil, alternativ zur Durchführung von Tierversuchen, die antientzündliche Wirkung von topischen Agenzien direkt an der menschlichen Haut zu testen. Da bei dem Test nur kleine Testflächen behandelt werden, können systemische Nebenwirkungen nahezu ausgeschlossen werden [106].

Beim UV-Erythemtest wird auf kleinen, anhand einer Schablone vorgegebenen, Testfeldern durch die Bestrahlung mit UVB ein definiertes Erythem und somit eine leichte Entzündung der Haut erzeugt. Nach der Bestrahlung werden die Testsubstanzen im Okklusionsverfahren aufgetragen. Durch die Verwendung einer Positivkontrolle wie z.B. Kortikosteroide kann die erythemhemmende Wirkung der Testsubstanzen im Vergleich zur Positivkontrolle ermittelt werden [61]. Die erforderliche, minimale UVB-Dosis, die nötig ist, um ein gerade sichtbares Erythem zu erzeugen, die minimale Erythemdosis (MED), wurde im Vorfeld mit Hilfe einer so genannten Lichttreppe für jeden Probanden individuell bestimmt. Weitere Erläuterungen zur Lichttreppe finden sich in Kapitel 5.

In zahlreichen Studien wurde beschrieben, dass die UVB-Dosis nicht über die zweifache MED hinausgehen sollte, um die Wirkung der Kortikosteroide noch gut abgrenzen zu können [61], [55], [56], [37], [64]. Aufgrund der geringeren Standardabweichung und der deutlicheren Abhebung der Erythemwerte vom Hintergrund konnte in mehreren Studien der Hautklinik des Universitätsklinikums der Albert-Ludwigs-Universität [61] sowie in Studien von Hughes-Formella et al [55], [56] die 1,5 fache MED als die optimale Bestrahlungsdosis ermittelt werden. Der Rücken gilt als die beste Lokalisation zur Durchführung des UV-Erythemtestes, da er eine große Sensitivität, eine relativ große Testfläche, sowie die geringsten Mess-Schwankungen aufweist [61], [32].

Als Vergleichsmöglichkeit für die zu testenden Substanzen werden Kortikosteroide als Positivkontrolle verwendet. Hierbei hat es sich als sinnvoll erwiesen, neben dem Hydrokortison zusätzlich ein höher potentes Kortikoid zu verwenden. Somit ist bei niedrigen Fallzahlen oder einer starken Streuung der Messwerte eine sichere und wirksame Positivkontrolle gewährleistet [61]. Die abschließende Beurteilung des Erythems und somit auch die Beurteilung der Wirksamkeit der Testpräparate werden sowohl visuell abgelesen als auch photometrisch mit Hilfe des Mexameters bestimmt.

Um bei der Durchführung des UV–Erythemtests verlässliche Daten zu erhalten, ist eine Standardisierung der Studienbedingungen sehr wichtig. Die Messung der Probanden sollte immer zur gleichen Uhrzeit vorgenommen werden, um tagesabhängige Durchblutungsschwankungen zu eliminieren. Des Weiteren sollten die Probanden bei den Messungen und der Durchführung der Studie eine liegende Position einnehmen und etwa 5 Minuten vor der Messung ruhen [37]. Mit der Messsonde des Mexameters werden pro Testfeld drei Werte gemessen und aus ihnen der arithmetische Mittelwert errechnet.

4 Pflanzenportrait Aloe

4.1 Historischer Überblick

Seit über 6000 Jahren ist die Aloe als Heilpflanze bekannt und geschätzt. Die ältesten Aufzeichnungen, die es über die Verwendung der Aloe Pflanze gibt, stammen aus Ägypten und werden auf das vierte Jahrtausend vor Christus datiert [82].

Die Aloe Pflanze galt als Symbol der Schönheit, Gesundheit und Unvergänglichkeit. Man sagt, dass bereits Cleopatra und Nofretete sie als wohltuende Haut- und Gesundheitspflege zu schätzen wussten. Später fand die Aloe vera in der Volksmedizin als Laxanz Verwendung.

Alexander der Große (356-323 v. Chr.) führte die Aloe Pflanze bei seinen Feldzügen mit sich und ließ die Wunden seiner Soldaten mit dem Saft der Aloe behandeln. Durch arabische Händler wurde die Pflanze schließlich bis nach Indien, Tibet, Malaysia und in viele andere Länder verbreitet [58].

Diskorides, griechischer Arzt im 1. Jahrhundert n. Chr., beschreibt in seinem Kräuterbuch „De Materia Medica“ ihre Wirkung und empfiehlt sie zur Wundbehandlung, bei Magen- und Darmbeschwerden, Zahnfleischentzündung, Sonnenbrand und vielen weiteren Leiden [14], [91], [30].

Die älteste bekannte Abbildung der Aloe vera Pflanze stammt von 512 n. Chr..



Abbildung 3: Die älteste bekannte Aloe vera Abbildung [82]

Auch Kolumbus erfuhr von der „Heilkraft“ der Pflanze durch die Indianerstämme Südamerikas, die das Aloe Vera Gel bei Sonnenbränden und Insektenstichen äußerlich anwendeten [82]. Spanische Jesuitenmönche, die im 15. und 16. Jahrhundert als gut ausgebildete Pflanzenkundler und Heiler bekannt waren, kultivierten die wild wachsende Aloe bereits in Pflanzungen.

Bei den Maya galt die Aloe als eine heilige Pflanze, sie gaben ihr den Namen „Quelle der Jugend“ [82].

Aber auch in vielen weiteren Kulturen und Ländern wie im antiken China oder in der indischen Medizin fand die Aloe als Heilpflanze Anwendung und große Beachtung.

In den 20er Jahren des 20. Jahrhunderts wird schließlich die erste kommerzielle Kultivierung der Aloe vera Pflanze zur Gewinnung des Aloe Gels in, Florida geschaffen [46].

4.2 Aloe

Die Aloe Pflanze gehört zur Gattung der Asphodelaceae, von der es mehr als 360 Arten gibt [5]. Doch nicht alle dieser zurzeit bekannten Aloearten werden für medizinische sowie kosmetische Zwecke genutzt [107].

Besondere Bedeutung als Heilpflanze finden zwei Arten der Aloe: einmal die Aloe barbadensis MILLER, auch Barbados Aloe oder Curacao Aloe genannt, die heute im Volksmund als Aloe vera bekannt ist, und zum anderen die verwandte Aloe ferox MILLER, auch Kap Aloe genannt. Der Name Aloe stammt vermutlich aus dem arabischen Sprachgebrauch, der der Pflanze den Namen *Alloeh* = bitter gab. Während sich die Artnamen vom Lateinischen, ferox = wild und vera = die Wahre ableiten. Heute ist die Nomenklatur auf dem Gebiet der Aloe vera Pflanze leider sehr verworren. So wird „Aloe“ einmal zur Nennung der botanischen Gattung verwendet, ein anderes Mal bezeichnet „Aloe“ die unterschiedlichen Erzeugnisse, die aus der Pflanze gewonnen werden.

Da in der vorliegenden Studie nur die Aloe barbadensis MILLER untersucht wurde, wird im Folgenden vor allem auf diese Aloeart eingegangen.

4.3 Aloe barbadensis MILLER (Aloe Vera)

4.3.1.1 Botanische Beschreibung

Aloe barbadensis MILLER, oder wie heute vielfach als Synonym verwendet, die Aloe vera, ist eine der über 360 Aloe Arten [117].

Die ursprüngliche Heimat der Aloe vera ist Ost- und Südafrika. Heute kommt sie jedoch wild wachsend vor allem in den tropischen und subtropischen Gegenden vor und wird außerdem weltweit in großen Plantagen kultiviert [10]. Vermehrt wird sie durch Ableger, die sich als kleine Wurzelschößlinge rund um den Stamm der Mutterpflanze bilden [10], [81]. Obschon die Pflanze ihrem Äußeren nach eher an einen Kaktus erinnert, gehört sie dennoch zur Gattung der Liliengewächse. Die Aloe vera ist eine stammlose Pflanze mit ca. 20 graugrünen, schwertförmigen, 40-50 cm großen und 6-7 cm breiten Blättern. Diese sind dicht rosettenförmig angeordnet. In ihren dicken, fleischigen Blättern kann die Aloe viel Wasser speichern; aufgrund dieser Eigenschaft wird sie zur Gruppe der Blattsukkulanten gezählt. Am Blattrand findet sich eine leicht rosa Kante mit 2 mm langen, dornigen Zähnen, die in regelmäßigen Abständen von 10-20 mm angeordnet sind. Der Blütenstand ist 60-90 cm hoch und die 3 cm langen Blütentrauben blühen in leuchtend gelber oder auch roter Farbe [5], [91], [84], [60]. Die Aloe vera Pflanze und ihr Blütenstand sind in Abbildung 4 zu sehen.

Tabelle 1: Übersicht Aloe barbadensis MILLER

Pflanze:	Aloe vera, Aloe barbadensis MILLER
Pflanzenfamilie:	Asphodelaceae, eine Satelittenfamilie der Lilaceae (Liliengewächse)
volkstümlicher Name:	Bäregalle
Arzneidroge:	Curacao Aloe: der eingedickte Zellsaft der Blätter Aloe vera Gel: der frische stabilisierte Zellsaft der Blätter

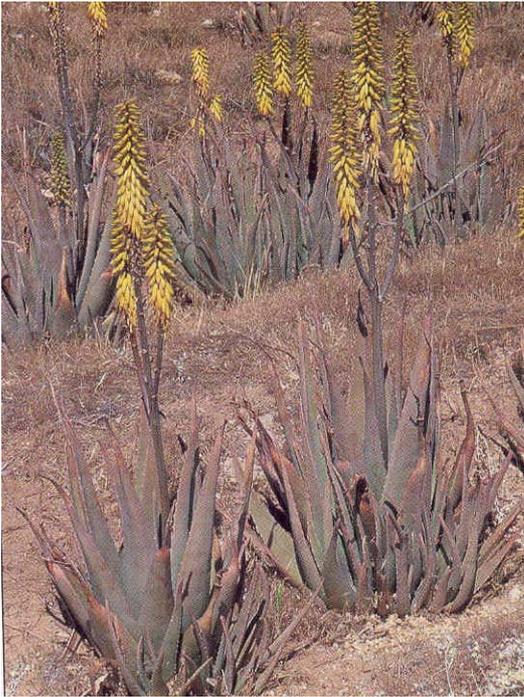


Abbildung 4: Aloe vera Pflanze und Blütenstand [121]

4.3.1.2 Blattaufbau

Das Blatt der Aloe vera Pflanze gliedert sich in die Außenhaut und das Innere des Blattes. Abbildung 5 zeigt den genauen Aufbau des Blattes und Abbildung 6 stellt einen Querschnitt durch ein Aloe vera Blatt dar.

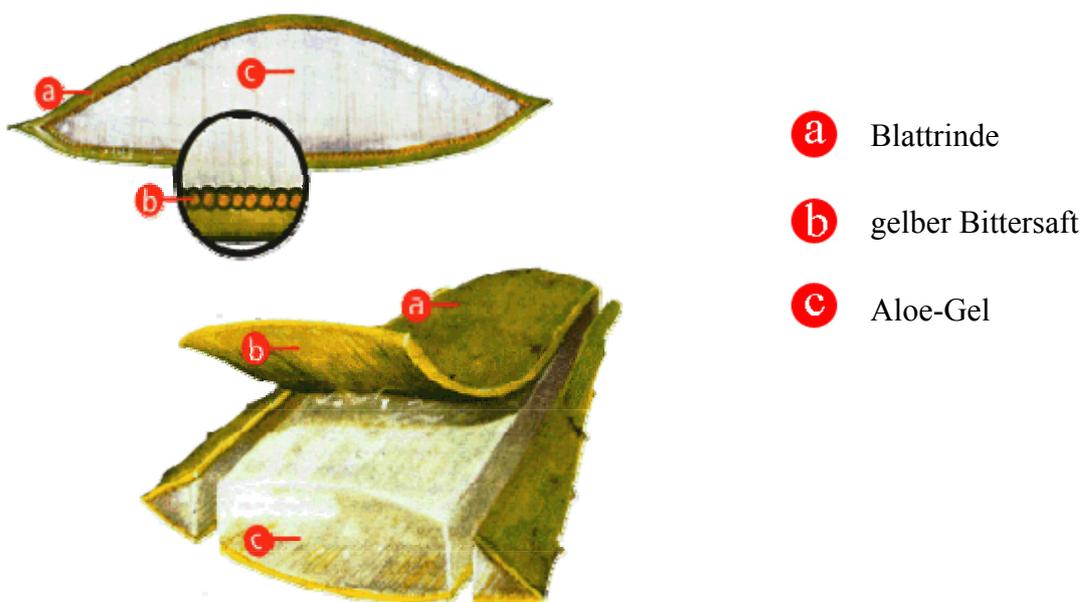


Abbildung 5: Aufbau des Blattes der Aloe vera Pflanze [83]

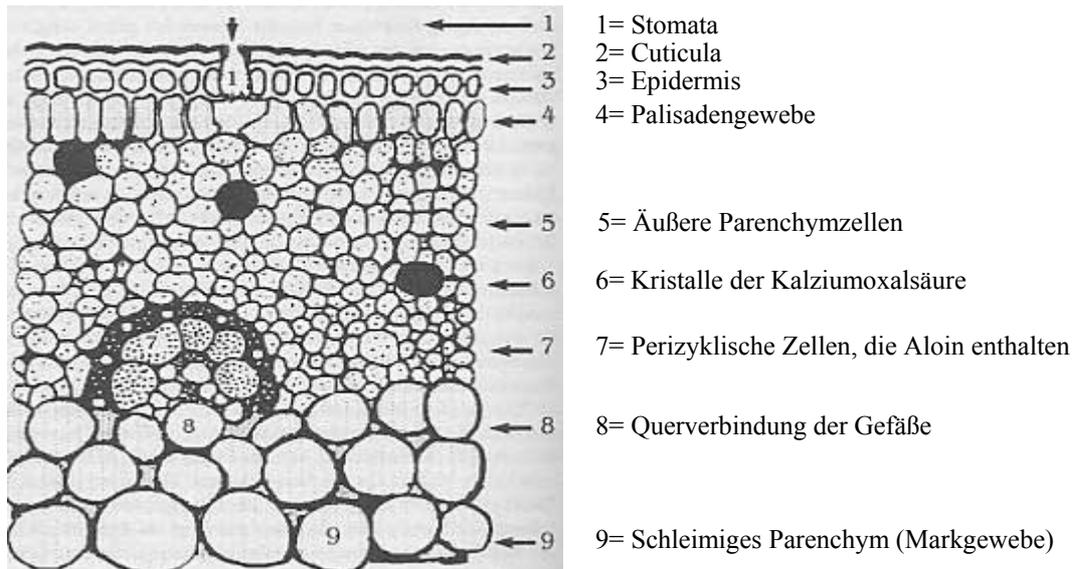


Abbildung 6: Querschnitt durch die Hälfte eines Aloe Blattes [83]

Blattaußenhaut:

Die Blattaußenhaut ist mit einer wachsartigen, weißlichen Schicht überzogen. Unter der äußeren Haut befinden sich die so genannten perizyklischen Sekretzellen. Sie enthalten den gelben, bitteren Saft, aus welchem der pharmazeutisch wichtige Stoff Aloin gewonnen wird [83]. Typisch für den Saft ist seine gelbe Farbe und ein an Jod erinnernder Geruch [5].

Blattinneres:

Im Blattinneren, dem volumenmäßig größten Anteil des Blattes, befinden sich große, klare, chlorophyllfreie Zellen mit dem wasserspeichernden, viskösen Gel [83], [97]. Die Zellen haben eine hexagonale Form und bestehen aus einer Zellwand und den Zellmembranen mit einer sehr geringen Anzahl an Zellorganellen [97]. In dem durchsichtigen Gel aus dem Blattinneren sind neben einem großen Wasseranteil von bis zu 94% eine Menge bioaktiver Verbindungen enthalten. Diesen wird die heilende, Abwehr stärkende und regenerierende Wirkung der Aloe vera zugeschrieben [107]. Ni et al fanden in einer Studie heraus, dass das flüssige Gel vor allem Mannan enthält, welches als lösliches Polysaccharid die Basis für die visköselastischen Eigenschaften des Gels darstellt, die Mikropartikel enthalten galaktosereiche Polysaccharide, die einen hohen Anteil an Pektin vermuten lassen und die Zellwände enthalten einen ungewöhnlich hohen Anteil an Galacturonsäure [97].

4.3.1.3 Gewinnung/Verarbeitung

Die Blätter der Aloe vera werden im Alter von zwei bis drei Jahren geerntet, wobei jedoch nicht alle, sondern jeweils nur ein Teil der Blätter an der Basis abgeschnitten werden [81]. Zur Gewinnung der gelbbraunen, Aloin-haltigen Flüssigkeit, werden die Blätter anschließend in Behältnissen derart aufgeschichtet, dass der ausfließende Saft aufgefangen werden kann. Für das Eintrocknen des Saftes bestehen mehrere Trocknungsverfahren, aus denen die unterschiedlichen Handelssorten gewonnen werden. Durch das Eintrocknenlassen in der Sonne oder Eindampfen im Vakuum entsteht die so genannte „Aloe hepatica“, ein langsam eingetrockneter, matter, undurchsichtiger und zum Teil kristallisierter Saft, während man durch Kochen die „Aloe lucida“ Sorten, amorphe und daher glänzend und durchscheinend aussehende Stücke erhält [47]. Beide Sorten erstarren zu einer festen Masse mit muscheligen Bruchflächen [149].



Abbildung 7: Muschelige Bruchflächen der Aloe hepatica [114]

Man unterscheidet bei der Aufbereitung des Aloe vera Gels verschiedene Verarbeitungsmethoden. Früher wurde hauptsächlich die Filetierung der Blätter per Hand angewandt, heute kommt diese Methode jedoch kaum noch zum Einsatz, denn sie ist sehr aufwändig und teuer [107]. Filetierung bedeutet, dass die grünen äußeren Blattpartien der Pflanze durch Schälen entfernt werden. Die Gewinnung des Gels aus dem übrig gebliebenen Filet des wasserspeichernden Gewebes erfolgt zum einen durch Auspressen und Abfiltrieren, zum anderen durch Extraktion mit heißem Wasser [47]. Ein Vorteil dieses Verfahrens besteht darin, dass ein Kontakt zwischen dem gelhaltigen Mark und dem aloinhaltigen, gelben Saft aus der Faserschicht vermieden wird und dieser folglich anschließend nicht entfernt werden muss. Beim Walzverfahren hingegen, bei welchem die Spitze des Blattes gekappt und das Gel durch schwere Rollen aus dem Blatt heraus gepresst wird, muss in einem weiteren Schritt die

Flüssigkeit in Filteranlagen von Aloin befreit werden [107]. Lange Zeit stellte besonders die Stabilisierung des Gels ein großes Problem dar, so dass vielfältige Konservierungsstoffe hinzugefügt oder der Verlust von Nährstoffen in Kauf genommen werden musste [85]. Heute existieren jedoch unterschiedliche Patente zur Stabilisierung des Gels. So wird zum Beispiel die Pulverisierung durch Gefriertrocknung oder das Erwärmen des Gels angewandt [47].

4.3.1.4 Inhaltsstoffe

Die Aloe enthält folgende Inhaltsstoffe:

- Anthrachinone,
darunter die Anthronglykoside Aloin A und B und die Anthrachinone vom Aloe-Emodin-Typ [148]
- Harze
- Bitterstoffe
- Flavonoide
- Polysaccharide
- 2-Alkylchromone, u.a. Aloeresin B, C und D

Curacao-Aloe (Saft der Blattbasis)

Curacao-Aloe ist der trockene, eingedickte Saft der Blätter von *Aloe barbadensis* MILLER. Die Droge ist eine dunkelbraune bis schwarze Masse, die in ihrem Aussehen an gekochte Leber erinnert, weswegen sie, wie bereits oben erwähnt, den Namen *Aloe hepatica* trägt.

Sie enthält als Hauptinhaltsstoffe die Anthracenderivate, besonders Anthron-10-C-glykoside, darunter 35-38% Aloine A und B ferner ca. 3% 7-Hydroxyaloine A und B, und 0,05-0,5 % 1,8 Dihydroxyanthrachinone, u.a. das Aloe Emodin, außerdem die bitteren, bieyelischen Polyketide Aloeresine. Des Weiteren enthält die Curacao-Aloe Flavonoide [50]. Abbildung 8 zeigt die Strukturformeln von Aloin A und B.

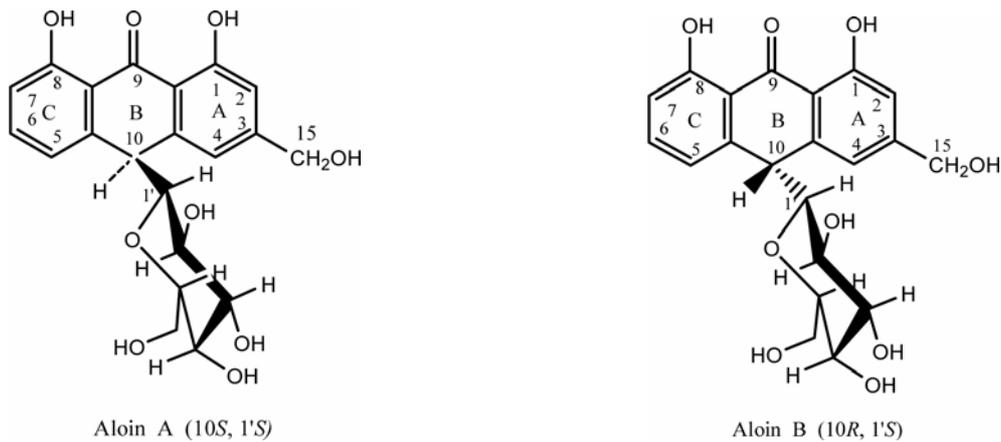


Abbildung 8: Strukturformel Aloin A und B [6]

Aloe vera Gel (“Gelfilets” der Blätter)

Das Aloe vera Gel besteht aus dem frischen, stabilisierten Zellsaft der Blätter. [121] Ein Großteil des Gels besteht aus Wasser, im genuinen Gel sind mindestens 95% enthalten. Als weitere Inhaltsstoffe sind insbesondere Gemische aus Heteropolysacchariden unterschiedlicher Kettenlänge enthalten [47]. Zumeist ist Mannose als dominierender Grundbaustein vorhanden, zu geringen Mengen kommen jedoch auch Galactose, Glucose, Arabinose, Xylose und Uronsäure vor. Die Zuckereinheiten sind meist linear 1,4-verknüpft und teilweise acetyliert [47]. Der Anteil an Anthron-10-C-glykosiden im Gel ist abhängig vom Herstellungsverfahren. Moderne, patentierte Verfahren ermöglichen die Gewinnung anthranoid-freier Gelprodukte. Sonstige, wenn auch in geringen Mengen vorhandene, Inhaltsstoffe des Aloe vera Gels sind u.a. Proteine und Aminosäuren, Mineralstoffe, Steroide wie Cholesterol, Salicylsäure und Enzyme [47], [50].

