

Aus der Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie
(Direktor: Prof. Dr. med. Thomas Schwarz)
im Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel
an der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

**Untersuchung der Photodynamischen Inaktivierung von
Dermatophyten mit dem Photosensibilisator
Curcumin**

Inauguraldissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät
der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

Vorgelegt von
Martin Oliver Huber
aus Hamburg

Kiel 2017

1. Berichterstatter: Prof. Dr. Brasch, Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie

2. Berichterstatterin: Prof. Dr. Hanna Kaduszkiewicz, Institut für Allgemeinmedizin

Tag der mündlichen Prüfung: 05.07.2018

Zum Druck genehmigt, Kiel, den: 31.03.2018

gez. Prof. Dr. Johann Roider, Vorsitzender des Ausschusses für Promotion

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	1
1.1 Pilze	1
1.2 Dermatophyten	1
1.3 Dermatophytosen	2
1.4 Therapie von Dermatophytosen	4
1.5 Photodynamische Therapie	5
1.6 Curcumin	6
1.7 Curcumin als Photosensibilisator	7
1.8 Fragestellung	7
2. Material und Methoden	8
2.1 Versuchskonzept	8
2.2 Dermatophyten	8
2.3 Nährboden zur Anzucht und Stammhaltung der Dermatophyten	10
2.4 Herstellung des Phosphat-Puffers nach Sørensen	11
2.5 Gewinnung der Konidien	11
2.6 Herstellung der Sabouraud-Bouillon	12
2.7 Herstellung der Curcuminlösungen	12
2.8 Belichtungsaufbau	13
2.9 Versuchsaufbau	15
2.10 Statistische Methoden	20
3. Ergebnisse	21
3.1 Vorversuche	21
3.2 Hauptversuche	22
3.2.1 Einfluss von Dimethylsulfoxid (DMSO), Curcumin und Fluconazol auf die Extinktion von <i>T. rubrum</i> , <i>E. floccosum</i> , <i>T. interdigitale</i> , <i>M. gypseum</i> , <i>M. canis</i> und <i>T. terrestre</i> , jeweils ohne Bestrahlung und mit Bestrahlung (5 J/cm ²), am Tag 0 und Tag 4	23
3.2.2 Vergleich der Dermatophytenarten <i>T. rubrum</i> , <i>E. floccosum</i> , <i>T. interdigitale</i> , <i>M. gypseum</i> , <i>M. canis</i> und <i>T. terrestre</i> in Bezug auf die wachstumshemmende Wirkung von Curcumin, jeweils ohne Bestrahlung und mit Bestrahlung (5 J/cm ²), am Tag 0 und Tag 4	48
3.2.3 Mikroskopische Darstellung der Myceldichte von <i>T. rubrum</i> , <i>E. floccosum</i> , <i>T. interdigitale</i> , <i>M. gypseum</i> , <i>M. canis</i> und <i>T. terrestre</i> unter dem Einfluss von Dimethylsulfoxid (DMSO) und Cur 1, jeweils ohne Bestrahlung und mit Bestrahlung (5 J/cm ²), am Tag 4	57
3.2.3.1 <i>T. rubrum</i>	58
3.2.3.2 <i>E. floccosum</i>	60
3.2.3.3 <i>T. interdigitale</i>	62
3.2.3.4 <i>M. gypseum</i>	64
3.2.3.5 <i>M. canis</i>	66
3.2.3.6 <i>T. terrestre</i>	68

4. Besprechung der Ergebnisse (Diskussion)	70
4.1 Wasserlöslichkeit und Lichtempfindlichkeit von Curcumin.....	70
4.2 Effekt der alleinigen Belichtung und des Lösungsmittels DMSO auf das Wachstumsverhalten der Dermatophyten	72
4.3 Einfluss von unbelichtetem Curcumin auf das Wachstumsverhalten der Dermatophyten.....	74
4.4 Einfluss von photodynamisch aktiviertem Curcumin auf das Wachstumsverhalten der Dermatophyten.....	74
4.5 Ausblick.....	76
5. Zusammenfassung	78
6. Literaturverzeichnis	80
7. Anhang	85
8. Danksagung	114

1. Einleitung

1.1 Pilze

Pilze sind heterotrophe Organismen, die zu den Eukaryoten zählen und in der biologischen Systematik ein eigenständiges Reich bilden (Regnum Fungi).

Sie besitzen einen Zellkern, der mehrere Chromosomen enthält, eine Zellmembran und alle für Eukaryoten typische Organellen wie Mitochondrien, Ribosomen, Golgi-Vesikel und Peroxisomen. Die Zellmembran der Pilze enthält Ergosterol, die Zellwand besteht größtenteils aus Glukanen und Chitin sowie anderen Makromolekülen wie Zellulose oder Chitosan. Im Vergleich zu Pflanzen besitzen Pilze kein Chlorophyll und sind nicht zur Photosynthese befähigt. Die Deckung des Energiebedarfs erfolgt durch Absorption von organischen Nährstoffen, die zuvor außerhalb der Zellen durch hydrolytische Enzyme zersetzt werden (Alexopoulos et al. 1996).

Mittlerweile sind mehr als 100.000 Pilzarten beschrieben. Die phylogenetische Klassifizierung der Pilze ist aufgrund der Artenvielfalt sehr komplex und befindet sich in stetiger Überarbeitung und Veränderung. Das Regnum Fungi umfasst ein Unterreich, 7 Stämme, 10 Unterstämme, 35 Klassen, 12 Unterklassen und 129 Ordnungen (Hibbett et al. 2007). Von den zahlreichen Pilzarten gelten ungefähr 100 Spezies als regelmäßige Verursacher von pilzbedingten Infektionen (Mykosen) bei Menschen oder Tieren (de Hoog et al. 2000). Vereinfachend können die humanpathogenen Pilze für den medizinischen Gebrauch entsprechend dem D-H-S System nach Rieth in die 3 Gruppen Dermatophyten, Hefen und Schimmelpilze eingeteilt werden (Nolting und Fegeler 1982).

1.2 Dermatophyten

Dermatophyten sind keratinophile Fadenpilze (Hyphomycetes), die zur Familie Arthrodermataceae gehören. Ihre fadenförmigen Zellen (Hyphen) sind septiert und können als Geflecht das sogenannte Pilzmycel bilden.

Die Dermatophyten vermehren sich überwiegend asexuell und werden dann als Deuteromyceten beziehungsweise als Fungi imperfecti bezeichnet. Die Vermehrung erfolgt

vegetativ mittels an den Hyphen gebildeter Sporen (Konidien), die je nach Größe in Mikro- und Makrokonidien unterschieden werden.

Durch eine Vielfalt an Enzymen sind die Dermatophyten in der Lage, Keratine und andere Proteine sowie Kohlenhydrate und Fette zu hydrolysieren und nach erfolgter Absorption zu verstoffwechseln.

Derzeit sind weltweit über 40 Dermatophytenarten beschrieben (Jung et al. 2014), von denen mindestens 20 dafür bekannt sind, Menschen oder Tiere zu infizieren (Gräser et al. 2008; Jung et al. 2014). Die Dermatophyten werden in die drei Gattungen *Trichophyton* (*T.*), *Epidermophyton* (*E.*) und *Microsporum* (*M.*) unterteilt, in denen die verschiedenen Arten zusammengefasst sind. Die Erregerbenennung setzt sich aus der Gattungsbezeichnung, gefolgt von der Benennung der Spezies zusammen, beispielsweise *Trichophyton rubrum* (Brasch 2008).

Gemäß ihrem natürlichen Habitat werden die Dermatophyten als geophile, zoophile und anthropophile Spezies klassifiziert. Geophile Dermatophyten nutzen als ursprünglichen Lebensraum den Erdboden und können durch Kontakt die menschliche Haut oder Hautanhangsgebilde infizieren. Zoophile Dermatophyten infizieren primär warmblütige Tiere, können aber von Tieren auf Menschen übertragen werden und diese als Wirt nutzen. Anthropophile Dermatophyten befallen die menschliche Haut sowie Hautanhangsgebilde und werden von Mensch zu Mensch übertragen (Weitzman und Summerbell 1995). Dabei erfolgt die Infektion selten durch direkten Hautkontakt, sondern meist auf indirektem Weg durch den Kontakt mit Oberflächen und Objekten, die mit infektiösem Hautmaterial kontaminiert sind (Nenoff et al. 2014).

1.3 Dermatophytosen

Die Dermatophytose (Tinea) ist eine durch Dermatophyten bedingte entzündliche Hautinfektion und stellt eine der häufigsten Erkrankungen weltweit dar. Es wird geschätzt, dass 10 bis 15 Prozent aller Menschen in ihrem Leben an einer Form der Dermatophytose erkranken (Pires et al. 2014).

Dermatophyten befallen keratinhaltige Strukturen wie das Stratum corneum, welches die oberste Schicht der Epidermis darstellt, sowie Haare und Nägel. Dabei können Verletzungen der Haut das Eindringen der Dermatophyten in den menschlichen Organismus begünstigen. Die Infektion erfolgt durch vitale Pilzelemente wie Arthrosporen oder Konidien (Lakshmiathy und Kannabiran 2010). Nach einiger Zeit kommt es zu Germination

(Keimung) und Entwicklung von Hyphen, die sich zentrifugal ausbreiten (Brasch 2010), wodurch häufig typische ringförmige Hautläsionen entstehen. Die Dermatophyten sezernieren Keratinasen und zahlreiche weitere Enzyme, wodurch die epidermale Barriere der Haut angegriffen und geschädigt wird. Der menschliche Organismus bekämpft die Infektion mit unspezifischen und spezifischen Immunreaktionen. Durch Botenstoffe angelockt migrieren unspezifische Abwehrzellen wie Granulozyten und Makrophagen in das betroffene Hautareal, anschließend kommt es zur Lymphozytenaktivierung und Antikörperbildung. Die von den Dermatophyten induzierte Entzündung führt zu einer gesteigerten Desquamation (Schuppung) der Haut und zu einer Hyperkeratose, wobei die Stärke der Entzündung abhängig von der Pilzspezies, der Immunantwort des Wirtes und der Lokalisation der Infektion ist (Hahn und Vogt 2005). Begleitend kann es zu Lymphknotenschwellung, Fieber und Abgeschlagenheit kommen (Seebacher et al. 2010). Meist beschränkt sich die Entzündung auf die oberflächlichen Gewebsschichten, subkutane oder gar systemische Infektionen sind hingegen sehr selten (Brasch 2010).

Die vollständige Krankheitsbezeichnung leitet sich von der jeweiligen anatomischen Lokalisation des betroffenen Körperareals ab, die als lateinischer Begriff der Krankheitsdefinition Tinea nachgestellt ist. Beispiele für die leitlinienkonforme Einteilung sind "Tinea capitis" (Dermatophytose des Kopfes), "Tinea corporis" (Dermatophytose der unbehaarten Körperareale), "Tinea manuum" (Dermatophytose der Hand), "Tinea pedis" (Dermatophytose des Fußes) und "Tinea unguis" (Dermatophytose des Nagels) (Weitzman und Summerbell 1995).

Weltweit gilt *T. rubrum* als die häufigste Erregerspezies für Dermatophytosen (Nenoff et al. 2014). In Bezug auf die vorherrschende Dermatophytenart bestehen jedoch vielfältige regionale Unterschiede, die mit dem Entwicklungsstand des Landes sowie den klimatischen Verhältnissen korrelieren (Achterman und White 2013). So ist in Nord- und Zentraleuropa *T. rubrum* der führende Dermatophyt und Erreger der hauptsächlich vorherrschenden Tinea pedis (Dermatophytose des Fußes) und Tinea unguis (Dermatophytose des Nagels). In europäischen Ländern mit mediterranem Klima wie Slowenien, Kroatien und Italien ist hingegen *M. canis* der häufigste Erreger und ursächlich für die dominierenden Krankheitsbilder Tinea corporis (Dermatophytose der unbehaarten Körperareale) und Tinea capitis (Dermatophytose des Kopfes) (Seebacher et al. 2008).

1.4 Therapie von Dermatophyosen

Die Therapie von Dermatophyosen richtet sich nach dem Erreger, dem Schweregrad der Infektion und dem Alter des Patienten. Aufgrund der überwiegend nur fungistatischen Wirkungsweise der verfügbaren Antimykotika ist die Behandlung der Dermatophyosen meist langwierig.

Die in der Humanmedizin angewandten Antimykotika kommen aus 10 verschiedenen Substanzklassen: Allylamine, Benzofurane, Echinocandine, Hydroxypyridone, Imidazole, Morpholine, Polyene, Pyrimidine, Thiocarbamate und Triazole (Tietz und Sterry 2006).

Die Hauptangriffspunkte der Antimykotika sind die Zytoplasmamembran (hauptsächlich durch direkte oder indirekte Hemmung der Ergosterolsynthese), die Zellwand, die Nukleinsäuresynthese, die Proteinsynthese und die Mitochondrien.

Die Tinea der freien Haut (Tinea corporis, Tinea manuum, Tinea pedis) wird mit einer topischen Lokalthherapie behandelt. Diese erfolgt mit Vertretern der Azole (Clotrimazol, Miconazol, Econazol, Bifonazol, Sertaconazol, Tioconazol), Hydroxypyridone (Ciclopiroxolamin), Allylamine (Naftifin, Terbinafin) und Morpholine (Amorolfin). Applikationsformen sind Cremes, Lösungen, Gele, Pasten oder Puder. Bei Versagen der topischen Therapie oder besonderer Schwere der Infektion ist eine systemische Therapie indiziert (Seebacher et al. 2010).

Für die Tinea unguis wird eine Kombinationsbehandlung aus einer topischen antimykotischen Applikation, oftmals in Form von Nagellack, und einer systemischen Therapie empfohlen. Die Wirkstoffe Ciclopirox und Octopirox (aus der Substanzklasse der Pyridone) sowie Amorolfin sind als medizinischer Nagellack verfügbar. In vielen Fällen ist zusätzlich die atraumatische Entfernung des Nagels als adjuvante Maßnahme indiziert (Seebacher et al. 2007).

Die Tinea capitis muss mit einer topischen und systemischen Kombinationstherapie behandelt werden. Für die topische Therapie werden Ciclopiroxolamin, Terbinafin und Tolciclat beziehungsweise Tolnaftat (aus der Substanzklasse der Thiocarbamate) empfohlen. Zusätzlich kann sich die Behandlungsdauer bei Kindern erheblich verkürzen, wenn die Haare zurückgeschnitten oder rasiert werden (Seebacher et al. 2006).

Bei erwachsenen Patienten sind für die systemische Therapie der freien Tinea, der Tinea unguis und der Tinea capitis Griseofulvin, Itraconazol, Fluconazol oder Terbinafin einzusetzen. Für die orale systemische Behandlung von Kindern besteht in Deutschland allein für Griseofulvin eine Zulassung. Bei fehlender therapeutischer Alternative und einem

Patientenalter von über 1 Jahr ist für Kinder zusätzlich Fluconazol zugelassen (Seebacher et al. 2006).

1.5 Photodynamische Therapie

Die Photodynamische Therapie (PDT) basiert auf der Aktivierung eines Photosensibilisators durch die Bestrahlung mit Licht geeigneter Wellenlänge und einer dadurch ausgelösten photooxidativen Reaktion.

Nachdem ein Photosensibilisator systemisch oder lokal appliziert worden ist und sich dieser im Gewebe angereichert hat, erfolgt die Bestrahlung mit einer für den Photosensibilisator geeigneten Intensität und Wellenlänge. Die Absorbierung von Photonen führt zu einer energetischen Anhebung des Photosensibilisators. Durch dabei entstehende freie Radikale (Typ I Reaktion) oder durch in einer Reaktion mit molekularem Sauerstoff entstehenden toxischen Singulett-Sauerstoff (Typ II Reaktion) kommt es in Form von photooxidativen Reaktionen zu einer gezielten Gewebsschädigung (Allison und Moghissi 2013).

Die photodynamische Therapie (PDT) ist eine seit vielen Jahren anerkannte und weit verbreitete Therapieform in der Medizin. Sie wird hauptsächlich zur Behandlung von Erkrankungen mit unerwünschten proliferativen Gewebeveränderungen genutzt, die anatomisch meist oberflächlich lokalisiert und somit leicht zu erreichen sind. So wird die PDT beispielsweise in der Augenheilkunde zur Therapie der altersbedingten Makuladegeneration (Liu und Xie 2012), in der Gastroenterologie zur Therapie von Ösophaguserkrankungen wie der Barrett-Metaplasie oder Karzinomen in einem frühen Stadium (Foroulis und Thorpe 2006) und vor allem in der Dermatologie zur Behandlung zahlreicher Erkrankungen wie den aktinischen Keratosen, dem Plattenepithelkarzinom, dem Basaliom, dem kutanen T-Zell Lymphom, der Akne vulgaris und der Rosacea eingesetzt (Wan und Lin 2014).

Aufgrund der stetig steigenden Resistenzen gegen Antibiotika und Antimykotika wurden in den letzten Jahren zahlreiche vielversprechende Studien veröffentlicht, die *in vitro* die Wirksamkeit der PDT als Therapieverfahren gegen bakterielle (Choi et al. 2010; Huang et al. 2012) und fungale (Gonzales et al. 2013; Smijs und Pavel 2011) Infektionen untersucht haben.

In einigen medizinischen Bereichen wie der Zahnheilkunde hat sich die PDT bereits als antimikrobielle Therapie etabliert und dient der Behandlung von periodontalen Erkrankungen wie Parodontitis oder Gingivitis (Gursoy et al. 2013).

1.6 Curcumin

Curcumin (1,7-bis-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)-1,6-heptadien-3,5-dione) ist ein phenolischer Bestandteil des Rhizoms der *Curcuma longa* (Gelbwurzel), welche zur Familie der Zingiberaceae (Ingwergewächse) gehört und vor allem in den tropischen Regionen Asiens weit verbreitet ist (Ammon und Wahl 1991). Zumeist findet es in der Lebensmittelindustrie als Gewürz oder Lebensmittelzusatzstoff (E100) zur Färbung von Nahrungsmitteln Verwendung (Tennant 2008).

Schon in der traditionellen indischen und chinesischen Medizin galt Curcumin als wichtiges Therapeutikum von zahlreichen Symptomen wie Husten, abdominellen Beschwerden und Ikterus oder wurde zur Förderung der Wundheilung eingesetzt (Ammon und Wahl 1991).

Studien haben gezeigt, dass Curcumin eine antioxidative (Masuda et al. 1999), antivirale (Chen et al. 2012; Chen et al. 2013), antifungale (Kumar et al. 2014; Martins et al. 2009), antibakterielle (De et al. 2009; Yun und Lee 2016) und bei verschiedenen Formen von Krebs antiproliferative (Bimonte et al. 2013; Gopal et al. 2014; Yang et al. 2012) Wirkung besitzt. Diese Effekte beruhen auf der Tatsache, dass Curcumin die Expression einer Vielzahl von Signalstoffen und Molekülen beeinflusst, die vor allem bei der Regulation der Immunantwort, der Zellproliferation, der Zelldifferenzierung oder der Apoptose einer Zelle von großer Bedeutung sind. Hierzu zählen Transkriptionsfaktoren wie der nuclear factor κ B (NF- κ B), der Tumornekrosefaktor (TNF), Wachstumsfaktoren, Wachstumsfaktorrezeptoren und die Enzyme Cyclooxygenase-2 (COX2), Lipooxygenase (LOX), Stickstoffmonoxid-Synthase (NOS) und Matrix-Metalloproteasen (MMP) (Kurita und Makino 2013).

Die orale Anwendung von Curcumin ist sehr gut verträglich. Sowohl bei täglichen, über mehrere Monate applizierten Dosen von bis zu 3,6 Gramm pro Tag (Sharma et al. 2004) als auch bei Einzeldosen bis zu 12.000 mg (Lao et al. 2006) wurden nur sehr selten leichte Nebenwirkungen wie Kopfschmerzen, Durchfall, Hautausschlag oder gelbe Verfärbung des Stuhls beschrieben.

Einen limitierenden Faktor in der Anwendung von Curcumin im menschlichen Organismus stellt oftmals die niedrige orale Bioverfügbarkeit dar. Diese erklärt sich durch die geringe Wasserlöslichkeit von Curcumin sowie durch die Tatsache, dass Curcumin nur in geringem Maße vom Magen-Darm-Trakt resorbiert wird und anschließend einer schnellen Verstoffwechslung und Ausscheidung unterliegt (Anand et al. 2007; Gosangari und Dyakonov 2013; Moghadamtousi et al. 2014).

Die Stabilität des in Wasser gelösten Curcumins ist stark vom pH-Wert abhängig. Sobald der pH-Wert in Bereichen größer als 7 liegt und kein zusätzliches Lösungsmittel verwendet wird, ist die Verbindung instabil (Kurita und Makino 2013).

1.7 Curcumin als Photosensibilisator

Studien haben gezeigt, dass die Wirksamkeit von Curcumin durch eine kombinierte Bestrahlung mit Licht geeigneter Wellenlänge erhöht werden kann (Bruzell et al. 2005; Dujic et al. 2009). Unter anderem wurde für den Einsatz von Curcumin als Photosensibilisator im Rahmen einer Photodynamischen Therapie (PDT) bereits *in vitro* ein wachstumshemmender Effekt auf Candidaarten (Andrade et al. 2013; Dovigo et al. 2011), *Staphylococcus epidermidis* (Hegge et al. 2012), *Streptococcus mutans* (Paschoal et al. 2013) und die Dermatophytenart *Trichophyton rubrum* (Baltazar et al. 2015b) beschrieben.

1.8 Fragestellung

In den letzten Jahren wurden zahlreiche wissenschaftliche Arbeiten zur Erforschung von Curcumin veröffentlicht. Darin wird die geringe orale Bioverfügbarkeit immer wieder als Problem benannt. Eine Möglichkeit, die Wirkung von Curcumin zu verstärken und somit die effektrelevante Dosis zu reduzieren, stellt die Verwendung von Curcumin als Photosensibilisator im Zuge einer Photodynamischen Therapie (PDT) dar.

Nachdem für eine PDT in Kombination mit dem Photosensibilisator Curcumin bereits *in vitro* ein wachstumshemmender Effekt auf beispielsweise Candidaarten, *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus mutans* und *Trichophyton rubrum* nachgewiesen worden ist, wurde in dieser Arbeit die grundsätzliche Anwendbarkeit dieser Methodik auf wichtige Dermatophytenarten untersucht.

Das Ziel dieser Arbeit ist nach Vorversuchen zur Ermittlung geeigneter PDT-Parameter wie Curcuminkonzentration und -einwirkungszeit, Lichtwellenlänge- und dosis *in vitro* den Hemmeffekt von Curcumin auf das Wachstum repräsentativer Dermatophytenarten zu messen.

Fernziel dieser Untersuchung ist die Erarbeitung von Grundlagen für eine zukünftige klinische Anwendung einer PDT mit Curcumin als Alternative zum herkömmlichen Einsatz von Antimykotika bei superfiziellen Dermatophyteninfektionen.

2. Material und Methoden

2.1 Versuchskonzept

An wichtigen repräsentativen Dermatophytenarten sollte untersucht werden, inwieweit ihr Wachstumsverhalten durch die Behandlung mit Curcumin und einer nachfolgenden Bestrahlung mit Licht beeinflusst wird.

Zur Versuchsdurchführung wurden 96-Well Mikrotiterplatten (Sarstedt, Nürnberg, Deutschland) verwendet, deren Kavitäten mit Konidien der zu untersuchenden Dermatophyten beschickt wurden. Anschließend wurden die Konidien mit 4 unterschiedlich konzentrierten Curcuminlösungen versetzt und nach kurzer Inkubationszeit bestrahlt. Konidien, die nicht mit Curcumin versetzt wurden, dienten als Negativkontrolle. In den folgenden 4 Tagen wurde das Wachstum der Dermatophyten, die mit Sabouraud-Dextrose-Lösung lichtgeschützt inkubiert wurden, mikroskopisch und anhand von photometrischen Messungen analysiert. Durch regelmäßige Extinktionsmessungen konnte das Wachstum und die damit verbundene Verdichtung des Pilzmycels objektiv quantifiziert werden.

Für die Untersuchung einer Dermatophytenart wurden zwei identische Versuchsansätze vorbereitet. Nach Zugabe des Curcumins wurde ein Ansatz bestrahlt, während der andere Versuchsansatz als unbestrahlte Negativkontrolle diente.

Zum Abschluss eines jeden Versuchs wurden von allen Kavitäten bakteriologische Kontrollen durchgeführt, um bakterielle Kontaminationen auszuschließen.

2.2 Dermatophyten

In Hinblick auf einen möglichen späteren klinischen Einsatz der Photodynamischen Therapie (PDT) in Kombination mit Curcumin wurden 6 verschiedene Dermatophytenarten untersucht. Durch die ausgewählten Dermatophyten waren alle drei Gattungen vertreten, die für den größten Teil der humanen Dermatophytosen in Deutschland verantwortlich sind. Von jeder Art wurden Versuche mit 3 Stämmen durchgeführt, die von unterschiedlichen Patienten isoliert worden waren. Alle verwendeten Stämme waren in der Mykothek der Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie des UKSH, Campus Kiel, asserviert worden und wiesen die speiestypischen physiologischen und morphologischen Merkmale auf (de Hoog et al. 2000).

Für jeden Dermatophyten ist die Nummer aufgeführt, unter welcher der Stamm in der Mykothek asserviert worden ist. Anhand der Nummer ist es möglich, nachzuvollziehen, zu welchem Zeitpunkt und von welchem Patienten der Dermatophytenstamm isoliert worden ist.

- I *Trichophyton (T.) rubrum*
Nr.: I/470, I/534, I/477
- II *Epidermophyton (E.) floccosum*
Nr.: II/402, II/194, II/08
- III *Trichophyton (T.) interdigitale*
Nr.: III/428, III/535, III/469
- IV *Microsporum (M.) gypseum*
Nr.: IV/360, IV/430, IV/172
- V *Microsporum (M.) canis*
Nr.: V/445, V/401, V/532
- VI *Trichophyton (T.) terrestre*
Nr.: VI/373, VI/340, VI/533

T. rubrum ist ein anthropophiler Dermatophyt und weltweit der häufigste Erreger von humanen Dermatophytosen. Typisch für diese Dermatophytenart ist die Bildung birnenförmiger Mikrokonidien, die an den Hyphen akladiumförmig (ährenförmig) angeordnet sind. Selten können auch Makrokonidien nachgewiesen werden.

E. floccosum ist ein anthropophiler Dermatophyt, der die Haut und die Nägel befällt, jedoch nicht die Haare. Diese Art bildet keine Mikrokonidien, sondern allein Makrokonidien und Chlamydosporen. Die Makrokonidien sind durch Septen meist in 2 bis 4 Kammern unterteilt.

T. interdigitale ist ein häufiger anthropophiler Dermatophyt, der überwiegend als Verursacher der Tinea pedis und der Tinea unguium in Erscheinung tritt. Größtenteils bildet er zahlreiche kugel- oder tropfenförmige Mikrokonidien, teilweise sind auch dünnwandige zigarrenförmige Makrokonidien zu beobachten.

M. gypseum ist ein weit verbreiteter geophiler Dermatophyt, der reichlich Makrokonidien und meist nur wenige einkammrige Mikrokonidien bildet. Infektionen beim Menschen treten selten auf und betreffen die Haut oder die Haare.

M. canis ist der weltweit häufigste zoophile Dermatophyt. Er befällt vorwiegend Katzen oder Hunde, kann jedoch auch beim Menschen eine Dermatophytose der Haut, Haare und Nägel hervorrufen. Für *M. canis* sind große spindelförmige und dickwandige Makrokonidien typisch, die in bis zu 12 Kammern unterteilt sind. Ebenfalls werden von *M. canis* Mikrokonidien gebildet, diese sind jedoch meist weniger zahlreich als die Makrokonidien.

T. terrestre ist ein geophiler Keim, der vor allem differentialdiagnostisch von Bedeutung ist, da er für den Menschen nahezu apathogen ist. Er bildet sowohl Makro- als auch Mikrokonidien.

2.3 Nährboden zur Anzuchtung und Stammhaltung der Dermatophyten

In einem sterilen Erlenmeyerkolben wurden 45 Gramm Sabouraud 2-Agar (SAB2-D, bioMérieux, Lyon, Frankreich) zusammen mit 1,5 Gramm Hefeextrakt (Merck, Darmstadt, Deutschland) in 1000 ml Aqua destillata gelöst und anschließend 15 Minuten bei 120 °C autoklaviert. Nach Abkühlung im Wasserbad auf 50 °C wurden 40.000 i.E./l Penicillin-G-Lösung (InfektoPharm, Heppenheim, Deutschland), 40 mg/l Chloramphenicol (Calbiochem, La Jolla, USA) und 400 mg/l Cycloheximid (AppliChem GmbH, Darmstadt, Deutschland) in einem Milliliter Aceton gelöst hinzugegeben. Anschließend erfolgte die Befüllung von Petrischalen mit je 20 Millilitern des Agars. Um Verunreinigungen und Blasenbildung vorzubeugen, wurden die Deckel sowie die sich in den Petrischalen befindliche Lösung vor dem Verschließen der Petrischalen kurz mit dem Bunsenbrenner abgeflammt. Nach Abkühlung auf Raumtemperatur wurden die Schalen bei 4 °C im Kühlschrank gelagert. Nach steriler Überimpfung der Dermatophyten mittels ausgeglühtem Platindraht erfolgte eine Kultivierung im Brutschrank bei 27 °C, bis sich nach 14 bis 18 Tagen eine ausreichende Anzahl an Konidien für die Versuche gebildet hatte.

2.4 Herstellung des Phosphat-Puffers nach Sørensen

Zwei Stammlösungen wurden in je einem sterilen Erlenmeyerkolben angesetzt. Stammlösung A enthielt 9,078 g KH_2PO_4 (Merck, Darmstadt, Deutschland) gelöst in 1000 ml Aqua destillata, Stammlösung B enthielt 11,876 g Na_2HPO_4 (Merck, Darmstadt, Deutschland) gelöst in 1000 ml Aqua destillata.

Zur Herstellung eines Puffers mit dem pH-Wert 5,5 wurde in einen weiteren sterilen Erlenmeyerkolben 39 ml der Stammlösung B gegeben und mit Stammlösung A auf ein Gesamtvolumen von 1000 ml aufgefüllt. Anschließend wurde der pH-Wert mittels pH-Meter kontrolliert und die Pufferlösung bei 120°C für 15 Minuten autoklaviert.

Die Lagerung der Lösung erfolgte im Kühlschrank bei 4 °C.

2.5 Gewinnung der Konidien

Nachdem die Dermatophyten 14 bis 18 Tage auf Sabouraud-Agarplatten bei 27 °C inkubiert worden waren, hatten sie eine ausreichende Menge an Konidien gebildet. Um die Konidien für die anstehenden Versuche nutzen zu können, mussten sie von dem Nährboden und den übrigen Pilzbestandteilen isoliert werden. Dafür wurden die Kulturen zunächst mit Phosphat-Puffer (pH-Wert 5,5) geflutet und die Pilzelemente mechanisch mit einem sterilen Spatel von dem Nährboden gelöst. Anschließend wurde die Suspension steril durch einen mit einer dreilagigen Mullkompressen ausgelegten Trichter in verschließbare Röhrchen filtriert. Die befüllten Röhrchen wurden bei Raumtemperatur mit 3500 Umdrehungen pro Minute für eine Dauer von 5 Minuten zentrifugiert (Megafuge® 1.0R, Heraeus Sepatech, Osterode, Deutschland). Nach der Zentrifugierung erfolgte die Abnahme und Verwerfung des flüssigen Überstandes. Der im Röhrchen verbliebene Bodensatz aus Pilzelementen wurde mit Phosphat-Puffer aufgefüllt und durch den Einsatz eines Vortex-Geräts (Vortex Genie 2™, Bender & Hobein AG, Zürich, Schweiz) wieder in Suspension gebracht. Um den Gehalt an Konidien und unerwünschtem Mycel zu überprüfen, wurde die Suspension abschließend mikroskopisch begutachtet. Diese Verfahrensweise der sterilen Filtration mit anschließender Zentrifugierung und Abnahme der flüssigen Phase wurde so häufig wiederholt, bis der Mycelanteil mikroskopisch auf ein Minimum reduziert worden war und fast ausschließlich die Konidien zurückblieben.

Zum Abschluss wurde die Konzentration der gewonnenen Konidien mit Hilfe einer Neubauer-Zählkammer bestimmt und auf eine Konzentration von $2 \cdot 10^5$ Konidien pro Milliliter eingestellt.

2.6 Herstellung der Sabouraud-Bouillon

In einem sterilen Erlenmeyerkolben wurden 30 g Sabouraud milieu liquide (SAB B-D, bioMérieux, Lyon, Frankreich) in 1000 ml Aqua destillata gelöst und anschließend 15 Minuten bei 120 °C autoklaviert. Nach Abkühlung auf Zimmertemperatur wurden 40.000 i.E./l Penicillin-G-Lösung (InfektoPharm, Heppenheim, Deutschland) und 40 mg/l Chloramphenicol (Calbiochem, La Jolla, USA) hinzugefügt. Die Lagerung der Bouillon erfolgte bei 4 °C im Kühlschrank.

2.7 Herstellung der Curcuminlösungen

Zunächst wurde eine Stammlösung mit der Curcuminkonzentration 21,6 mg/l hergestellt. Als Lösungsmittel wurde Dimethylsulfoxid (DMSO) in einer Konzentration von 8% in einem Phosphatpuffer nach Sörensen (pH-Wert 5,5) eingesetzt.

Zur Herstellung der Stammlösung wurden 10,8 mg Curcumin (Sigma-Aldrich Chemie GmbH, Steinheim, Deutschland) in 40 ml DMSO (Sigma-Aldrich Chemie GmbH, Steinheim, Deutschland) gelöst. Anschließend wurden 460 ml Phosphatpuffer nach Sörensen (pH-Wert 5,5) hinzugegeben. Unter Einsatz eines Magnetrührers (RET IKAMAG[®], IKA-Werke GmbH & CO. KG, Staufen, Deutschland) mit integrierter Wärmeplatte wurde die Lösung 30 Minuten lang gerührt und auf 100 °C erhitzt. Dieses Prozedere wurde gegebenenfalls verlängert und erst beendet, wenn das Curcumin makroskopisch vollständig in Lösung gegangen war und die anfangs trübe Lösung eine klare Färbung angenommen hatte. Nach Abkühlung der Stammlösung wurden durch Verdünnungen 4 unterschiedlich konzentrierte Curcuminlösungen erstellt.

Durch eine 1:2 Verdünnung mit Phosphatpuffer nach Sörensen (pH-Wert 5,5) entstand die als "Cur 1" bezeichnete Lösung, deren Curcuminkonzentration 10,8 mg/l in 4% DMSO/Puffer betrug. Unter Berücksichtigung des Volumens der Konidien suspension betrug die Konzentration von Cur 1 im Versuchsansatz zum Zeitpunkt der Bestrahlung 5,4 mg/l in 2% DMSO/Puffer.

Durch wiederholte Verdünnungen im Verhältnis 1:3 mit 4% DMSO/Puffer wurden die drei weiteren Curcuminlösungen, bezeichnet als "Cur 2", "Cur 3" und "Cur 4", hergestellt:

Cur 2 in der Konzentration 3,6 mg/l Curcumin in 4% DMSO/Puffer (die Konzentration im Versuchsansatz betrug zum Zeitpunkt der Bestrahlung 1,8 mg/l Curcumin in 2% DMSO/Puffer),

Cur 3 in der Konzentration 1,2 mg/l Curcumin in 4% DMSO/Puffer (die Konzentration im Versuchsansatz betrug zum Zeitpunkt der Bestrahlung 0,6 mg/l Curcumin in 2% DMSO/Puffer) und

Cur 4 in der Konzentration 0,4 mg/l Curcumin in 4% DMSO/Puffer (die Konzentration im Versuchsansatz betrug zum Zeitpunkt der Bestrahlung 0,2 mg/l Curcumin in 2% DMSO/Puffer).

Die Herstellung und Lagerung der Stammlösung sowie die anschließenden Verdünnungen erfolgten unter lichtgeschützten Bedingungen, indem alle verwendeten Behältnisse mit Aluminiumfolie umwickelt wurden und die Arbeitsschritte in abgedunkelten Räumen stattfanden.

2.8 Belichtungsaufbau

Die Bestrahlung der Mikrotiterplatten erfolgte mit einem LED-Belichtungsaufbau für Mikrotiterplatten (Sahlmann Photochemical Solutions, Bad Segeberg, Deutschland). Der Rahmen des Belichtungsaufbaus ist auf die Größe einer Mikrotiterplatte genormt und wird direkt auf die Platte gesetzt. Als Bestrahlungsquelle dienen 8 Leuchtdioden (NCSU033B Nichia, Tokushima, Japan), die auf einem versetzbaren Schlitten montiert sind. Durch die 8 Dioden wird ein Drittel der Mikrotiterplattenfläche (4 senkrechte Reihen) synchron bestrahlt. Durch die anschließende zweimalige Versetzung des Schlittens können die übrigen beiden Drittel der Mikrotiterplatte bestrahlt werden. Laut Spezifikation des Herstellers besitzt die emittierte Strahlung eine gesamte optische Leistung von 3600 mW (100%), die bei Bedarf mittels eines Drehschalters auf 2700 mW (75%), 1800 mW (50%) oder 900 mW (25%) reduziert werden kann (Abb.1). Um eine Abschwächung der Strahlung zu verhindern, wurden die Mikrotiterplatten in unverschlossenem Zustand bestrahlt. Die Bestrahlung der Kammern wurde mit einer Dauer von 3,4 Minuten (entsprechen 3 Minuten und 24 Sekunden) durchgeführt und erfolgte mit einer Leistung von 900 mW (25%), einer Peakwellenlänge von 367 nm und einer Intensität von 5 J/cm^2 .

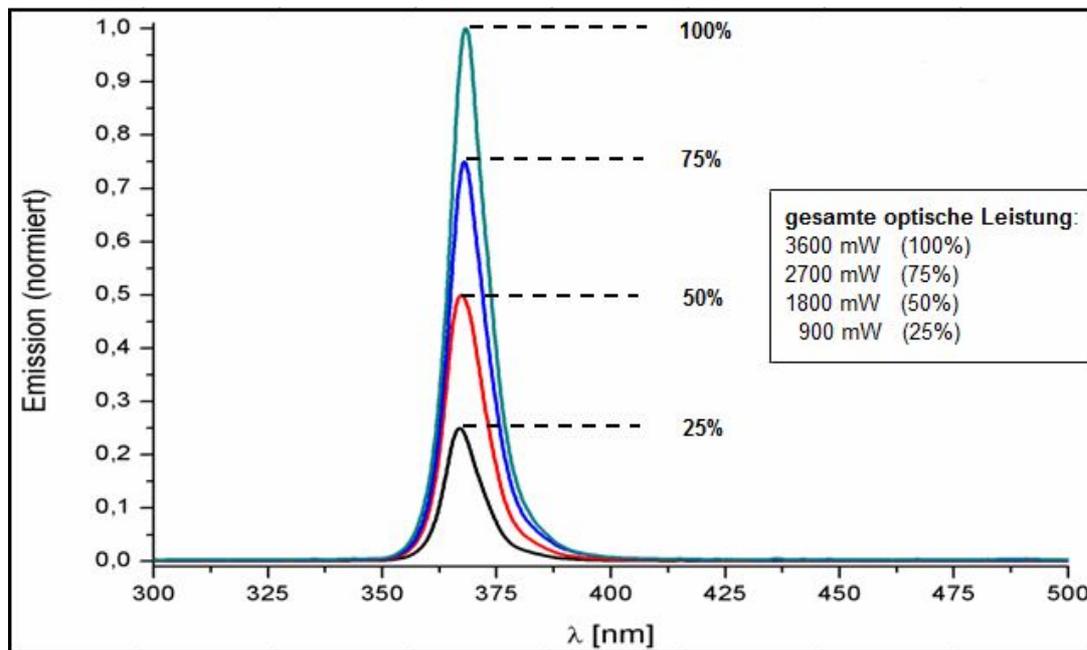


Abb.1: Emissionscharakteristik des LED-Belichtungsaufbaus zur Bestrahlung von Mikrotiterplatten (Mit freundlicher Genehmigung von Dr. Benjamin Sahlmann, Sahlmann Photochemical Solutions, Bad Segeberg, Deutschland).

2.9 Versuchsaufbau

Zur Versuchsdurchführung wurden sterile 96-Well Mikrotiterplatten verwendet. Eine Platte enthält 96 Kavitäten, die in 8 waagerechten (A-H) und 12 senkrechten Reihen (1-12) angeordnet sind (Abb.2).

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
A												
B												
C												
D												
E												
F												
G												
H												

Abb.2: Schema 96-Well Mikrotiterplatte

Für die Untersuchung eines Dermatophytenstammes wurden zwei identische Versuchsansätze erstellt, von denen im Anschluss ein Ansatz bestrahlt wurde und der andere Ansatz als unbestrahlte Negativkontrolle diente. Somit wurden für jeden Versuch zwei Mikrotiterplatten identisch bestückt.

Die Mikrotiterplatten wurden in Form eines Doppelansatzes beschickt, so dass auf jeder Platte alle beschickten Kammern in doppelter Ausführung vorlagen. Der Übersicht halber wurden stets zwei nebeneinander liegende Kammern identisch bestückt.

Zu Beginn des Versuchs wurden in 16 Kammern beider Mikrotiterplatten je 50 μ l Konidien suspension steril pipettiert. Die Konzentration der Konidien suspension betrug $2 \cdot 10^5$ Konidien pro ml. (Abb.3).

Zur besseren Übersicht ist in der folgenden Beschreibung des Versuchsaufbaus nicht die vollständige Mikrotiterplatte dargestellt, sondern nur die 16 Kammern in zwei senkrechten Reihen (exemplarisch Reihe 1 und Reihe 2), die für den Versuch mit einem Dermatophytenstamm beschickt worden sind.

	1	2
A	50 µl Konidien	50 µl Konidien
B	50 µl Konidien	50 µl Konidien
C	50 µl Konidien	50 µl Konidien
D	50 µl Konidien	50 µl Konidien
E	50 µl Konidien	50 µl Konidien
F	50 µl Konidien	50 µl Konidien
G	50 µl Konidien	50 µl Konidien
H	50 µl Konidien	50 µl Konidien

	1	2
A	50 µl Konidien	50 µl Konidien
B	50 µl Konidien	50 µl Konidien
C	50 µl Konidien	50 µl Konidien
D	50 µl Konidien	50 µl Konidien
E	50 µl Konidien	50 µl Konidien
F	50 µl Konidien	50 µl Konidien
G	50 µl Konidien	50 µl Konidien
H	50 µl Konidien	50 µl Konidien

Abb.3: Reihen 1 und 2 der 96-Well Mikrotiterplatten nach Beschickung mit Konidien, dargestellt für den Versuch mit einem Dermatophytenstamm.

Konidien: Konidien in der Konzentration $2 \cdot 10^5$ Konidien/ml.

Anschließend wurden die 16 Kammern beider Mikrotiterplatten durch folgende sterile Zusätze ergänzt (Abb.4):

4 Kammern mit 50 µl Phosphatpuffer nach Sørensen (pH-Wert 5,5),

2 Kammern mit 50 µl 4% Dimethylsulfoxid/Puffer,

2 Kammern mit 50 µl Cur 1 (10,8 mg/l Curcumin in 4% DMSO/Puffer),

2 Kammern mit 50 µl Cur 2, (3,6 mg/l Curcumin in 4% DMSO/Puffer),

2 Kammern mit 50 µl Cur 3, (1,2 mg/l Curcumin in 4% DMSO/Puffer),

2 Kammern mit 50 µl Cur 4, (0,4 mg/l Curcumin in 4% DMSO/Puffer),

2 Kammern mit 50 µl Fluconazol (Sigma-Aldrich Chemie GmbH, Steinheim, Deutschland) in der Konzentration 2 mg/ml gelöst in Aqua destillata.

	1	2
A	50 µl Konidien 50 µl Puffer	50 µl Konidien 50 µl Puffer
B	50 µl Konidien 50 µl Puffer	50 µl Konidien 50 µl Puffer
C	50 µl Konidien 50 µl DMSO	50 µl Konidien 50 µl DMSO
D	50 µl Konidien 50 µl Cur 1	50 µl Konidien 50 µl Cur 1
E	50 µl Konidien 50 µl Cur 2	50 µl Konidien 50 µl Cur 2
F	50 µl Konidien 50 µl Cur 3	50 µl Konidien 50 µl Cur 3
G	50 µl Konidien 50 µl Cur 4	50 µl Konidien 50 µl Cur 4
H	50 µl Konidien 50 µl Fluconazol	50 µl Konidien 50 µl Fluconazol

	1	2
A	50 µl Konidien 50 µl Puffer	50 µl Konidien 50 µl Puffer
B	50 µl Konidien 50 µl Puffer	50 µl Konidien 50 µl Puffer
C	50 µl Konidien 50 µl DMSO	50 µl Konidien 50 µl DMSO
D	50 µl Konidien 50 µl Cur 1	50 µl Konidien 50 µl Cur 1
E	50 µl Konidien 50 µl Cur 2	50 µl Konidien 50 µl Cur 2
F	50 µl Konidien 50 µl Cur 3	50 µl Konidien 50 µl Cur 3
G	50 µl Konidien 50 µl Cur 4	50 µl Konidien 50 µl Cur 4
H	50 µl Konidien 50 µl Fluconazol	50 µl Konidien 50 µl Fluconazol

Abb.4: Reihen 1 und 2 der 96-Well Mikrotiterplatten nach Beschickung mit Konidien, Puffer, DMSO, Curcumin und Fluconazol, dargestellt für den Versuch mit einem Dermatophytenstamm.

- Konidien:** Konidien in der Konzentration $2 \cdot 10^5$ Konidien/ml,
Puffer: Phosphatpuffer nach Sørensen, pH 5,5,
DMSO: Dimethylsulfoxid (DMSO) 4% in Puffer,
Cur 1: Curcumin 10,8 mg/l in 4% DMSO/Puffer,
Cur 2: Curcumin 3,6 mg/l in 4% DMSO/Puffer,
Cur 3: Curcumin 1,2 mg/l in 4% DMSO/Puffer,
Cur 4: Curcumin 0,4 mg/l in 4% DMSO/Puffer,
Fluconazol: Fluconazol 2 mg/ml in Aqua destillata.

Nach vollendeter Befüllung der Kammern wurde eine erste photometrische Extinktionsmessung (Sunrise Remote TM, Tecan Group Ltd., Männedorf, Schweiz) mit monochromatischem Licht der Wellenlänge 620 nm durchgeführt. Da die pipettierten Komponenten allesamt nur einen schwachen lichtabsorbierenden Effekt ausübten und zu diesem frühen Zeitpunkt noch kein relevantes Dermatophytenwachstum erfolgt sein konnte, wurde erwartet, dass alle Kammern unabhängig von der Beschickung ähnliche Extinktionswerte zeigten. Wenn sich diese Erwartung erfüllte und eine anschließend durchgeführte mikroskopische Kontrolle keine Auffälligkeiten zeigte, wurden die Mikrotiterplatten für 20 Minuten lichtgeschützt im Brutschrank bei 27 °C inkubiert. Ergaben sich von den übrigen Extinktionswerten stark abweichende Werte, konnte dies Zeichen eines fehlerhaften Versuchsaufbaus oder einer stattgefundenen Kontamination sein, so dass der Versuch abgebrochen und neu angesetzt wurde.