4.3.1.5 Anwendungsgebiete und Wirkprinzipien

Curacao-Aloe (Saft der Blattbasis)

- Laxierende Wirkung:

Aufgrund des hohen Anteils an Anthranoiden und deren antiabsorbitive, hydragoge Wirkung wird der eingedickte Saft der Aloeblätter als Laxans eingesetzt. Innerhalb des Darmes entsteht durch Spaltung und Umwandlung durch Bakterien und Enzyme aus dem Aloin das wirksame Aloe-Emodin. Die Wirkung beruht auf einer Induktion der aktiven Sekretion von Elektrolyten und Wasser in das Darmlumen und die Anthranoide hemmen

gleichzeitig die Rückresorption derselben aus dem Dickdarm. Molekulare Angriffspunkte sind vor allem der Chloridkanal und weniger bedeutend die Na/K-ATPase [141]. Die damit verbundene Volumenzunahme des Darminhaltes steigert reflektorisch die Darmperistaltik, so dass die Darmpassage beschleunigt wird. Die laxierende Wirkung der Curacao-Aloe setzt nach 8-12h ein. Der Einsatz bei Obstipation ist die einzige Anwendungsform die von der Kommission E empfohlen wird [36].

- Antibakterielle Wirkung:

In einer Studie wurde gezeigt, dass die wässrige Lösung eines kurzzeitig erhitzten, sowie gefriergetrockneten, frischen Blattsaftes im Agar-Diffusionstest bakteriostatisch gegen *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *Corynebacterium xerose* und *Salmonella paratyphi* wirkt [88]. Hatano et al beschrieben in einer Studie die antibakterielle Wirkung des Inhaltsstoffes Aloe-Emodin gegen methicillinresistente Stämme von *Staphylococcus aureus* [49]. Wang et al wiederum berichteten 1998 über eine Wirkung des Aloe-Emodin auf *Helicobacter pylori* [145].

- Antivirale Wirkung:

Weiterhin scheint eine Wirkung des Extraktes aus Aloe-Blätter bei Herpes-simplex-Viren bekannt zu sein. Laut einer Studie von Sydiskis et al soll ein methanolischer Extrakt der Blätter in vitro Herpes-simplex-Viren von Typ1 und Typ 2 inaktivieren [133].

- Antifugale Wirkung:

Eine antifugale Wirksamkeit zeigte sich gegen *Fungi aspergillus niger*, *Cladosporium herbarum* und *Fusarium moiliforme* [95].

Aufgrund seiner Bitterstoffe wurde der Aloeblätterextrakt früher und wird auch heute noch gelegentlich als Bestandteil von so genannten Schwedenkräutermischungen verwendet. Die durch alkoholische Extraktion hergestellten Schwedenbitter gelten in der Volksmedizin als beliebte Gesundheitselixiere [36].

Aloe vera Gel (“Gelfilets” der Blätter)

Dem gelartigen Inneren der Aloe Blätter werden zahlreiche Wirkungen sowohl bei der topischen als auch bei seiner oralen Anwendung zugesprochen. Im Folgenden sind einige dieser Wirkungen beschrieben.

- Wirkungen bei der Wundheilung:

In mehreren Studien wurde eine positive Wirkung des Aloe vera Gels auf den Heilungsprozess von Wunden festgestellt. Davis et al untersuchten in zahlreichen in vitro und in vivo Studien die wundheilende Wirkung der sowohl oral als auch topisch angewendeten Aloe vera und konnten feststellen, dass die Aloe vera wichtige Inhaltsstoffe enthält welche die Wundheilung fördern, so zum Beispiel Vitamin C, Ascorbinsäure, Vitamin E und Zink. Es konnte eine verbesserte Zirkulation des Gewebes, eine verbesserte Einwanderung epidermaler Zellen in das Gewebe, gefördert durch Faktoren und Enzyme, welche in der Aloe vera enthalten sind, sowie ein erleichtertes Einwandern von Kollagenfasern beobachtet werden. Diese Mechanismen führen insgesamt zu einer Förderung und Verbesserung der Wundheilung [21], [23], [25], [19], [20], [123]. Anhand von in vivo Studien konnte eine Stimulation des Aloe vera Gels auf die Makrophagen und Fibroblasten festgestellt werden. Dies führte zu einer vermehrten Bildung von Kollagen und Proteoglykanen [5]. Bei Verbrennungen zweiten Grades an einem Rattenmodell konnte die Wundheilung deutlich verbessert werden, indem die Aloe vera Einfluss auf die Durchblutung und die Leukozytenadhäsion hatte [127]. Fulton untersuchte 1990 die Behandlung von durch Dermabrasion geschädigter Haut mit Polyethylenoxid welches mit Aloe vera angereichert war. Es zeigte sich unter dieser Behandlung verglichen mit der Anwendung von Polyethylen ohne den Zusatz von Aloe vera eine intensivere Vasokonstriktion und Ödemreduktion sowie insgesamt eine schnellere Wundheilung [38]. Esteban et al untersuchten die Aloe vera auf ihre unterschiedlichen Komponenten und konnten eine signifikante Peroxidaseaktivität feststellen, welche als Radikalfänger fungiert und somit auch einen Anteil an der verbesserten Wundheilung hat. [31]. Choi et al untersuchten die Aloe vera auf die Komponenten, die für die wundheilende Wirkung verantwortlich sind. Sie konnten ein Glykoprotein von 5,5 kDa isolieren, dessen Effekte in vitro und in einem Tiermodell untersucht wurden. Es zeigte sich, dass das Glykoprotein signifikant die Zellproliferation stimuliert und somit die Wundheilung fördert [13].

- Heilsame Wirkungen der Aloe vera bei Verbrennungen:

Bereits in einer frühen Studie von 1988 zeigten Rodriguez-Bias et al am Tiermodell mit Meerschweinchen, dass ein Aloe vera Gel Extrakt die schneller Heilung von künstlich hergestellten Verbrennungen ermöglicht [111]. Visuthikosol et al zeigten in einer Studie von 1995 den heilenden Effekt von Aloe vera Gel auf Verbrennungswunden verglichen mit einer Behandlung mit Vaseline Gaze [143]. Somboowong et al behandelten künstlich erzeugte, zweitgradige Verbrennungswunden bei Ratten durch tägliche Applikation von gefriergetrocknetem Aloe vera Gel über 14 Tage. Es wurde gezeigt, dass Aloe vera anti-inflammatorische Effekte aufweist und die Wundheilung unterstützt, wenn sie auf Verbrennungen II-Grades appliziert wird [127].

- Wirkungen der Aloe vera auf strahlungsinduzierte Schäden der Haut:

Bereits in sehr frühen Untersuchungen und in vielen folgenden Studien zeigte sich die Wirksamkeit des Aloe vera Gels bei strahleninduzierten Hautschäden. Collins beschreibt 1935 erstmalig den Fall einer 31-jährigen Frau, die an schwerster Röntgendermatitis litt und unter der lokalen Applikation mit frischer Aloe vera über mehrere Wochen einen völligen Rückgang der Hauterscheinungen erreichte [15], [143]. Über die Jahre hinweg wurden eine Vielzahl von Fallbeschreibungen veröffentlicht und diverse Studien zu diesem Verwendungszweck der Aloe vera durchgeführt, die meisten von ihnen berichten über eine positive Wirkung des Aloe vera Gels auf die durch Strahlen geschädigte Haut [150], [89], [92], [90].

- Antiphlogistische Wirkung:

Als weitere wichtige Wirkung des Aloe vera Gels ist dessen antiphlogistische Aktivität zu nennen. Mehrere in-vivo-Studien belegten die antiphlogistische Wirksamkeit des topisch angewendeten Aloe vera Gels [22], [24], [27] [20]. Davis et al konnten in mehreren Untersuchungen an Tieren zeigen, dass sowohl das künstlich durch Kaolin, Karrageen, Albumin, Dextran, Gelatine und Senf hergestellte Rattenpfotenödem, als auch das Krotonöl- induzierte Mausohrödem durch das topisch applizierte Aloe vera Gel gehemmt werden [24], [26]. Die beste Wirksamkeit konnte für das durch Kaolin und Gelatine induzierte Ödem festgestellt werden. Anhand einer weiteren Studie zeigten Davis et al, dass die wundheilende Wirkung des Aloe vera Gels für das anthrachinonfreie Gel, das sogenannte decolorized Gel im Vergleich zu einem anthrachinonhaltigen Aloe vera Gel

(colorized Gel) effektiver ist [21]. Yagi et al bewiesen anhand von in-vitro–Untersuchungen eine Hemmung der Cyclooxygenase-2 (COX-2)-und Thromboxan-A2-Synthetase [152]. Vasquez et al untersuchten die antiinflammatorische Wirkung von Aloe vera am Modell des Karrageen-induzierten Rattenpfotenödems und konnten eine deutliche antiinflammatorische Aktivität des Aloe vera Extraktes feststellen [142].

Weitere Studien zeigten die antientzündliche Wirkung des oral verwendeten Aloe vera Gels bei entzündlichen Darmerkrankungen. Langmead et al untersuchten zunächst in vitro die Wirkung von Aloe vera auf die Produktion von reaktiven Oxygen-Metaboliten, Eicosanoiden und Interleukin-8, welche vermutlich eine pathogene Rolle bei inflammatorischen Darmerkrankungen innehaben. Es zeigte sich, dass Aloe vera einen dosisabhängigen Effekt auf die Produktion von reaktiven oxygenen Metaboliten hatte und die Produktion von Prostaglandin E2 hemmte [75]. In einer neueren Studie untersuchten Langmead et al an 44 Probanden die Behandlung einer ulzerativen Colitis mit oral verabreichtem Aloe vera Gel und konnten eine signifikante Verbesserung der Klinik, sowie eine Reduktion der histologischen Aktivität zeigen, während das als Vergleich verwendete Placebo weder eine klinische, noch histologische Besserung erbrachte [74].

- Analgetische Wirkung:

Im Aloe vera Gel konnte eine Carboxypeptidase nachgewiesen werden. Diese inaktiviert in vitro den Schmerzmediator Bradykinin in akut entzündeten Arealen und entfaltet auf diese Weise eine analgetische Wirkung. Des Weiteren enthält die Aloe vera Salicylsäure welche durch Hemmung der Prostaglandinsynthese analgetisch und antiinflammatorisch wirkt [94].

- Antipruriginöser Effekt:

Als weiterer Bestandteil wurde in der Aloe vera Magnesiumlaktat nachgewiesen, welches durch die Inhibition der Histidin-Decarboxylase und somit durch Hemmung der Umwandlung von Histidin zu Histamin in den Mastzellen einen antipruriginösen Effekt aufweist [94].

- Antivirale Wirkung:

Syed et al führten zwei Studien durch, in denen sie die Wirkung einer hydrophilen Creme mit 0,5% Aloe vera Extrakt sowie ein Aloe vera Gel für die Behandlung des

Genitalherpes bei Männern testeten. Es zeigte sich für beide Aloe vera Produkte eine Wirksamkeit in Form einer signifikant kürzeren Heilungszeit verglichen mit dem Placebo [136], [134].

- Immunstimulierende Wirkungen:

Aufgrund von niedermolekularen Inhaltsstoffen kann das Aloe vera Gel einer UVB-induzierten Immunsuppression vorbeugen. Diese Immunmodulatoren heben unter anderem UVB-Schäden an epidermalen Langerhanszellen auf [76], [132], [131], [9].

- Wirkungen bei Psoriasis vulgaris:

Syed et al untersuchten in einer Studie von 1996, die topische Verwendung von Aloe vera Extrakt in einer hydrophilen Creme bei Patienten mit Psoriasis. Es zeigte sich, dass die Versuchspräparation nicht nur sehr gut vertragen wurde, sondern nach vier Wochen aktiver Behandlung auch eine Reduktion der Desquamation, eine verminderte Rötung und Infiltration und insgesamt, verglichen mit der Grundlage allein, eine moderate bis sehr gute Verbesserung der Psoriasis erreicht werden konnte [135].

- Wirkung der Aloe vera bei Acne vulgaris:

Fulton et al behandelten in einer Studie bei Patienten mit Akne jeweils eine Gesichtshälfte mit einem Standard Wundgel und die andere mit dem Wundgel, welches aber zusätzlich Aloe vera enthielt und verglichen die beiden Behandlungsmethoden miteinander. Sie konnten für das Wundgel mit dem Aloe vera Zusatz eine durchschnittlich 72h schnellere Heilung beobachten [38].

- Antikarzinogene Wirkung:

Singh et al berichten über eine Beeinflussung der Aloe vera von hepatischen und extrahepatischen Enzymen am Tiermodell, was wiederum zu einer Entgiftung von reaktiven Metaboliten sowie Medikamenten und chemischen Karzinogenen führt [126]. In einer in vitro Studie konnten Wassermann et al zeigen, dass Aloe-Emodin das Wachstum von Tumorzellen eines Merkelzellkarzinoms hemmt [146]. Weiterhin wurde von Pecere et al eine selektive Wirkung auf neuroektodermale Tumorzellen beschrieben [101].

4.4 Aloe ferox MILLER

4.4.1.1 Botanische Beschreibung

Die Aloe ferox stammt aus Südafrika, wo sie auch heute noch weit verbreitet ist und kultiviert wird. Die stammbildende Pflanze besteht aus mehreren, bis zu ein Meter langen, Blättern. Diese sind kräftig, fleischig und von einer graugrünen Farbe. Der Blattrand ist durch rötliche Dornen buchtig gezähnt. Der Blütenstand der Aloe ferox wird von roten oder orangefarbenen Blüten gebildet, die traubenförmig angeordnet sind [141], [121].

Tabelle 2: Übersicht Aloe ferox MILLER

Pflanze:	Aloe ferox MILLER
Pflanzenfamilie:	Asphodelaceae, eine Satelittenfamilie der Lilaceae (Liliengewächse)
volkstümlicher Name:	Afrikanische Aloe
Arzneidroge:	Aloe capensis: der eingedickte Zellsaft der Blätter Aloe Gel: der frische stabilisierte Zellsaft der Blätter



Abbildung 9: Aloe ferox Pflanze und Blütenstand [114]

4.4.1.2 Unterschiede zu Aloe vera MILLER

Ebenso wie die Aloe vera MILLER enthält auch die Aloe ferox MILLER als Hauptinhaltsstoffe die Aloine A und B, sie weist jedoch mit einem Gehalt von 13-27% einen geringeren Anteil an Aloinen auf. Im Gegensatz zur Curacao-Aloe enthält die Aloe ferox mehr Bitterstoffglykoside, die 6-Phenyl-2-derivate darstellen.

Während die Aloe vera in Mitteleuropa vor allem zur topischen Anwendung genützt wird, findet die Aloe ferox vor allem als Bittermittel und als Laxans Anwendung [149].

5 Probanden, Material und Methoden

5.1 Probandenkollektiv

An der Studie nahmen 48 gesunde Probanden (23 Männer und 25 Frauen) im Alter zwischen 20 und 56 Jahren teil. Die Studiendurchführung beinhaltete einen Vorversuch und eine Hauptstudie. An der Vorversuchsreihe nahmen 8 Probanden (4 weibliche, 4 männliche) und an der Hauptstudie 40 Probanden (19 Männer und 21 Frauen) teil.

Die Studie wurde am 28.04.2004 von der Ethikkommission der Universität Freiburg und am 23.03.2005 von dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte genehmigt.

Die Probanden sind über Ziel, Ablauf, Umfang und Risiken der Studie, sowie über die erwarteten, gewünschten und möglichen unerwünschten Nebenwirkungen der Produkte aufgeklärt worden und gaben daraufhin ihr schriftliches Einverständnis.

Die Probanden wurden nach folgenden Ein- und Ausschlusskriterien rekrutiert:

5.1.1 Einschlusskriterien

Es wurden männliche und weibliche gesunde Probanden, kaukasischen Ursprungs im Alter von 18 bis 65 Jahren ausgewählt. Nach einer Anamnese und körperlichen Untersuchung vor Studienbeginn mussten die Patienten als gesund eingeschätzt werden. Dies beinhaltete den Ausschluss einer chronischen, dermatologischen (z.B. Lichtdermatosen) oder systemischen, entzündlichen Erkrankung. Des Weiteren durfte keine atopische Diathese beziehungsweise die Prädisposition zu dieser bestehen. Es wurden nur Probanden mit dem photobiologischen Hauttyp II und III berücksichtigt. Diese sollten nicht durch einen übermäßigen Haarwuchs auf dem Rücken gekennzeichnet sein. Die topische Applikation von Arzneimitteln (einschließlich einer vorherigen Dosierung eines topischen Kortikoids im Rahmen einer pharmakodynamischen Studie auf einer beliebigen Körperstelle) auf dem Rücken (paravertebral) musste mindestens sieben Tagen vor Studienbeginn eingestellt worden sein. Weitere Erkrankungen wie Kreislauferkrankungen, Hypertonie oder eine Immunsuppression durften bei den teilnehmenden Personen nicht bestehen. Die Probanden durften keinen Drogen und-oder Alkoholmissbrauch aufweisen. Außerdem musste eine laufende oder

vorherige Teilnahme an einer klinischen Studie innerhalb der letzten acht Wochen ausgeschlossen sein.

5.1.2 Ausschlusskriterien

Von der Studie ausgeschlossen wurden Probanden, die eine Medikation einnahmen, welche die Studiendurchführung hätte beeinflussen können. Hierzu zählten insbesondere vasoaktive Substanzen, sowie Medikamente, die den Blutfluss verändern können, wie Bluthochdruckmittel und Antihistaminika, nicht-steroidale Entzündungshemmer und in der Apotheke frei erhältliche Husten-, Erkältungsmittel, die Antihistaminika und/oder Phenylpropanolamin oder Phentolamin enthalten. Ebenso durfte keine systemische Medikation (außer orale Kontrazeptiva) bis zu acht Wochen vor Studienbeginn und während der Studie bestehen. Die Einnahme von Nahrungsergänzungsmitteln und jede Art von frei in der Apotheke erhältlichen Produkten eine Woche vor Studienbeginn und während der Studie war untersagt. Raucher mit einem Konsum von Tabak bis eine Woche vor der Studie und während der Studie, sowie Personen, die mehr als 500 mg Koffein (entspricht etwa 5-8 Tassen Kaffee) vor und während der Studie zu sich nahmen, konnten nicht in die Studie aufgenommen werden. Bei den Studienteilnehmern mussten Infektionen oder vorhandene Stoffwechselstörungen ausgeschlossen sein. Bekannte Unverträglichkeiten der Studienmedikationen, wie eine Kontaktallergie, galten als wichtiges Ausschlusskriterium. Probanden, die durch Unzuverlässigkeit und/oder eine fehlende Kooperationsbereitschaft auffielen, wurden ebenfalls von der Teilnahme an der Studie ausgeschlossen.

5.1.3 Probandencharakterisierung des Vorversuches

An der Vorversuchsstudie haben acht Probanden teilgenommen (vier weibliche und vier männliche), im Alter zwischen 23-31 Jahren. Die Probanden entsprachen dem Hauttyp II-III. In Tabelle 3 sieht man die genaue Charakterisierung der Probanden sowie die jeweils bestrahlte Seite und die erhaltenen MED-Werte.

Tabelle 3: Charakterisierungsmerkmale der Probanden des Vorversuches

Probanden- Nummer	Geburtsjahr	Geschlecht	Bestrahlte Seite (paravertebral)	MED (mJ/cm ²)	Bemerkungen
1	1979	M	links	50	
2	1973	W	rechts	50	Rötung*
3	1977	W	links	50	
4	1973	W	rechts	75	
5	1980	W	links	50	
6	1979	M	rechts	50	
7	1977	M	links	50	
8	1976	M	rechts	50	

* Rötung durch Reinigung mit alkoholhaltigen Lösungsmitteln

5.1.4 Probandencharakterisierung der Hauptstudie

An der Hauptstudie haben 40 Probanden teilgenommen. Hiervon waren 21 Frauen und 19 Männer, so dass die Geschlechterverteilung annähernd ausgeglichen war. Das Alter der Probanden lag zwischen 20 und 56 Jahren, ihr Hauttyp II-III entsprach den Studienvorgaben. Die Ergebnisse der klinischen Voruntersuchung ergaben sich wie folgt: Das Gewicht der teilnehmenden Personen lag zwischen 50-92 kg, ihre Körpergröße zwischen 158 und 200 cm, daraus ergibt sich ein BMI Wert von 19,0 bis 25,2 kg/m². Der Pulsschlag lag bei 56-100 Schlägen pro Minute und der gemessene Wert für den systolischen Blutdruck bei 100-150 mmHg, sowie der des diastolischen Wertes bei 60 bis 90 mm Hg.

Tabelle 4 zeigt die einzelnen Charakterisierungsmerkmale aller Probanden, zusätzlich sind die erhaltenen MED-Werte und die Bestrahlungslokalisation aufgeführt.

Tabelle 4: Charakterisierungsmerkmale der Probanden der Hauptstudie

Probanden- Nummer	Geburtsjahr	Geschlecht	Bestrahlte Seite (paravertebral)	MED (mJ/cm ²)	Bemerkungen
1	1950	W	links	125	
2	1973	W	rechts	50	
3	1979	W	links	75	
4	1980	W	rechts	50	
5	1953	W	links	100	
6	1948	W	rechts	125	
7	1980	W	links	75	
8	1978	M	rechts	50	
9	1956	M	links	50	
10	1981	W	rechts	50	
11	1977	M	links	75	
12	1980	W	rechts	75	Pflasterreizung
13	1983	M	links	75	
14	1980	W	rechts	100	
15	1977	M	links	75	Pflasterreizung
16	1961	W	rechts	50	
17	1983	M	links	50	
18	1981	W	rechts	75	Pflasterreizung
19	1973	M	links	50	Pflasterreizung
20	1978	M	rechts	50	
21	1978	W	links	75	
22	1979	W	rechts	100	
23	1976	M	links	75	Pflasterreizung
24	1972	W	rechts	100	

Probanden- Nummer	Geburtsjahr	Geschlecht	Bestrahlte Seite (paravertebral)	MED (mJ/cm ²)	Bemerkungen
25	1982	M	links	75	
26	1977	M	rechts	50	
27	1975	M	links	75	
28	1980	M	rechts	75	
29	1958	W	links	100	
30	1979	W	rechts	100	
31	1979	M	links	50	leichtes Erythem li
32	1979	W	rechts	75	
33	1981	W	links	50	
34	1980	M	rechts	50	
35	1979	W	links	50	
36	1980	M	rechts	50	
37	1980	M	links	75	
38	1981	M	rechts	50	
39	1979	M	links	75	
40	1980	W	rechts	100	

5.2 Verwendete Lichtquelle

Es wurde eine UVB-Lichtquelle verwendet, welche ein Breitband-UVB emittiert, mit anteilig 74% UVB (280-320 nm), 1% UVC (< 280 nm) und 25% UVA (320-400 nm) [115]. Im Folgenden ist die UVB-Lichtquelle weiter charakterisiert.

UVB-Lichtquelle

Bestrahlungsquelle:	UV 800, Firma Waldmann Medizin Technik, D-Villingen-Schwenningen
Lampen:	10 Fluoreszenzröhren, Philips TL20 W/12
Emissionsspektrum:	290-320 nm (mit geringen UVA-Anteilen)
Dosimetrie:	UV-Meter, Firma Waldmann Medizin-Technik, (UVB-Bereich: UV-21)
Fokus-Haut-Abstand:	39 cm
Bestrahlungstärke:	2,3 mW/cm ²

Die Abbildung 10 zeigt das Spektrum der verwendeten UV Lampe, UV 800 der Firma Waldmann.