Nach der Inkubation wurde eine der beiden Mikrotiterplatten für die Dauer von 3 Minuten und 24 Sekunden mit einem LED-Belichtungsaufbau (Sahlmann Photochemical Solutions, Bad Segeberg, Deutschland) bestrahlt, wobei die Bestrahlung mit einer Leistung von 900 mW und einer Intensität von 5 J/cm^2 sowie einer Peakwellenlänge von 367 nm erfolgte. Der andere Ansatz wurde nicht bestrahlt und diente als unbestrahlte Negativkontrolle.

Um für das Wachstum der Dermatophyten geeignete Bedingungen zu schaffen, wurden anschließend in die Kammern der waagerechten Reihen B-H beider Versuchsansätze steril 100 μl Sabouraud-Bouillon pipettiert. In die Kammern der waagerechten Reihe A wurde anstatt der Sabouraud-Bouillon je 100 μl Phosphatpuffer nach Sörensen (pH 5,5) gegeben (Abb.5).

bestrahlter Versuchsansatz		unbestrahlter Versuchsansatz			
	1	2			
A	50 μl Konidien 150 μl Puffer	50 μl Konidien 150 μl Puffer	A	50 μl Konidien 150 μl Puffer	50 μl Konidien 150 μl Puffer
B	50 μl Konidien 50 μl Puffer 100 μl Sabouraud	50 μl Konidien 50 μl Puffer 100 μl Sabouraud	B	50 μl Konidien 50 μl Puffer 100 μl Sabouraud	50 μl Konidien 50 μl Puffer 100 μl Sabouraud
C	50 μl Konidien 50 μl DMSO 100 μl Sabouraud	50 μl Konidien 50 μl DMSO 100 μl Sabouraud	C	50 μl Konidien 50 μl DMSO 100 μl Sabouraud	50 μl Konidien 50 μl DMSO 100 μl Sabouraud
D	50 μl Konidien 50 μl Cur 1 100 μl Sabouraud	50 μl Konidien 50 μl Cur 1 100 μl Sabouraud	D	50 μl Konidien 50 μl Cur 1 100 μl Sabouraud	50 μl Konidien 50 μl Cur 1 100 μl Sabouraud
E	50 μl Konidien 50 μl Cur 2 100 μl Sabouraud	50 μl Konidien 50 μl Cur 2 100 μl Sabouraud	E	50 μl Konidien 50 μl Cur 2 100 μl Sabouraud	50 μl Konidien 50 μl Cur 2 100 μl Sabouraud
F	50 μl Konidien 50 μl Cur 3 100 μl Sabouraud	50 μl Konidien 50 μl Cur 3 100 μl Sabouraud	F	50 μl Konidien 50 μl Cur 3 100 μl Sabouraud	50 μl Konidien 50 μl Cur 3 100 μl Sabouraud
G	50 μl Konidien 50 μl Cur 4 100 μl Sabouraud	50 μl Konidien 50 μl Cur 4 100 μl Sabouraud	G	50 μl Konidien 50 μl Cur 4 100 μl Sabouraud	50 μl Konidien 50 μl Cur 4 100 μl Sabouraud
H	50 μl Konidien 50 μl Fluconazol 100 μl Sabouraud	50 μl Konidien 50 μl Fluconazol 100 μl Sabouraud	H	50 μl Konidien 50 μl Fluconazol 100 μl Sabouraud	50 μl Konidien 50 μl Fluconazol 100 μl Sabouraud

Abb.5: Reihen 1 und 2 der bestrahlten und der unbestrahlten 96-Well Mikrotiterplatte, dargestellt für den Versuch mit einem Dermatophytenstamm.

- Konidien:** Konidien in der Konzentration $2 \cdot 10^5$ Konidien/ml,
- Puffer:** Phosphatpuffer nach Sörensen, pH 5,5,
- DMSO:** Dimethylsulfoxid (DMSO) 4% in Puffer,
- Cur 1:** Curcumin 10,8 mg/l in 4% DMSO/Puffer,
- Cur 2:** Curcumin 3,6 mg/l in 4% DMSO/Puffer,
- Cur 3:** Curcumin 1,2 mg/l in 4% DMSO/Puffer,
- Cur 4:** Curcumin 0,4 mg/l in 4% DMSO/Puffer,
- Sabouraud:** Sabouraud-Bouillon,
- Fluconazol:** Fluconazol 2 mg/ml in Aqua destillata.

Es folgte eine weitere photometrische Extinktionsmessung mit dem Ergebnis, dass die Extinktionswerte der Kammern, denen die lichtabsorbierende Sabouraud-Bouillon zugeführt worden ist, einen leichten Anstieg verzeichneten.

Abschließend wurden der unbestrahlte und der bestrahlte Versuchsansatz unter kontinuierlichem leichtem Schütteln lichtgeschützt bei Raumtemperatur (21 °C) inkubiert.

In dem sich anschließenden Beobachtungszeitraum von 4 Tagen wurde alle 24 Stunden die Extinktion bestimmt sowie eine mikroskopische Kontrolle (IX50, Olympus Deutschland GmbH, Hamburg, Deutschland) durchgeführt. Außerdem wurde das Wachstumsverhalten von je einem Stamm jeder Pilzart über 4 Tage fotodokumentarisch festgehalten.

Da den Kammern der Reihe A (Abb.5) kein Nährmedium zugegeben worden war, wurde bestrahlungsunabhängig kein Dermatophytenwachstum und somit kein Anstieg der Extinktionswerte erwartet.

Für die Kammern der Reihe B (Abb.5), die Sabouraud-Bouillon ohne hemmenden Photosensibilisator enthielten, wurde ein bestrahlungsunabhängiges ungehemmtes Wachstum und somit ein deutlicher Anstieg der Extinktionswerte erwartet.

Die Kammern der Reihe C (Abb.5), die ebenfalls keinen Photosensibilisator enthielten, dienten der Untersuchung einer möglichen Beeinflussung des Dermatophytenwachstums durch das verwendete Lösungsmittel Dimethylsulfoxid (DMSO). Unter der Annahme, dass DMSO keine Wirkung auf das Wachstum der Pilze ausübt, wurde ebenfalls ein deutlicher bestrahlungsunabhängiger Anstieg der Extinktionswerte erwartet.

Für die 8 Kammern der Reihen D bis G (Abb.5), in denen die Konidien mit dem Photosensibilisator Curcumin versetzt worden waren, wurde eine deutliche bestrahlungsabhängige Wachstumshemmung erwartet. Somit wurde angenommen, dass die gemessenen Extinktionswerte der bestrahlten Kammern niedrig bleiben würden. Da Curcumin auch im unbestrahlten Zustand eine wachstumshemmende Wirkung ausüben kann, wurde mit der Möglichkeit gerechnet, dass sich auch im unbestrahlten Versuchsansatz ein leichter inhibierender Effekt zeigen könnte. Die durch Curcumin ausgeübte Hemmung auf das Wachstum sollte jedoch in Kombination mit einer Bestrahlung deutlich stärker ausgeprägt sein.

Für die Kammern der Reihe H (Abb.5) wurde erwartet, dass der antimykotische Wirkstoff Fluconazol das Wachstum der Dermatophyten deutlich und bestrahlungsunabhängig hemmt. Somit sollten die Extinktionswerte im Verlauf keinen deutlichen Anstieg zeigen.

Nach Abschluss des Beobachtungszeitraumes wurde mittels Ausstrichen auf Blutagarplatten (MHS, bioMérieux, Lyon, Frankreich) von jeder Kammer eine bakteriologische Kontrolle

durchgeführt, um Verfälschungen der photometrisch gemessenen Extinktionswerte durch bakterielle Kontamination auszuschließen.

2.10 Statistische Methoden

Da sich in Bezug auf die jeweils 3 untersuchten Stämme einer Pilzart keine wesentlichen qualitativen Unterschiede bei den Ergebnissen zeigten, wurden die Extinktionswerte der Stämme einer Dermatophytenart in Form von Mittelwerten zusammengefasst.

Die statistische Beurteilung der erhobenen Extinktionswerte erfolgte jeweils für die 5 Messzeitpunkte Tag 0 (Versuchstag), Tag 1 (24 Stunden nach Versuchsdurchführung), Tag 2 (48 Stunden nach Versuchsdurchführung), Tag 3 (72 Stunden nach Versuchsdurchführung) und Tag 4 (96 Stunden nach Versuchsdurchführung).

Alle statistischen Analysen wurden mittels des Statistik Programms "Statistical Package for Social Sciences" SPSS 14.0 (IBM Corp., Armonk, USA) durchgeführt.

Mit Hilfe des Levene-Tests wurde zunächst die Varianzhomogenität der jeweiligen Stichprobe überprüft und anschließend mittels gepaarten und ungepaarten t-Tests die Unterschiede zwischen den Mittelwerten hinsichtlich ihrer Signifikanz untersucht. Hierbei wurde ein Signifikanzniveau von 5% festgelegt, das dem p-Wert $< 0,05$ entspricht.

Aufgrund des explorativen Charakters der Studie wurde das multiple Testproblem nicht berücksichtigt.

3. Ergebnisse

3.1 Vorversuche

In allen Vorversuchen wurde wie in den späteren Hauptversuchen das Dermatophytenwachstum anhand photometrischer Extinktionsmessungen bestimmt.

Zunächst wurde das Lösungsverhalten von Curcumin in unterschiedlichen Lösungsmitteln untersucht. Durch Einsatz des Lösungsmittels Polyethylenglycol 400 (PEG 400) (Sigma-Aldrich Chemie GmbH, Steinheim, Deutschland) ließ sich Curcumin auch in hohen Konzentrationen von bis zu 100 mg/l lösen, allerdings zeigte sich, dass PEG 400 einen bestrahlungsunabhängigen inhibierenden Effekt auf das Wachstum der untersuchten Spezies *T. rubrum* und *M. canis* ausübte. Selbst bei einer Verdünnung mit Phosphat-Puffer nach Sörensen (pH-Wert 5,5) auf eine 10% PEG 400/Puffer - Lösung war ein inhibierender Effekt messbar, so dass PEG 400 für die Hauptversuche als ungeeignet befunden wurde. Nach weiteren Vorversuchen wurde Dimethylsulfoxid (DMSO)/Puffer als Lösungsmittel ausgewählt. Während sich für 10% DMSO/Puffer ebenfalls eine geringe wachstumsinhibierende Wirkung des Lösungsmittels zeigte, konnte durch den Einsatz von 2% DMSO/Puffer kein lösungsmittelabhängiger Effekt auf das Dermatophytenwachstum mehr nachgewiesen werden. Somit wurde in den Hauptversuchen eine Lösungsmittelkonzentration von 2% DMSO/Puffer eingesetzt.

In den anschließenden Vorversuchen konnte gezeigt werden, dass Curcumin als Photosensibilisator nach Aktivierung mit Licht einer geeigneten Wellenlänge und Intensität einen bestrahlungsabhängigen inhibierenden Effekt auf das Wachstum der untersuchten Spezies *T. rubrum* ausübt. Bei den eingesetzten Curcuminkonzentrationen, die alle über 10,8 mg/l lagen, wurde das Wachstum von *T. rubrum* mit ähnlicher Intensität gehemmt. Da höhere Konzentrationen zu keiner weiteren Steigerung der Wachstumshemmung führten, wurde für die Hauptversuche eine maximale Curcuminkonzentration von 10,8 mg/l festgelegt, die in drei Stufen bis auf die Konzentration 0,4 mg/l verdünnt werden würde.

In Bezug auf die Wirksamkeit des Curcumins war es vorteilhaft, nach der Zugabe von Curcumin die Konidien für eine Zeitspanne von 20 Minuten lichtgeschützt zu inkubieren, bevor diese bestrahlt wurden. Durch diese Maßnahme konnte der wachstumshemmende Effekt des Curcumins verstärkt werden. Eine mögliche Erklärung könnte sein, dass die Inkubationszeit die Curcuminaufnahme der Konidien erhöht.

Als weitere Versuchskomponente wurde die Wellenlänge der eingesetzten Strahlung untersucht. Eine Bestrahlung mit der Peakwellenlänge von 760 nm führte zu keiner Beeinflussung des Dermatophytenwachstums. Unter Verwendung einer Bestrahlungsquelle, die Strahlung mit der Peakwellenlänge 367 nm emittierte, konnte ein deutlicher wachstumshemmender Effekt beobachtet werden, so dass diese Wellenlänge für die folgenden Hauptversuche gewählt wurde.

Bei einer Bestrahlung mit einer Intensität von 40 J/cm² oder höher zeigte sich außerdem ein mutmaßlich durch die Wärmeentwicklung hervorgerufener wachstumshemmender Effekt. Weitere Versuche zeigten, dass durch eine Reduzierung der Bestrahlungsintensität auf 5 J/cm² die Wärmeentwicklung so weit gesenkt werden konnte, dass sich diese nicht auf das Dermatophytenwachstum auswirkte. Da die Bestrahlungsintensität 5 J/cm² ausreichte, um den Photosensibilisator zu aktivieren, wurde diese Intensität für die Durchführung der Hauptversuche übernommen.

Weiterhin wurde durch die Vorversuche bewiesen, dass der eingesetzte Phosphatpuffer nach Sörensen (pH-Wert 5,5) keinen eigenen Effekt auf das Wachstum der Dermatophyten ausübt.

3.2 Hauptversuche

Bei allen Dermatophytenstämmen war für die Kammern, die ausschließlich mit Konidien und Puffer beschickt waren, mikroskopisch und anhand der gemessenen Extinktionswerte kein Wachstum zu verzeichnen. Das Ergebnis dieser Kontrollgruppe entsprach somit den Erwartungen und wird daher in der folgenden Präsentation nicht mehr aufgeführt.

Alle Ergebnisse sind sowohl für den unbestrahlten als auch den bestrahlten Ansatz dargestellt. Der erste Teil der Ergebnisse umfasst eine Übersicht des Wachstumsverhalten der 6 verschiedenen Dermatophytenarten unter dem Einfluss von DMSO, den 4 Curcuminlösungen (Cur 1, Cur 2, Cur 3 und Cur 4) und Fluconazol.

Anschließend werden die 6 Dermatophytenarten hinsichtlich der Effektivität, mit der das Wachstum durch die 4 Curcuminlösungen (Cur 1, Cur 2, Cur 3 und Cur 4) gehemmt wurde, verglichen.

Abschließend wird das Wachstumsverhalten der 6 Dermatophytenarten unter dem Einfluss von DMSO und der am höchsten konzentrierten Curcuminlösung (Cur 1) mikroskopisch dargestellt.

3.2.1 Einfluss von Dimethylsulfoxid (DMSO), Curcumin und Fluconazol auf die Extinktion von *T. rubrum*, *E. floccosum*, *T. interdigitale*, *M. gypseum*, *M. canis* und *T. terrestre*, jeweils ohne Bestrahlung und mit Bestrahlung (5 J/cm²), am Tag 0 und Tag 4

Für alle 6 Dermatophytenarten ist die Extinktion ohne den Einfluss eines hemmenden Wirkstoffs (ungehemmtes Wachstum), unter dem Einfluss von 4 verschiedenen konzentrierten Curcuminlösungen (Cur 1, Cur 2, Cur 3 und Cur 4), unter dem Einfluss des in den Curcuminlösungen verwendeten Lösungsmittels Dimethylsulfoxid (DMSO) und unter dem Einfluss des Antimykotikums Fluconazol dargestellt.

Abgebildet sind die unmittelbar nach Fertigstellung des Versuchsansatzes (Tag 0) und am letzten Tag des Beobachtungszeitraumes (Tag 4) erhobenen Extinktionswerte. Die Differenz der an Tag 4 und an Tag 0 erhobenen Extinktionswerte repräsentiert die Myceldichte als Maß für das über 4 Tage erfolgte Wachstum der Dermatophyten.

Alle Ergebnisse sind für den unbestrahlten und den bestrahlten Versuchsansatz dargestellt.

T. rubrum, unbestrahlt, Tag 0. Wachstumshemmung durch Curcumin

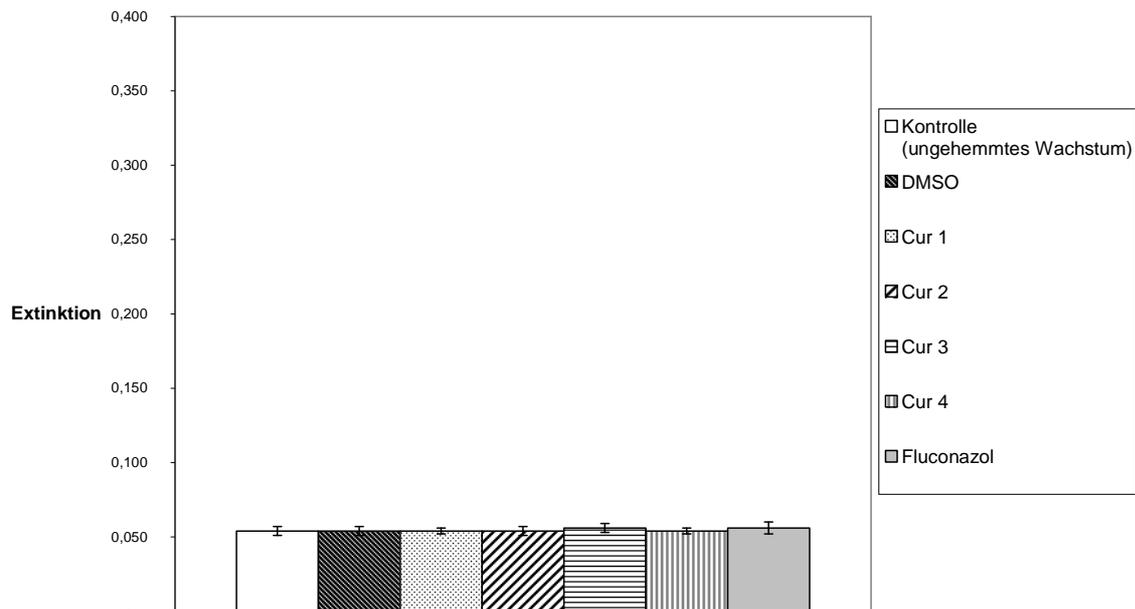


Diagramm 1:

T. rubrum an Tag 0, unbestrahlter Versuchsansatz.

Extinktion unter Wirkung von

DMSO: Dimethylsulfoxid (DMSO) 2% in Puffer*,

Cur 1: Curcumin 5,4 mg/l in 2% DMSO/Puffer*,

Cur 2: Curcumin 1,8 mg/l in 2% DMSO/Puffer*,

Cur 3: Curcumin 0,6 mg/l in 2% DMSO/Puffer*,

Cur 4: Curcumin 0,2 mg/l in 2% DMSO/Puffer* und

Fluconazol: Fluconazol 1 mg/ml in Aqua destillata*.

*Die Konzentrationsangaben beziehen sich auf das Kammervolumen (100 ml) zum Zeitpunkt der Bestrahlung des parallel erstellten Versuchsansatzes. Anschließend wurden den Kammern 100 ml Nährmedium (Sabouraud-Dextrose-Lösung) hinzugefügt, wodurch eine Verdünnung um den Faktor 2 erfolgte.

Dargestellt sind arithmetische Mittelwerte +/- Standardabweichungen aus den Extinktionswerten von 3 *T. rubrum*- Stämmen jeweils mit doppelten Versuchsansätzen (n=6).

Signifikanzniveau: *** = $p < 0,001$, ** = $p < 0,01$, * = $p < 0,05$.

Die Extinktionen von *T. rubrum*, die unmittelbar nach der Fertigstellung des unbestrahlten Versuchsansatzes (Tag 0) gemessen worden sind, zeigten untereinander keine wesentlichen Abweichungen (Diagramm 1).

T. rubrum, unbestrahlt, Tag 4. Wachstumshemmung durch Curcumin

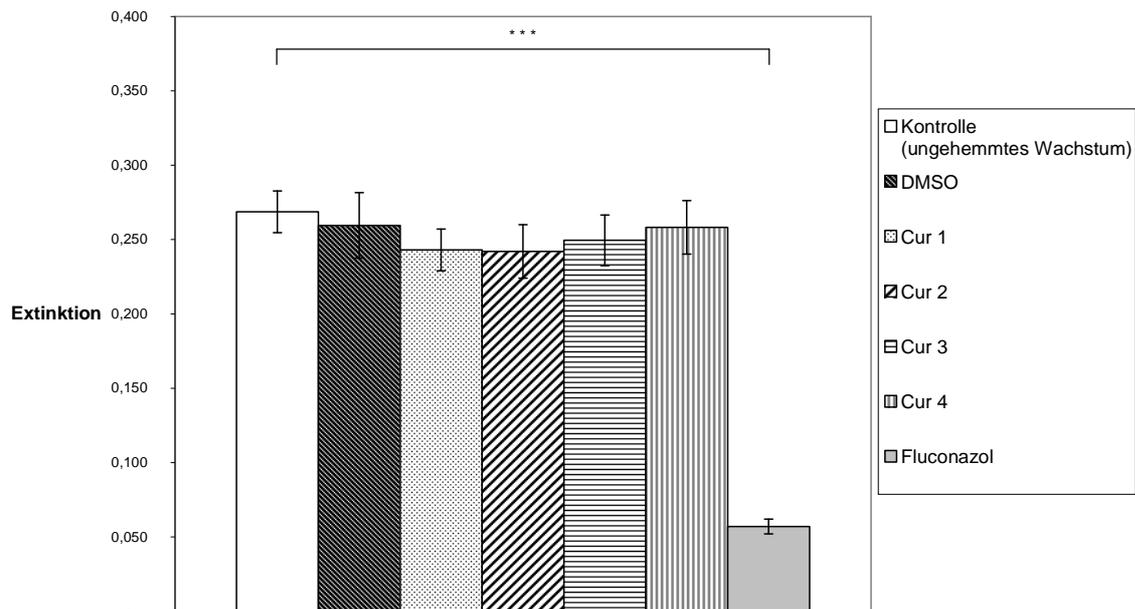


Diagramm 2:

T. rubrum nach 4 Tagen Inkubationszeit, unbestrahlter Versuchsansatz.

Extinktion unter Wirkung von

DMSO: Dimethylsulfoxid (DMSO) 2% in Puffer*,

Cur 1: Curcumin 5,4 mg/l in 2% DMSO/Puffer*,

Cur 2: Curcumin 1,8 mg/l in 2% DMSO/Puffer*,

Cur 3: Curcumin 0,6 mg/l in 2% DMSO/Puffer*,

Cur 4: Curcumin 0,2 mg/l in 2% DMSO/Puffer* und

Fluconazol: Fluconazol 1 mg/ml in Aqua destillata*.

*Die Konzentrationsangaben beziehen sich auf das Kammervolumen (100 ml) zum Zeitpunkt der Bestrahlung des parallel erstellten Versuchsansatzes. Anschließend wurden den Kammern 100 ml Nährmedium (Sabouraud-Dextrose-Lösung) hinzugefügt, wodurch eine Verdünnung um den Faktor 2 erfolgte.

Dargestellt sind arithmetische Mittelwerte +/- Standardabweichungen aus den Extinktionswerten von 3 *T. rubrum*- Stämmen jeweils mit doppelten Versuchsansätzen (n=6).

Signifikanzniveau: *** = $p < 0,001$, ** = $p < 0,01$, * = $p < 0,05$.

Das Wachstum von *T. rubrum* wurde in dem unbestrahlten Versuchsansatz nur durch Fluconazol über 4 Tage signifikant gehemmt (Diagramm 2).

Unter Berücksichtigung der an Tag 0 erhobenen Ausgangsextinktionen (Diagramm 1) war unter dem Einfluss von Fluconazol über 4 Tage kein nennenswertes Wachstum zu verzeichnen.

T. rubrum, bestrahlt, Tag 0. Wachstumshemmung durch Curcumin

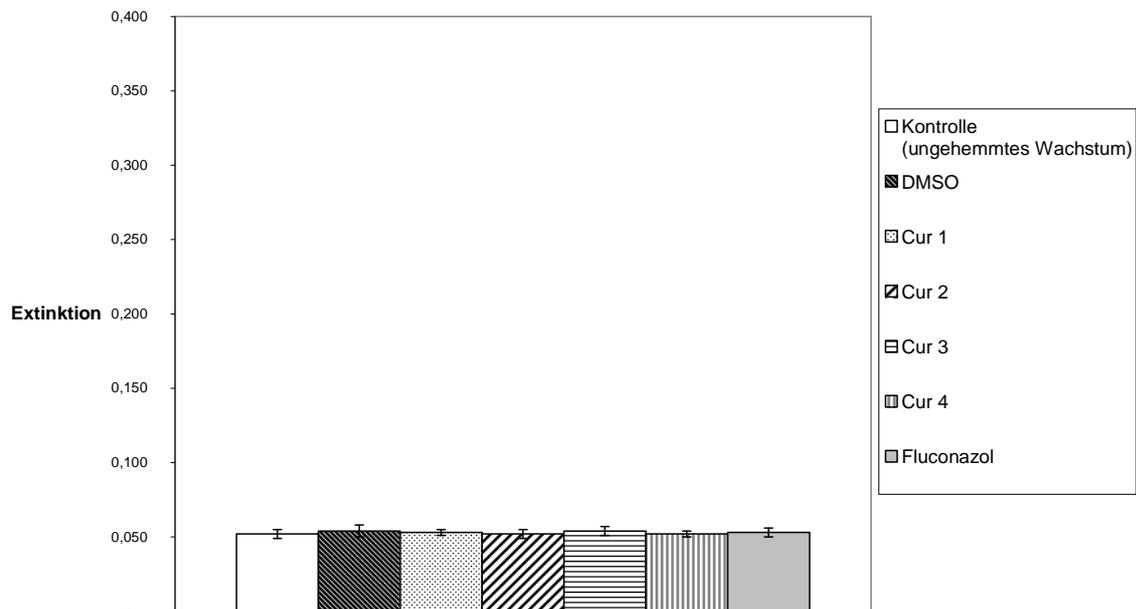


Diagramm 3:

T. rubrum an Tag 0, Versuchsansatz bestrahlt mit 5 J/cm².

Extinktion unter Wirkung von

DMSO: Dimethylsulfoxid (DMSO) 2% in Puffer*,

Cur 1: Curcumin 5,4 mg/l in 2% DMSO/Puffer*,

Cur 2: Curcumin 1,8 mg/l in 2% DMSO/Puffer*,

Cur 3: Curcumin 0,6 mg/l in 2% DMSO/Puffer*,

Cur 4: Curcumin 0,2 mg/l in 2% DMSO/Puffer* und

Fluconazol: Fluconazol 1 mg/ml in Aqua destillata*.

*Die Konzentrationsangaben beziehen sich auf das Kammervolumen (100 ml) zum Zeitpunkt der Bestrahlung. Anschließend wurden den Kammern 100 ml Nährmedium (Sabouraud-Dextrose-Lösung) hinzugefügt, wodurch eine Verdünnung um den Faktor 2 erfolgte.

Dargestellt sind arithmetische Mittelwerte +/- Standardabweichungen aus den Extinktionswerten von 3 *T. rubrum*- Stämmen jeweils mit doppelten Versuchsansätzen (n=6).

Signifikanzniveau: *** = p < 0,001, ** = p < 0,01, * = p < 0,05.

Die Extinktionen von *T. rubrum*, die unmittelbar nach der Fertigstellung des bestrahlten Versuchsansatzes (Tag 0) gemessen worden sind, zeigten untereinander keine wesentlichen Abweichungen (Diagramm 3).

T. rubrum, bestrahlt, Tag 4. Wachstumshemmung durch Curcumin

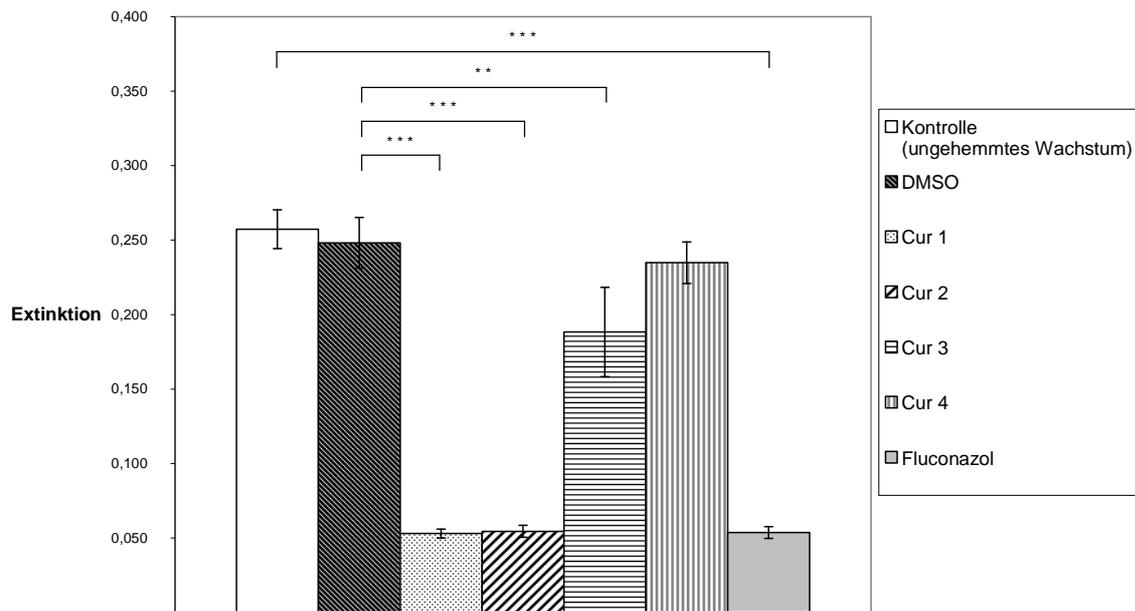


Diagramm 4:

T. rubrum nach 4 Tagen Inkubationszeit, Versuchsansatz bestrahlt mit 5 J/cm².

Extinktion unter Wirkung von

DMSO: Dimethylsulfoxid (DMSO) 2% in Puffer*,

Cur 1: Curcumin 5,4 mg/l in 2% DMSO/Puffer*,

Cur 2: Curcumin 1,8 mg/l in 2% DMSO/Puffer*,

Cur 3: Curcumin 0,6 mg/l in 2% DMSO/Puffer*,

Cur 4: Curcumin 0,2 mg/l in 2% DMSO/Puffer* und

Fluconazol: Fluconazol 1 mg/ml in Aqua destillata*.

*Die Konzentrationsangaben beziehen sich auf das Kammervolumen (100 ml) zum Zeitpunkt der Bestrahlung. Anschließend wurden den Kammern 100 ml Nährmedium (Sabouraud-Dextrose-Lösung) hinzugefügt, wodurch eine Verdünnung um den Faktor 2 erfolgte.

Dargestellt sind arithmetische Mittelwerte +/- Standardabweichungen aus den Extinktionswerten von 3 *T. rubrum*- Stämmen jeweils mit doppelten Versuchsansätzen (n=6).

Signifikanzniveau: *** = p < 0,001, ** = p < 0,01, * = p < 0,05.

Das Wachstum von *T. rubrum* wurde in dem bestrahlten Versuchsansatz durch Cur 1, Cur 2, Cur 3 und Fluconazol über 4 Tage signifikant gehemmt (Diagramm 4).

Dabei hemmten Cur 1, Cur 2 und Fluconazol das Wachstum am stärksten. Unter Berücksichtigung der an Tag 0 erhobenen Ausgangsextinktionen (Diagramm 3) war unter dem Einfluss von Cur 1, Cur 2 und Fluconazol über 4 Tage kein nennenswertes Wachstum zu verzeichnen.

E. floccosum, unbestrahlt, Tag 0. Wachstumshemmung durch Curcumin

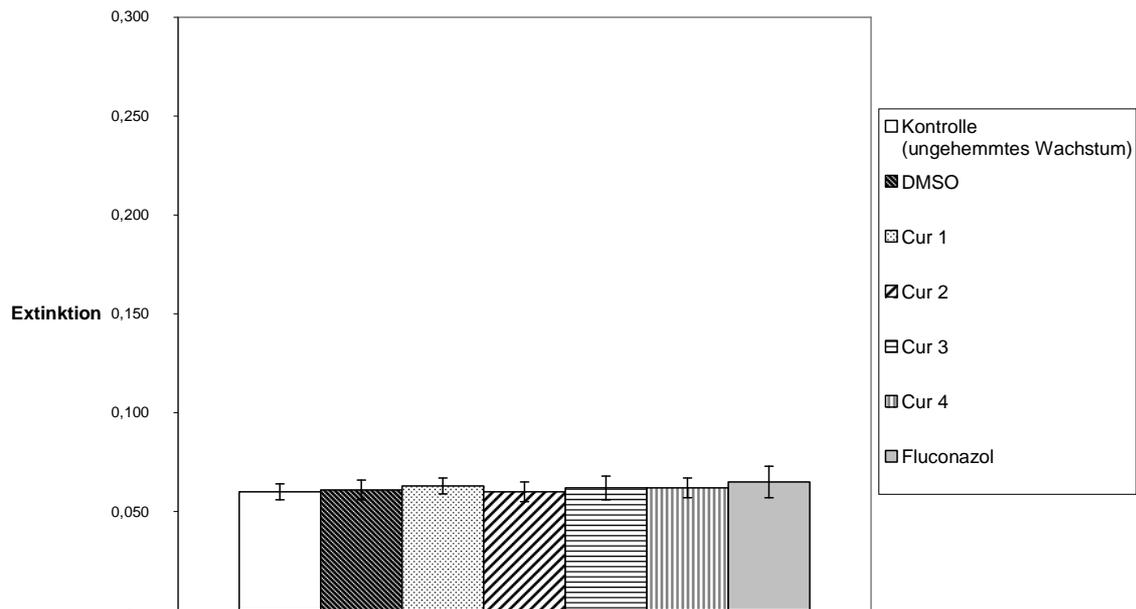


Diagramm 5:

E. floccosum an Tag 0, unbestrahlter Versuchsansatz.

Extinktion unter Wirkung von

DMSO: Dimethylsulfoxid (DMSO) 2% in Puffer*,

Cur 1: Curcumin 5,4 mg/l in 2% DMSO/Puffer*,

Cur 2: Curcumin 1,8 mg/l in 2% DMSO/Puffer*,

Cur 3: Curcumin 0,6 mg/l in 2% DMSO/Puffer*,

Cur 4: Curcumin 0,2 mg/l in 2% DMSO/Puffer* und

Fluconazol: Fluconazol 1 mg/ml in Aqua destillata*.

*Die Konzentrationsangaben beziehen sich auf das Kammervolumen (100 ml) zum Zeitpunkt der Bestrahlung des parallel erstellten Versuchsansatzes. Anschließend wurden den Kammern 100 ml Nährmedium (Sabouraud-Dextrose-Lösung) hinzugefügt, wodurch eine Verdünnung um den Faktor 2 erfolgte.

Dargestellt sind arithmetische Mittelwerte +/- Standardabweichungen aus den Extinktionswerten von 3 *E. floccosum*- Stämmen jeweils mit doppelten Versuchsansätzen (n=6).

Signifikanzniveau: *** = $p < 0,001$, ** = $p < 0,01$, * = $p < 0,05$.

Die Extinktionen von *E. floccosum*, die unmittelbar nach der Fertigstellung des unbestrahlten Versuchsansatzes (Tag 0) gemessen worden sind, zeigten untereinander keine wesentlichen Abweichungen (Diagramm 5).

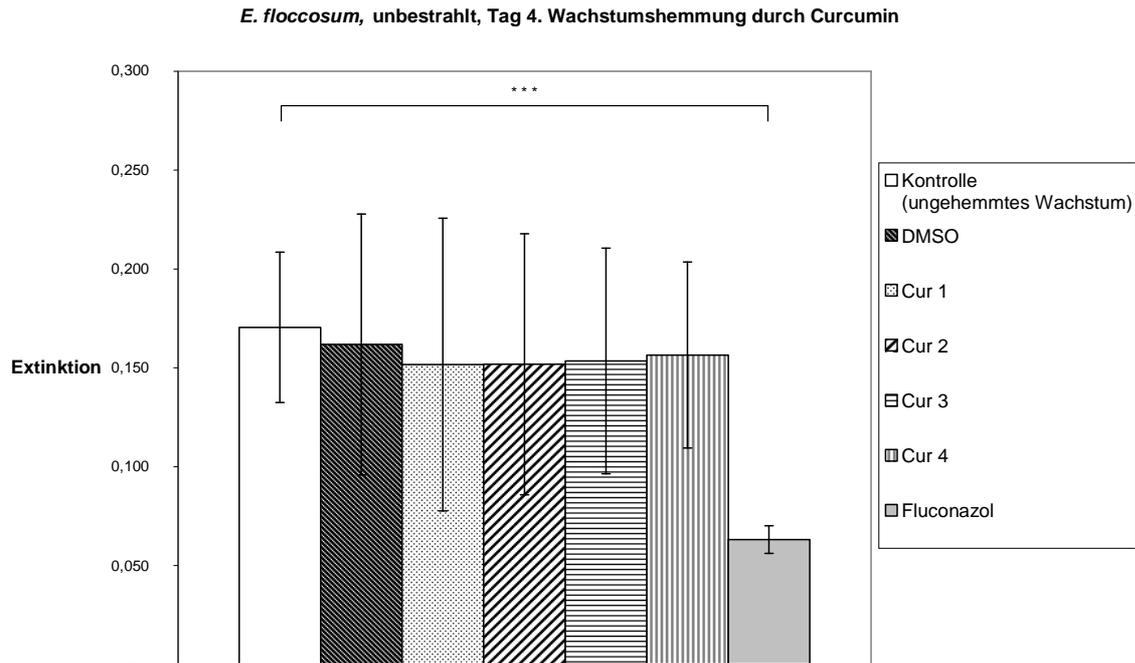


Diagramm 6:

***E. floccosum* nach 4 Tagen Inkubationszeit, unbestrahlter Versuchsansatz.**

Extinktion unter Wirkung von

DMSO: Dimethylsulfoxid (DMSO) 2% in Puffer*,

Cur 1: Curcumin 5,4 mg/l in 2% DMSO/Puffer*,

Cur 2: Curcumin 1,8 mg/l in 2% DMSO/Puffer*,

Cur 3: Curcumin 0,6 mg/l in 2% DMSO/Puffer*,

Cur 4: Curcumin 0,2 mg/l in 2% DMSO/Puffer* und

Fluconazol: Fluconazol 1 mg/ml in Aqua destillata*.

*Die Konzentrationsangaben beziehen sich auf das Kammervolumen (100 ml) zum Zeitpunkt der Bestrahlung des parallel erstellten Versuchsansatzes. Anschließend wurden den Kammern 100 ml Nährmedium (Sabouraud-Dextrose-Lösung) hinzugefügt, wodurch eine Verdünnung um den Faktor 2 erfolgte.

Dargestellt sind arithmetische Mittelwerte +/- Standardabweichungen aus den Extinktionswerten von 3 *E. floccosum*- Stämmen jeweils mit doppelten Versuchsansätzen (n=6).

Signifikanzniveau: *** = $p < 0,001$, ** = $p < 0,01$, * = $p < 0,05$.

Das Wachstum von *E. floccosum* wurde in dem unbestrahlten Versuchsansatz nur durch Fluconazol über 4 Tage signifikant gehemmt (Diagramm 6).

Unter Berücksichtigung der an Tag 0 erhobenen Ausgangsextinktionen (Diagramm 5) war unter dem Einfluss von Fluconazol über 4 Tage kein nennenswertes Wachstum zu verzeichnen.

E. floccosum, bestrahlt, Tag 0. Wachstumshemmung durch Curcumin

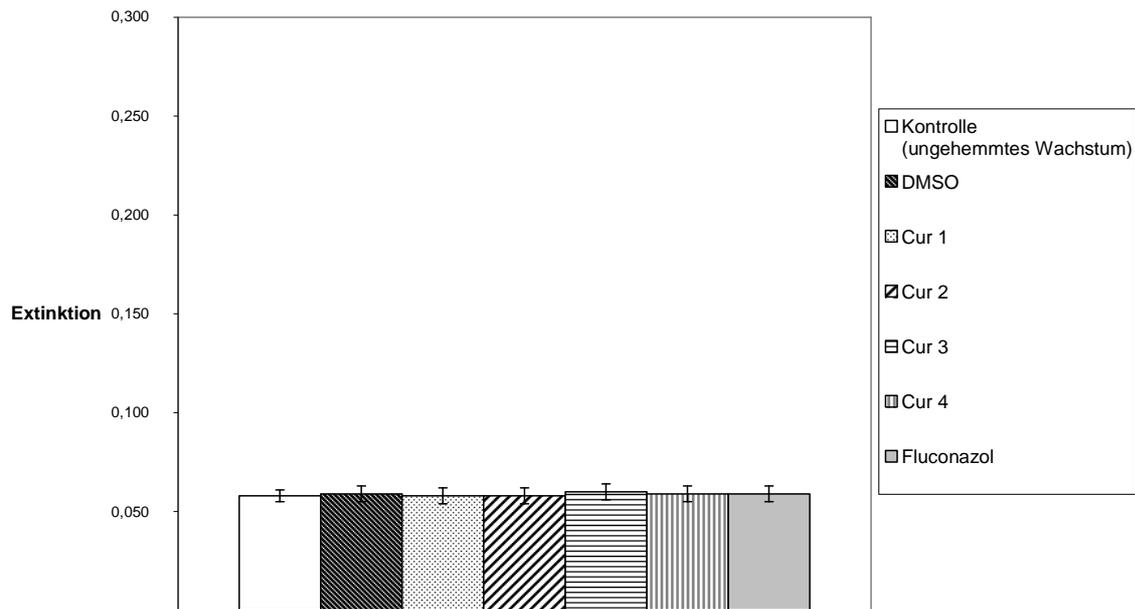


Diagramm 7:

E. floccosum an Tag 0, Versuchsansatz bestrahlt mit 5 J/cm².

Extinktion unter Wirkung von

DMSO: Dimethylsulfoxid (DMSO) 2% in Puffer*,

Cur 1: Curcumin 5,4 mg/l in 2% DMSO/Puffer*,

Cur 2: Curcumin 1,8 mg/l in 2% DMSO/Puffer*,

Cur 3: Curcumin 0,6 mg/l in 2% DMSO/Puffer*,

Cur 4: Curcumin 0,2 mg/l in 2% DMSO/Puffer* und

Fluconazol: Fluconazol 1 mg/ml in Aqua destillata*.

*Die Konzentrationsangaben beziehen sich auf das Kammervolumen (100 ml) zum Zeitpunkt der Bestrahlung. Anschließend wurden den Kammern 100 ml Nährmedium (Sabouraud-Dextrose-Lösung) hinzugefügt, wodurch eine Verdünnung um den Faktor 2 erfolgte.

Dargestellt sind arithmetische Mittelwerte +/- Standardabweichungen aus den Extinktionswerten von 3 *E. floccosum*- Stämmen jeweils mit doppelten Versuchsansätzen (n=6).

Signifikanzniveau: *** = p < 0,001, ** = p < 0,01, * = p < 0,05.

Die Extinktionen von *E. floccosum*, die unmittelbar nach der Fertigstellung des bestrahlten Versuchsansatzes (Tag 0) gemessen worden sind, zeigten untereinander keine wesentlichen Abweichungen (Diagramm 7).

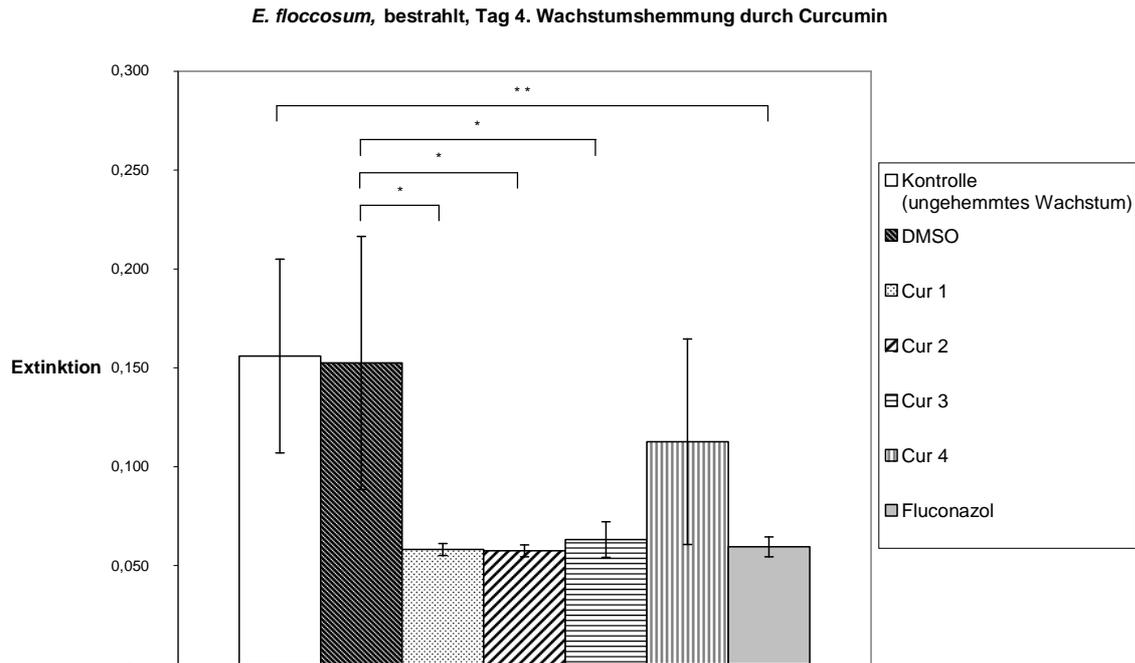


Diagramm 8:

***E. floccosum* nach 4 Tagen Inkubationszeit, Versuchsansatz bestrahlt mit 5 J/cm².**

Extinktion unter Wirkung von

DMSO: Dimethylsulfoxid (DMSO) 2% in Puffer*,

Cur 1: Curcumin 5,4 mg/l in 2% DMSO/Puffer*,

Cur 2: Curcumin 1,8 mg/l in 2% DMSO/Puffer*,

Cur 3: Curcumin 0,6 mg/l in 2% DMSO/Puffer*,

Cur 4: Curcumin 0,2 mg/l in 2% DMSO/Puffer* und

Fluconazol: Fluconazol 1 mg/ml in Aqua destillata*.

*Die Konzentrationsangaben beziehen sich auf das Kammervolumen (100 ml) zum Zeitpunkt der Bestrahlung. Anschließend wurden den Kammern 100 ml Nährmedium (Sabouraud-Dextrose-Lösung) hinzugefügt, wodurch eine Verdünnung um den Faktor 2 erfolgte.