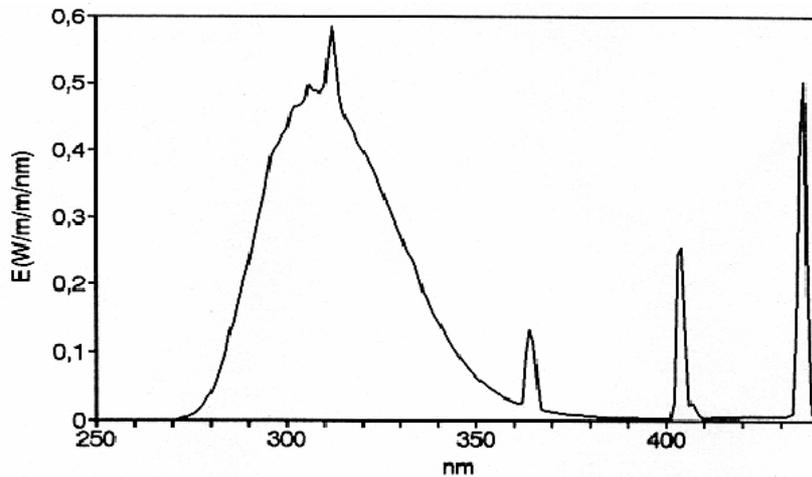


Abbildung 10: Spektrum UV Lampe (UV 800 Waldmann)

5.3 Durchführung der Lichttestung mit der Lichttreppe und Bestimmung der Minimalen Erythemdosis (MED)

Die Durchführung der Lichttreppe wurde mit einem Skintestgerät der Firma Waldmann durchgeführt, welches im Folgenden genauer beschrieben wird.

Lichttreppe

Hauttestgerät:	Skintest, Firma Waldmann, Medizin-Technik
Ablesungszeitpunkt:	24 Stunden nach Bestrahlung mit der UVB-Lichtquelle
Schwellenwert:	Minimale Erythemdosis (MED)

Die Bestimmung der minimalen Erythemdosis (MED) 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“ [151].

Zur Bestimmung der MED wird im Bereich des oberen Rückens der Probanden das Hauttestgerät (Skintest, Firma Waldmann, Medizin-Technik) aufgelegt. Die so genannte Lichttreppe ist eine vorgefertigte Hautschablone mit sechs Klappenfeldern, die jeweils einen Durchmesser von 25 mm haben und in einem Abstand von 15 mm angeordnet sind. Die Hautbereiche außerhalb dieser Testfelder werden zum Schutz mit lichtundurchlässigen Tüchern abgedeckt. Die Verschlusszeiten der einzelnen Klappen wurden zuvor durch Programmierung des Gerätes festgelegt. Mit Beginn der Strahlung wird eine Stoppuhr eingeschaltet, mit welcher der automatische Klappenschluss zusätzlich zeitlich kontrolliert wird. Die Klappen des Gerätes schließen nun in definierten Abständen und bedecken die Testfelder. Bei Probanden mit etwas hellerem Hauttyp wurde vor Beginn der Lichttestung über dem Testfeld mit der höchsten Bestrahlungszeit die Klappe bereits geschlossen, um eine zu starke Rötung oder gar Verbrennung zu vermeiden. Auf diese Art und Weise erhält man eine aufsteigende Lichttreppe. Abbildung 11 zeigt ein Foto der in der Studie verwendeten Lichttreppe.



Abbildung 11: Lichttreppe

Das Ergebnis der Lichttreppe wird nach 24 Stunden abgelesen und beurteilt. Die Auswertung der Testareale und die Bewertung der Rötung erfolgen mittels standardisierter visueller Ablesung. Hierzu wird die Erythemstärke der einzelnen Felder nach der Skala von Krutmann bewertet [73]. Die Skala ordnet den einzelnen Erythemstärken bestimmte Zahlenwerte zu. Sie ist im Folgenden dargestellt.

0 = kein Erythem

1 = gerade erkennbares Erythem mit deutlichen Rändern

2 = hellrotes Erythem

3 = dunkelrotes, kräftiges Erythem

4 = violette Erythem, Ödem

5 = feuerrotes Erythem, Blasen

Die Strahlendosis, die zu einer ersten sichtbaren Rötung (Stufe 1 nach Krutmann) bei der 24-Stunden-Ablesung führt, wird als MED bezeichnet.

Die optimale Bestrahlungsdosis liegt, laut verschiedenen Untersuchungen bei der 1,5-fachen MED. Dies wurde durch Hughes et al in mehreren Studien untersucht [55], [56] und konnte durch Jocher et al belegt werden [61]. Die Umrechnung der einfachen MED auf die 1,5-fache MED sowie die benötigte UVB-Bestrahlungszeit erfolgte anhand der unten gezeigten Tabelle 5.

Tabelle 5: Umrechnung der einfachen MED auf die 1,5-fache MED

Klappen-Nr.	Bestrahlungszeit insges.(1 fach)	1-fache MED- Werte	1,5-fache MED- Werte	Bestrahlungszeit insges. (1,5- fach)
	sec	mJ/cm ²	mJ/cm ²	Sec
1	6	14	21,0	9
2	11	25	37,0	16
3	22	50	75,0	33
4	33	75	112,5	49
5	44	100	150,0	105
6	54	125	187,5	121

5.4 Photometrische Bestimmung des Erythems

Zur Bestimmung der Erythemwerte wurde als Messinstrument das Mexameter MX 16 verwendet [115].

5.4.1 Messprinzip mit dem Mexameter® MX 16

5.4.1.1 Das Mexameter

Das Mexameter weist die folgenden Daten und Merkmale auf.

Technische Daten

Spannung: 230 V, 50-60 Hz, 2 VA

Maße: Gerät: 26 × 23,5 × 8 cm

Sonde: Messfläche: 5 mm

Gewicht: Gerät: 2,2 kg

Sonde: 55 g

Genauigkeit: +/- 5%, Messbereich 0-1000

Wellenlänge: Dreifarbmesssystem:

Grün: $\lambda = 668 \text{ nm}$

Rot: $\lambda = 660 \text{ nm}$

Infrarot: $\lambda = 870 \text{ nm}$

Serielle Schnittstelle: RS 232 c (IBM kompatibel)

Schutzklasse: 1

In Abbildung 12 sieht man das Mexameter komplett, während in Abbildung 13 nur die Sonde des Gerätes gezeigt wird.



Abbildung 12: Mexametergerät [17]



Abbildung 13: Mexamtermesssonde [17]

5.4.1.2 Das Messprinzip

Mit dem Mexameter ist es möglich, schnell, einfach, exakt und objektiv die Farbe und den Zustand der Haut zu bestimmen. (Mexameter Handbuch)

Während es dem menschlichen Auge nicht gelingt optische Eindrücke, die zeitlich versetzt wahrgenommen werden, miteinander zu vergleichen, ermöglicht das Mexameter diesen Vergleich von Hautfarbe zu unterschiedlichen Zeitpunkten und unter unterschiedlicher Beleuchtung. Das Gerät misst die beiden wichtigsten Parameter, die zur Bestimmung der Hautfarbe notwendig sind: den Anteil an Melanin und Hämoglobin. Durch diese beiden Faktoren wird die Färbung der Haut maßgeblich beeinflusst. Das Messprinzip des Mexameters beruht auf dem Absorptionsprinzip. Die spezielle Sonde des Gerätes sendet drei, genau definierte Wellenlängen aus, und ein Empfänger im Sondenkopf misst das von der Haut reflektierte Licht. Sender und Empfänger sind derart angeordnet, dass nur diffus reflektiertes und gestreutes Licht gemessen wird, damit der Farbgehalt in der Haut bestimmt werden kann. Die Menge des ausgestrahlten Lichts ist ein bekannter Parameter, während die Menge des von der Haut absorbierten Lichtes errechnet werden kann. Die Melaninmessung erfolgt durch Aussendung von Licht in zwei bestimmten Wellenlängen (660 und 880 nm). Sie fand jedoch in der durchgeführten Studie keine Verwendung. Die, für die Studie wichtige, Erythemmessung erfolgt ebenfalls mit zwei verschiedenen Wellenlängen (586 und 660 nm), die ungefähr den Hautabsorptionsspitzen von Hämoglobin entsprechen. Die erhaltenen Messwerte werden als Verhältniszahl auf zwei gut ablesbaren Digitaldisplays angegeben, wobei E für Erythemmessung und M für Melaninmessung steht. Die zugrunde liegende Formel für den Erythemindex lautet:

$$ex = \frac{500}{\log 5} \times \log \frac{\text{rot Reflexion}}{\text{grün Reflexion}} + \log 5$$

5.4.2 Durchführung der Messung

Die Sonde wird auf das zu messende, markierte Hautareal aufgesetzt. Hierbei ist auf ein gerades Aufsetzen mit konstantem Druck zu achten, welcher durch eine, im Messkopf

integrierte, Feder erreicht wird. (Siehe Abbildung 14) Weiter sollte berücksichtigt werden, dass während der Messung weder direkte Sonneneinstrahlung noch künstliches Licht auf die entsprechenden Hautareale fallen. Pro Testfeld werden jeweils drei Messungen durchgeführt und aus den erlangten Ergebnissen ein Mittelwert gebildet. Ein akustisches Signal zeigt die erfolgreich durchgeführte Messung an und die erhaltenen Messwerte werden digital angezeigt.



Abbildung 14: Messung mit dem Mexameter

5.5 Verwendete Arbeitsmaterialien

5.5.1 Prüfpräparate

Als Prüfpräparate fanden die folgenden Produkte Verwendung:

- Aloe vera Gel 97,5 %
- Aloe vera Gelgrundlage (ohne Aloe vera Konzentrat)
- Dermallerg-ratiopharm® Creme 1% (Hydrokortison)
- Dermatop® Creme (Prednicarbat 0,25%)
- 1% Hydrokortison in der Gelgrundlage

5.5.1.1 Aloe Vera Gel 97,5 %

Hersteller: Firma Riemser Arzneimittel AG, D- 17493 Greifswald-Insel Riems

Wirkstoff: Aloe barbadensis

Inhaltsstoffe: Aloe vera Extrakt, Jojoba-Öl, Antioxidantien, natürliche Feuchthaltefaktoren

Basis: gereinigtes Aqua, Glycerol 85%, Phenoxyethanol, Acrylates/ C10-30 Alkyl Acrylate Crosspolymer, Aloe barbadensis, Disodium EDTA, Sodium Hydroxide, PEG-20 Gyceryl-Laurate, Parfümöl Chevrefeuille Y, Hexyl Cinnamal, Geraniol, Butylphenyl Methylpropional

Gele

Gele sind transparente Zubereitungen, die auf der Basis von quellfähigen Grundstoffen bestehen. Sie bestehen aus gelierten Flüssigkeiten. Es können die lipophilen Gele von den hydrophilen Gelen unterschieden werden.

Lipophile Gele, oder auch Oleogele genannt, haben eine Grundlage, die üblicherweise aus flüssigem Paraffin mit Zusatz von Polyethylenen oder aus fetten Ölen besteht. Sie werden durch den Zusatz von kolloidalem Siliziumdioxid, Aluminium- oder Zinkseifen geliert. Lipophile Gele ähneln der Vaseline, jedoch bleiben sie in ihrer Viskosität über einen großen Temperaturbereich unverändert. Sie schaffen, auf der Haut angewendet, eine starke Okklusion und werden vor allem bei chronischen Prozessen und bei trockener, schuppender Haut eingesetzt. Aufgrund des Feuchtigkeits- und Wärmestaus und der dadurch erlangten Mazeration der Haut zeigen inkorporierte Wirkstoffe ein gutes Diffusionsvermögen auch in tiefere Hautschichten.

Hydrophile Gele bestehen in ihrer Grundlage meist aus Wasser, Glycerol oder Propylenglykol. Sie werden mit geeigneten Quellstoffen wie Stärke, Zellulosederivaten, Karbomeren oder Magnesium-Aluminium-Silikaten geliert. Hydrogele sind in der Regel fettfreie Zubereitungen, die aufgrund ihres hohen Wassergehaltes sehr gut kühlend wirken. Des Weiteren sind die wärme- und wasserdurchlässigen hydrophilen Gele zumindest zu

Beginn ihres Einsatzes oberflächlich entzündungshemmend und Juckreiz mindernd. Sie eignen sich vor allem für den Einsatz an Schleimhäuten sowie an seborrhoischer Haut.

Das Aloe vera Gel entspricht von der Konsistenz her eher einem hydrophilen Gel. Es kann jedoch laut den Herstellungsvorschriften der Pharmazeutischen Technologie sowie der Definition eines Gels nicht als exakte Gelzubereitung gelten. Der konservierte Saft, der entweder auf das 10- oder 40- fache eingedickt worden ist, wird vielmehr aufgrund seiner physikalischen Eigenschaften und seines hohen Gehaltes an Heteropolysacchariden als „Gel“ bezeichnet [116], [8], [4].

5.5.1.2 Dermallerg-ratiopharm® Creme 1%

Hersteller: Ratiopharm GmbH, D-89070 Ulm

Wirkstoff: Hydrokortison, 1g Creme enthält 10 mg Hydrokortison

Inhaltsstoffe: Kaliumsorbat (1mg/g Creme), selbst emulgierende Tri- und Partialglyceride, selbst emulgierende Salbengrundlage, Öl in Wasser Emulsion, Cetylalkohol, Vaseline, Glycerol, Citronensäure, Natriumcitrat, BHT, Ascorbylpalmitat, gereinigtes Wasser

5.5.1.3 Dermatop® Creme

Hersteller: Aventis Pharma, D-65926 Frankfurt am Main

Wirkstoff: Prednicarbat, 1g Salbe enthält 2,5 mg Prednicarbat in einer Wasser-in-Öl-Emulsion

Inhaltsstoffe: Benzylalkohol, Edetinsäure, Dinatriumsalz, Fettalkohole (1-Octadecanol = Stearylalkohol, 1-Hexadecanol = Cetylalkohol, 1-Tetradecanol = Myristylalkohol), 2-Octyldodecanol, dünnflüssiges Paraffin, Polysorbat 60, Sorbitanstearat, gereinigtes Wasser

Glukokortikoide

Die Glukokortikoide gehören zur Gruppe der Kortikosteroide, dies sind Steroidhormone, die von der Nebennierenrinde produziert werden, sowie deren synthetische Derivate. Es lassen sich drei Gruppen der Nebennierenrindenhormone unterscheiden: Die Glukokortikoide, die Mineralokortikoide und die Androgene. Die Synthese der Kortikosteroide erfolgt ausgehend von dem Vorläufer Cholesterin, über mehrere Zwischenstufen. Die Glukokortikoide werden vorwiegend in der Zona fasciculata der Nebennierenrinde gebildet. Ihre Bildung und Ausschüttung erfolgt unter der Kontrolle von Hypothalamus und Hypophyse. Das im Hypothalamus gebildete CRH (Corticotropin releasing Hormon) stimuliert in der Hypophyse die Ausschüttung von ACTH (Adrenocorticotropes Hormon), welches wiederum die Synthese und Sekretion der Glukokortikoide bewirkt. Die Glukokortikoide regeln eine Vielzahl von vitalen Funktionen, sie beeinflussen den Stoffwechsel von Kohlenhydraten, Fetten und Eiweißen, wirken auf verschiedene Organsysteme und auf das Gehirn und haben außerdem entzündungshemmende und immunsuppressive Wirkungen.

Das wichtigste körpereigene Glukokortikoid ist das Cortisol. Ausgehend von Cortisol und Cortison sind zahlreiche Glukokortikoide synthetisiert worden. Durch die synthetischen Veränderungen am Steroidmolekül ist es möglich, bestimmte (z.B. antiphlogistische) Wirkungen zu verstärken und andere typische Glukokortikoidwirkungen zu vermindern. Durch die Einführung von Halogenatomen, insbesondere von Fluor aber auch Chloratomen kann man zu hochwirksamen Stoffen gelangen. Außerdem lässt sich zum Beispiel durch die Einführung von Säuren als Seitenketten im Sinne einer Veresterung eine deutlich verbesserte Penetrationsfähigkeit erreichen, was somit die topische Anwendung der Glukokortikoide ermöglicht. Aufgrund der großen Anzahl an verfügbaren topischen Glukokortikoiden wird eine Klassifikation in vier Wirkstoffklassen vorgenommen. Hierbei sind der Klasse I die schwach wirksamen und der Klasse IV die sehr stark wirksamen Glukokortikoide zugeordnet. Zur Beurteilung der Wirkstärke der einzelnen Glukokortikoide werden verschiedene Kriterien wie Beeinflussung der Pharmakokinetik durch die Hautdicke, Barriere, Reservoir, Hornschichtschädigung, galenische Zubereitung usw. herangezogen. Extern angewandte Kortikoide weisen eine antiinflammatorische, antiproliferative und vasokonstriktorische Wirkung auf. Bei der antiinflammatorischen Wirkung spielt die Stabilisierung lysosomaler Membranen eine wesentliche Rolle und auch die Aktivität von T- und B-Lymphozyten wird beeinflusst. Der antiproliferative Effekt wird über die Hemmung der Mitose in der Basalzellschicht und der Fibroblasten in der Dermis vermittelt [66].

Ein weiterer wichtiger Effekt der therapeutisch eingesetzten Glukokortikoide wird in ihrer vasokonstriktorischen Aktivität gesehen. Diese Vasokonstriktion wird an einer Abblassung der erythematösen Haut, dem sogenannten „Blanching Effect“ deutlich [93]. Dieser Effekt findet auch bei der vergleichenden Bewertung der Wirkstärke Anwendung. Mc Kenzie und Stoughton beschrieben erstmalig den Vasokonstriktionstest, der seitdem vielfach modifiziert wurde [93].

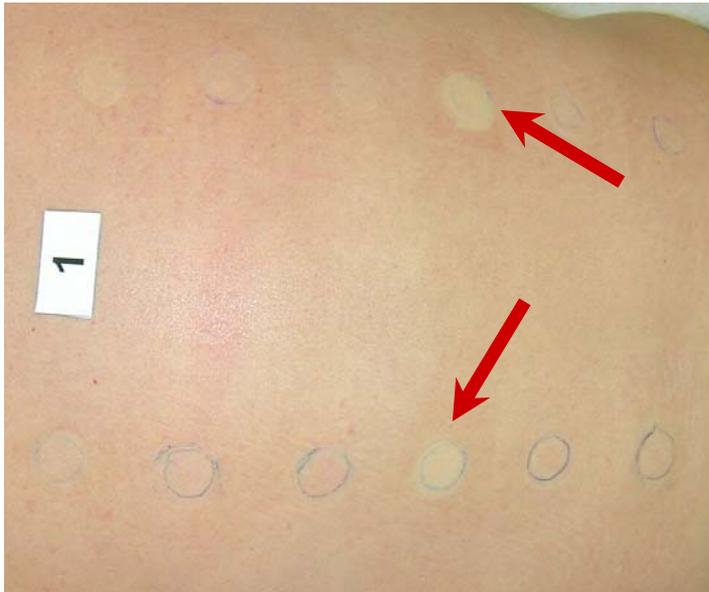


Abbildung 15: Blanching Effekt

Aufgrund dieser Eigenschaften der topischen Kortikoide eignen sie sich sehr gut als Positivkontrolle, um die antiinflammatorische Wirkung einer anderen Substanz zu untersuchen. In der Studie fanden zwei kommerziell erhältliche Kortisonpräparate als Positivkontrolle im Vergleich zu dem zu testenden Aloe vera Gel Verwendung. Einmal Dermallerg ratiopharm® Creme von Ratiopharm und zum anderen Dermatop® Creme. Die Dermallerg® Creme von Ratiopharm enthält als Hauptwirkstoff Hydrokortison (Kortisol). Dieser wichtige Vertreter der Glukokortikoide zählt zu den synthetischen, schwach wirksamen, nicht halogenierten Glukokortikoiden und somit zur Klasse I. Therapeutisch wird Hydrokortison aufgrund seiner antiphlogistischen, immunsuppressiven und antiproliferativen Wirkungen angewendet. Bei der topischen Anwendung sind Arzneistoffkonzentrationen zwischen 0,1 und 1 % üblich. Der Hauptwirkstoff der Dermatop® Creme ist Prednicarbat, ein Glukokortikoid der Klasse II und somit mittelstark wirksam. Prednicarbat zählt ebenfalls zu den nicht halogenierten Verbindungen und weist eine Doppellesterstruktur auf. Durch diese zweifache Veresterung steigt die Lipophilie und ermöglicht ein leichteres Penetrieren in die

Haut. Prednicarbat zeigt eine gute antiinflammatorische, jedoch geringere antiproliferative Wirkung [99], [1], [118], [71], [7], [66], [65], [104].

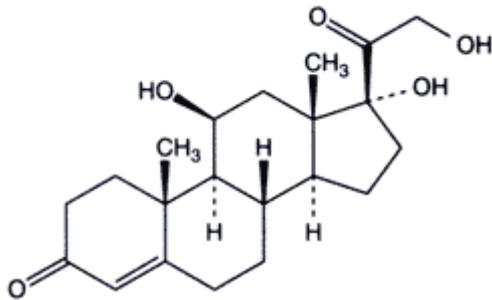


Abbildung 16: Strukturformel Hydrokortison [113]

5.5.2 Pflaster

Die Studienmedikationen wurden im Okklusionsverfahren aufgetragen. Das heißt, dass die lokal applizierten Prüfpräparate mit einem dicht abschließenden und abdeckenden Pflaster überklebt wurden, wodurch die Wirkung der Substanzen verstärkt wird [105].

Aus Fixomull® stretch 10 m × 20 cm (Firma: BSN medical D-22771 Hamburg), einem querelastischen Polyester-Vlies-pflaster, wurden 5 cm × 5 cm große Rechtecke zugeschnitten. Das weiße Polyesterpflaster enthält einen hypoallergenen Polyacrylatkleber und ist somit sehr hautfreundlich, außerdem ist der Träger gut dehnbar sowie Luft- und Wasserdampfdurchlässig. Auf diese vorgefertigten Pflasterrechtecke wurden anschließend Aluminium-Testkammern aufgeklebt. Als Testkammern wurden Finn chambers®, Extra-large (Firma Epitest Ltd. Oy 04300 Tuusula Finnland, vertrieben durch Firma Hermal, Hamburg) verwendet. Die Kammern haben eine Größe von 18 mm und sind mit einer Schicht aus Polypropylen beschichtet. Die Finn chambers wurden mit einer Menge von 20 mg der jeweiligen Prüfpräparate pro Testkammer befüllt. Um die einzelnen 5 cm × 5 cm großen Träger ausreichend zu fixieren und zu schützen, wurde zusätzlich noch ein 35 cm × 9 cm großes Pflaster aus demselben Material über die einzelnen Pflaster geklebt.

Bild 17 zeigt die Aufsicht auf ein Einzelpflaster mit Finn chamber und Gel von innen, während Bild 18 die bereits fixierten Pflaster zeigt.



Abbildung 17: Pflaster mit Gel



Abbildung 18: Einzelpflaster fixiert

5.5.3 Schablone

Als Hilfe zum Einzeichnen der Testareale auf den Rücken wurde eine Schablone aus braunem Kunstleder angefertigt. (Abbildung 19 zeigt die Schablone) Diese hat ungefähr ein DIN A 4 Format, in das 12 runde Felder mit einem Durchmesser von 2 cm, entsprechend der Größe der Finn Chambers, hinein geschnitten wurden. Auf der linken und rechten Seite der Schablone befinden sich jeweils sechs Felder. Der Abstand zwischen den runden Testarealen beträgt ca. 1,5 cm.