Dargestellt sind arithmetische Mittelwerte +/- Standardabweichungen aus den Extinktionswerten von 3 *E. floccosum*- Stämmen jeweils mit doppelten Versuchsansätzen (n=6).

Signifikanzniveau: *** = p < 0,001, ** = p < 0,01, * = p < 0,05.

Das Wachstum von *E. floccosum* wurde in dem bestrahlten Versuchsansatz durch Cur 1, Cur 2, Cur 3 und Fluconazol über 4 Tage signifikant gehemmt (Diagramm 8).

Dabei hemmten Cur 1, Cur 2 und Fluconazol das Wachstum am stärksten. Unter Berücksichtigung der an Tag 0 erhobenen Ausgangsextinktionen (Diagramm 7) war unter dem Einfluss von Cur 1, Cur 2 und Fluconazol über 4 Tage kein nennenswertes Wachstum zu verzeichnen.

T. interdigitale, unbestrahlt, Tag 0. Wachstumshemmung durch Curcumin

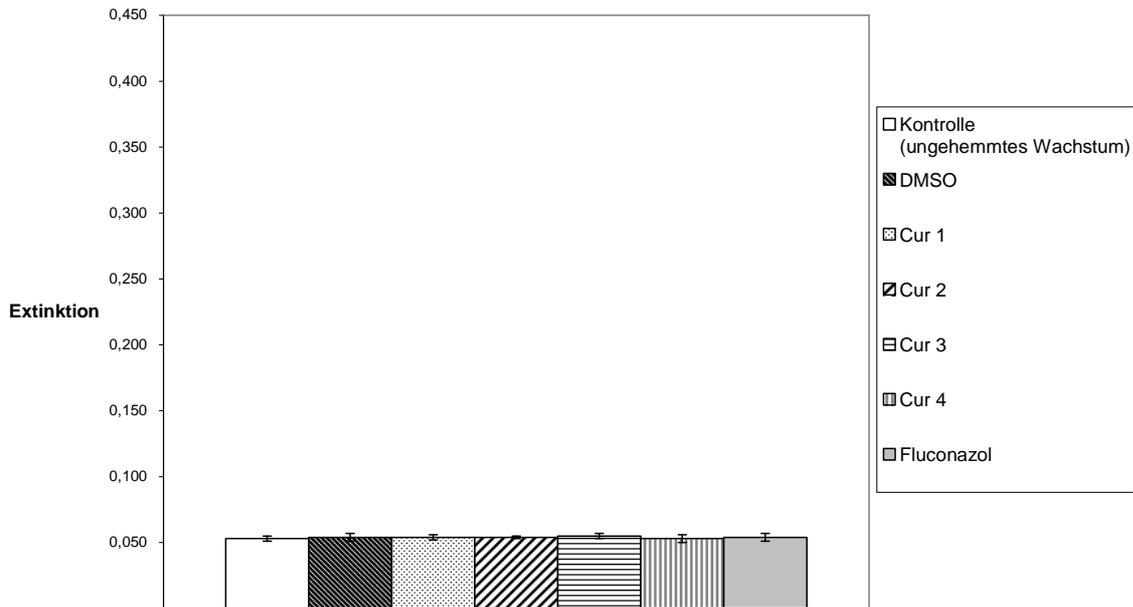


Diagramm 9:

T. interdigitale an Tag 0, unbestrahlter Versuchsansatz.

Extinktion unter Wirkung von

DMSO: Dimethylsulfoxid (DMSO) 2% in Puffer*,

Cur 1: Curcumin 5,4 mg/l in 2% DMSO/Puffer*,

Cur 2: Curcumin 1,8 mg/l in 2% DMSO/Puffer*,

Cur 3: Curcumin 0,6 mg/l in 2% DMSO/Puffer*,

Cur 4: Curcumin 0,2 mg/l in 2% DMSO/Puffer* und

Fluconazol: Fluconazol 1 mg/ml in Aqua destillata*.

*Die Konzentrationsangaben beziehen sich auf das Kammervolumen (100 ml) zum Zeitpunkt der Bestrahlung des parallel erstellten Versuchsansatzes. Anschließend wurden den Kammern 100 ml Nährmedium (Sabouraud-Dextrose-Lösung) hinzugefügt, wodurch eine Verdünnung um den Faktor 2 erfolgte.

Dargestellt sind arithmetische Mittelwerte +/- Standardabweichungen aus den Extinktionswerten von 3

T. interdigitale- Stämmen jeweils mit doppelten Versuchsansätzen (n=6).

Signifikanzniveau: *** = $p < 0,001$, ** = $p < 0,01$, * = $p < 0,05$.

Die Extinktionen von *T. interdigitale*, die unmittelbar nach der Fertigstellung des unbestrahlten Versuchsansatzes (Tag 0) gemessen worden sind, zeigten untereinander keine wesentlichen Abweichungen (Diagramm 9).

T. interdigitale, unbestrahlt, Tag 4. Wachstumshemmung durch Curcumin

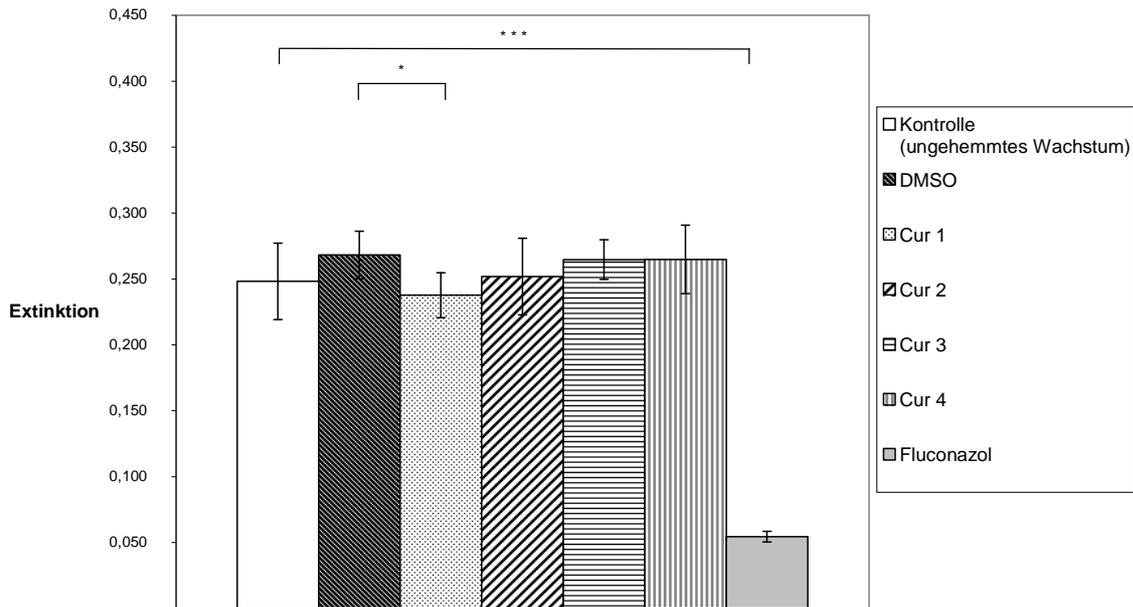


Diagramm 10:

T. interdigitale nach 4 Tagen Inkubationszeit, unbestrahlter Versuchsansatz .

Extinktion unter Wirkung von

DMSO: Dimethylsulfoxid (DMSO) 2% in Puffer*,

Cur 1: Curcumin 5,4 mg/l in 2% DMSO/Puffer*,

Cur 2: Curcumin 1,8 mg/l in 2% DMSO/Puffer*,

Cur 3: Curcumin 0,6 mg/l in 2% DMSO/Puffer*,

Cur 4: Curcumin 0,2 mg/l in 2% DMSO/Puffer* und

Fluconazol: Fluconazol 1 mg/ml in Aqua destillata*.

*Die Konzentrationsangaben beziehen sich auf das Kammervolumen (100 ml) zum Zeitpunkt der Bestrahlung des parallel erstellten Versuchsansatzes. Anschließend wurden den Kammern 100 ml Nährmedium (Sabouraud-Dextrose-Lösung) hinzugefügt, wodurch eine Verdünnung um den Faktor 2 erfolgte.

Dargestellt sind arithmetische Mittelwerte +/- Standardabweichungen aus den Extinktionswerten von 3 *T. interdigitale*- Stämmen jeweils mit doppelten Versuchsansätzen (n=6).

Signifikanzniveau: *** = $p < 0,001$, ** = $p < 0,01$, * = $p < 0,05$.

Das Wachstum von *T. interdigitale* wurde in dem unbestrahlten Versuchsansatz durch Cur 1 und Fluconazol über 4 Tage signifikant gehemmt (Diagramm 10).

Dabei hemmte Fluconazol das Wachstum am stärksten. Unter Berücksichtigung der an Tag 0 erhobenen Ausgangsextinktionen (Diagramm 9) war unter dem Einfluss von Fluconazol über 4 Tage kein nennenswertes Wachstum zu verzeichnen.

T. interdigitale, bestrahlt, Tag 0. Wachstumshemmung durch Curcumin

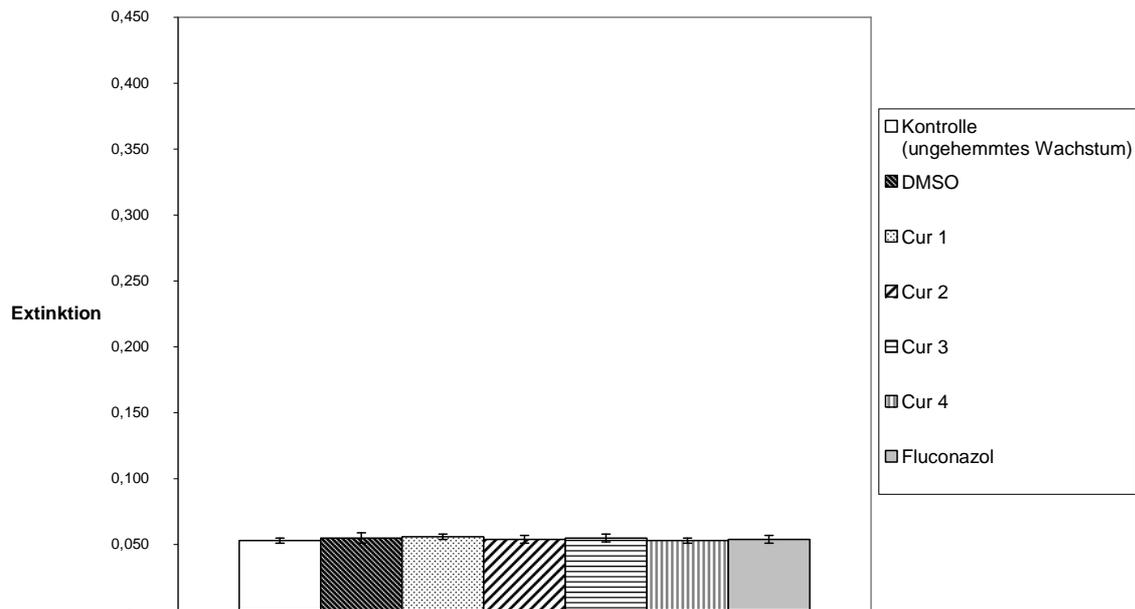


Diagramm 11:

T. interdigitale an Tag 0, Versuchsansatz bestrahlt mit 5 J/cm².

Extinktion unter Wirkung von

DMSO: Dimethylsulfoxid (DMSO) 2% in Puffer*,

Cur 1: Curcumin 5,4 mg/l in 2% DMSO/Puffer*,

Cur 2: Curcumin 1,8 mg/l in 2% DMSO/Puffer*,

Cur 3: Curcumin 0,6 mg/l in 2% DMSO/Puffer*,

Cur 4: Curcumin 0,2 mg/l in 2% DMSO/Puffer* und

Fluconazol: Fluconazol 1 mg/ml in Aqua destillata*.

*Die Konzentrationsangaben beziehen sich auf das Kammervolumen (100 ml) zum Zeitpunkt der Bestrahlung. Anschließend wurden den Kammern 100 ml Nährmedium (Sabouraud-Dextrose-Lösung) hinzugefügt, wodurch eine Verdünnung um den Faktor 2 erfolgte.

Dargestellt sind arithmetische Mittelwerte +/- Standardabweichungen aus den Extinktionswerten von 3 *T. interdigitale*- Stämmen jeweils mit doppelten Versuchsansätzen (n=6).

Signifikanzniveau: *** = p < 0,001, ** = p < 0,01, * = p < 0,05.

Die Extinktionen von *T. interdigitale*, die unmittelbar nach der Fertigstellung des bestrahlten Versuchsansatzes (Tag 0) gemessen worden sind, zeigten untereinander keine wesentlichen Abweichungen (Diagramm 11).

T. interdigitale, bestrahlt, Tag 4. Wachstumshemmung durch Curcumin

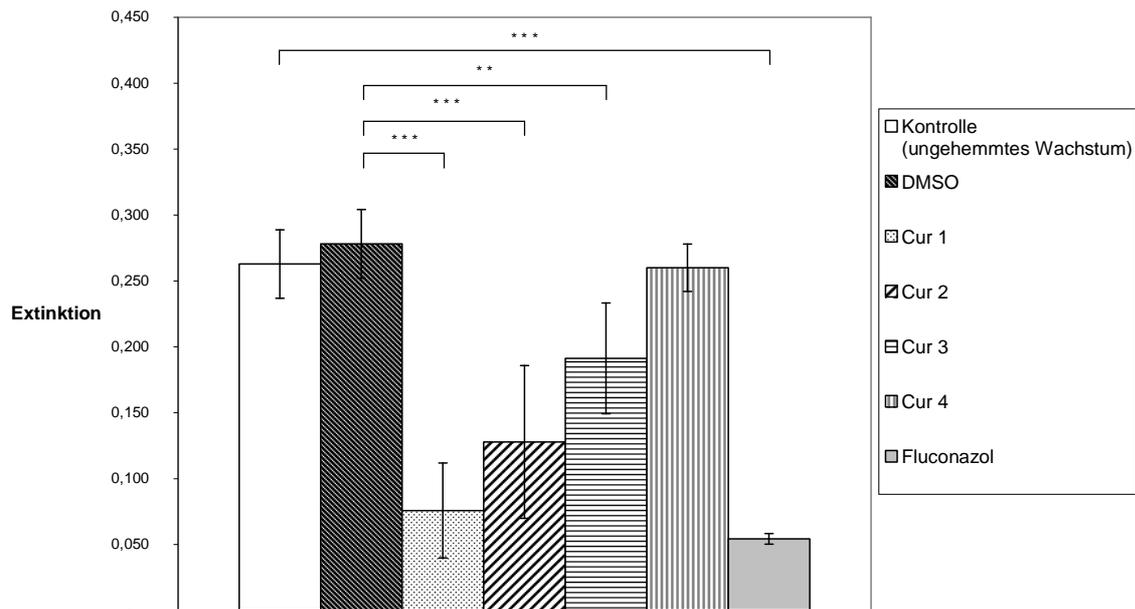


Diagramm 12:

T. interdigitale nach 4 Tagen Inkubationszeit, Versuchsansatz bestrahlt mit 5 J/cm².

Extinktion unter Wirkung von

DMSO: Dimethylsulfoxid (DMSO) 2% in Puffer*,

Cur 1: Curcumin 5,4 mg/l in 2% DMSO/Puffer*,

Cur 2: Curcumin 1,8 mg/l in 2% DMSO/Puffer*,

Cur 3: Curcumin 0,6 mg/l in 2% DMSO/Puffer*,

Cur 4: Curcumin 0,2 mg/l in 2% DMSO/Puffer* und

Fluconazol: Fluconazol 1 mg/ml in Aqua destillata*.

*Die Konzentrationsangaben beziehen sich auf das Kammervolumen (100 ml) zum Zeitpunkt der Bestrahlung. Anschließend wurden den Kammern 100 ml Nährmedium (Sabouraud-Dextrose-Lösung) hinzugefügt, wodurch eine Verdünnung um den Faktor 2 erfolgte.

Dargestellt sind arithmetische Mittelwerte +/- Standardabweichungen aus den Extinktionswerten von 3 *T. interdigitale*- Stämmen jeweils mit doppelten Versuchsansätzen (n=6).

Signifikanzniveau: *** = p < 0,001, ** = p < 0,01, * = p < 0,05.

Das Wachstum von *T. interdigitale* wurde in dem bestrahlten Versuchsansatz durch Cur 1, Cur 2, Cur 3 und Fluconazol über 4 Tage signifikant gehemmt (Diagramm 12).

Dabei hemmte Fluconazol das Wachstum am stärksten. Unter Berücksichtigung der an Tag 0 erhobenen Ausgangsextinktionen (Diagramm 11) war unter dem Einfluss von Fluconazol über 4 Tage kein nennenswertes Wachstum zu verzeichnen.

M. gypseum, unbestrahlt, Tag 0. Wachstumshemmung durch Curcumin

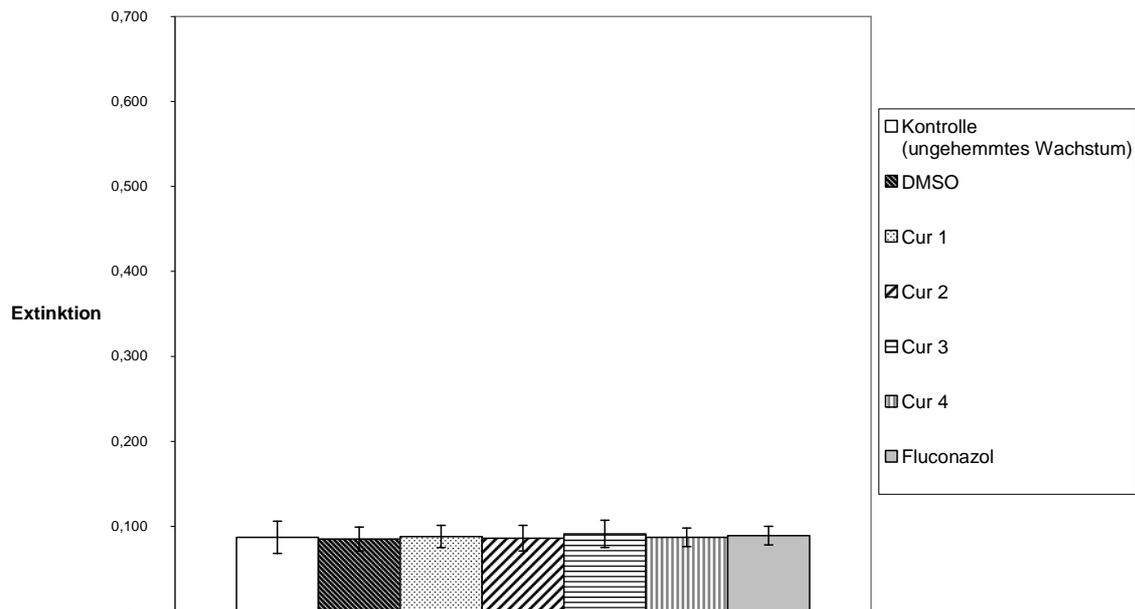


Diagramm 13:

M. gypseum an Tag 0, unbestrahlter Versuchsansatz.

Extinktion unter Wirkung von

DMSO: Dimethylsulfoxid (DMSO) 2% in Puffer*,

Cur 1: Curcumin 5,4 mg/l in 2% DMSO/Puffer*,

Cur 2: Curcumin 1,8 mg/l in 2% DMSO/Puffer*,

Cur 3: Curcumin 0,6 mg/l in 2% DMSO/Puffer*,

Cur 4: Curcumin 0,2 mg/l in 2% DMSO/Puffer* und

Fluconazol: Fluconazol 1 mg/ml in Aqua destillata*.

*Die Konzentrationsangaben beziehen sich auf das Kammervolumen (100 ml) zum Zeitpunkt der Bestrahlung des parallel erstellten Versuchsansatzes. Anschließend wurden den Kammern 100 ml Nährmedium (Sabouraud-Dextrose-Lösung) hinzugefügt, wodurch eine Verdünnung um den Faktor 2 erfolgte.

Dargestellt sind arithmetische Mittelwerte +/- Standardabweichungen aus den Extinktionswerten von 3 *M. gypseum*- Stämmen jeweils mit doppelten Versuchsansätzen (n=6).

Signifikanzniveau: *** = $p < 0,001$, ** = $p < 0,01$, * = $p < 0,05$.

Die Extinktionen von *M. gypseum*, die unmittelbar nach der Fertigstellung des unbestrahlten Versuchsansatzes (Tag 0) gemessen worden sind, zeigten untereinander keine wesentlichen Abweichungen (Diagramm 13).

M. gypseum, unbestrahlt, Tag 4. Wachstumshemmung durch Curcumin

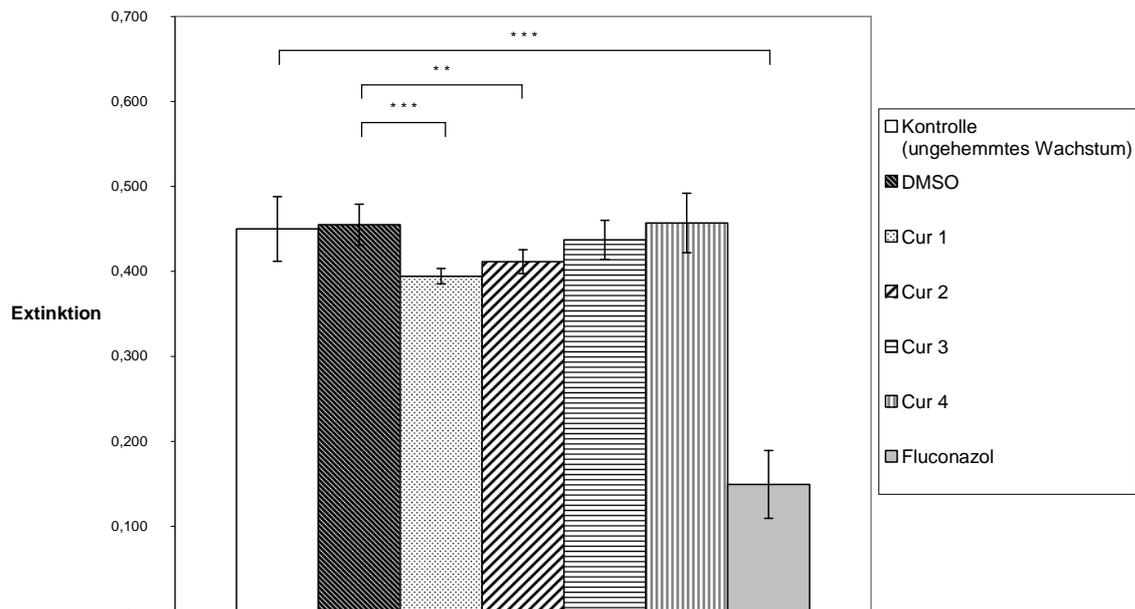


Diagramm 14:

M. gypseum nach 4 Tagen Inkubationszeit, unbestrahlter Versuchsansatz.

Extinktion unter Wirkung von

DMSO: Dimethylsulfoxid (DMSO) 2% in Puffer*,

Cur 1: Curcumin 5,4 mg/l in 2% DMSO/Puffer*,

Cur 2: Curcumin 1,8 mg/l in 2% DMSO/Puffer*,

Cur 3: Curcumin 0,6 mg/l in 2% DMSO/Puffer*,

Cur 4: Curcumin 0,2 mg/l in 2% DMSO/Puffer* und

Fluconazol: Fluconazol 1 mg/ml in Aqua destillata*.