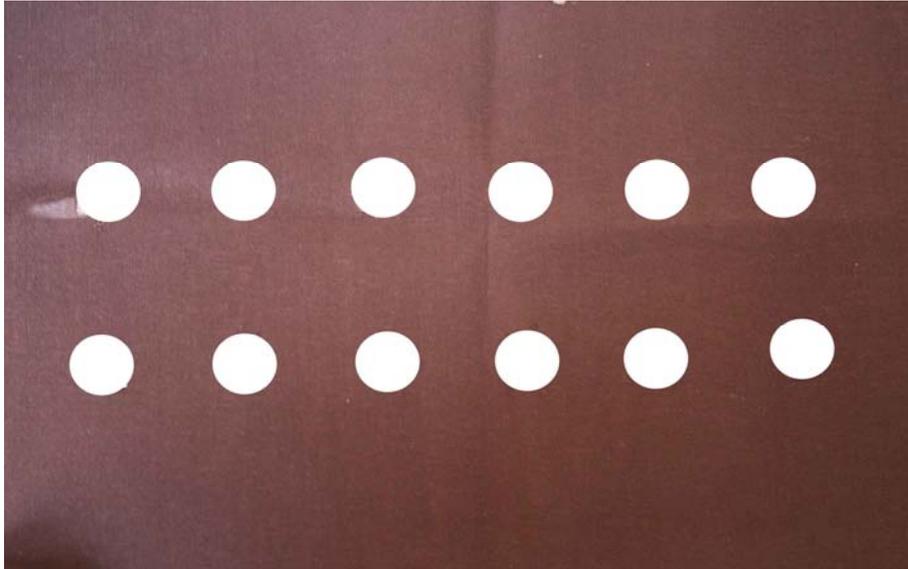


Abbildung 19: Schablone

5.6 Studiendurchführung Vorversuch

An dem Vorversuch zur Hauptstudie nahmen insgesamt acht Probanden im Alter zwischen 23 - 31 Jahren teil. Die Geschlechterverteilung war mit vier weiblichen und vier männlichen Probanden ausgeglichen. Der Hauttyp der Teilnehmer entsprach Typ II-III.

Ziel des Vorversuches war es, erste Daten zu der entzündungshemmenden Wirkung des Aloe vera Gels im Vergleich zu zwei Positivkontrollen zu erhalten. Getestet wurde das Aloe vera Gel der Firma Riemser. Als Negativkontrolle wurde die Gelgrundlage des Aloe vera Gels verwendet. Zur Positivkontrolle wurden 1 % Hydrokortison in der Gelgrundlage und 0,1% Betamethason in der Gelgrundlage herangezogen.

Betamethason ist ein synthetisch hergestelltes, halogeniertes Glucocorticoid der Klasse III. Es hat bezogen auf Hydrokortison eine 30-fach stärkere entzündungshemmende Wirkung.

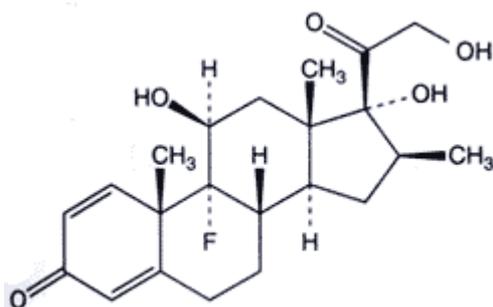


Abbildung 20: Betamethason [112]

Die Studiendurchführung des Vorversuches entsprach in ihrem Ablauf der des Hauptversuches (siehe auch Kapitel 4.7). Da jedoch vier Substanzen zu testen waren, und ein Feld unbehandelt blieb, wurden bei den Probanden jeweils nur fünf Felder rechts und links paravertebral auf dem Rücken markiert, bestrahlt und behandelt. Im Gegensatz dazu wurden in der Hauptstudie insgesamt zwölf Felder pro Proband ausgewertet.

5.7 Studiendurchführung Hauptversuch

Nach der Rekrutierung der 40 Probanden, die unter Berücksichtigung der Ein- und Ausschlusskriterien sowie aller Ergebnisse der Voruntersuchungen in die klinische Prüfung eingeschlossen wurden, erfolgte die Durchführung der klinischen Studie.

Zu Beginn wurden die Probanden in Form eines Gespräches und eines schriftlichen Dokumentes über das Ziel, den Ablauf und die Risiken der Studie aufgeklärt. Daraufhin wurde die Einverständniserklärung von den Studienteilnehmern unterzeichnet.

Der Studienablauf gliederte sich in vier aufeinander folgende Tage. Die Probanden erschienen an den aufeinander folgenden vier Tagen jeweils zur selben Uhrzeit. Durch das Konstanthalten der Tageszeit konnten eventuelle Schwankungen aufgrund einer unterschiedlichen circadianen Durchblutung der Haut gering gehalten werden.

Studiendurchführung Tag 1: Lichttreppe

Am ersten Tag des Studienablaufs wurde die Testung der Lichttreppe durchgeführt. Hierzu wurde im Bereich des oberen Rückens der Probanden das Hauttestgerät der Firma Waldmann aufgelegt. Die Hautbereiche außerhalb der, durch das Gerät vorgegebenen Testareale, wurden zum Schutz vor der UVB-Strahlung mit lichtundurchlässigen Tüchern abgedeckt und diese fixiert. Das Skintestgerät wurde vor Beginn der Durchführung auf die erforderlichen Zeiten einprogrammiert. Die UVB-Lichtquelle wurde über dem Hauttestgerät in Position gebracht. Der Abstand der UVB-Quelle zu dem Testgerät war jeweils genau festgelegt und für jeden Probanden standardisiert. Die Klappen des Hauttestgerätes befanden sich zu Beginn der Messung in geöffnetem Zustand. Die UVB-Röhren wurden bereits einige Sekunden vor der Bestrahlung angestellt, um ihr gleichmäßiges Aufwärmen zu gewährleisten. Da es während dieser paar Sekunden bereits zu einem Einwirken der UVB-Strahlen auf die Hauttestareale hätte kommen können, waren diese zunächst ebenfalls noch durch ein lichtundurchlässiges Tuch geschützt. Mit Beginn der eigentlichen Messung wurde dieses Tuch entfernt und

gleichzeitig eine Stoppuhr gestartet, was zusätzlich dazu diente, den automatischen Schluss der Hauttestgerätklappen zu kontrollieren. Die Klappen verschlossen sich nacheinander in den vorher durch das Programm festgelegten, genau definierten zeitlichen Abständen. Nach dem Schließen der letzten Klappe, welches durch ein akustisches Signal angezeigt wird, wurde die UVB-Lichtquelle abgeschaltet. Das durch UVB-Licht induzierte Erythem erreicht seinen Höhepunkt erst nach 24 Stunden, so dass der Zeitpunkt der Ablesung der Lichttreppe auf den nächsten Tag und dieselbe Uhrzeit gelegt wurde.

Studiendurchführung Tag 2: Ablesung der Lichttreppe, Bestrahlung und Auftragen der Testsubstanzen

Die am Tag 1 der Studiendurchführung durch die Bestrahlung mit UVB-Licht erzeugten Erytheme der Lichttreppe wurden 24 Stunden später mit Hilfe der bereits in Kapitel 4.3 erwähnten visuellen Skala beurteilt.

In Abbildung 21 sieht man eine Lichttreppe auf der Haut, die von rechts nach links ansteigend verläuft. Es ist jedoch zu beachten, dass bei diesem Probanden aufgrund der helleren Haut die beiden letzten Felder mit den höheren Bestrahlungszeiten geschlossen blieben, so dass nur vier Erythemfelder sichtbar sind.



Abbildung 21: Fertige Lichttreppe auf der Haut

Das Feld der insgesamt sechs bestrahlten Felder, das ein gerade erkennbares Erythem mit deutlichen Rändern aufweist (Grad 1 der Skala nach Krutmann) wurde als MED-Wert definiert, wobei die einfache MED individuell für jeden Probanden ist. Die zugehörige Bestrahlungszeit sowie die Strahlendosis dieses Feldes wurden schriftlich festgehalten. Mit diesen Werten konnte anhand der Umrechnungstabelle (siehe Kapitel 4.3) der 1,5-fache MED-Wert abgelesen werden, sowie die dafür erforderliche UVB-Bestrahlungszeit. (siehe oben). Mit der so erhaltenen UVB-Bestrahlungszeit wurden im weiteren Verlauf die eigentlichen Testfelder bestrahlt. Zunächst einmal wurden diese jedoch mit Hilfe der bereits gefertigten Kunstlederschablone und einem wasserfesten, hautfreundlichen Stift auf den

Rücken der Probanden rechts und links der Wirbelsäule markiert. Es wurden jeweils sechs Felder mit einem Einzeldurchmesser von 2 cm² aufgezeichnet. Diese insgesamt zwölf Felder wurden nun mit dem Mexameter gemessen, um die Ausgangsmesswerte der Hautfarbe zum Zeitpunkt T₀ vor der Bestrahlung und dem anschließenden Auftragen der Studiensubstanzen zu erhalten. Für die Felder wurden jeweils drei Messwerte erhoben und aus diesen später der Mittelwert errechnet. Alle erhaltenen Messwerte wurden in einem, für jeden Probanden angelegten, Case Report form (CRF) dokumentiert. Aufgrund der Empfehlungen von früheren Studien ([55], [56], [37], [109], [63]) wurden alle Messungen erst nach einer fünfminütigen Ruhephase durchgeführt. Die Messung erfolgte im Liegen. Die Bedingungen im Studienraum wie Raumtemperatur, Raumbeleuchtung und Luftfeuchtigkeit waren konstant.

Als nächster Schritt wurde eine Testfeldseite mit der vorher festgelegten UVB-Dosis bestrahlt und somit das erforderliche UV-Erythem erzeugt. Die Felder auf der anderen Seite des Rückens blieben unbestrahlt. Welche Seite bei den Probanden jeweils bestrahlt wurde, war durch ein Randomisierungsschema festgelegt und erfolgte bei 20 Probanden auf der linken und bei den übrigen Probanden auf der rechten Seite. Hierfür wurde die Schablone auf der ausgewählten Seite noch einmal deckungsgleich mit den bereits eingezeichneten Feldern aufgelegt. Die nicht zu bestrahlende Testfeldreihe sowie die übrigen nackten Hautbereiche des Rückens wurden wieder mit lichtundurchlässigen Tüchern abgedeckt. Nach dem Vorwärmen der UVB-Lichtquelle wurden die unbedeckten Testareale bestrahlt. Die vorgegebene Bestrahlungszeit für die 1,5-fache MED wurde mit der Stoppuhr exakt kontrolliert. Nun konnten die Testsubstanzen nach einem ebenfalls genau festgelegten Randomisierungsplan topisch aufgetragen werden. Die vorgefertigten Finn chambers auf ihrem Pflasterträger wurden mit 20 mg der jeweiligen Studienpräparate pro Testkammer befüllt und auf die markierten runden Testfelder aufgebracht. Zum sicheren Halt der Kammern wurden die Einzelpflaster noch mit einem großen Fixomullstreifen längs überklebt. Das Einwirken der Studienmedikationen auf das künstlich hervorgerufene Erythem wurde zum ersten Mal zum Zeitpunkt T₁ nach 24 Stunden Expositionsdauer beurteilt.

Studiendurchführung Tag 3: Mexametermessung des Erythemzustandes nach 24 Stunden und erneutes Auftragen der Testpräparate

Die Probanden wurden am Vortag angewiesen die Testpflaster eine Stunde vor Beginn des dritten Studientermins zu entfernen, sowie Rückstände der Prüfsubstanzen vorsichtig zu entfernen. Somit konnte der Einfluss einer eventuell vorhandenen Reizung und Rötung der Haut durch das Abziehen der Pflaster auf das Messergebnis umgangen werden. Zunächst

wurden die einzelnen Felder visuell begutachtet und Pflasterreizungen und andere Irritationen dokumentiert. 24 Stunden nach der ersten Applikation der Prüfpräparate (zum Zeitpunkt T1) wurde ihr Wirken auf das erzeugte UV-Erythem sowie auch auf die unbestrahlten Felder mit dem Mexameter gemessen und dokumentiert. Die Prüfpräparate wurden noch einmal nach demselben Vorgehen wie am Vortag aufgetragen, um somit die Kontrollwerte nach weiteren 24 Stunden zum Zeitpunkt T2 zu erhalten.

Studiendurchführung Tag 4: Mexametermessung und abschließende Kontrolle

Wieder mussten die Probanden eine Stunde vor dem Kontrolltermin die Testpflaster mit den Resten der Präparate entfernen. 48 Stunden nach der UVB-Bestrahlung wurde ihre Wirkung nun zum letzten Mal durch eine Mexametermessung (T2) überprüft und vermerkt. Eventuell neu hinzugekommene Irritationen oder Pflasterreaktionen wurden dokumentiert.

5.8 Statistische Auswertung der Daten

Die erythrometrischen Messungen mit dem Mexameter wurden zum Zeitpunkt T₀, das heißt unmittelbar vor der Bestrahlung mit UVB, sowie 24 Stunden (T₁) und 48 Stunden (T₂) nach der Bestrahlung durchgeführt.

Hauptzielkriterium war die Differenz zwischen dem Erythemwert des mit dem Testpräparat behandelten Feldes zum Zeitpunkt T₁ und T₂ und dem entsprechenden Wert zum Zeitpunkt T₀ im Vergleich mit der entsprechenden Differenz des unbehandelten Areal.

Alle Daten der Probanden sowie sämtliche Messwerte wurden in einem, für den jeweiligen Probanden eigens erstellten, CRF Dokument schriftlich notiert und festgehalten.

Die statistische Auswertung erfolgte mit der repeated measurements ANOVA.

Da die Differenzen zwischen den Folgemessungen (T₁ und T₂) und der Ausgangsmessung alle signifikant verschieden waren, das heißt alle bestrahlten Testfelder hatten signifikant höhere Erythemmesswerte 24 Stunden und 48 Stunden nach dem Auftragen der Substanzen, konnte eine unvariante Differenzanalyse mit $\Delta_1 = T_1 - T_0$ und $\Delta_2 = T_2 - T_0$ durchgeführt werden. Es wurde SPSS Version 11.0 angewendet. Alle Daten wurden in zwei getrennte Datenbanken eingegeben und von zwei voneinander unabhängigen Personen miteinander verglichen und auf ihren logischen Zusammenhang hin untersucht.

6 Ergebnisse

6.1 Vorversuch

Das Ziel des Vorversuches war es erste Daten zur Einschätzung der entzündungshemmenden Wirkung des Aloe vera Gels zu erhalten und die Durchführung des Studienaufbaus anhand einer geringen Probandenzahl zu erproben und weiter zu entwickeln. An dem Vorversuch nahmen acht Probanden (vier weibliche, vier männliche) im Alter von 23-31 Jahren teil. Die Untersuchung erfolgte anhand des UV-Erythemtests der wie in Kapitel 2.5 beschrieben durchgeführt wurde.

Als Positivkontrollen dienten 1% Hydrocortison in Placebo Gel und 0,1% Betamethason in Placebo Gel.

6.1.1 Auswertung der Lichttreppe

Die paravertebrale Bestrahlung des Rückens erfolgte alternierend zwischen der rechten und der linken Seite, so dass bei vier Probanden die linke und bei den übrigen vier die rechte Seite des Rückens bestrahlt wurde.

In Tabelle 6 sind die Ergebnisse der Lichttreppe und die Werte der dadurch erhaltenen Bestrahlungsdosis dargestellt. Abbildung 22 zeigt die graphische Darstellung der MED-Verteilung. Sieben der Probanden hatten eine MED von 50 mJ/cm², ein Proband eine MED von 75 mJ/cm².

Tabelle 6: Lichttreppenmessung und Bestrahlungsdosis der acht Probanden

Probanden nummer	UVB-Dosis (mJ/cm ²)						MED (mJ/cm ²)	Bestrahlungsdosis (mJ/cm ²)
	15	25	50	75	100	125		
01	0	0	1	1	2	2	50	75
02	0	0	1	1	2	2	50	75
03	0	0	1	1	2	2	50	75
04	0	0	1	1	2	2	75	112.5
05	0	0	1	1	2	2	50	75
06	0	0	1	2	2	2	50	75
07	0	0	1	1	2	2	50	75
08	0	0	1	1	2	2	50	75

Die folgende Abbildung 22 zeigt noch einmal graphisch die für die Probanden erhaltenen MED-Werte.

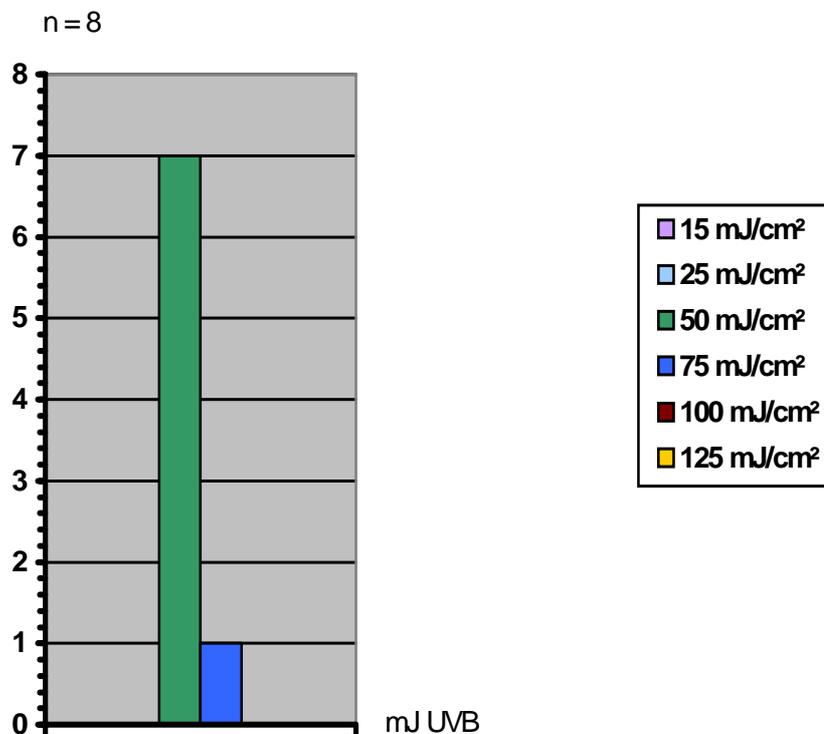


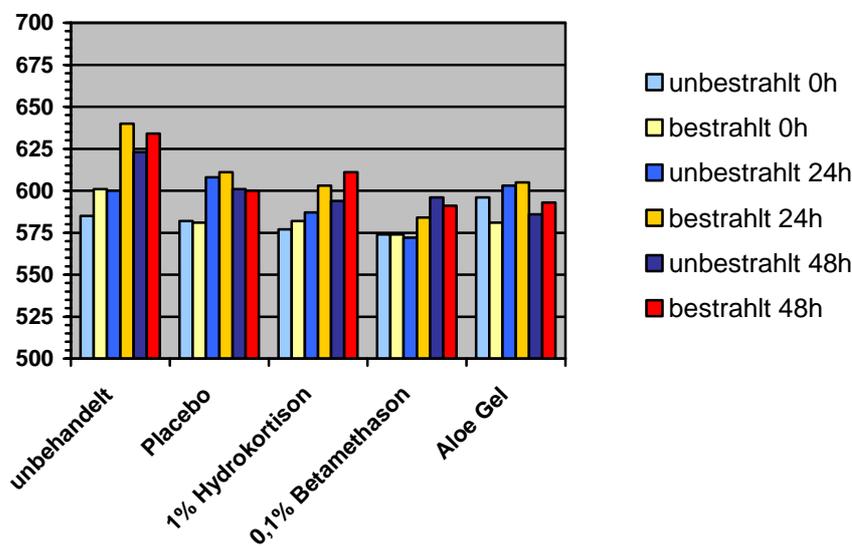
Abbildung 22: MED-Verteilung der 8 Probanden

6.1.2 Ergebnisse Vorversuch

Bei allen acht Probanden zeigte sich bei der 24h Messung sowohl auf den unbehandelten als auch auf den behandelten, bestrahlten Feldern ein hoch signifikanter Anstieg des Erythems nach der Bestrahlung mit UVB. Nach 48h konnte jeweils eine geringe Verminderung des Erythems festgestellt werden. Lediglich bei einem Probanden kam es nicht zu einer Erythemreduktion nach 48h. Im Folgenden sollen die Ergebnisse, bezüglich der Wirkung des Aloe vera Gels, für die einzelnen Probanden anhand von Text und Balkendiagrammen kurz dargestellt werden.

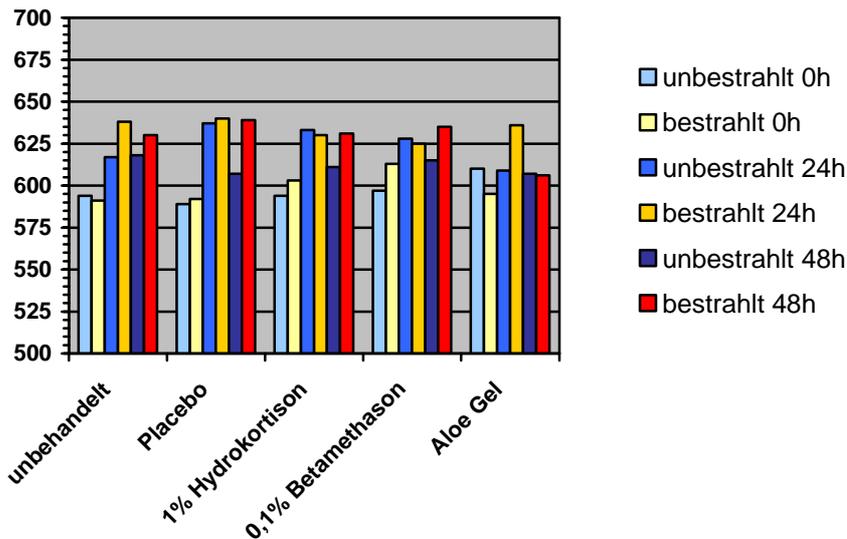
Proband Nr. 1:

Nach 24h zeigte das Aloe vera Gel eine ähnliche Wirkung wie das 1%-ige Hydrocortison und nach 48h eine ähnliche Wirkung wie das 0,1% Betamethason. Die Erythemreduktion ist jedoch nur unwesentlich besser als die des Placebo Gel. Auf der unbestrahlten Seite konnte das Aloe Gel keine bessere Wirkung als das Placebo Gel zeigen.



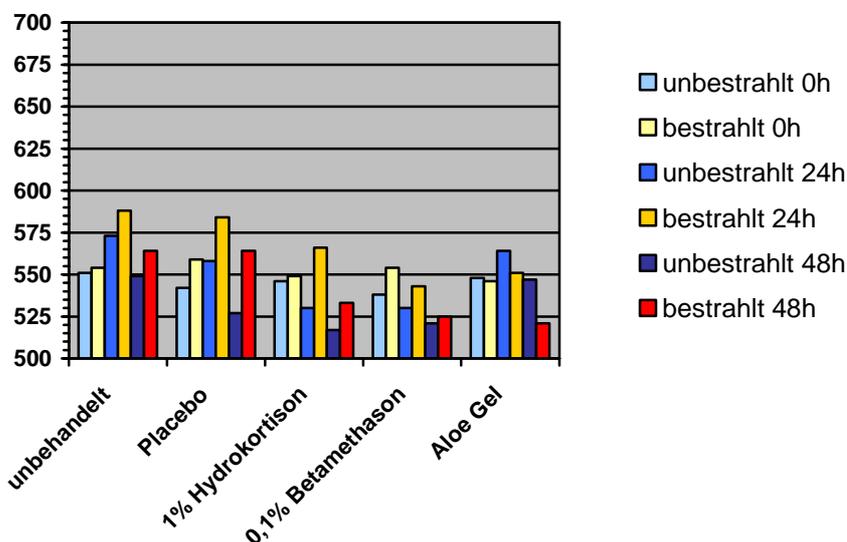
Proband Nr. 2:

Nach 48h zeigte sich auf der bestrahlten Seite für das Aloe vera Gel eine deutliche Erythemwerterniedrigung, die besser als die von 1 %-igem Hydrocortison und die von 0,1 % Betamethason war. Auf der unbestrahlten Seite zeigt das Aloe vera Gel nur eine geringfügig bessere Wirkung im Vergleich zu dem unbehandelten Feld nach 48h.



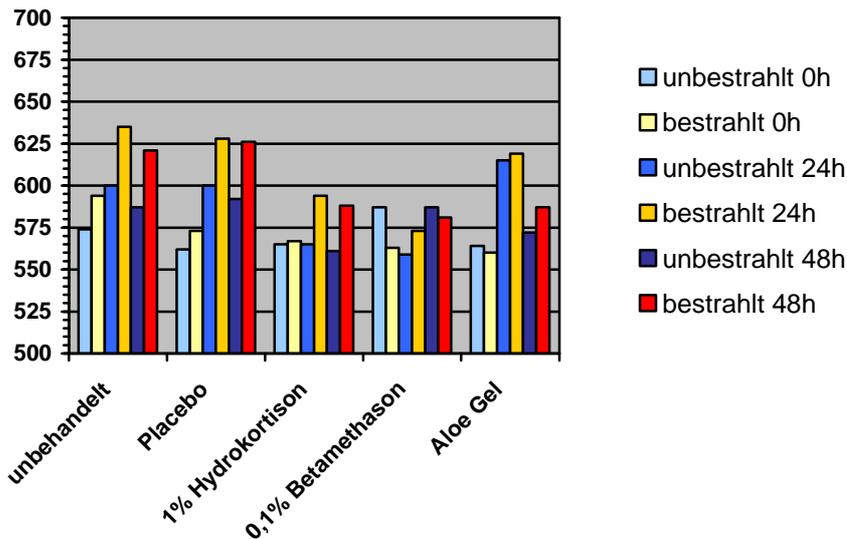
Proband Nr. 3:

Nach 24h zeigte sich für das Aloe vera Gel eine etwas weniger ausgeprägte Wirkung als 0,1% Betamethason, nach 48h jedoch eine vergleichbare Wirkung wie 0,1% Betamethason. Auf der unbestrahlten Seite ist keine Wirkung des Aloe vera Gels zu erkennen.



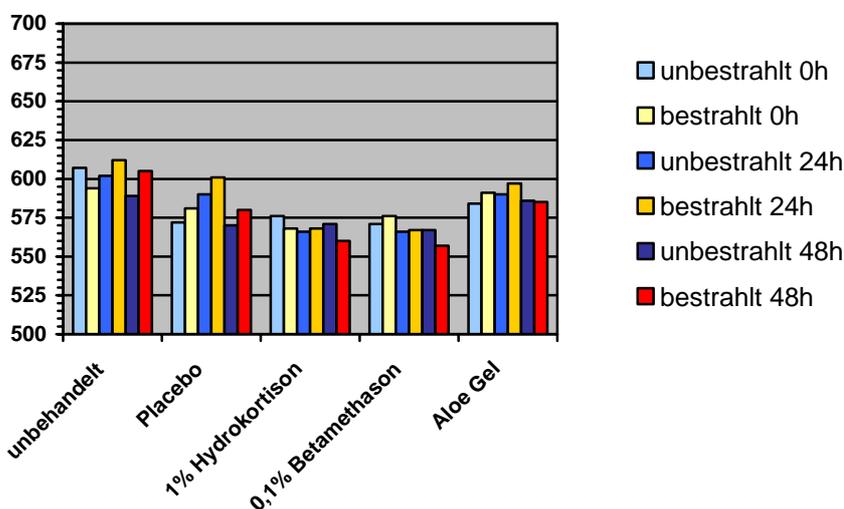
Proband Nr. 4:

Nach 24h konnte keine mit 1% Hydrocortison oder 0,1% Betamethason vergleichbare Wirkung festgestellt werden. Nach 48h zeigte sich eine mit 1% Hydrocortison und 0,1% Betamethason vergleichbare Wirkung. Auf der unbestrahlten Seite hatte das Gel nach 48h einen vergleichbaren Effekt wie 1% Hydrocortison.



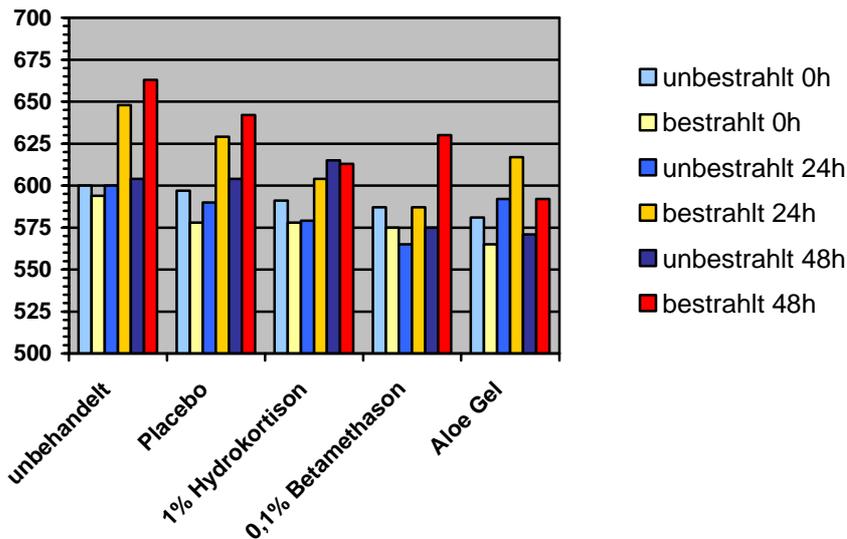
Proband Nr. 5:

Weder nach 24h noch nach 48h zeigte sich auf der bestrahlten Seite eine Wirkung für das Aloe vera Gel 97,5%, die Werte waren vergleichbar mit denen für das Placebo Gel. Auch auf der unbestrahlten Seite war kein Hinweis für eine Erythemwerterniedrigung durch das Aloe vera Gel festzustellen.



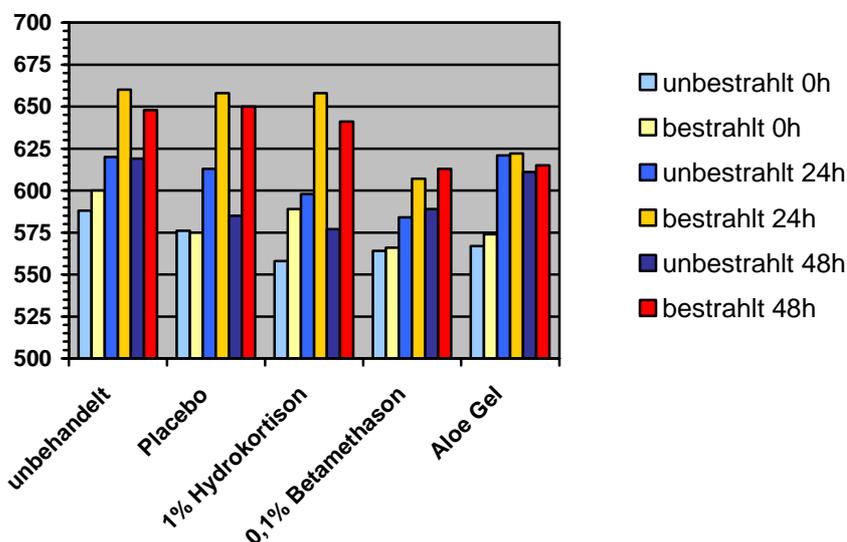
Proband Nr. 6:

Nach 24h zeigte sich eine geringe Verminderung des Erythems auf der bestrahlten Seite, nach 48h war eine sehr deutliche Erythemwertverminderung zu verzeichnen. Diese war stärker als die Erythemreduktion der Positivkontrollen. Auf der unbestrahlten Seite zeigte sich nur ein geringer Effekt durch das Aloe vera Gel.



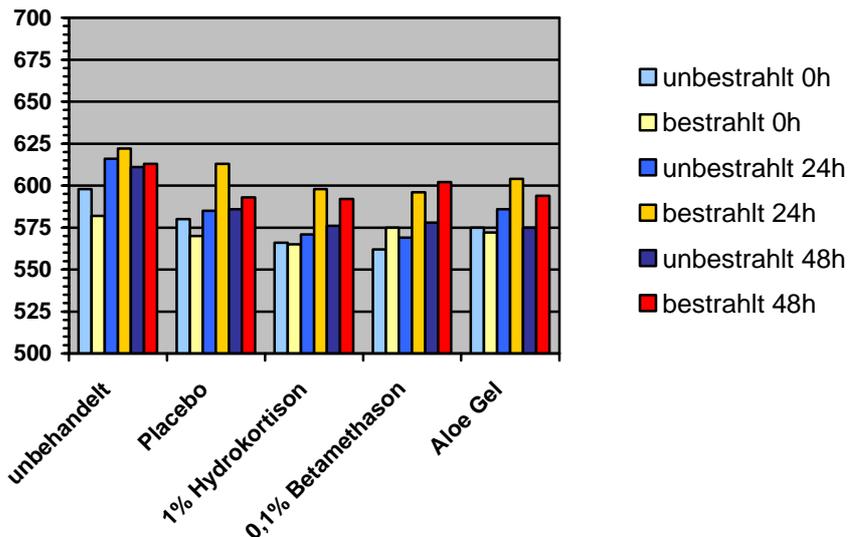
Proband Nr. 7:

Nach 24h war das Aloe vera Gel etwas geringer wirksam als 0,1% Betamethason. Nach 48h war die Wirkung jedoch fast vergleichbar mit 0,1% Betamethason in der Gelgrundlage. Auf der unbestrahlten Seite zeigte sich keine Wirkung des Aloe vera Gels.



Proband Nr. 8 :

Nach 24h zeigte sich eine eher geringe Wirkung des Aloe vera Gels verglichen mit der des Placebos. Nach 48h war eine ähnliche Wirkung wie die des 1% Hydrocortisons und des Placebo Gels zu beobachten. Auf der unbestrahlten Seite stellten sich keine Unterschiede zwischen den Positiv -und den Negativkontrollen dar.



Für die Felder, die mit dem **Placebo Gel** behandelt wurden konnte man bei sechs (Nr. 1, 3, 4, 5, 7, 8) der acht Probanden eine Verminderung der Erythemwerte von 24h auf 48h innerhalb der bestrahlten Felder sehen. In drei dieser sechs Fälle zeigte jedoch das Aloe vera Gel, verglichen mit dem Placebo Gel, einen wesentlich deutlicheren Effekt der Erythemwertverminderung. Bei zwei Probanden (Nr. 5, 7) zeigte das Placebo Gel eine vergleichbare oder sogar stärkere Wirkung (Nr. 5) als das Aloe vera Gel.

Das **1%-ige Hydrocortison** zeigte im Vergleich des 24h-Wertes mit dem 48h-Wert bei fünf der acht Probanden eine Reduktion des durch UVB erzeugten Erythems in den behandelten Testfeldern. Bei drei Probanden konnte hingegen keine Abnahme des Erythemindex sondern eine leichte Zunahme des Erythemwertes für den Zeitpunkt T2 (48 Stunden) festgestellt werden.

Für die Positivkontrolle **0,1% Betamethason** zeigte sich auf den bestrahlten Feldern ebenfalls eine deutliche Erythemwertverminderung bei drei Probanden (Nr. 3, 5, 8). Betrachtet man die unbestrahlten Felder, die ebenfalls mit Betamethason 0,1 % behandelt worden sind, sieht man bei einigen Testfeldern ebenfalls eine Verminderung des

Erythemindex nach 24h beziehungsweise 48h im Vergleich zum Ausgangserythemwert der Haut (Erniedrigung des Erythemindex von dem Ausgangswert auf den 24h-Wert bei Proband Nr.1, 3, 4, 5, 6, weitere Erythemwertverminderung vom 24h-Wert auf den 48h-Wert bei Proband Nr. 2 und 3). Dies zeigt deutlich die vasokonstriktorische Wirkung der Steroide, die sich im so genannten „Blanchingeffekt“ und somit in einer Abblassung der Haut äußert (siehe auch Kapitel 5.5.1.3).

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass das getestete **Aloe vera Gel** in sieben der acht Fälle eine Erythemwertverminderung auf den bestrahlten Feldern aufwies. Bei zwei Probanden zeigte sich bereits nach 24h eine mit 1% Hydrocortison vergleichbare Wirkung (Nr. 1, 6). Vier Probanden zeigten bei der 48h Messung eine mit Betamethason vergleichbare Wirkung (Nr. 3, 4, 6, 7). Bei einem Probanden (Nr. 2) zeigte sich für den 48h Wert sogar eine Wirkung, die besser war, als die von Hydrocortison oder Betamethason. Lediglich bei einem Probanden (Nr. 5) konnte weder für den 24 noch für den 48h-Wert eine Erythemwertverminderung beobachtet werden.

6.1.3 Unerwünschte Nebenwirkungen

Insgesamt zeigte sich eine gute Verträglichkeit der Studienmedikation. Lediglich bei einem Probanden konnte in Feld 2 unbestrahlt und Feld 7 bestrahlt eine verstärkte Rötung festgestellt werden, die jedoch auf eine Reinigung beim Entfernen der Pflasterreste mit einer alkoholischen Lösung zurückzuführen ist. Ferner traten keine weiteren Nebenwirkungen auf.

6.2 Hauptstudie

Auf der Grundlage der Daten, die mit dem Vorversuch ermittelt worden waren, wurde die Hauptstudie durchgeführt. Ziel war es die entzündungshemmende Wirkung von topisch angewendetem Aloe vera Gel 97,5% an einer größeren Probandenzahl zu untersuchen. Die Studie wurde wie in Kapitel 2.5 beschrieben durchgeführt. Als Positivkontrollen dienten Dermallerg-ratiopharm® 1% Creme (enthält 1% Hydrocortison), Dermatop® Creme (enthält 0,25% Prednicarbat) als handelsübliche Präparate, sowie 1% Hydrocortison Placebo Gel. Der Erythemindex wurde 24h und 48h nach der okklusiven Behandlung der Testfelder mit den Testsubstanzen photometrisch und visuell bestimmt.

Die Hauptstudie wurde an einer Zahl von 40 Probanden durchgeführt. Unter den Probanden waren 19 Männer und 21 Frauen. Ihr Alter lag zwischen 20 und 56 Jahren (der Median liegt bei 25 Jahren). Die Einhaltung der Ausschlusskriterien erforderte die Durchführung eines Schwangerschaftstests bei den weiblichen Probandinnen. Von 21 Frauen nahmen 12 ein Kontrazeptivum ein. Das Ergebnis aller Schwangerschaftstests war negativ. Auch alle anderen Ein- und Ausschlusskriterien waren erfüllt. Die Probanden befanden sich in einem guten Gesundheitszustand.

6.2.1 Auswertung der Lichttreppe

Die Bestrahlung des Rückens mit UVB-Licht erfolgte nach dem Randomisierungsschema bei jeweils 20 Probanden auf der linken sowie bei 20 Probanden auf der rechten Seite des Rückens.

Die anhand der durchgeführten Lichttreppe erlangten MED-Werte lagen zwischen 50 und 125 mJ/cm². Daraus ergaben sich Bestrahlungswerte zwischen 75 und 187.5 mJ/cm². In Tabelle 6 werden die jeweiligen Werte der Bestrahlungsdosis und der MED-Werte für die vierzig Probanden aufgelistet, zusätzlich sind die ermittelten MED-Werte in Abbildung 23 graphisch dargestellt.

Tabelle 7: Lichttreppenmessung und Bestrahlungsdosis der 40 Probanden

Probanden Nummer	UVB-Dosis (mJ/cm ²)						MED(mJ/ cm ²)	Bestrahlungsdosis (mJ/cm ²)
	15	25	50	75	100	125		
01	0	0	0	0	0	1	125	187.5
02	0	0	1	1	1	1	50	75
03	0	0	0	1	1	1	75	112.5
04	0	0	1	1	2	2	50	75
05	0	0	0	0	1	1	100	150
06	0	0	0	0	0	1	125	187.5
07	0	0	0	1	2	2	75	112.5
08	0	0	1	1	2	2	50	75
09	0	0	1	1	2	2	50	75
10	0	0	1	1	2	2	50	75
11	0	0	0	1	1	1	75	112.5
12	0	0	1	1	2	2	75	112.5
13	0	0	0	1	2	2	75	112.5
14	0	0	0	1	1	1	100	150
15	0	0	1	2	2	2	75	112.5
16	0	0	1	2	2	2	50	75
17	0	0	1	2	2	2	50	75
18	0	0	0	1	1	1	75	112.5
19	0	0	1	1	2	2	50	75
20	0	0	1	1	2	2	50	75
21	0	0	0	1	1	1	75	112.5
22	0	0	0	0	1	1	100	150

61
Ergebnisse

Probanden Nummer	UVB-Dosis (mJ/cm ²)						MED(mJ/ cm ²)	Bestrahlungs- dosis (mJ/cm ²)
	15	25	50	75	100	125		
23	0	0	0	1	1	2	75	112.5
24	0	0	0	1	1	1	100	150
25	0	0	0	1	1	1	75	112.5
26	0	0	1	1	2	2	50	75
27	0	0	0	1	1	1	75	112.5
28	0	0	0	1	1	1	75	112.5
29	0	0	0	1	1	1	100	150
30	0	0	0	0	1	1	100	150
31	0	0	1	1	2	2	50	75
32	0	0	0	1	1	2	75	112.5
33	0	0	1	2	2	2	50	75
34	0	0	1	2	2	2	50	75
35	0	0	1	2	2	2	50	75
36	0	0	1	1	2	3	50	75
37	0	0	0	1	1	1	75	112.5
38	0	0	1	1	2	2	50	75
39	0	0	0	1	1	2	75	112.5
40	0	0	0	0	1	1	100	150

Die folgende Abbildung 23 stellt die gemessenen MED-Werte der 40 Probanden graphisch dar.

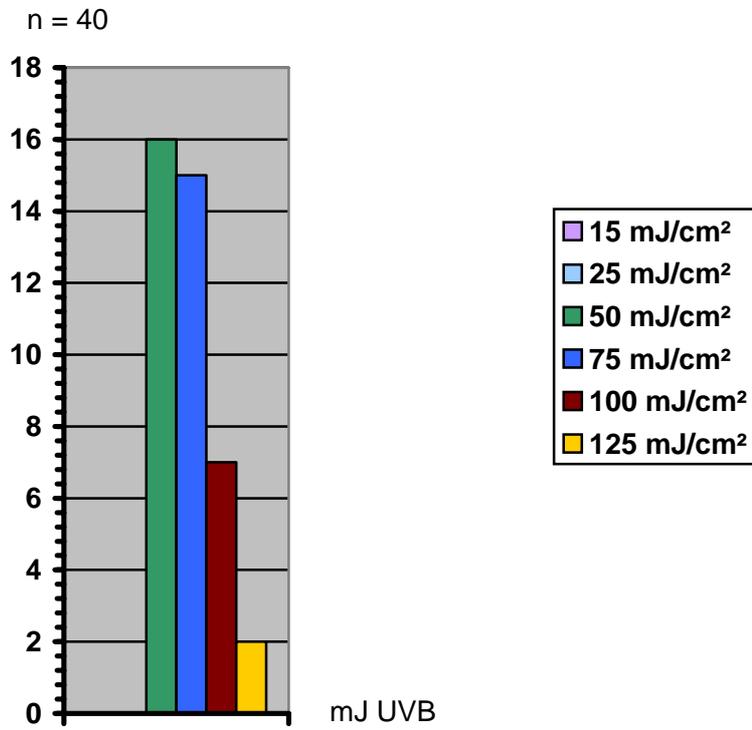
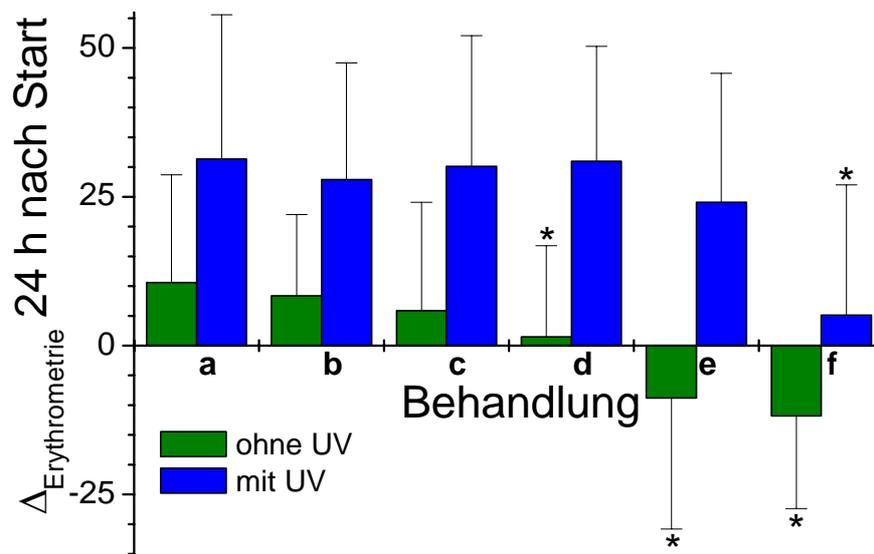


Abbildung 23: MED-Verteilung der 40 Probanden

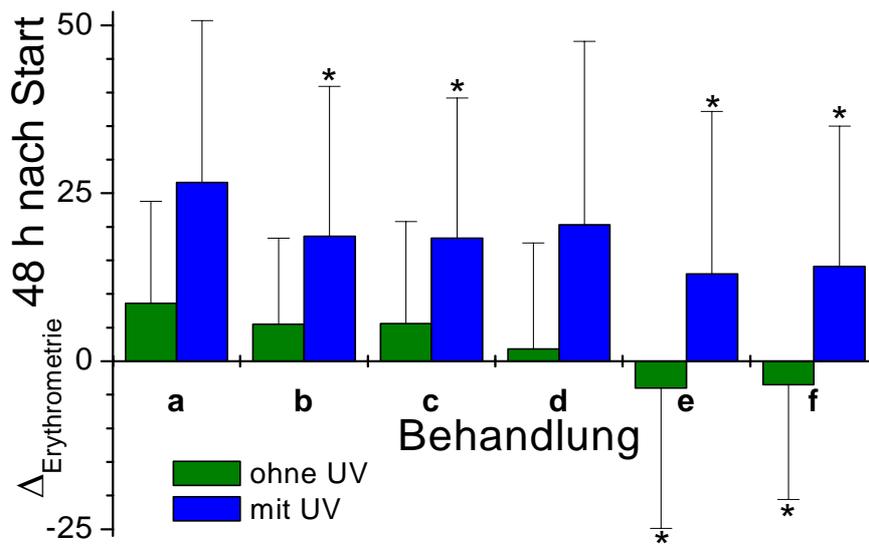
6.2.2 Ergebnisse Hauptstudie

In Abbildung 24 und 25 sind die Mittelwerte der jeweils drei Messungen pro Testfeld nach 24h und 48h gemittelt über alle 40 Probanden graphisch dargestellt.



a-unbehandelt, **b**- Aloe vera Placebo Gel, **c**- Aloe vera Gel, **d**- 1% Hydrocortison in Aloe vera Placebo Gel, **e**-Dermallerg-ratiopharm 1% Creme, **f**- Dermatop Creme

Abbildung 24: Erythemwerte 24 Stunden nach Bestrahlung und Behandlung der Testfelder mit den verschiedenen Prüfsubstanzen



a-unbehandelt, **b**- Aloe vera Placebo Gel, **c**- Aloe vera Gel, **d**- 1% Hydrocortison in Aloe vera Placebo Gel, **e**-Dermallerg-ratiopharm 1% Creme, **f**- Dermatop Creme

Abbildung 25: Erythemwerte 48 Stunden nach Bestrahlung und Behandlung der Testfelder mit den verschiedenen Prüfsubstanzen

Die Bestrahlung der Testfelder mit UVB zeigte bei allen Probanden eine hoch signifikante Erhöhung der Erythemwerte verglichen mit den unbestrahlten Feldern. Die Behandlung mit den Prüfpräparaten führte zu einer Hemmung des bestehenden Erythems. Hierbei konnte besonders für die Behandlung mit der Dermatop® Creme (Prednicarbat) eine Erythemverminderung gezeigt werden.