*Die Konzentrationsangaben beziehen sich auf das Kammervolumen (100 ml) zum Zeitpunkt der Bestrahlung des parallel erstellten Versuchsansatzes. Anschließend wurden den Kammern 100 ml Nährmedium (Sabouraud-Dextrose-Lösung) hinzugefügt, wodurch eine Verdünnung um den Faktor 2 erfolgte.

Dargestellt sind arithmetische Mittelwerte +/- Standardabweichungen aus den Extinktionswerten von 3 *M. gypseum*- Stämmen jeweils mit doppelten Versuchsansätzen (n=6).

Signifikanzniveau: *** = $p < 0,001$, ** = $p < 0,01$, * = $p < 0,05$.

Das Wachstum von *M. gypseum* wurde in dem unbestrahlten Versuchsansatz durch Cur 1, Cur 2 und Fluconazol über 4 Tage signifikant gehemmt (Diagramm 14).

Dabei hemmte Fluconazol das Wachstum am stärksten.

M. gypseum, bestrahlt, Tag 0. Wachstumshemmung durch Curcumin

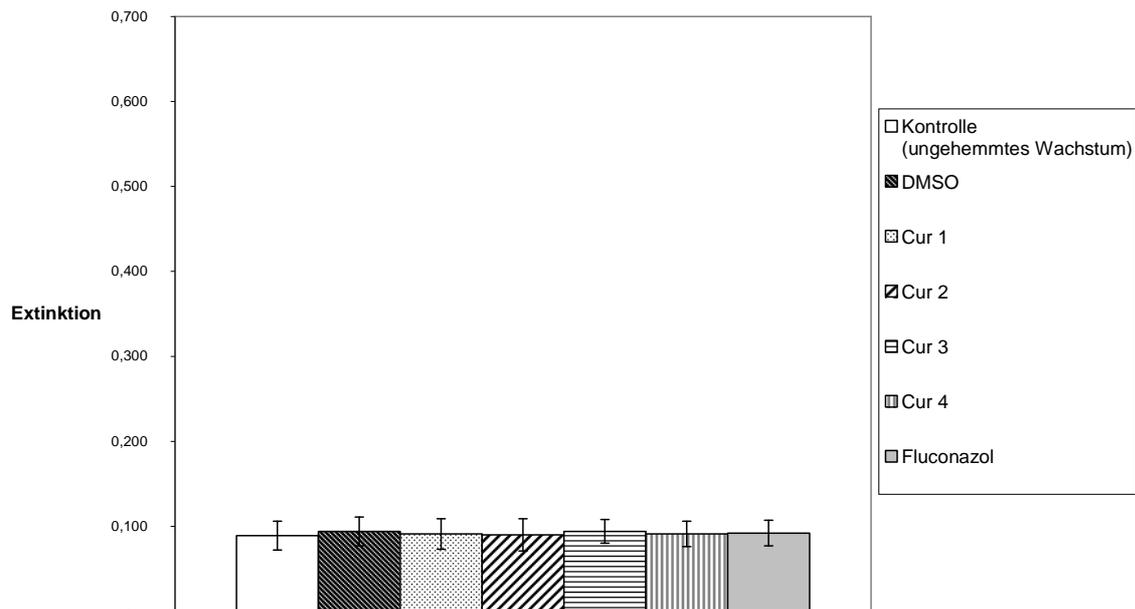


Diagramm 15:

M. gypseum an Tag 0, Versuchsansatz bestrahlt mit 5 J/cm².

Extinktion unter Wirkung von

DMSO: Dimethylsulfoxid (DMSO) 2% in Puffer*,

Cur 1: Curcumin 5,4 mg/l in 2% DMSO/Puffer*,

Cur 2: Curcumin 1,8 mg/l in 2% DMSO/Puffer*,

Cur 3: Curcumin 0,6 mg/l in 2% DMSO/Puffer*,

Cur 4: Curcumin 0,2 mg/l in 2% DMSO/Puffer* und

Fluconazol: Fluconazol 1 mg/ml in Aqua destillata*.

*Die Konzentrationsangaben beziehen sich auf das Kammervolumen (100 ml) zum Zeitpunkt der Bestrahlung. Anschließend wurden den Kammern 100 ml Nährmedium (Sabouraud-Dextrose-Lösung) hinzugefügt, wodurch eine Verdünnung um den Faktor 2 erfolgte.

Dargestellt sind arithmetische Mittelwerte +/- Standardabweichungen aus den Extinktionswerten von 3 *M. gypseum*- Stämmen jeweils mit doppelten Versuchsansätzen (n=6).

Signifikanzniveau: *** = p < 0,001, ** = p < 0,01, * = p < 0,05.

Die Extinktionen von *M. gypseum*, die unmittelbar nach der Fertigstellung des bestrahlten Versuchsansatzes (Tag 0) gemessen worden sind, zeigten untereinander keine wesentlichen Abweichungen (Diagramm 15).

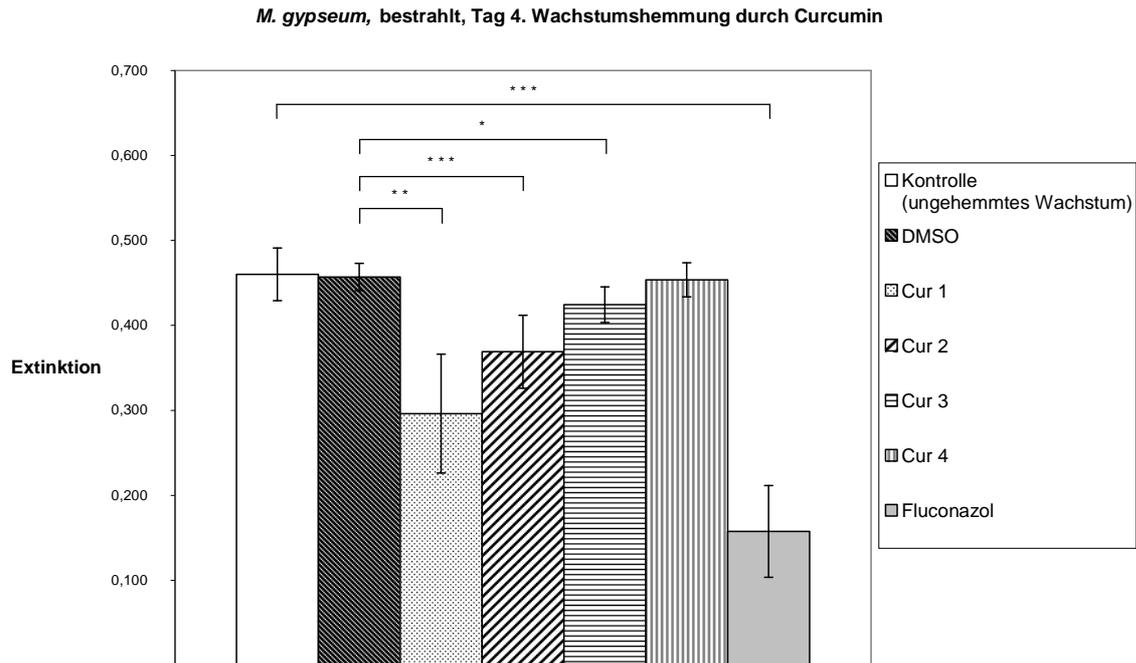


Diagramm 16:

M. gypseum nach 4 Tagen Inkubationszeit, Versuchsansatz bestrahlt mit 5 J/cm².

Extinktion unter Wirkung von

DMSO: Dimethylsulfoxid (DMSO) 2% in Puffer*,

Cur 1: Curcumin 5,4 mg/l in 2% DMSO/Puffer*,

Cur 2: Curcumin 1,8 mg/l in 2% DMSO/Puffer*,

Cur 3: Curcumin 0,6 mg/l in 2% DMSO/Puffer*,

Cur 4: Curcumin 0,2 mg/l in 2% DMSO/Puffer* und

Fluconazol: Fluconazol 1 mg/ml in Aqua destillata*.

*Die Konzentrationsangaben beziehen sich auf das Kammervolumen (100 ml) zum Zeitpunkt der Bestrahlung. Anschließend wurden den Kammern 100 ml Nährmedium (Sabouraud-Dextrose-Lösung) hinzugefügt, wodurch eine Verdünnung um den Faktor 2 erfolgte.

Dargestellt sind arithmetische Mittelwerte +/- Standardabweichungen aus den Extinktionswerten von 3 *M. gypseum*- Stämmen jeweils mit doppelten Versuchsansätzen (n=6).

Signifikanzniveau: *** = p < 0,001, ** = p < 0,01, * = p < 0,05.

Das Wachstum von *M. gypseum* wurde in dem bestrahlten Versuchsansatz durch Cur 1, Cur 2, Cur 3 und Fluconazol über 4 Tage signifikant gehemmt (Diagramm 16).

Dabei hemmte Fluconazol das Wachstum am stärksten.

***M. canis*, unbestrahlt, Tag 0. Wachstumshemmung durch Curcumin**

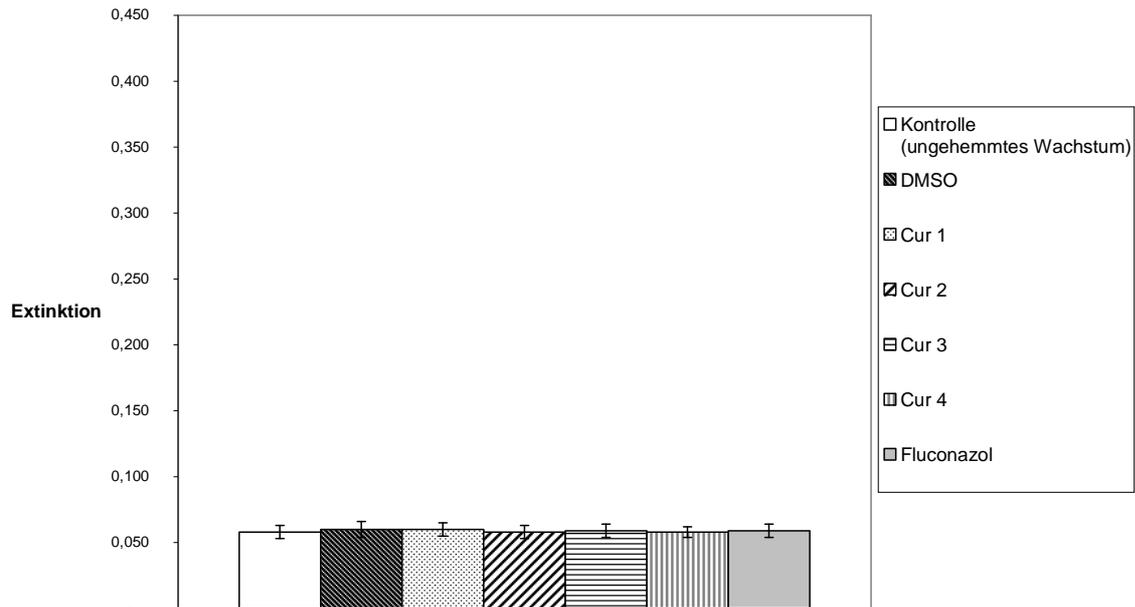


Diagramm 17:

***M. canis* an Tag 0, unbestrahlter Versuchsansatz.**

Extinktion unter Wirkung von

DMSO: Dimethylsulfoxid (DMSO) 2% in Puffer*,

Cur 1: Curcumin 5,4 mg/l in 2% DMSO/Puffer*,

Cur 2: Curcumin 1,8 mg/l in 2% DMSO/Puffer*,

Cur 3: Curcumin 0,6 mg/l in 2% DMSO/Puffer*,

Cur 4: Curcumin 0,2 mg/l in 2% DMSO/Puffer* und

Fluconazol: Fluconazol 1 mg/ml in Aqua destillata*.

*Die Konzentrationsangaben beziehen sich auf das Kammervolumen (100 ml) zum Zeitpunkt der Bestrahlung des parallel erstellten Versuchsansatzes. Anschließend wurden den Kammern 100 ml Nährmedium (Sabouraud-Dextrose-Lösung) hinzugefügt, wodurch eine Verdünnung um den Faktor 2 erfolgte.

Dargestellt sind arithmetische Mittelwerte +/- Standardabweichungen aus den Extinktionswerten von 3 *M. canis*- Stämmen jeweils mit doppelten Versuchsansätzen (n=6).

Signifikanzniveau: *** = $p < 0,001$, ** = $p < 0,01$, * = $p < 0,05$.

Die Extinktionen von *M. canis*, die unmittelbar nach der Fertigstellung des unbestrahlten Versuchsansatzes (Tag 0) gemessen worden sind, zeigten untereinander keine wesentlichen Abweichungen (Diagramm 17).

M. canis, unbestrahlt, Tag 4. Wachstumshemmung durch Curcumin

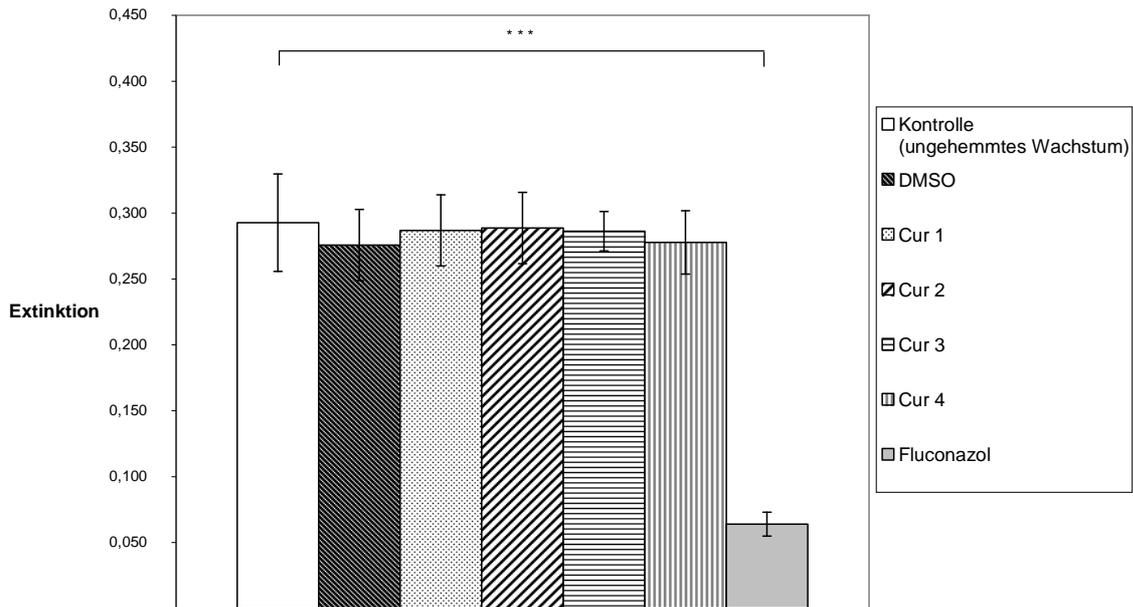


Diagramm 18:

M. canis nach 4 Tagen Inkubationszeit, unbestrahlter Versuchsansatz.

Extinktion unter Wirkung von

DMSO: Dimethylsulfoxid (DMSO) 2% in Puffer*,

Cur 1: Curcumin 5,4 mg/l in 2% DMSO/Puffer*,

Cur 2: Curcumin 1,8 mg/l in 2% DMSO/Puffer*,

Cur 3: Curcumin 0,6 mg/l in 2% DMSO/Puffer*,

Cur 4: Curcumin 0,2 mg/l in 2% DMSO/Puffer* und

Fluconazol: Fluconazol 1 mg/ml in Aqua destillata*.

*Die Konzentrationsangaben beziehen sich auf das Kammervolumen (100 ml) zum Zeitpunkt der Bestrahlung des parallel erstellten Versuchsansatzes. Anschließend wurden den Kammern 100 ml Nährmedium (Sabouraud-Dextrose-Lösung) hinzugefügt, wodurch eine Verdünnung um den Faktor 2 erfolgte.

Dargestellt sind arithmetische Mittelwerte +/- Standardabweichungen aus den Extinktionswerten von 3 *M. canis*- Stämmen jeweils mit doppelten Versuchsansätzen (n=6).

Signifikanzniveau: *** = $p < 0,001$, ** = $p < 0,01$, * = $p < 0,05$.

Das Wachstum von *M. canis* wurde in dem unbestrahlten Versuchsansatz nur durch Fluconazol über 4 Tage signifikant gehemmt (Diagramm 18).

Unter Berücksichtigung der an Tag 0 erhobenen Ausgangsextinktionen (Diagramm 17) war unter dem Einfluss von Fluconazol über 4 Tage kein nennenswertes Wachstum zu verzeichnen.

M. canis, bestrahlt, Tag 0. Wachstumshemmung durch Curcumin

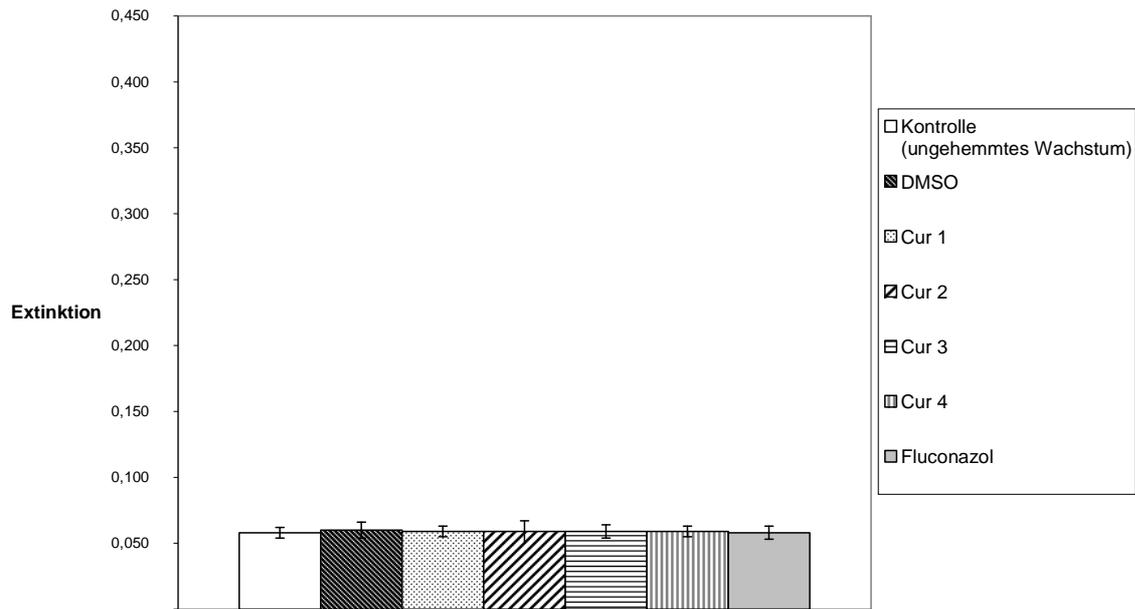


Diagramm 19:

M. canis an Tag 0, Versuchsansatz bestrahlt mit 5 J/cm².

Extinktion unter Wirkung von

DMSO: Dimethylsulfoxid (DMSO) 2% in Puffer*,

Cur 1: Curcumin 5,4 mg/l in 2% DMSO/Puffer*,

Cur 2: Curcumin 1,8 mg/l in 2% DMSO/Puffer*,

Cur 3: Curcumin 0,6 mg/l in 2% DMSO/Puffer*,

Cur 4: Curcumin 0,2 mg/l in 2% DMSO/Puffer* und

Fluconazol: Fluconazol 1 mg/ml in Aqua destillata*.

*Die Konzentrationsangaben beziehen sich auf das Kammervolumen (100 ml) zum Zeitpunkt der Bestrahlung. Anschließend wurden den Kammern 100 ml Nährmedium (Sabouraud-Dextrose-Lösung) hinzugefügt, wodurch eine Verdünnung um den Faktor 2 erfolgte.

Dargestellt sind arithmetische Mittelwerte +/- Standardabweichungen aus den Extinktionswerten von 3 *M. canis*- Stämmen jeweils mit doppelten Versuchsansätzen (n=6).

Signifikanzniveau: *** = p < 0,001, ** = p < 0,01, * = p < 0,05.

Die Extinktionen von *M. canis*, die unmittelbar nach der Fertigstellung des bestrahlten Versuchsansatzes (Tag 0) gemessen worden sind, zeigten untereinander keine wesentlichen Abweichungen (Diagramm 19).

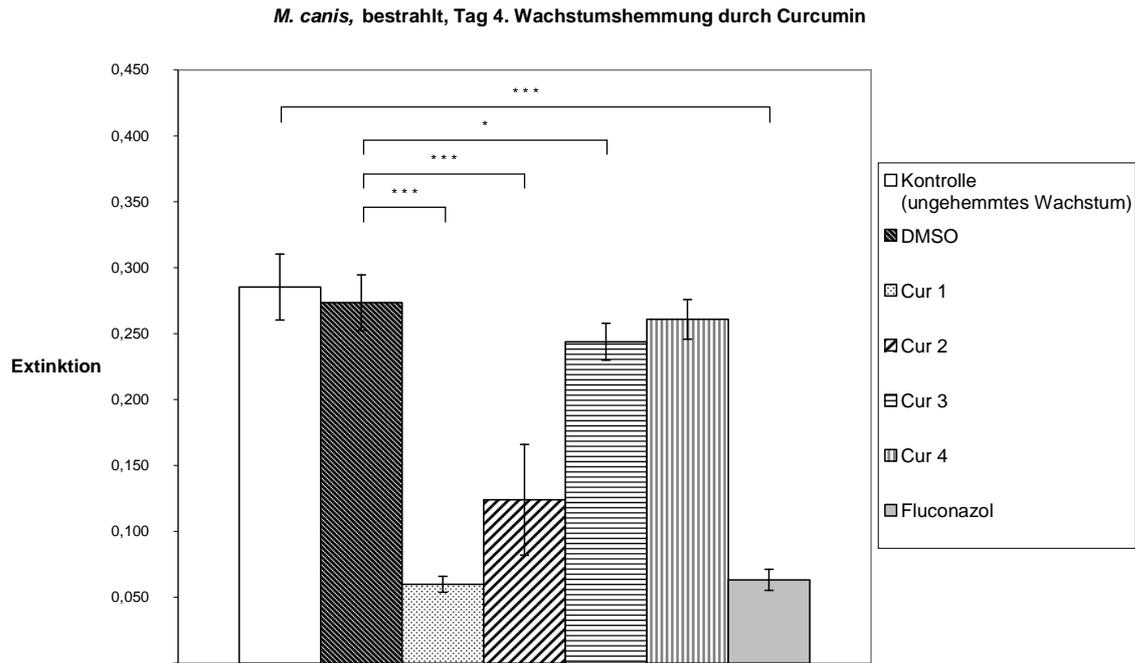


Diagramm 20:

***M. canis* nach 4 Tagen Inkubationszeit, Versuchsansatz bestrahlt mit 5 J/cm².**

Extinktion unter Wirkung von

DMSO: Dimethylsulfoxid (DMSO) 2% in Puffer*,

Cur 1: Curcumin 5,4 mg/l in 2% DMSO/Puffer*,

Cur 2: Curcumin 1,8 mg/l in 2% DMSO/Puffer*,

Cur 3: Curcumin 0,6 mg/l in 2% DMSO/Puffer*,

Cur 4: Curcumin 0,2 mg/l in 2% DMSO/Puffer* und

Fluconazol: Fluconazol 1 mg/ml in Aqua destillata*.

*Die Konzentrationsangaben beziehen sich auf das Kammervolumen (100 ml) zum Zeitpunkt der Bestrahlung. Anschließend wurden den Kammern 100 ml Nährmedium (Sabouraud-Dextrose-Lösung) hinzugefügt, wodurch eine Verdünnung um den Faktor 2 erfolgte.