Zum Messpunkt T1, das heißt 24h nach der Bestrahlung mit UVB war die Wirkung der Dermatop® Creme und der Dermallerg-ratiopharm® Creme signifikant. Für das Aloe vera Gel und das Aloe vera Placebo Gel konnte nach 24h kein signifikanter Effekt beobachtet werden. Bei der zweiten Messung nach 48h zeigten alle Substanzen, so auch das Aloe vera Gel einen besseren Effekt im Vergleich zu dem unbehandelten Testfeld. Da die Gelgrundlage im Aloe vera Gel nur mit 2,5% enthalten ist, kann man davon ausgehen, dass sich die Wirkung des Aloe vera Gels nicht auf die Grundlage zurückführen lässt. Am besten schnitten wiederum die Positivkontrollen Dermatop® Creme und Dermallerg-ratiopharm® Creme ab.

In den Ergebnissen zeigte sich, dass die Anwendung von Aloe vera Gel (97,5%) nach 48h zu einer signifikanten Hemmung des UV-induzierten Erythems führte. Das Aloe vera Gel zeigte eine stärkere Hemmung des Erythems als das 1%ige Hydrocortison in der Gelgrundlage.

6.2.3 Unerwünschte Nebenwirkungen

Insgesamt zeigte sich eine gute Verträglichkeit der Prüfpräparate. Bei sieben der vierzig teilnehmenden Probanden konnten geringe Nebenwirkungen festgestellt werden.

Alle sieben Probanden zeigten eine leichte Pflasterunverträglichkeit in Form einer Rötung, die isoliert auftrat. In Abbildung 26 ist die, durch das Pflaster entstandene, Rötung bei einem Probanden deutlich sichtbar.



Abbildung 26: Pflasterreizung

Zusätzlich zu der bestehenden Pflasterreaktion wurde von einem Probanden ein leichter Juckreiz angegeben. Das Auftreten der Rötung bestand im Durchschnitt für eine Zeitdauer von 50,85 Stunden. Bei drei Probanden zeigte sich eine nur leichte Reizung, bei vier Probanden eine mäßige. Die Reaktion auf das verwendete Polyester-Vlies-Pflaster konnte im Falle aller sieben Probanden als nicht schwerwiegend eingeschätzt werden. Es konnte bei allen sieben Probanden eine vollständige Remission der Reizung beobachtet werden. Es war keine Behandlung erforderlich. In zwei Fällen erscheint ein Zusammenhang beim Auftreten der Rötung mit einer der applizierten Substanzen als möglich, wobei jedoch kein Zusammenhang zu einer einzelnen Substanz gesehen werden kann, da die Reizungen auf

mehreren Feldern aufgetreten waren. In fünf der sieben Fälle gilt eine Korrelation als unwahrscheinlich.

Bei fünf der vierzig Probanden (Proband Nr.01, 02, 04, 06 und 19) zeigte sich innerhalb einzelner Testfelder eine Rötung, ohne dass diese Felder zuvor bestrahlt worden wären. Somit kann vermutet werden, dass diese Rötung eine Reaktion auf die jeweilige Studienmedikation darstellt bzw. durch Okklusion entstanden ist. Die Präparate, die eine leichte Reizung der Hautareale verursacht haben, sind: das Aloe vera Gel (bei Proband Nr. 01, 06), Dermatop ®- Creme (bei Proband Nr. 01, 02 und 19), das Placebo Aloe- vera Gel in 1% Hydrokortison (bei Proband Nr. 01 und 04), sowie Dermallerg- ratiopharm® Creme (bei Proband Nr. 19). Eine Kontaktallergie auf das Aloe vera Gel oder die Gelgrundlage konnte nicht festgestellt werden.

Im Falle weniger Probanden kam es nach der UVB Bestrahlung zu einer länger anhaltenden Hyperpigmentierung der bestrahlten Testfelder. Diese war reversibel und verschwand bei den Probanden spätestens nach 12 Monaten wieder.

7 Diskussion

Der Gebrauch der Aloe vera Pflanze als Heilmittel bei bestimmten Erkrankungen lässt sich bis 6000 vor Christus zurückverfolgen [91]. Seitdem hat sie bis heute in den verschiedensten Ländern und Kulturen Verwendung gefunden. Seit ein paar Jahren erfreut sich die Aloe vera einer in der Bevölkerung weit verbreiteten Beliebtheit. Um die Aloe vera und deren Bestandteile ist ein großer Markt entstanden, der unzählige kosmetische und medizinische Produkte hervorbringt.

Den Produkten werden die unterschiedlichsten Nutzen und Wirkungen zugesprochen. Unter anderem wird das Gel der Aloe vera aufgrund seiner anti-entzündlichen Wirkung häufig bei inflammatorischen Prozessen eingesetzt [5].

Die klassische Therapie der entzündlichen Hautkrankheiten ist noch immer die Behandlung mit topischen Kortikoidpräparaten. Bei vielen Patienten besteht jedoch eine sehr große Skepsis gegenüber der Anwendung von Steroiden. Dieses Misstrauen wurzelt vermutlich in den Erfahrungen mit Kortisonbehandlungen in den siebziger Jahren. Aufgrund fehlender Langzeitergebnisse wurden Kortikoide als neues „Wundermittel“ häufig in zu hohen Dosierungen und über einen sehr langen Zeitraum verabreicht. Dies wiederum führte zum Auftreten von zahlreichen unerwünschten Wirkungen.

Besonders bei einer länger andauernden Therapiezeitspanne oder einer großflächigen Anwendung, können die Steroide eine Reihe von Nebenwirkungen mit sich bringen. So kann die starke glukokortikoide Wirkung in der Haut über die Wirkung auf das örtliche Immunsystem zu einer Schwächung der lokalen Infektabwehr führen [119]. Es kommt zu einer Wachstums- und Migrationshemmung der Zellen [44]. Besonders bedeutsam ist hier die entstehende Hautatrophie mit einer Reduktion der Mitoserate im Stratum germinativum. Gleichzeitig sind jedoch auch das kutane und subkutane Binde- und Fettgewebe von der Atrophisierung betroffen [119]. Über die atrophisierte, trockene, brüchige Haut, so genannte Papierhaut, kann es zu einem verstärkten Verlust der transepidermalen Flüssigkeit kommen [124]. Weiterhin führt die Glukokortikoidanwendung zu einer verminderten Hautdurchblutung und im Zuge der Atrophisierung des subkutanen Bindegewebes entstehen Teleangiektasien und Striae distensae in der Haut. Zusätzliche unerwünschte Wirkungen können lokale Reizerscheinungen und eine Steroidakne sein [119]. Eine systemische Wirkung und damit verbundene Nebenwirkungen lassen sich bei der lokalen Anwendung von

Glukokortikoiden nur bei einem sehr großflächigen Gebrauch oder bei Anwendung auf sehr dünnen Hautstellen (wie z.B. dem Gesicht oder inguinal) beobachten.

In den letzten Jahren wurden die Steroide immer weiter entwickelt und verändert, so dass ihre Nebenwirkungen wesentlich geringer ausgeprägt sind, als die der früheren Steroide. Zusätzlich kommt es dank neuer lokaler Anwendungsformen zu einem gezielten, lokal begrenzten Einwirken der Steroide und nicht mehr zu einer Wirkung im ganzen Körper.

Die Steroide sind aufgrund ihres entzündungshemmenden, antiallergischen Wirkungsspektrums bei bestimmten Hauterkrankungen von unbestreitbarem Nutzen. So finden sie zum Beispiel bei der Atopischen Dermatitis (Neurodermitis), einer Hauterkrankung mit entzündlich veränderten, ekzematösen Hautarealen Einsatz und können die Entzündungsreaktion der Haut abmildern sowie den Hautzustand deutlich verbessern [110].

Trotz dieses unverkennbaren Nutzens der Kortikosteroide und ihrer Weiterentwicklung zu nebenwirkungsärmeren Präparaten, bleiben die Vorbehalte gegenüber dieser Medikamentengruppe in großen Teilen der Bevölkerung jedoch bestehen. Vor allem gegenüber dem Gebrauch von topischen Kortikoidpräparaten lässt sich ein starkes Misstrauen beobachten. Gleichzeitig zeichnet sich in der Bevölkerung ein immer größer werdendes Interesse an Heilmitteln aus der Natur als Alternative zu synthetisch hergestellten Pharmazeutika ab. Auf diesem Hintergrund scheint es erstrebenswert Therapeutika zu erforschen und zu entwickeln, die eine mit den Steroiden vergleichbare antientzündliche Wirkung aufzeigen, jedoch nicht deren Nebenwirkungen mit sich bringen.

Die Aloe vera Pflanze hat ein reiches Wirkungspotential. Insbesondere aufgrund ihrer antientzündlichen Wirkung scheint es denkbar, sie auf diesem Gebiet alternativ zu den Kortikosteroiden einzusetzen.

Ziel dieser Arbeit war es ein 97,5%-iges Aloe vera Gel auf seine antientzündliche Wirkung hin zu untersuchen. Als Studienmodell für diese Untersuchung diente der UV-Erythemtest. Bei diesem Test wird durch die UVB-Bestrahlung der Haut eine künstliche Entzündung der Cutis herbeigeführt. Die bestrahlten Hautfelder wurden anschließend mit dem Aloe vera Gel topisch behandelt und nach einer definierten zeitlichen Dauer wurde der Einfluss des Gels auf die Entzündung sowohl visuell als auch photometrisch beurteilt.

7.1 UV-Erythemtest

Der UV-Erythemtest gilt als wissenschaftlich anerkannte Methode zur Prüfung der antiinflammatorischen Wirkung topisch angewendeter Dermatika [61], [62], [137], [140], [55], [56], [32], [100]. Auch im Rahmen dieser Untersuchung konnte seine Validität gezeigt werden. Voraussetzung dafür, dass man bei der Verwendung des UV-Erythemtests als Studienmodell verlässliche Daten erhält, ist ein standardisiertes Vorgehen. Hierzu zählen die Durchführung des Tests auf dem Rücken der Probanden, da dieser eine relativ große Testfläche bietet und die Rückenhaut zum einen eine hohe Sensitivität aufweist und zum anderen nur sehr geringe Mess-Schwankungen zeigt [61], [32]. Des Weiteren sollten die Testfelder spiegelbildlich entlang der Wirbelsäule angeordnet sein, da durch diese Anordnung anatomisch bedingte Fehlerquellen minimiert werden können [32]. Bei der Bestrahlung mit der UVB-Quelle ist darauf zu achten, dass ein einheitlicher Abstand zwischen der zu bestrahlenden Haut und der Lichtquelle eingehalten wird. Dies wurde durch einen am UVB-Gerät angebrachten Abstandsmesser gewährleistet. Eventuell vorhandene, tageszeitliche Schwankungen der Hautdurchblutung konnten durch täglich gleiche Messzeiten gering gehalten werden. Da der Fingerdruck, mit dem die Mexametersonde auf die Haut aufgedrückt wird mitunter variieren kann, ist es wichtig und hat sich in vorangehenden Studien bewährt pro Testfeld jeweils drei Messungen vorzunehmen und aus diesen Werten den arithmetischen Mittelwert zu bilden [115].

7.2 Positivkontrollen

In der Vorversuchsreihe kamen sowohl 1% Hydrokortison als auch 0,1% Betamethason als Positivkontrollen zur Anwendung. In der Hauptstudie wurden mit der Dermallerg-ratiopharm® Creme von Ratiopharm und mit der Dermatop® Creme von Aventis Pharma zwei handelsübliche Kortisonpräparate verwendet. Der Hauptwirkstoff der Dermallerg-ratiopharm® Creme ist 1% Hydrokortison, während die Dermatop® Creme als Wirkstoff 0,25% Prednicarbat enthält.

Das Hydrokortison gehört zur Klasse I der Steroide und ist somit das am schwächsten wirksame Kortikoid unter den drei verwendeten Präparaten. Prednicarbat ist ein Klasse-II-Steroid und Betamethason und gehört als stark wirksames Kortikoid der Klasse III an.

In den meisten der bereits durchgeführten Studien, bei denen der UV-Erythemtest angewendet wurde, fand das Hydrokortison als einzige Positivkontrolle Verwendung [59], [55], [69], [56]. Jocher et al konnten jedoch zeigen, dass Hydrokortison erst mit einer hohen Fallzahl von Probanden eine signifikante Wirkung zeigt und es aufgrund dieser Beobachtung als sinnvoll erscheint, beim UV-Erythemtest grundsätzlich auch ein höher potentes Kortikosteroid als Positivkontrolle mitlaufen zu lassen [61]. Dies gewährleistet auch bei einer niedrigeren Fallzahl oder einer starken Streuung der Messwerte eine sicher wirksame Positivkontrolle als Vergleich. Auf dieser Erkenntnis aufbauend wurden in dieser Studie sowohl im Vorversuch als auch in der Hauptstudie neben dem Klasse-I-Steroid Hydrokortison zusätzlich noch zwei höher potente Kortikosteroide, das Betamethason und das Prednicarbat, als Positivkontrolle verwendet.

7.3 Vehikel

Bei der Lokalthherapie von Hautkrankheiten kommt der Grundlage des verwendeten Dermatikums eine besondere Bedeutung für den Therapieerfolg zu. Das Vehikel kann unter Umständen erhebliche Eigenwirkungen auf die Haut haben. Des Weiteren bestimmt die Grundlage die Akzeptanz der Zubereitung durch den Anwender, die Freisetzung von Wirkstoffen, die Penetration und Permeation durch die Haut und die Resorption [147].

In der vorliegenden Studie wurde ein Aloe vera Gel verwendet, welches zusammengesetzt ist aus Aloe vera Extrakt und einer Gelgrundlage. Durch die Verwendung eines Gels als Vehikel erreicht man auf der, durch UVB-Bestrahlung, entzündlich veränderten Haut einen Kühlungseffekt im Sinne einer Vasokonstriktion, der den Rückgang der Entzündung zusätzlich fördert. Eine Potenzierung des kühlenden Effekts wurde dadurch erreicht, dass das verwendete Aloe vera Gel vor dem Auftragen auf die Haut im Kühlschrank bei einer Temperatur von 7 Grad Celsius aufbewahrt wurde. Es gilt also bei der Interpretation der Ergebnisse zu berücksichtigen, dass ein Teil der beobachteten, erythemhemmenden Wirkung auch auf die kühlende Wirkung des Gels auf die Cutis zurückzuführen ist. Um zu verhindern, dass der kühlende Effekt des Gels die Messergebnisse beeinflusst, wurden alle Substanzen gekühlt aufgetragen, so dass die valide Vergleichbarkeit der Präparate untereinander bestehen bleibt. Besonders im Hinblick auf die topische Verwendung eines Aloe vera Gels bei Sonnenbrand, als einer Form der entzündlichen Hauterscheinung, erscheint es sinnvoll diesen zusätzlichen Effekt durch Kühlung des Gels auszunützen.

Ein zu beachtender Nachteil eines Gels ist die geringe Okklusivität. Dadurch kann es trotz seines hohen Wassergehalts zu einem raschen Flüssigkeitsverlust der Haut kommen [102]. In der durchgeführten Studie wurde die mangelnde Okklusivität eines Gels dadurch umgangen, dass das Aloe vera Gel im Okklusionsverfahren aufgetragen wurde. Hierdurch wurde ein besseres Eindringen der Wirkstoffe in die Haut gewährleistet. Dies mag ebenso zur Verbesserung der Aloe vera Wirkung beigetragen haben, erscheint jedoch bei der Verwendung durch den Verbraucher nicht sehr praktikabel.

Bei der Interpretation der erhaltenen Ergebnisse lässt sich ausschließen, dass die gezeigte Wirksamkeit des Aloe-Gels auf die gewählte Gelgrundlage zurückzuführen ist, da diese im Aloe vera Gel nur mit 2,5% enthalten ist.

7.4 Unerwünschte Wirkungen des getesteten Aloe vera Gels

In der vorliegenden Studie konnten keine schwerwiegenden Nebenwirkungen durch das topisch applizierte Aloe vera Gel festgestellt werden. Wie bereits im Ergebnisteil aufgeführt, kam es bei lediglich zwei Probanden auf jeweils einem unbestrahlten, und mit dem Aloe vera Gel behandelten Feld, zu einer leichten Rötung. Eine mögliche Erklärung für dieses dezente Erythem wäre, dass die Haut der Probanden empfindlich auf die Inhaltsstoffe des Aloe vera Gels reagiert hat. Ebenso kann jedoch auch eine mechanische Reizung der Haut durch die Finn chamber Plättchen vorliegen.

Die, in der vorliegenden Studie gemachten Beobachtungen, dass das Aloe vera Gel bei den Probanden keine Kontaktallergie und keine verstärkten unerwünschten Wirkungen hervorgerufen hat, decken sich mit dem Großteil der Angaben in der Literatur. Vogler und Ernst untersuchten in ihrem Review von 1999 mehrere Studien zu den Wirkungen des Aloe vera Gels. Sie beschreiben, dass sich insgesamt in allen angegebenen Untersuchungen eine gute Verträglichkeit des Aloe vera Gels zeigte. Es ließen sich keine schweren Nebenwirkungen feststellen, die auf das Aloe vera Gel zurückzuführen wären [144]. Dies zeigten auch Reider et al, die an 702 Probanden sowohl einen Extrakt der Blätter als auch ein Aloe Pulver sowie ein konzentriertes Aloe vera Gel getestet haben und auf keines der Präparate eine allergische Reaktion festgestellt haben [108].

Laut Fulton et al beschränkten sich die unerwünschten Wirkungen, die auftraten auf ein Brennen [38] oder eine leichte Rötung nach der Gel Applikation. Alle Nebenwirkungen waren voll reversibel und nicht behandlungsbedürftig [144].

Es liegen jedoch auch einzelne Studien vor, die auf die Anwendung eines Aloe vera Gels hin stärkere Nebenwirkungen beobachtet haben. Morrow et al zeigte an dem Beispiel eines Patienten, der ein Aloe vera Gel sowohl topisch als auch oral für eine Dauer von 4 Jahren angewandt hatte, das Auftreten einer Kontaktallergie auf Aloe vera, mit nummulären Ekzemen und einer papulären Dermatitis [96]. Auch Hunter und Frumkins beobachteten 1991 bei Patienten, welche nach einem chemischen Peeling oder einer Dermabrasion ein Aloe vera Gel aufgetragen hatten, die Entwicklung einer schweren Dermatitis mit Brennen und Juckreiz. Sie fordern, diese, wenn auch nur gering auftretenden, Nebenwirkungen ernst zu nehmen und weiter zu untersuchen [57]. Dies erscheint in Anbetracht der Tatsache, dass immer mehr Patienten zu einem Aloe vera Gel enthaltenden Produkt als Selbstmedikation greifen, ohne jedoch genauer über das Produkt und seine Wirkungen informiert zu sein, sicherlich sehr sinnvoll.

7.5 Ergebnisse

Die Ergebnisse der Hauptstudie zeigten, dass das Aloe vera Gel zum Zeitpunkt T1 (24h) keine signifikante Erythemwertverminderung aufweisen konnte. Die handelsüblichen Präparate Dermatop Creme und Dermallerg-ratiopharm 1% Creme hingegen wiesen beide nach 24h eine signifikante Erythemwertverminderung auf. Es zeigt sich somit deutlich, dass das Aloe vera Gel nach einer relativ kurzen Einwirkzeit auf die Haut keine Hemmung des UV-induzierten Erythems erreichen kann. Nach 24h lässt sich sowohl für die Dermatop Creme als auch für die Dermallerg-ratiopharm 1% Creme auf der unbehandelten Haut eine starke Reduktion des Erythemwertes beobachten. Hier zeigt sich der so genannte Blanchingeffekt der Kortikoide, der unter anderem aufgrund ihrer vasokonstriktorischen Wirkung zustande kommt. (Siehe Kapitel 4.5.1 Prüfpräparate- Glukokortikoide) Die kortisonhaltigen Präparate scheinen somit nach wie vor Mittel der Wahl zu sein, um eine Entzündungsreaktion in der Haut kurzfristig zu minimieren.

Erst nach einer Einwirkzeit von 48h konnte für das Aloe vera Gel eine signifikante Hemmung des UVB-Erythems beobachtet werden. Im Vergleich zu den Positivkontrollen war die erlangte Wirkung des Aloe vera Gels sogar besser als die des Hydrokortisons in der Gelgrundlage. Es muss jedoch kritisch betrachtet werden, dass das Aloe vera Gel keine Überlegenheit gegenüber dem Aloe vera Placebo Gel, der Gelgrundlage ohne Aloe vera Extrakt, aufweisen konnte. Des Weiteren zeigten die prednicarbothaltige Dermatop Creme und die 1% hydrokortisonhaltige Dermallerg Creme auch nach 48h eine deutlich bessere

Erythemwertverminderung als das Aloe vera Gel. Es lässt sich also sagen, dass für das Aloe vera Gel zwar durchaus ein antiinflammatorischer Effekt nach einer Einwirkzeit über 24h zu beobachten war, dass dieser jedoch nicht mit dem Effekt von stärkeren Kortikoiden, wie Prednicarbat zu vergleichen ist.

Die vorliegende Studie hat deutlich gezeigt, dass das getestete, topisch aufgetragene Aloe vera Gel (97,5%) insgesamt eine antientzündliche Wirkung nach einer Einwirkzeit über 24h aufweist. Diese Wirkung ließe sich bei der Behandlung von leichteren Entzündungen der Haut einsetzen, womit das Aloe vera Gel durchaus eine schwächer wirksame Alternative zu den kortisonhaltigen Präparaten darstellt. Dies könnte besonders bei der Behandlung von UV-Licht-induzierten Hautentzündungen von Nutzen sein, da Kortikosteroide oftmals zu häufig und grossflächig bei eher kleineren Hautirritationen eingesetzt werden und aufgrund ihrer bereits erwähnten Nebenwirkungen mit Umsicht eingesetzt werden sollten. Das Aloe vera Gel hingegen hat nur sehr geringfügige Nebenwirkungen gezeigt und kann durch seine adstringierenden und kühlenden Eigenschaften zu einer deutlichen Reduktion der Entzündungsreaktion der Haut führen. Vor dem Hintergrund dieser Eigenschaften des Gels wäre als weitere Einsatzmöglichkeit die Verwendung nach dem Sonnenbad als so genanntes After Sun Produkt denkbar, wie es bereits in niedrigen Konzentrationen in einzelnen handelsfertigen Produkten angewendet wird. (z.B. von Nivea Sun, Pflegende Apres Lotion mit Aloe vera)

Die wundheilende, antiinflammatorische Wirkung des Aloe vera Gels wurde bereits in einer Vielzahl von Studien untersucht. Es lässt sich jedoch keine einheitliche Aussage zu den Wirkungen der Pflanze machen, da die Studien zum Teil sehr kontroverse Ergebnisse aufzeigen. Der Einsatz der Aloe vera zur Behandlung von Wunden ist bekannt als alltäglicher Gebrauch und wird von vielen Menschen als Hausmittel genutzt. Schon lange ist der hohe Wassergehalt des Pflanzengels bekannt, woraufhin das Gel zum Einsatz kam, um die Wunden feucht zu halten und dadurch eine verbesserte epitheliale Zellmigration zu erlangen [46]. Davis et al beschäftigten sich schon früh mit der wundheilenden Wirkung des Aloe vera Gels und konnten diese anhand mehrerer Studien belegen. Tiermodelle zeigten, dass das topisch angewandte Gel zu einer deutlich verbesserten Wundheilung führt. Davis et al führten diese Wirkung auf eine, durch Aloe vera, verbesserte Zirkulation der Haut zurück, welche wiederum entscheidend die Heilung einer Wunde beeinflusst [23], [22], [24], [25], [27], [20]. Insgesamt gehen Davis et al davon aus, dass die Aloe vera viele aktive Substanzen wie Enzyme und Aminosäuren enthält, die wiederum wichtige Bestandteile für die Wundheilung

enthalten, welche die Heilung einer Wunde aktiv unterstützen [25]. Die für die verbesserte Wundheilung zuständigen Komponenten wurden in einer Studie von Choi et al genauer untersucht. Sie zeigten auf, dass das Aloe vera Gel ein Glykoprotein mit dem Molekulargewicht von 5,5 kDa enthält, welches für eine Stimulation der Zellproliferation verantwortlich sein soll [13].

Einige Autoren vertreten jedoch auch eine konträre Meinung hinsichtlich der wundheilenden Wirkung der Aloe vera und belegen dies anhand von durchgeführten Studien [67], [120], [138].

Insgesamt lässt sich sagen, dass die Verwendung des Aloe vera Gels bei der Wundheilung aufgrund der Studienlage nicht als gesicherte Indikation gelten kann. Im Bezug auf die vorliegende Studie ist es wichtig zu erwähnen, dass es sich bei dem untersuchten UV-B induzierten Erythem zwar um eine „Schädigung“ der Haut handelt, die der Heilung bedarf, dass es im Vergleich zu einer Wunde jedoch nicht zu einer Barrierschädigung der Haut kommt, bei der die Epidermis und die Dermis, sowie auch die Hautanhängsel beschädigt sind. Das Penetrationsvermögen und Wirkungspotential des Aloe vera Gels bei einer Verletzung der Hautschichten lässt sich also nicht direkt mit dem, bei einer durch UV-B Bestrahlung geschädigten Haut vergleichen. Man kann jedoch davon ausgehen, dass die beobachteten, durchblutungsfördernden und vor allem feuchtigkeitsspendenden Eigenschaften des Gels auch beim UV-Erythem einen positiven Effekt haben und den Heilungseffekt beschleunigen.

Nicht nur zur wundheilenden Wirkung der Aloe vera sondern auch zu ihren entzündungshemmenden Eigenschaften finden sich zahlreiche Untersuchungen, jedoch keine einheitliche Aussage darüber, ob tatsächlich eine entzündungshemmende Wirkung vorliegt. Auch bezüglich dieser Anwendung der Aloe vera Pflanze haben Davis et al mehrere Studien durchgeführt. Anhand von in vivo Studien konnten sie für das topisch angewandte Aloe vera Gel eine antiphlogistische Wirkung belegen. Am Tiermodell wurde ein künstlich hergestelltes Ödem mit Aloe vera in unterschiedlichen Konzentrationen topisch behandelt. Für den 1% und 5% -igen Aloe vera Extrakt konnte eine Inhibition der Schwellung beobachtet werden [22]. Als einen Bestandteil der Aloe, welcher für die antiinflammatorische Wirkung verantwortlich sein soll, haben Davis et al in späteren Studien Mannose-6-Phosphat als ein Hauptbestandteil der in Aloe vorhandenen Polysaccharidketten untersucht. Ein durch Krotonöl induziertes Ödem bei Mäusen wurde mit einem Aloe vera Extrakt behandelt und zeigte daraufhin einen signifikanten Rückgang des Ödems im Vergleich zur Kontrollgruppe [20].

Eine weitere mögliche Komponente der antiinflammatorischen Wirkung ist das antioxidative Potential der Aloe vera. Esteban et al untersuchten ein kommerzielles Aloe vera Gel auf seine Inhaltsstoffe und konnten eine signifikante Peroxidase-Aktivität belegen, welche aufgrund ihrer Eigenschaft als Radikalfänger antientzündliche Wirkung hat [31]. In vitro Studien zeigten zusätzlich zu den Radikalfängereigenschaften des Aloe vera Gels eine Hemmung der Cyclooxygenase-2 und der Thromboxan-A₂-Synthetase auf und unterstützen somit die Beobachtung, dass Aloe vera Gel antiinflammatorische Eigenschaften hat [152]. Die in der vorliegenden Studie gewonnenen Ergebnisse können die durch ältere Untersuchungen bereits erlangten Erkenntnisse über die antiinflammatorische Wirkung des Aloe vera Gels also bekräftigen.

Bereits 1989 beschäftigten sich Crowell et al mit dem Effekt der Aloe vera auf das UV-B-induzierte Erythem. Bei einer geringen Probandenzahl wurde mit UVB-Bestrahlung ein Erythem erzeugt und dieses anschließend durch stündliche Applikation mit einem Aloe vera Gel behandelt. Nach 6 und 24 Stunden wurde das Erythem mit Hilfe eines Doppler Lasers beurteilt. Weder nach sechs noch nach 24 Stunden konnte ein Einfluss des topisch applizierten Aloe vera Gels auf das Hauterythem beobachtet werden [18].

Die Ergebnisse der durchgeführten Studie zeigen, dass erst nach einer Einwirkzeit von 48 Stunden eine antientzündliche Wirkung des Aloe vera Gels beobachtet werden konnte, so dass vermutet werden muss, dass das Gel insgesamt erst nach einer längeren Applikationsdauer seine volle Wirkung entfaltet. Crowell et al untersuchten jedoch lediglich die Wirkung nach maximal 24 Stunden, was erklären könnte, dass kein Einfluss des Gels auf das Erythem beobachtet werden konnte.

Es erscheint somit sinnvoll weitere Studien zu der antiinflammatorischen Wirkung von topisch aufgetragenem Aloe vera Gel durchzuführen, die besonders den Effekt einer Einwirkzeit des Gels über 24h betrachten. So wären zum Beispiel Studienmodelle denkbar, welche die antiinflammatorische Wirkung des topisch aufgetragenen Aloe vera Gel über einen längeren Zeitraum der Anwendung untersuchen und auch Untersuchungen, die sich mit den Auswirkungen des Aloe vera Gels auf die Inflammation beschäftigen, wenn es mehrmals täglich auf die entzündlichen Hautpartien aufgetragen wird erscheinen wünschenswert.

Insgesamt lässt sich feststellen, dass zwar eine Vielzahl von Studien zu den antiinflammatorischen und wundheilenden Wirkungen des Aloe vera Gels durchgeführt worden sind, dass jedoch nur eine geringe Zahl dieser Untersuchungen valide Ergebnisse

liefert. Da die Beliebtheit des Aloe vera Gels in der Bevölkerung jedoch nach wie vor zunimmt und, wie bereits erwähnt diverse Einsatzmöglichkeiten findet, sollte die Wirkung des Aloe vera Gels anhand von randomisierten, doppel-blinden Studien mit besserer Qualität und statistischer Gültigkeit weiter erforscht werden.

8 Zusammenfassung

Die Aloe vera barbadensis gilt, wie anhand vieler historischer Schriften überliefert, als altbewährtes Naturheilmittel [91]. Bereits im vierten Jahrtausend vor Christus fand sie als Heilmittel und zu kosmetischen Zwecken Anwendung [82]. Im Rahmen des stark zunehmenden Gesundheitsbewusstseins der Bevölkerung erfuhr auch die Aloe vera, als pflanzliche Alternative zu synthetisch hergestellten Arzneimitteln, wieder zunehmend an Bedeutung und es hat sich ein großer Markt um das Produkt Aloe vera entwickelt. Es bestehen jedoch widersprüchliche Angaben zu ihren Wirkungen und nicht alle Studien belegen den Ruf der Pflanze als wirksame „Wunderheilerin“.

Ziel dieser Studie war es die antientzündliche Wirkung der topisch angewendeten Aloe vera am Studienmodell des UV-Erythemtests zu untersuchen.

Die Studie gliederte sich in einen Vorversuch und einen Hauptversuch. Ziel des Vorversuches war es an einer Zahl von acht Teilnehmern erste Daten zur Erfassung der nötigen Probandenzahl, sowie zur Einschätzung der entzündungshemmenden Wirkung des Aloe vera Gels zu erhalten. Auf der Basis dieser Daten wurde der Hauptversuch, eine monozentrische, randomisierte, doppelblind, placebokontrollierte Phase III-Studie an einer Zahl von 40 Probanden durchgeführt. Hierzu wurden auf dem Rücken der Probanden definierte Testfelder mit der 1,5 fachen MED bestrahlt und anschließend mit den Studienmedikationen okklusiv behandelt. Als Positivkontrolle zu dem gestesteten Aloe vera Gel (97,5%) wurden Dermatop® Creme (0,25% Prednicarbat), Dermallerg-ratiopharm® Creme (1% Hydrokortison), sowie 1% Hydrokortison in der Basis des Aloe vera Gels verwendet.

In den Ergebnissen zeigte sich, dass die Anwendung von Aloe vera Gel nach 48h zu einer signifikanten Hemmung des UV- induzierten Erythems führte. Das Aloe vera Gel zeigte eine stärkere Hemmung des Erythems als das 1%ige Hydrokortison in der Gelgrundlage.

Schlussfolgerung: Das Aloe vera Gel stellt bei der Behandlung von UV induzierten entzündlichen Hautveränderungen nach einer Einwirkzeit über 48h durchaus eine Alternative zu der Therapie mit Kortikosteroiden dar. Es scheint jedoch unbedingt notwendig die Forschung bezüglich der antientzündlichen Wirkung des Aloe vera Gels sowie auch in Bezug auf seine anderen vermeintlichen Wirkungen fortzusetzen, um weitere valide Studienergebnisse zu erhalten und den Nutzen der Aloe vera insgesamt beurteilen zu können.

9 Literaturverzeichnis

1. Aktories, K, Förstermann, U, Hofmann, F, Starke, K (2005) Nebennierenrindenhormone. In: Allgemeine und spezielle Pharmakologie. 9. (Hg.) Urban und Fischer Verlag, 662-681.
2. Altmeyer, P, Bacharach-Buhles, M, Holzmann, H (1995) Bildlexikon der Dermatologie. 2. (Hg.) Springer -Verlag Berlin Heidelberg, 233.
3. Applegate, LA, Ley, RD, Alcalay, J, Kripke, ML (1989) Identification of the molecular target for the suppression of contact hypersensitivity by ultraviolet radiation. *J Exp Med* 170:1117-31
4. Augustin, M, Hoch, Y (2004) Zubereitungen und Drogen. In: Phytotherapie bei Hauterkrankungen, Grundlagen, Praxis, Studien. (Hg.) Urban und Fischer, München 59.
5. Augustin, M, Hoch, Yvonne (2004) Wichtige Arzneipflanzen in der Dermatologie. In: Phytotherapie bei Hauterkrankungen, Grundlagen, Praxis, Studien. (Hg.) Urban und Fischer, München. 83-87.
6. Bader, H (2004) Diplomarbeit Aloe vera
7. Braun-Falco, O, Plewig, G, Wolff, H, Burgdorf, W, Landthaler, M (2005) Sektion XV, Topische Therapie. In: Dermatologie und Venerologie. 5. (Hg.) Springer Verlag, 1452-1454.
8. Braun-Falco, O, Plewig, G, Wolff, H, Burgdorf, W, Landthaler, M (2005) Sektion XV, Topische Therapie. In: Dermatologie und Venerologie. 5. (Hg.) Springer Verlag, 1442-1443.
9. Byeon, SW, Pelley, RP, Ullrich, SE, Waller, TA, Bucana, CD, Strickland, FM (1998) Aloe barbadensis extracts reduce the production of interleukin-10 after exposure to ultraviolet radiation. *J Invest Dermatol* 110:811-7
10. Chevallier, A (2000) Die wichtigsten Heilpflanzen. In: Die BLV Enzyklopädie der Heilpflanzen 2. (Hg.) BLV Verlag, 57
11. Chithra, P, Sajithlal, GB, Chandrakasan, G (1998) Influence of Aloe vera on collagen characteristics in healing dermal wounds in rats. *Mol Cell Biochem* 181:71-6
12. Chithra, P, Sajithlal, GB, Chandrakasan, G (1998) Influence of Aloe vera on the glycosaminoglycans in the matrix of healing dermal wounds in rats. *J Ethnopharmacol* 59:179-86
13. Choi, SW, Son, BW, Son, YS, Park, YI, Lee, SK, Chung, MH (2001) The wound-healing effect of a glycoprotein fraction isolated from aloe vera. *Br J Dermatol* 145:535-45
14. Coats, BC, Ahola, R (1979) Aloe Vera the Silent Healer. A Modern Study of Aloe Vera. In: (Hg.). Dallas. 1-288
15. Collins, CE, Collins, C (1935) Roentgen Dermatitis treated with fresh whole leaf of Aloe vera. *American Journal of Roentgenology* 33:396-397

16. Cooper, KD, Baron, ED, LeVee, G, Stevens, SR (2002) Protection against UV-induced suppression of contact hypersensitivity responses by sunscreens in humans. *Exp Dermatol* 11 Suppl 1:20-7
17. Courage + Khazaka, URL: www.courage-khazaka.de, zba.; zuletzt besucht: 05.12.2005.
18. Crowell, J, Hilsenbeck, S, Penneys, N (1989) Aloe vera does not affect cutaneous erythema and blood flow following ultraviolet B exposure. *Photodermatol* 6:237-9
19. Davis, RH, Di Donato, JJ, Johnson, RW, Stewart, CB (1994) Aloe vera, hydrocortisone, and sterol influence on wound tensile strength and anti-inflammation. *J Am Podiatr Med Assoc* 84:614-21
20. Davis, RH, Di Donato, JJ, Hartman, GM, Haas, RC (1994) Anti-inflammatory and wound healing activity of a growth substance in Aloe vera. *J Am Podiatr Med Assoc* 84:77-81
21. Davis, RH, Kabbani, JM, Maro, NP (1987) Aloe vera and wound healing. *J Am Podiatr Med Assoc* 77:165-9
22. Davis, RH, Leitner, MG, Russo, JM (1987) Topical anti-inflammatory activity of Aloe vera as measured by ear swelling. *J Am Podiatr Med Assoc* 77:610-2
23. Davis, RH, Leitner, MG, Russo, JM (1988) Aloe vera. A natural approach for treating wounds, edema, and pain in diabetes. *J Am Podiatr Med Assoc* 78:60-8
24. Davis, RH, Leitner, MG, Russo, JM, Byrne, ME (1989) Anti-inflammatory activity of Aloe vera against a spectrum of irritants. *J Am Podiatr Med Assoc* 79:263-76
25. Davis, RH, Leitner, MG, Russo, JM, Byrne, ME (1989) Wound healing. Oral and topical activity of Aloe vera. *J Am Podiatr Med Assoc* 79:559-62
26. Davis, RH, Parker, WL, Samson, RT, Murdoch, DP (1991) The isolation of an active inhibitory system from an extract of aloe vera. *J Am Podiatr Med Assoc* 81:258-61
27. Davis, RH, Rosenthal, KY, Cesario, LR, Rouw, GA (1989) Processed Aloe vera administered topically inhibits inflammation. *J Am Podiatr Med Assoc* 79:395-7
28. De Fabo, EC, Noonan, FP (1983) Mechanism of immune suppression by ultraviolet irradiation in vivo. I. Evidence for the existence of a unique photoreceptor in skin and its role in photoimmunology. *J Exp Med* 158:84-98
29. Doc Check, Erythem, URL: <http://www2.doccheck.com/>, zuletzt besucht: 25.07.2005
30. Dr. Finnegan, J, Schmid, Reiner (2002) Zur Geschichte der Aloe Vera. In: Aloe Vera das Geschenk der Natur an uns alle. 26. (Hg.) Verlag Ernährung und Gesundheit, 9-12
31. Esteban, A, Zapata, JM, Casano, L, Martin, M, Sabater, B (2000) Peroxidase activity in Aloe barbadensis commercial gel: probable role in skin protection. *Planta Med* 66:724-7
32. Farr, PM, Diffey, BL (1984) Quantitative studies on cutaneous erythema induced by ultraviolet radiation. *Br J Dermatol* 111:673-82
33. Fitzpatrick, TB (1988) The validity and practicality of sun-reactive skin types I through VI. *Arch Dermatol* 124:869-71
34. Fritsch, P (2004) Physikalische und chemische Hautschäden. In: Dermatologie und Venerologie. 2. (Hg.) Springer Verlag, 167-171.

35. Fritsch, P (2004) Physikalische und chemische Hautschäden. In: Dermatologie und Venerologie. 2. (Hg.) Springer Verlag, 165-168.
36. Frohne, D (2002) *Aloe ferox* MILL. u.a. Arten Aloe. In: Heilpflanzenlexikon. 7. (Hg.) Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart, 54-57.
37. Fullerton, A, Fischer, T, Lahti, A, Wilhelm, KP, Takiwaki, H, Serup, J (1996) Guidelines for measurement of skin colour and erythema. A report from the Standardization Group of the European Society of Contact Dermatitis. *Contact Dermatitis* 35:1-10
38. Fulton, JE, Jr. (1990) The stimulation of postdermabrasion wound healing with stabilized aloe vera gel-polyethylene oxide dressing. *J Dermatol Surg Oncol* 16:460-7
39. Garssen, J, Buckley, TL, Van Loveren, H (1998) A role for neuropeptides in UVB-induced systemic immunosuppression. *Photochem Photobiol* 68:205-10
40. Garssen, J, Vandebriel, RJ, De Gruijl, FR, Wolvers, DA, Van Dijk, M, Fluitman, A, Van Loveren, H (1999) UVB exposure-induced systemic modulation of Th1- and Th2-mediated immune responses. *Immunology* 97:506-14
41. Gloor, M, Scherotzke, A (2002) Age dependence of ultraviolet light-induced erythema following narrow-band UVB exposure. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 18:121-6
42. Goettsch, W, Garssen, J, De Gruijl, FR, Van Loveren, H (1996) UVB-induced decreased resistance to *Trichinella spiralis* in the rat is related to impaired cellular immunity. *Photochem Photobiol* 64:581-5
43. Goettsch, W, Garssen, J, de Klerk, A, Herremans, TM, Dortant, P, de Gruijl, FR, Van Loveren, H (1996) Effects of ultraviolet-B exposure on the resistance to *Listeria monocytogenes* in the rat. *Photochem Photobiol* 63:672-9
44. Görmar, FEO, Bernd, A, Holzmann, H (1990) Wirkungen von Hydrocortisonaceponat auf Proliferation, Gesamtprotein- und Kollagen-Synthese menschlicher Hautfibroblasten in vitro. *Arzneimittel-Forschung* 40:192-196
45. Grewe, M, Gyufko, K, Krutmann, J (1995) Interleukin-10 production by cultured human keratinocytes: regulation by ultraviolet B and ultraviolet A1 radiation. *J Invest Dermatol* 104:3-6
46. Grindlay, D, Reynolds, T (1986) The Aloe vera phenomenon: a review of the properties and modern uses of the leaf parenchyma gel. *J Ethnopharmacol* 16:117-51
47. Hager. Hagers Handbuch der Drogen und Arzneistoffe, Hager ROM 2001.
48. Hart, PH, Grimbaldston, MA, Finlay-Jones, JJ (2001) Sunlight, immunosuppression and skin cancer: role of histamine and mast cells. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 28:1-8
49. Hatano, T, Uebayashi, H, Ito, H (1999) Phenolic constituents of Cassia seeds and antibacterial effect of some naphthalenes and anthraquinones on methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Chem Pharm Bull* 47:1121-1127
50. Hiller, K, Melzig, Matthias F. (1999) Lexikon der Arzneipflanzen und Drogen in zwei Bänden. In: (Hg.). Spektrum akademischer Verlag Heidelberg Berlin, Berlin. 32-33
51. Hönigsmann, H (1992) Sonnenschutz. *Hautarzt* 43:395-401
52. Hönigsmann, H (1998) Physikalisch bedingte Hautkrankheiten. In: BM Henz, Kerl, H., Rosenbach, T., Sterry, W. Dermatologie und Venerologie. 2. (Hg.) Walter de Gruyter Verlag Berlin, New York, 87.