Dargestellt sind arithmetische Mittelwerte +/- Standardabweichungen aus den Extinktionswerten von 3 *M. canis*- Stämmen jeweils mit doppelten Versuchsansätzen (n=6).

Signifikanzniveau: *** = p < 0,001, ** = p < 0,01, * = p < 0,05.

Das Wachstum von *M. canis* wurde in dem bestrahlten Versuchsansatz durch Cur 1, Cur 2, Cur 3 und Fluconazol über 4 Tage signifikant gehemmt (Diagramm 20).

Dabei hemmten Cur 1 und Fluconazol das Wachstum am stärksten. Unter Berücksichtigung der an Tag 0 erhobenen Ausgangsextinktionen (Diagramm 19) war unter dem Einfluss von Cur 1 und Fluconazol über 4 Tage kein nennenswertes Wachstum zu verzeichnen.

T. terrestris, unbestrahlt, Tag 0. Wachstumshemmung durch Curcumin

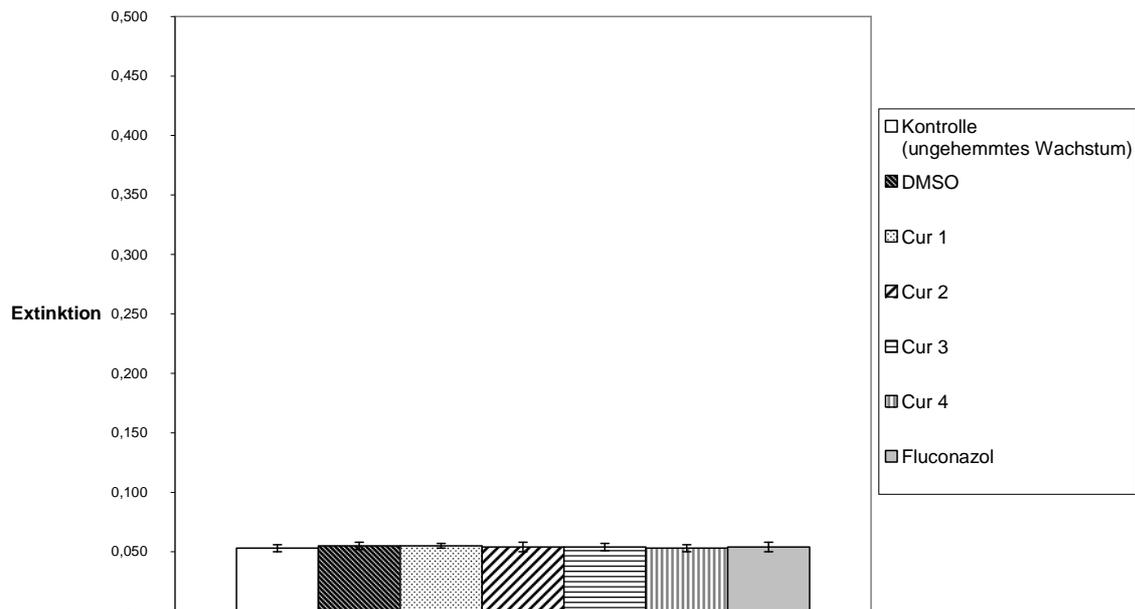


Diagramm 21:

T. terrestris an Tag 0, unbestrahlter Versuchsansatz.

Extinktion unter Wirkung von

DMSO: Dimethylsulfoxid (DMSO) 2% in Puffer*,

Cur 1: Curcumin 5,4 mg/l in 2% DMSO/Puffer*,

Cur 2: Curcumin 1,8 mg/l in 2% DMSO/Puffer*,

Cur 3: Curcumin 0,6 mg/l in 2% DMSO/Puffer*,

Cur 4: Curcumin 0,2 mg/l in 2% DMSO/Puffer* und

Fluconazol: Fluconazol 1 mg/ml in Aqua destillata*.

*Die Konzentrationsangaben beziehen sich auf das Kammervolumen (100 ml) zum Zeitpunkt der Bestrahlung des parallel erstellten Versuchsansatzes. Anschließend wurden den Kammern 100 ml Nährmedium (Sabouraud-Dextrose-Lösung) hinzugefügt, wodurch eine Verdünnung um den Faktor 2 erfolgte.

Dargestellt sind arithmetische Mittelwerte +/- Standardabweichungen aus den Extinktionswerten von 3 *T. terrestris*- Stämmen jeweils mit doppelten Versuchsansätzen (n=6).

Signifikanzniveau: *** = $p < 0,001$, ** = $p < 0,01$, * = $p < 0,05$.

Die Extinktionen von *T. terrestris*, die unmittelbar nach der Fertigstellung des unbestrahlten Versuchsansatzes (Tag 0) gemessen worden sind, zeigten untereinander keine wesentlichen Abweichungen (Diagramm 21).

T. terrestris, unbestrahlt, Tag 4. Wachstumshemmung durch Curcumin

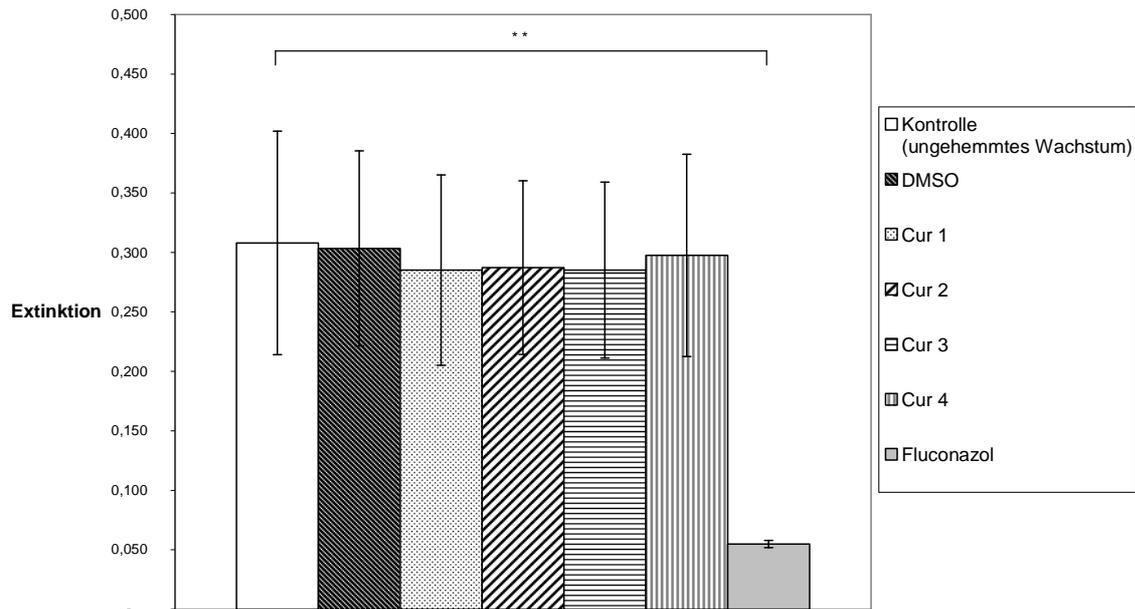


Diagramm 22:

T. terrestris nach 4 Tagen Inkubationszeit, unbestrahlter Versuchsansatz.

Extinktion unter Wirkung von

DMSO: Dimethylsulfoxid (DMSO) 2% in Puffer*,

Cur 1: Curcumin 5,4 mg/l in 2% DMSO/Puffer*,

Cur 2: Curcumin 1,8 mg/l in 2% DMSO/Puffer*,

Cur 3: Curcumin 0,6 mg/l in 2% DMSO/Puffer*,

Cur 4: Curcumin 0,2 mg/l in 2% DMSO/Puffer* und

Fluconazol: Fluconazol 1 mg/ml in Aqua destillata*.

*Die Konzentrationsangaben beziehen sich auf das Kammervolumen (100 ml) zum Zeitpunkt der Bestrahlung des parallel erstellten Versuchsansatzes. Anschließend wurden den Kammern 100 ml Nährmedium (Sabouraud-Dextrose-Lösung) hinzugefügt, wodurch eine Verdünnung um den Faktor 2 erfolgte.

Dargestellt sind arithmetische Mittelwerte +/- Standardabweichungen aus den Extinktionswerten von 3 *T. terrestris*- Stämmen jeweils mit doppelten Versuchsansätzen (n=6).

Signifikanzniveau: *** = $p < 0,001$, ** = $p < 0,01$, * = $p < 0,05$.

Das Wachstum von *T. terrestris* wurde in dem unbestrahlten Versuchsansatz nur durch Fluconazol über 4 Tage signifikant gehemmt (Diagramm 22).

Unter Berücksichtigung der an Tag 0 erhobenen Ausgangsextinktionen (Diagramm 21) war unter dem Einfluss von Fluconazol über 4 Tage kein nennenswertes Wachstum zu verzeichnen.

T. terrestris, bestrahlt, Tag 0. Wachstumshemmung durch Curcumin

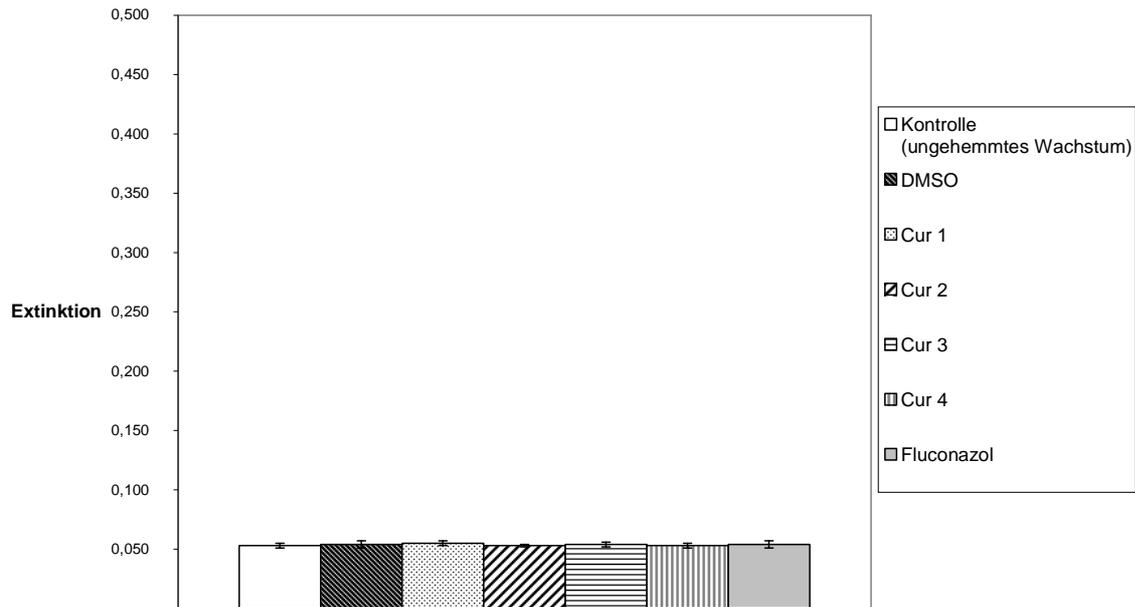


Diagramm 23:

T. terrestris an Tag 0, Versuchsansatz bestrahlt mit 5 J/cm².

Extinktion unter Wirkung von

DMSO: Dimethylsulfoxid (DMSO) 2% in Puffer*,

Cur 1: Curcumin 5,4 mg/l in 2% DMSO/Puffer*,

Cur 2: Curcumin 1,8 mg/l in 2% DMSO/Puffer*,

Cur 3: Curcumin 0,6 mg/l in 2% DMSO/Puffer*,

Cur 4: Curcumin 0,2 mg/l in 2% DMSO/Puffer* und

Fluconazol: Fluconazol 1 mg/ml in Aqua destillata*.

*Die Konzentrationsangaben beziehen sich auf das Kammervolumen (100 ml) zum Zeitpunkt der Bestrahlung. Anschließend wurden den Kammern 100 ml Nährmedium (Sabouraud-Dextrose-Lösung) hinzugefügt, wodurch eine Verdünnung um den Faktor 2 erfolgte.

Dargestellt sind arithmetische Mittelwerte +/- Standardabweichungen aus den Extinktionswerten von 3 *T. terrestris*- Stämmen jeweils mit doppelten Versuchsansätzen (n=6).

Signifikanzniveau: *** = p < 0,001, ** = p < 0,01, * = p < 0,05.

Die Extinktionen von *T. terrestris*, die unmittelbar nach der Fertigstellung des bestrahlten Versuchsansatzes (Tag 0) gemessen worden sind, zeigten untereinander keine wesentlichen Abweichungen (Diagramm 23).

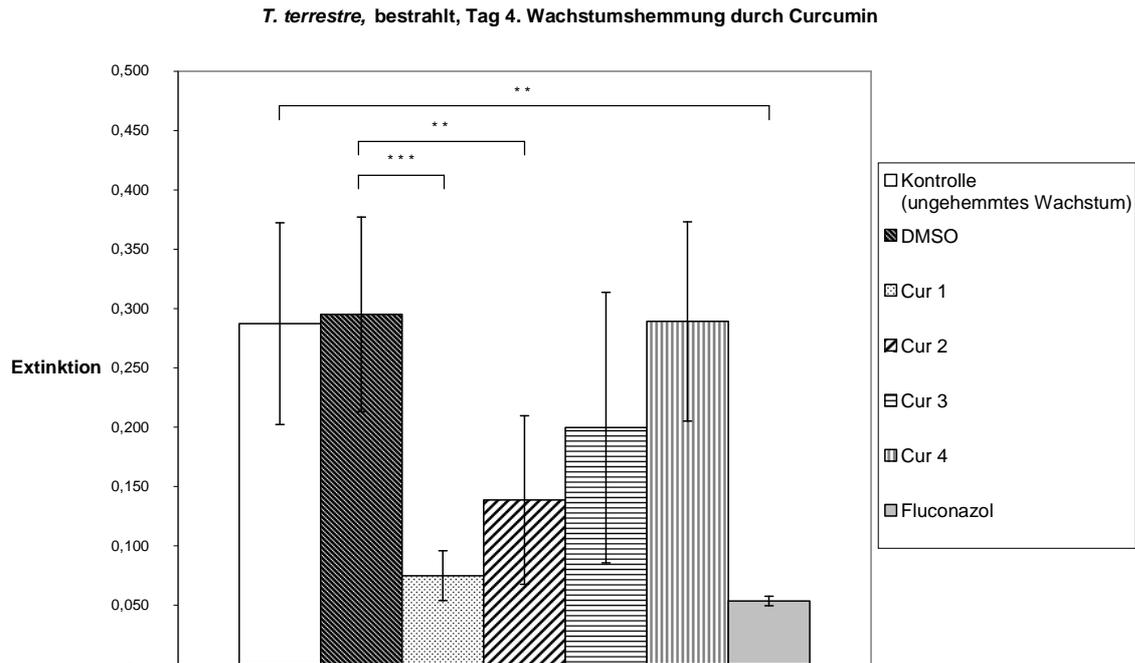


Diagramm 24:

T. terrestre nach 4 Tagen Inkubationszeit, Versuchsansatz bestrahlt mit 5 J/cm².

Extinktion unter Wirkung von

DMSO: Dimethylsulfoxid (DMSO) 2% in Puffer*,

Cur 1: Curcumin 5,4 mg/l in 2% DMSO/Puffer*,

Cur 2: Curcumin 1,8 mg/l in 2% DMSO/Puffer*,

Cur 3: Curcumin 0,6 mg/l in 2% DMSO/Puffer*,

Cur 4: Curcumin 0,2 mg/l in 2% DMSO/Puffer* und

Fluconazol: Fluconazol 1 mg/ml in Aqua destillata*.

*Die Konzentrationsangaben beziehen sich auf das Kammervolumen (100 ml) zum Zeitpunkt der Bestrahlung. Anschließend wurden den Kammern 100 ml Nährmedium (Sabouraud-Dextrose-Lösung) hinzugefügt, wodurch eine Verdünnung um den Faktor 2 erfolgte.

Dargestellt sind arithmetische Mittelwerte +/- Standardabweichungen aus den Extinktionswerten von 3 *T. terrestre*- Stämmen jeweils mit doppelten Versuchsansätzen (n=6).

Signifikanzniveau: *** = p < 0,001, ** = p < 0,01, * = p < 0,05.

Das Wachstum von *T. terrestre* wurde in dem bestrahlten Versuchsansatz durch Cur 1, Cur 2, und Fluconazol über 4 Tage signifikant gehemmt (Diagramm 24).

Dabei hemmte Fluconazol das Wachstum am stärksten. Unter Berücksichtigung der an Tag 0 erhobenen Ausgangsextinktionen (Diagramm 23) war unter dem Einfluss von Fluconazol über 4 Tage kein nennenswertes Wachstum zu verzeichnen.

3.2.2 Vergleich der Dermatophytenarten *T. rubrum*, *E. floccosum*, *T. interdigitale*, *M. gypseum*, *M. canis* und *T. terrestre* in Bezug auf die wachstumshemmende Wirkung von Curcumin, jeweils ohne Bestrahlung und mit Bestrahlung (5 J/cm²), am Tag 0 und Tag 4

In diesem Abschnitt werden die 6 Dermatophytenarten hinsichtlich der wachstumshemmenden Wirkung von Curcumin verglichen.

Für die 4 verschiedenen konzentrierten Curcuminlösungen (Cur 1, Cur 2, Cur 3 und Cur 4) ist die Myceldichte (als Maß für das Wachstum) der 6 Dermatophytenarten unter dem Einfluss der Curcuminlösung und unter dem Einfluss von Dimethylsulfoxid (DMSO) dargestellt. Abgebildet ist jeweils das über 4 Tage erfolgte Wachstum als Differenz der am letzten Tag des Beobachtungszeitraumes (Tag 4) und der unmittelbar nach Fertigstellung des Versuchsansatzes (Tag 0) erhobenen Extinktionswerte.

Zusätzlich ist jeweils die prozentuale curcuminvermittelte Wachstumshemmung in Bezug auf das Wachstum unter Dimethylsulfoxid (DMSO) angegeben.

Alle Ergebnisse sind für den unbestrahlten und den bestrahlten Versuchsansatz dargestellt.

Vergleich der 6 Dermatophytenarten, wachstumshemmende Wirkung von Cur 1, unbestrahlt

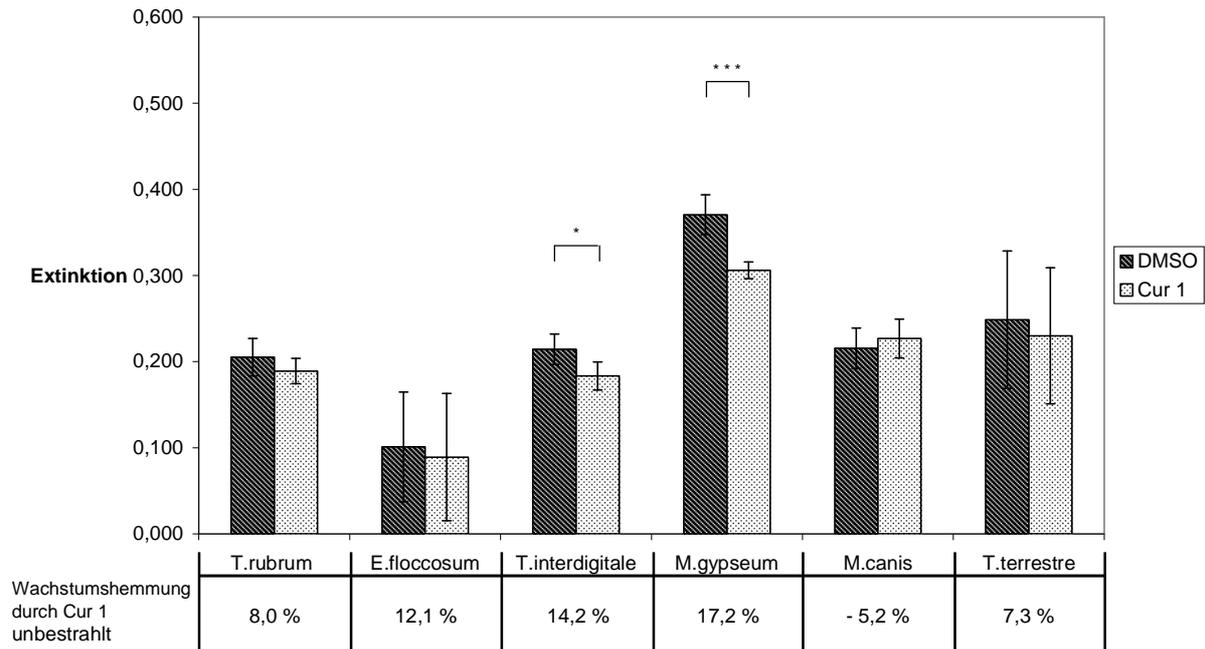


Diagramm 25:

Über 4 Tage erfolgtes Wachstum von *T. rubrum*, *E. floccosum*, *T. interdigitale*, *M. gypseum*, *M. canis* und *T. terrestre*, unbestrahlter Versuchsansatz. Dargestellt ist die Differenz der an Tag 4 und an Tag 0 gemessenen Extinktionen unter Wirkung von

DMSO: Dimethylsulfoxid (DMSO) 2% in Puffer* und

Cur 1: Curcumin 5,4 mg/l in 2% DMSO/Puffer*.

*Die Konzentrationsangaben beziehen sich auf das Kammervolumen (100 ml) zum Zeitpunkt der Bestrahlung des parallel erstellten Versuchsansatzes. Anschließend wurden den Kammern 100 ml Nährmedium (Sabouraud-Dextrose-Lösung) hinzugefügt, wodurch eine Verdünnung um den Faktor 2 erfolgte.

Für jede der 6 Dermatophytenarten sind arithmetische Mittelwerte +/- Standardabweichungen aus den Extinktionswertdifferenzen von 3 Stämmen mit jeweils doppelten Versuchsansätzen dargestellt (n=6).

Signifikanzniveau: *** = $p < 0,001$, ** = $p < 0,01$, * = $p < 0,05$.

In dem unbestrahlten Versuchsansatz wurden nur *T. interdigitale* und *M. gypseum* über 4 Tage signifikant durch Cur 1 gehemmt (Diagramm 25).

Im Vergleich zu der Wirkung von Cur 1 im bestrahlten Versuchsansatz (Diagramm 26) war die wachstumshemmende Wirkung von Cur 1 im unbestrahlten Versuchsansatz bei allen Dermatophytenarten deutlich schwächer ausgeprägt.