53. Hönigsmann, H (2002) Erythema and Pigmentation. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 18:75-81
54. Hruza, LL, Pentland, AP (1993) Mechanisms of UV-induced inflammation. *J Invest Dermatol* 100:35S-41S
55. Hughes-Formella, BJ, Bohnsack, K, Rippke, F, Benner, G, Rudolph, M, Tausch, I, Gassmueller, J (1998) Anti-inflammatory effect of hamamelis lotion in a UVB erythema test. *Dermatology* 196:316-22
56. Hughes-Formella, BJ, Filbry, A, Gassmueller, J, Rippke, F (2002) Anti-inflammatory efficacy of topical preparations with 10% hamamelis distillate in a UV erythema test. *Skin Pharmacol Appl Skin Physiol* 15:125-32
57. Hunter, D, Frumkin, A (1991) Adverse reactions to vitamin E and aloe vera preparations after dermabrasion and chemical peel. *Cutis* 47:193-6
58. International, Aloe vera International. Die Geschichte der Aloe vera, URL: <http://www.sbg.at/aloe-vera/Pflanze.htm>, zuletzt besucht: 13.08.2006
59. Jahn, U, Wagner-Jauregg, T (1974) [Comparative activity of acid antiphlogistics in the bradykinin-, UV erythema- and rat foot-edema test]. *Arzneimittelforschung* 24:494-9
60. Jänicke, Grünwald, Brendler (2003) Monographien. In: *Handbuch der Phytotherapie*. (Hg.) Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart, Stuttgart. 12-15.
61. Jocher, A, Kessler, S, Hornstein, S, Schulte Monting, J, Schempp, CM (2005) The UV erythema test as a model to investigate the anti-inflammatory potency of topical preparations--reevaluation and optimization of the method. *Skin Pharmacol Physiol* 18:234-40
62. Juhlin, L, Shroot, B (1992) Effect of drugs on the early and late phase UV erythema. *Acta Derm Venereol* 72:222-3
63. Juhlin, L, Shroot, B (1993) Intensity and area increase of UVB-induced erythema: two variables used for studies of the influence of topically applied drugs. *Acta Derm Venereol* 73:273-5
64. Kaidbey, KH, Kurban, AK (1976) The influence of corticosteroids and topical indomethacin on sunburn erythema. *J Invest Dermatol* 66:153-6
65. Kaiser, H, Kley, H (2002) Hautkrankheiten. In: *Cortisontherapie- Corticoide in Klinik und Praxis*. 11. (Hg.) Thieme Verlag, 501-521.
66. Kaiser, H, Kley H (2002) Die Nebennierenrindenhormone. In: *Cortisontherapie- Corticoide in Klinik und Praxis*. 11. (Hg.) Thieme Verlag, 7-33.
67. Kaufmann, T, Kalderon, N, Ullmann, Y, Berger, J (1988) Aloe vera gel hindered wound healing of experimental second-degree burns: a quantitative controlled study. *Journal of Burn Care and Rehabilitation* 9:156-9
68. Kays, H, Kaidbey, M.D., Albert M. Klingmann (1978) The Acute Effects of Long-wave Ultraviolet Radiation on Human Skin. *The Journal of Investigative Dermatology* 72:253-256
69. Kecskes, A, Jahn, P (1989) [Assessment of the antiphlogistic effect of naftifin-HCl in the UV-B erythema test]. *Hautarzt* 40:158-60
70. Kim, TH, Moodycliffe, AM, Yarosh, DB, Norval, M, Kripke, ML, Ullrich, SE (2003) Viability of the antigen determines whether DNA or urocanic acid act as initiator

- molecules for UV-induced suppression of delayed-type hypersensitivity. *Photochem Photobiol* 78:228-34
71. Klinke, Silbernagel (2001) Endokrines System-Hypothalamus-Hypophysen Nebennierenrinden-System, Mineralo-und Glucocorticoide. In: *Lehrbuch der Physiologie*. 3. (Hg.) Thieme Verlag, 468-477.
 72. Kripke, ML (1981) Immunologic mechanisms in UV radiation carcinogenesis. *Adv Cancer Res* 34:69-106
 73. Krutmann, J, Hönigsmann, H (1997) Photodiagnostische Testverfahren. In: *Handbuch der dermatologischen Phototherapie und Photodiagnostik*. (Hg.) Springer Verlag, 314.
 74. Langmead, L, Feakins, RM, Goldthorpe, S, Holt, H, Tsironi, E, De Silva, A, Jewell, DP, Rampton, DS (2004) randomized, double-blind, placebo-controlled trial of oral aloe vera gel for active ulcerative colitis. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics* 19:739
 75. Langmead, L, Makins, RJ, Rampton, DS (2004) Anti-inflammatory effects of aloe vera gel in human colorectal mucosa in vitro. *Aliment Pharmacol Ther* 19:521-7
 76. Lee, CK, Han, SS, Shin, YK, Chung, MH, Park, YI, Lee, SK, Kim, YS (1999) Prevention of ultraviolet radiation-induced suppression of contact hypersensitivity by Aloe vera gel components. *Int J Immunopharmacol* 21:303-10
 77. Lee, JH, An, HT, Chung, JH, Kim, KH, Eun, HC, Cho, KH (2002) Acute effects of UVB radiation on the proliferation and differentiation of keratinocytes. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 18:253-61
 78. Lehmann, P (2005) Erkrankungen durch Umwelteinflüsse, Photodermatosen, Hauttypen. In: Braun-Falco, O, Plewig, G., Wolff, H, Burgdorf, H, Landthaler, M. *Dermatologie und Venerologie*. 5. (Hg.) Springer Verlag, 548-552.
 79. Lehmann, P (2005), Photodermatosen, Hauttypen. In: Braun-Falco, O, Plewig, G., Wolff, H, Burgdorf, H, Landthaler, M. *Dermatologie und Venerologie*. 5. (Hg.) Springer Verlag, 545-547.
 80. Lehmann, P (2005) Erkrankungen durch Umwelteinflüsse, Photodermatosen, Hauttypen In: Braun-Falco, O, Plewig, G., Wolff, H, Burgdorf, H, Landthaler, M. *Dermatologie und Venerologie*. 5. (Hg.) Springer Verlag, 545-553.
 81. Lenter, A-K (1998) Anbau und Zucht. In: *Aloe Vera*. 1. (Hg.) C. Maurer Verlag, Geislingen. 27.
 82. Lenter, A-K (1998) Aus der Geschichte. In: *Aloe vera*. 1. (Hg.) C. Maurer Verlag, Geislingen. 11-12.
 83. Lenter, A-K (1998) Die Inhaltsstoffe. In: *Aloe Vera*. 1. (Hg.) C. Maurer Verlag, Geislingen. 21.
 84. Lenter, A-K (1998) Die Pflanze ein Steckbrief. In: *Aloe Vera*. 1. (Hg.) C. Maurer Verlag, Geislingen. 19.
 85. Lenter, A-K (1998) Die Verarbeitung. In: *Aloe Vera*. 1. (Hg.) C. Maurer Verlag, Geislingen. 33.
 86. Linnemann, M, Köhl, M (2004) *Biochemie für Mediziner*. 7. (Hg.) Springer Verlag, 588-590
 87. Ljunggren, B, Moller, H (1973) Influence of corticosteroids on ultraviolet light erythema and pigmentation in man. *Arch Dermatol Forsch* 248:1-12

88. Lorenzetti, LJ, Salisbury, R, Beal, JL, Baldwin, JN (1964) Bacteriostatic Property of Aloe Vera. *J Pharm Sci* 53:1287
89. Loveman, AB (1937) Leaf of Aloe vera in the treatment of Roentgen ray ulcers. *Archives of Dermatology and Syphilology* 36:838-843
90. Lushbaugh, CC, Hale, DB (1953) Experimental acute radiodermatitis following beta irradiation. V. Histopathological study of the mode of action of therapy with Aloe vera. *Cancer* 6:690-8
91. Madaus, G (1976) Spezieller Teil. In: *Lehrbuch der Biologischen Heilmittel* 1. Georg Olms Verlag, Hildesheim, New York. 485-491.
92. Mandeville, FB (1939) Aloe vera in the treatment of radiation ulcers of mucous membranes. *Radiology* 32
93. Mc Kenzie, AW, Stoughton, RB (1962) Method for comparing percutaneous absorption of steroids. *Arch. Dermatol.* 86:8608-610
94. Meyer, S, Vogt, T, Landthaler, M, Karrer, S (2005) [Use of phytopharmaceutical agents in dermatology. Indications, therapeutic approaches and side effects]. *Hautarzt* 56:483-99; quiz 500-1
95. Mohamed, IA (1999) antifungal effects of different plants extracts and their major components of selected aloe species. *Phytotherapy* 13:401-407
96. Morrow, DM, Rapaport, MJ, Strick, RA (1980) Hypersensitivity to aloe. *Arch Dermatol* 116:1064-5
97. Ni, Y, Turner, D, Yates, KM, Tizard, IR (2004) Isolation and characterization of structural components of Aloe vera L. leaf pulp. *International Immunopharmacology* 4:1754-55
98. Norval, M, el-Ghorr, A, Garssen, J, Van Loveren, H (1994) The effects of ultraviolet light irradiation on viral infections. *Br J Dermatol* 130:693-700
99. Oberdisse, E, Hackenthal, E, Kuschinsky, K (2002) Pharmaka zur Behandlung von Funktionsstörungen des endokrinen Systems, Glukokortikoide. In: *Pharmakologie und Toxikologie*. 3. (Hg.) Springer Verlag, 498.
100. Olson, RL, Sayre, RM, Everett, MA (1966) Effect of anatomic location and time on ultraviolet erythema. *Arch Dermatol* 93:211-5
101. Pecere, T, Gazzola, MV, Mucignat, C, Parolin, C, Vecchia, FD, Cavaggioni, A, Basso, G, Diaspro, A, Salvato, B, Carli, M, Palu, G (2000) Aloe-emodin is a new type of anticancer agent with selective activity against neuroectodermal tumors. *Cancer Res* 60:2800-4
102. Pflugshaupt, C (1992) Eigenwirkungen von Vehikeln Systematik und Gedanken zur Vehikelwahl. *Dermatologe, Organ des Berufsverbandes der Deutschen Dermatologen E.V.* 40:3-10
103. Prävention, Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Prävention, *Unsere Haut.de, Sonne und Haut*, URL:<http://www.unserehaut.de/141.html>, zuletzt besucht: 12.08.2006
104. Priv.Doz.Dr. Kojda, G (2002) Hormonelles System- Pharmakologie des Endokriniums-Glucocorticoide. In: *Pharmakologie/ Toxikologie systematisch*. 2. (Hg.) UniMed Verlag, 346.
105. Pschyrembel, W (1993) *Medizinisches Wörterbuch* 257. (Hg.) Walter de Gruyter Verlag Berlin,

106. Raake, W (1984) [Comparison of the antiphlogistic effect of mucopolysaccharide-polysulfate ointments with heparin-containing ointments in the UV erythema test]. *Arzneimittelforschung* 34:449-51
107. Rahn-Huber, U (2001) Eine Pflanze 100 Wunder. In: *Gesund und schön mit Aloe vera*. 2. (Hg.) Südwest Verlag, Berlin und München. 20-26.
108. Reider, N, Issa, A, Hawranek, T, Schuster, C, Aberer, W, Kofler, H, Fritsch, P, Hausen, BM (2005) Absence of contact sensitization to Aloe vera (L.) Burm. f. *Contact Dermatitis* 53:332-334
109. Rhodes, LE, Friedmann, PS (1992) A comparison of the ultraviolet B-induced erythema response of back and buttock skin. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 9:48-51
110. Ring, J, Darsow, U (2005) Atopie und atopisches Ekzem. In: O Braun-Falco, G Plewig, HH Wolff, HC Burgdorf and M Landthaler (Hg.) *Dermatologie und Venerologie*. 5. Springer Verlag, 371-395.
111. Rodriguez-Bigas, M, Cruz, NI, Suarez, A (1988) Comparative evaluation of aloe vera in the management of burn wounds in guinea pigs. *Plast Reconstr Surg* 81:386-9
112. Schmerztherapie, Betamethason, URL: <http://www.schmerznetz.at/view.phpname=TherapeutikaBetamethason>, zuletzt besucht: 10.08.2006
113. Schmerztherapie, Hydrocortison, URL: <http://www.schmerznetz.at/view.phpdatID=1224>, zuletzt besucht: 10.08.2006
114. Schaffner, W (1996) *Heilpflanzenkompendium*. (Hg.) Naturbuch Verlag, 26-27
115. Schempp, CM, Muller, K, Schulte-Monting, J, Schopf, E, Simon, JC (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* 69:341-4
116. Schilcher, H, Kammerer, S (2003) Kapitel 14, Informationen. In: *Leitfaden Phytotherapie*. 2. (Hg.) Urban und Fischer, 944.
117. Schilcher, H, Kammerer, S (2003) Pflanzenprofile, Einzelpflanzen, Aloe. In: *Leitfaden Phytotherapie*. 2. (Hg.) Urban und Fischer, 24-25.
118. Schmidt, R, Lang, F, Thews, G (2005) Hormone-Nebennierenrindenhormone. In: *Physiologie des Menschen*. 29. (Hg.) Springer Verlag, 482-484.
119. Schmidt, G (1995) Dermatika. In: C-J Estler *Pharmakologie und Toxikologie*. 4. (Hg.) Schattauer Verlag, 624-631.
120. Schmidt, JM, Greenspoon, JS (1991) Aloe vera dermal wound gel is associated with a delay in wound healing. *Obstet Gynecol* 78:115-7
121. Schönfelder, I, Schönfelder, P (2004) Heilpflanzen in alphabetischer Ordnung. In: *Das neue Handbuch der Heilpflanzen*. (Hg.) Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Kosmos, 52-53.
122. Schwarz, A, Schwarz, T (2002) Molecular determinants of UV-induced immunosuppression. *Exp Dermatol* 11 Suppl 1:9-12
123. Shelton, RM (1991) Aloe vera. Its chemical and therapeutic properties. *Int J Dermatol* 30:679-83

124. Sheu, HM, Lee, JY, Chai, CY, Kuo, KW (1997) Depletion of stratum corneum intercellular lipid lamellae and barrier function abnormalities after long-term topical corticosteroids. *Br J Dermatol* 136:884-90
125. Silbernagel, S, Despopoulos, A (2003) *Taschenatlas der Physiologie*. 6. (Hg.) Thieme Verlag, 292
126. Singh, RP, Dhanalakshmi, S, Rao, AR (2000) Chemomodulatory action of Aloe vera on the profiles of enzymes associated with carcinogen metabolism and antioxidant status regulation in mice. *Phytomedicine* 7:209-19
127. Somboonwong, J, Thanamitramanee, S, Jariyapongskul, A, Patumraj, S (2000) Therapeutic effects of Aloe vera on cutaneous microcirculation and wound healing in second degree burn model in rats. *J Med Assoc Thai* 83:417-25
128. Soter, NA (1990) Acute effects of ultraviolet radiation on the skin. *Semin Dermatol* 9:11-5
129. Stingl, G (1984) [Ultraviolet light and epidermal immunologic phenomena]. *Hautarzt* 35:121-5
130. Strahlenschutz, Bundesamt für Strahlenschutz, Hauttypen, URL:<http://www.bfs.de/uv/uv2/uvi/hauttypen.html>, zuletzt besucht: 24.05.2005
131. Strickland, FM, Darvill, A, Albersheim, P, Eberhard, S, Pauly, M, Pelley, RP (1999) Inhibition of UV-induced immune suppression and interleukin-10 production by plant oligosaccharides and polysaccharides. *Photochem Photobiol* 69:141-7
132. Strickland, FM, Pelley, RP, Kripke, ML (1994) Prevention of ultraviolet radiation-induced suppression of contact and delayed hypersensitivity by Aloe barbadensis gel extract. *J Invest Dermatol* 102:197-204
133. Sydiskis, RJ, Owen, DG (1987) Aloe Emodin and another Anthraquinones and Anthraquinone-Like Compounds From Plants Virucidal Against Herpes Simplex Viruses. *Patent-US-4 670:265-232*
134. Syed, TA, Afzal, M, Ahmad, SA (1997) management of genital herpes in men with 0,5% aloe vera extract in hydrophilic cream: a placebo controlled double blind study. *J Dermatol Treat*
135. Syed, TA, Ahmad, SA, Holt, AH, Ahmad, SH, Afzal, M (1996) Management of psoriasis with Aloe vera extract in a hydrophilic cream: a placebo-controlled, double-blind study. *Trop Med Int Health* 1:505-9
136. Syed, TA, Cheema, KM, Ashfaq, A, Holt, AH (1996) Aloe vera extract 0,5% in a hydrophilic cream versus Aloe vera gel for the management of genital herpes in males. *J.Eur Acad Dermatol Venereol*
137. Takiwaki, H, Shirai, S, Kohno, H, Soh, H, Arase, S (1994) The degrees of UVB-induced erythema and pigmentation correlate linearly and are reduced in a parallel manner by topical anti-inflammatory agents. *J Invest Dermatol* 103:642-6
138. Thomas, DR, Goode, PS, LaMaster, K, Tennyson, T (1998) Acemannan hydrogel dressing versus saline dressing for pressure ulcers. A randomized, controlled trial. *Adv Wound Care* 11:273-6
139. Tie, C, Golomb, C, Taylor, JR, Streilein, JW (1995) Suppressive and enhancing effects of ultraviolet B radiation on expression of contact hypersensitivity in man. *J Invest Dermatol* 104:18-22

140. Vaananen, A, Hannuksela, M (1989) UVB erythema inhibited by topically applied substances. *Acta Derm Venereol* 69:12-7
141. Van Wyk, Wink, Wink (2004) Kurzmonographien in alphabetischer Reihenfolge. In: *Handbuch der Arzneipflanzen*. (Hg.) Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart, 40-41.
142. Vazquez, B, Avila, G, Segura, D, Escalante, B (1996) Antiinflammatory activity of extracts from Aloe vera gel. *J Ethnopharmacol* 55:69-75
143. Visuthikosol, V, Chowchuen, B, Sukwanarat, Y, Sriurairatana, S, Boonpucknavig, V (1995) Effect of aloe vera gel to healing of burn wound a clinical and histologic study. *J Med Assoc Thai* 78:403-9
144. Vogler, BK, Ernst, E (1999) Aloe vera: a systematic review of its clinical effectiveness. *Br J Gen Pract* 49:823-8
145. Wang, HH, Chung, JG, Ho, CC, Wu, LT, Chang, SH (1998) Aloe-emodin effects on arylamine N-acetyltransferase activity in the bacterium *Helicobacter pylori*. *Planta Med* 64:176-8
146. Wassermann, L, Avigad, S, Beery, E, Nordenberg, J, Fenig, E (2002) The effect of aloe emodin on the proliferation of a merkel carcinoma cell line. *Am J Dermatopathol* 24:17-22
147. Weitschies, W, Schiller, C, Adam, U. Einfluss der Galenik auf die Therapie von Hauterkrankungen, Greifswald.
148. Wenigmann, M (1999) Die wichtigsten Arzneipflanzen von A-Z. In: *Phytotherapie, Arzneipflanzen Wirkstoffe Anwendung*. (Hg.)Urban und Fischer, 92.
149. Wichtl, M (2002) Monographien, Aloe. In: *Teedrogen und Phytopharmaka, Ein Handbuch für die Praxis auf wissenschaftlicher Grundlage*. 4. 25-29.
150. Wright, CS (1936) Aloe vera in the treatment of Roentgen ulcers and teleangiectasis. *Journal of the American Medical Association* 106:1363-1364
151. Wucherpennig, V (1942) Zur Messung und Bemessung des Ultraviolett. *Klinische Wochenschrift* 21:926-930
152. Yagi, A, Kabash, A, Mizuno, K, Moustafa, SM, Khalifa, TI, Tsuji, H (2003) Radical scavenging glycoprotein inhibiting cyclooxygenase-2 and thromboxane A2 synthase from aloe vera gel. *Planta Med* 69:269-71
153. Zubay, G (1999) Stoffwechselintegration bei Wirbeltieren. In: *G. Zubay Biochemie*. 4. (Hg.) Mc Graw-Hill International, 680-682.

10 Danksagung

Zu allererst meinen herzlichen Dank an Prof. Dr. C.M. Schempp für die Überlassung des Themas, sowie für die freundliche, fachliche und stets positiven Zuspruch beinhaltende Unterstützung bei der Durchführung der Studie.

Bei Herrn Prof. Dr. Frank möchte ich mich ganz herzlich für die Übernahme des Zweitgutachtens bedanken.

Ein ganz, ganz herzliches Dankeschön an Fr. Dr. Andrea Jocher, welche die Betreuung der Arbeit innehatte und die sich trotz ihrer zusätzlichen klinischen Tätigkeit immer für meine Probleme bei der Durchführung der Studie, oder beim Schreiben der Arbeit Zeit nahm und stand mir mit Rat und Tat zur Seite. Ohne ihre kompetente Unterstützung wäre alles wohl viel schwieriger gewesen. Vielen dank Andrea !

Weiterhin möchte ich mich für die schöne Zusammenarbeit innerhalb der Arbeitsgruppe „AGCMS“ und zwischen all den anderen Doktoranden bedanken.

Vielen Dank auch an das Team der Phototherapie: Alex Mundt, Heidi Fuchs und Anne Hug. Nicht zuletzt durch eure Unterstützung und das angenehme Arbeitsklima hat das Arbeiten richtig Spaß gemacht.

Ein riesiges Dankeschön geht an meinen Freund Ulrich, der mich bei der Formatierung der Arbeit und in sämtlichen technischen Fragen mit viel Geduld unterstützt hat.

Danken möchte ich auch meinen Eltern, die mich während meines gesamten Studiums finanziell, aber vor allem durch ihre Liebe unterstützt haben. Zu wissen, dass ihr hinter mir steht und bei allem was ich mache für mich da seid tut unendlich gut und gibt viel Kraft.

11 Curriculum vitae

Persönliche Daten:

Name, Vorname: Stump, Julia
Anschrift: Beethovenstraße 22, 79100 Freiburg
Geburtsdatum: 13.November 1978
Geburtsort: Freiburg im Breisgau, Deutschland
Nationalität: deutsch
Familienstand: ledig

Schulbildung:

1985-1989 Alemannengrundschule Mengen
1989-1998 St.Ursula-Gymnasium Freiburg i. Br.
Abschluss: Abitur, Notendurchschnitt 1,7

Freiwilliges Soziales Jahr:

1998 – 1999 Innere Medizin, Universitätsklinikum Freiburg

Studium:

seit 10/1999 Studium der Humanmedizin an der Albert-Ludwigs Universität,
Freiburg im Breisgau
03/2002 Ärztliche Vorprüfung (Note: befriedigend)
04/2003 Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung (Note: gut)
03/2005 Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung (Note: gut)

Promotion:

seit 2004 Promotionsthema: “Untersuchung zur antientzündlichen Wirkung
von Aloe vera Gel im UV Erythemtest, eine monozentrische,
randomisierte Doppelblindstudie“,
Doktorvater Prof. Dr. Schempp,
Dermatologie der Universitäts-Klinik Freiburg i. Br.

Famulaturen:

16.09.2002 - 16.10.2002	Gefäßchirurgie, Eduardus Krankenhaus, Köln
01.08.2003 - 31.08.2003	Pädiatrie, Gottfried von Preyersches Kinderspital, Wien
01.03.2004 - 04.04.2004	Dermatologie, Universitätsklinik, Freiburg i. Br.
13.09.2004 - 15.10.2004	Allgemeinmedizin, Praxis Dr. med. Albert, Niedernhall

Praktisches Jahr:

17.10.2005 – 27.01.2006	Innere Medizin, Städtisches Klinikum Karlsruhe
30.01.2006 – 26.03.2006	Chirurgie, Royal Brisbane and Women`s Hospital, Brisbane Queensland Australien
27.03.2006.-.21.05.2006	Chirurgie, Nepean Hospital, Penrith, Sydney, NSW, Australien
22.05.2006 – 20.08.2006	Pädiatrie, Städtisches Klinikum Karlsruhe

Praktische Tätigkeiten:

10/1999 – 03/2002	Pflegehilfe, nephrologische Station, Universitätsklinik Freiburg
03/2002 – 03/2005	Pflegehilfe, Unfallchirurgie, Universitätsklinik Freiburg

Persönliche Kompetenzen und Interessen:

Sprachen:	Englisch (fließend), Französisch (gut)
Hobbys:	Laufsport, Inlineskaten, Badminton, Reisen