Vergleich der 6 Dermatophytenarten, wachstumshemmende Wirkung von Cur 1, bestrahlt

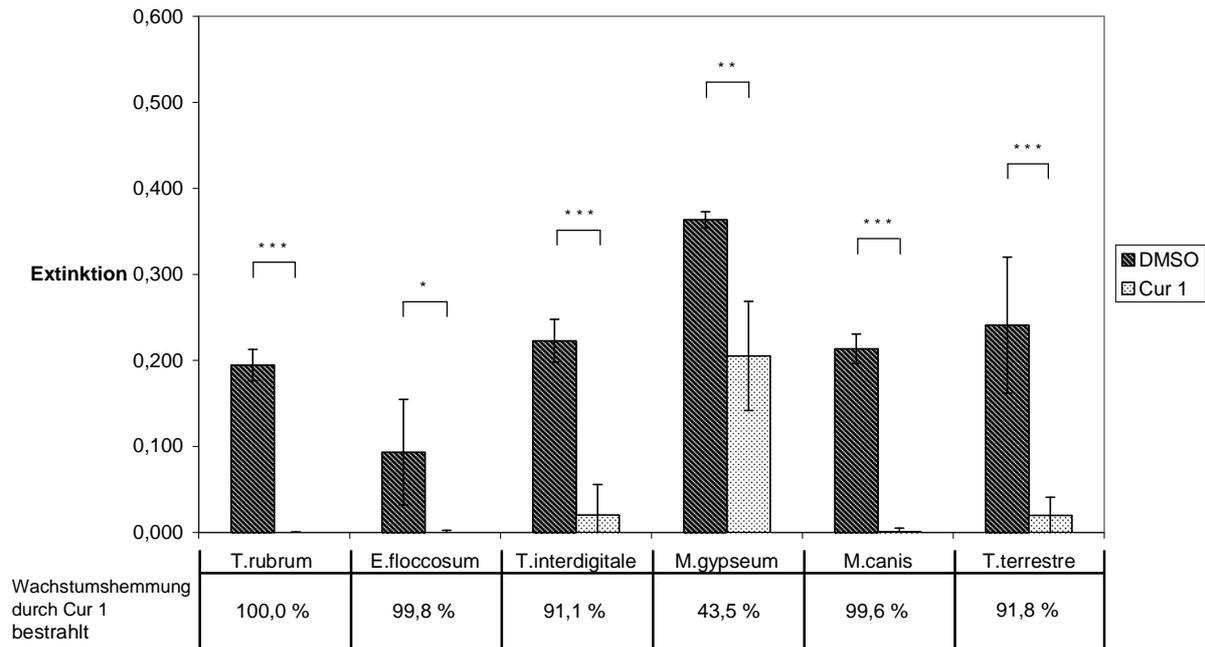


Diagramm 26:

Über 4 Tage erfolgtes Wachstum von *T. rubrum*, *E. floccosum*, *T. interdigitale*, *M. gypseum*, *M. canis* und *T. terrestre*, Versuchsansatz bestrahlt mit 5 J/cm². Dargestellt ist die Differenz der an Tag 4 und an Tag 0 gemessenen Extinktionen unter Wirkung von

DMSO: Dimethylsulfoxid (DMSO) 2% in Puffer* und

Cur 1: Curcumin 5,4 mg/l in 2% DMSO/Puffer*.

*Die Konzentrationsangaben beziehen sich auf das Kammervolumen (100 ml) zum Zeitpunkt der Bestrahlung. Anschließend wurden den Kammern 100 ml Nährmedium (Sabouraud-Dextrose-Lösung) hinzugefügt, wodurch eine Verdünnung um den Faktor 2 erfolgte.

Für jede der 6 Dermatophytenarten sind arithmetische Mittelwerte +/- Standardabweichungen aus den Extinktionswertdifferenzen von 3 Stämmen mit jeweils doppelten Versuchsansätzen dargestellt (n=6).

Signifikanzniveau: *** = p < 0,001, ** = p < 0,01, * = p < 0,05.

In dem bestrahlten Versuchsansatz wurden alle 6 Dermatophytenarten über 4 Tage signifikant durch Cur 1 gehemmt (Diagramm 26).

Das Wachstum aller Dermatophytenarten mit Ausnahme von *M. gypseum* wurde um mehr als 50% reduziert, wobei *T. rubrum* vollständig und *E. floccosum* sowie *M. canis* nahezu vollständig durch Cur 1 inhibiert wurden.

Vergleich der 6 Dermatophytenarten, wachstumshemmende Wirkung von Cur 2, unbestrahlt

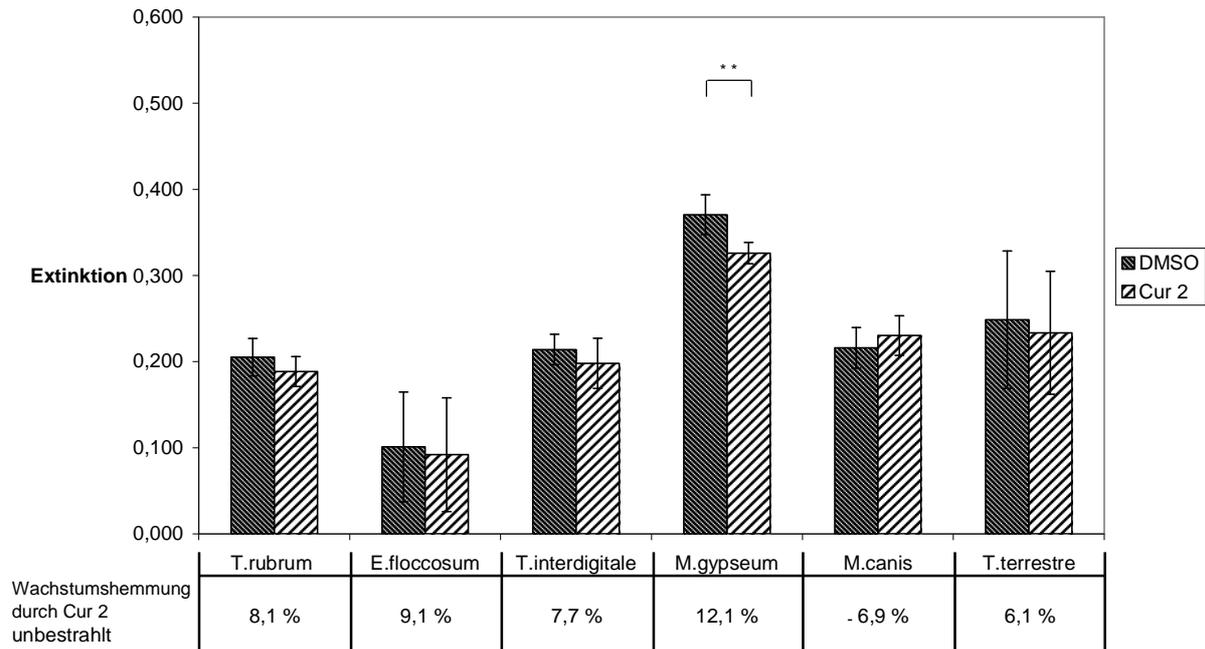


Diagramm 27:

Über 4 Tage erfolgtes Wachstum von *T. rubrum*, *E. floccosum*, *T. interdigitale*, *M. gypseum*, *M. canis* und *T. terrestre*, unbestrahlter Versuchsansatz. Dargestellt ist die Differenz der an Tag 4 und an Tag 0 gemessenen Extinktionen unter Wirkung von

DMSO: Dimethylsulfoxid (DMSO) 2% in Puffer* und

Cur 2: Curcumin 1,8 mg/l in 2% DMSO/Puffer*.

*Die Konzentrationsangaben beziehen sich auf das Kammervolumen (100 ml) zum Zeitpunkt der Bestrahlung des parallel erstellten Versuchsansatzes. Anschließend wurden den Kammern 100 ml Nährmedium (Sabouraud-Dextrose-Lösung) hinzugefügt, wodurch eine Verdünnung um den Faktor 2 erfolgte.

Für jede der 6 Dermatophytenarten sind arithmetische Mittelwerte +/- Standardabweichungen aus den Extinktionswertdifferenzen von 3 Stämmen mit jeweils doppelten Versuchsansätzen dargestellt (n=6).

Signifikanzniveau: *** = $p < 0,001$, ** = $p < 0,01$, * = $p < 0,05$.

In dem unbestrahlten Versuchsansatz wurde nur *M. gypseum* über 4 Tage signifikant durch Cur 2 gehemmt (Diagramm 27).

Im Vergleich zu der Wirkung von Cur 2 im bestrahlten Versuchsansatz (Diagramm 28) war die wachstumshemmende Wirkung von Cur 2 im unbestrahlten Versuchsansatz bei allen Dermatophytenarten deutlich schwächer ausgeprägt.

Vergleich der 6 Dermatophytenarten, wachstumshemmende Wirkung von Cur 2, bestrahlt

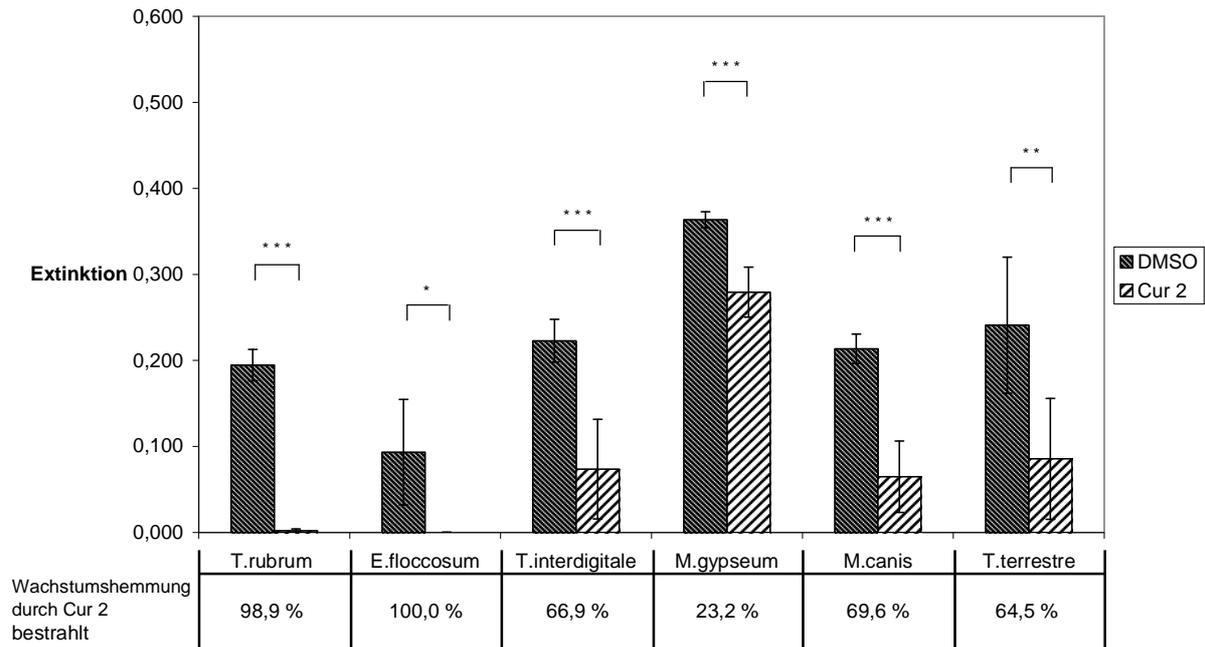


Diagramm 28:

Über 4 Tage erfolgtes Wachstum von *T. rubrum*, *E. floccosum*, *T. interdigitale*, *M. gypseum*, *M. canis* und *T. terrestre*, Versuchsansatz bestrahlt mit 5 J/cm^2 . Dargestellt ist die Differenz der an Tag 4 und an Tag 0 gemessenen Extinktionen unter Wirkung von

DMSO: Dimethylsulfoxid (DMSO) 2% in Puffer* und

Cur 2: Curcumin 1,8 mg/l in 2% DMSO/Puffer*.

*Die Konzentrationsangaben beziehen sich auf das Kammervolumen (100 ml) zum Zeitpunkt der Bestrahlung. Anschließend wurden den Kammern 100 ml Nährmedium (Sabouraud-Dextrose-Lösung) hinzugefügt, wodurch eine Verdünnung um den Faktor 2 erfolgte.

Für jede der 6 Dermatophytenarten sind arithmetische Mittelwerte +/- Standardabweichungen aus den Extinktionswertdifferenzen von 3 Stämmen mit jeweils doppelten Versuchsansätzen dargestellt (n=6).

Signifikanzniveau: *** = $p < 0,001$, ** = $p < 0,01$, * = $p < 0,05$.

In dem bestrahlten Versuchsansatz wurden alle 6 Dermatophytenarten über 4 Tage signifikant durch Cur 2 gehemmt (Diagramm 28).

Das Wachstum aller Dermatophytenarten mit Ausnahme von *M. gypseum* wurde um mehr als 50% reduziert, wobei *E. floccosum* vollständig und *T. rubrum* nahezu vollständig durch Cur 2 inhibiert wurden.

Vergleich der 6 Dermatophytenarten, wachstumshemmende Wirkung von Cur 3, unbestrahlt

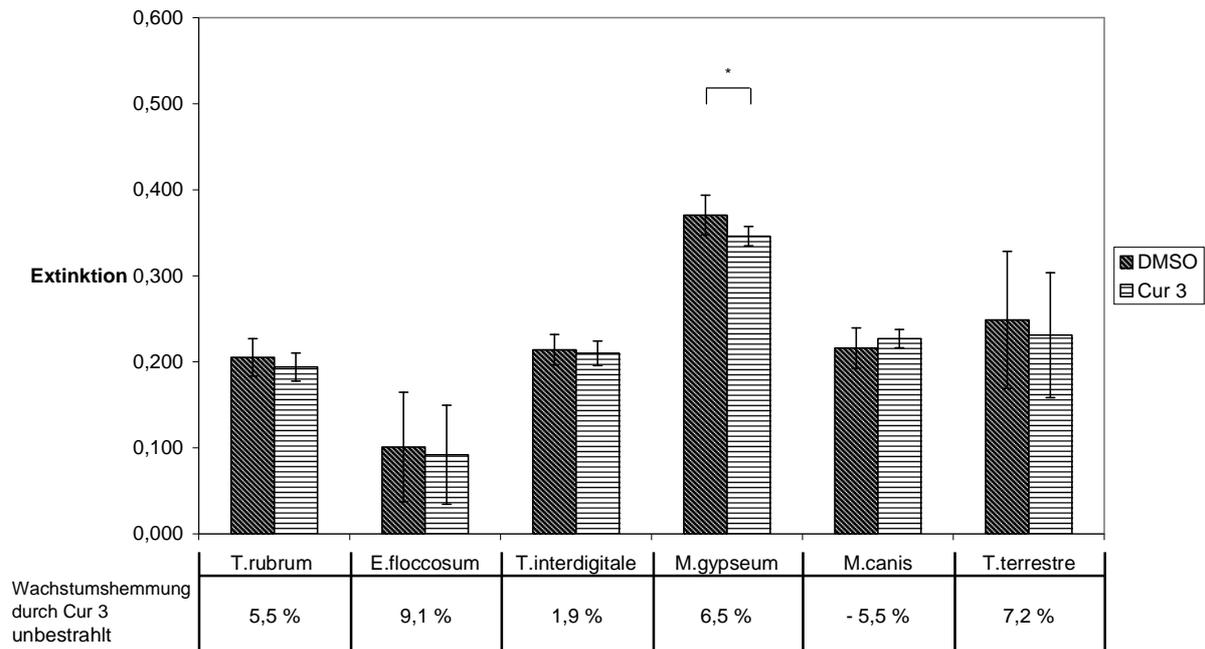


Diagramm 29:

Über 4 Tage erfolgtes Wachstum von *T. rubrum*, *E. floccosum*, *T. interdigitale*, *M. gypseum*, *M. canis* und *T. terrestre*, unbestrahlter Versuchsansatz. Dargestellt ist die Differenz der an Tag 4 und an Tag 0 gemessenen Extinktionen unter Wirkung von

DMSO: Dimethylsulfoxid (DMSO) 2% in Puffer* und

Cur 3: Curcumin 0,6 mg/l in 2% DMSO/Puffer*.

*Die Konzentrationsangaben beziehen sich auf das Kammervolumen (100 ml) zum Zeitpunkt der Bestrahlung des parallel erstellten Versuchsansatzes. Anschließend wurden den Kammern 100 ml Nährmedium (Sabouraud-Dextrose-Lösung) hinzugefügt, wodurch eine Verdünnung um den Faktor 2 erfolgte.

Für jede der 6 Dermatophytenarten sind arithmetische Mittelwerte +/- Standardabweichungen aus den Extinktionswertdifferenzen von 3 Stämmen mit jeweils doppelten Versuchsansätzen dargestellt (n=6).

Signifikanzniveau: *** = $p < 0,001$, ** = $p < 0,01$, * = $p < 0,05$.

In dem unbestrahlten Versuchsansatz wurde nur *M. gypseum* über 4 Tage signifikant durch Cur 3 gehemmt (Diagramm 29).

Im Vergleich zu der Wirkung von Cur 3 im bestrahlten Versuchsansatz (Diagramm 30) war die wachstumshemmende Wirkung von Cur 3 im unbestrahlten Versuchsansatz bei allen Dermatophytenarten mit Ausnahme von *M. gypseum* deutlich schwächer ausgeprägt.

Vergleich der 6 Dermatophytenarten, wachstumshemmende Wirkung von Cur 3, bestrahlt

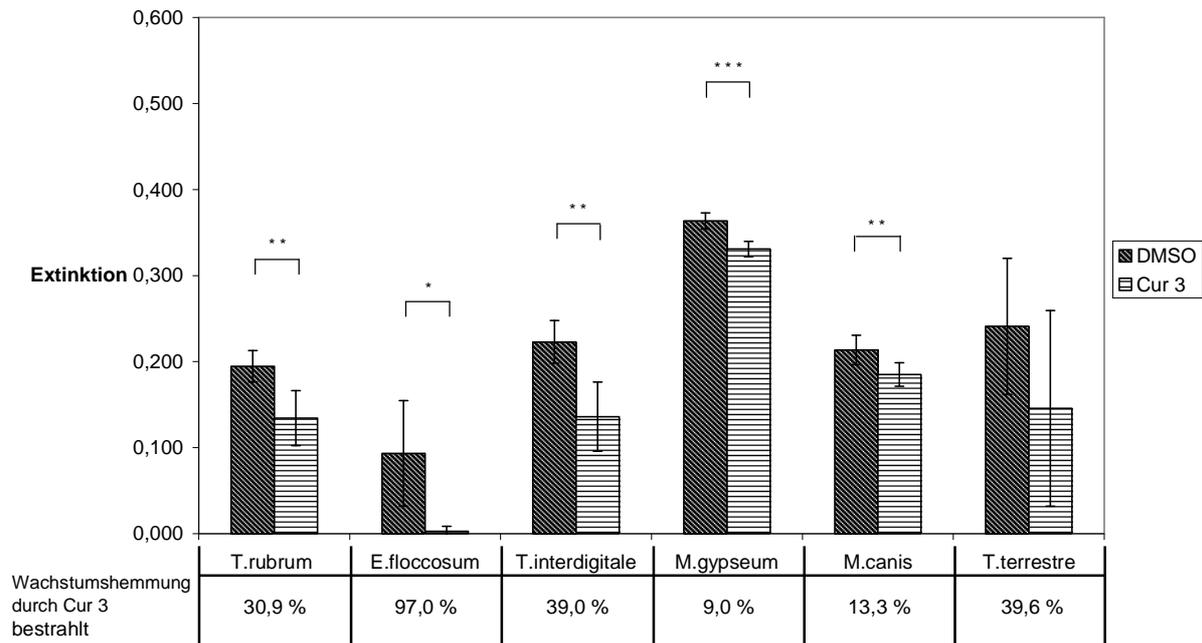


Diagramm 30:

Über 4 Tage erfolgtes Wachstum von *T. rubrum*, *E. floccosum*, *T. interdigitale*, *M. gypseum*, *M. canis* und *T. terrestre*, Versuchsansatz bestrahlt mit 5 J/cm^2 . Dargestellt ist die Differenz der an Tag 4 und an Tag 0 gemessenen Extinktionen unter Wirkung von

DMSO: Dimethylsulfoxid (DMSO) 2% in Puffer* und

Cur 3: Curcumin 0,6 mg/l in 2% DMSO/Puffer*.

*Die Konzentrationsangaben beziehen sich auf das Kammervolumen (100 ml) zum Zeitpunkt der Bestrahlung. Anschließend wurden den Kammern 100 ml Nährmedium (Sabouraud-Dextrose-Lösung) hinzugefügt, wodurch eine Verdünnung um den Faktor 2 erfolgte.

Für jede der 6 Dermatophytenarten sind arithmetische Mittelwerte +/- Standardabweichungen aus den Extinktionswertdifferenzen von 3 Stämmen mit jeweils doppelten Versuchsansätzen dargestellt (n=6).

Signifikanzniveau: *** = $p < 0,001$, ** = $p < 0,01$, * = $p < 0,05$.

In dem bestrahlten Versuchsansatz wurden alle Dermatophytenarten mit Ausnahme von *T. terrestre* über 4 Tage signifikant durch Cur 3 gehemmt (Diagramm 30).

Das Wachstum von *E. floccosum* wurde am stärksten inhibiert.

Vergleich der 6 Dermatophytenarten, wachstumshemmende Wirkung von Cur 4, unbestrahlt

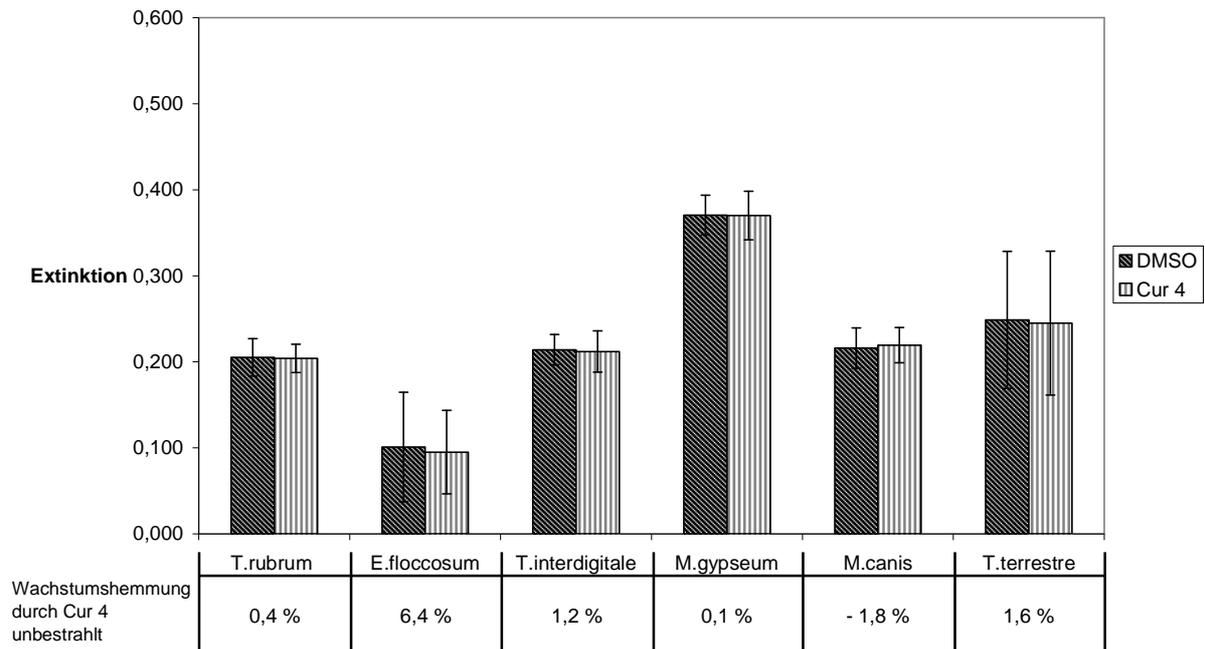


Diagramm 31:

Über 4 Tage erfolgtes Wachstum von *T. rubrum*, *E. floccosum*, *T. interdigitale*, *M. gypseum*, *M. canis* und *T. terrestre*, unbestrahlter Versuchsansatz. Dargestellt ist die Differenz der an Tag 4 und an Tag 0 gemessenen Extinktionen unter Wirkung von

DMSO: Dimethylsulfoxid (DMSO) 2% in Puffer* und

Cur 4: Curcumin 0,2 mg/l in 2% DMSO/Puffer*.

*Die Konzentrationsangaben beziehen sich auf das Kammervolumen (100 ml) zum Zeitpunkt der Bestrahlung des parallel erstellten Versuchsansatzes. Anschließend wurden den Kammern 100 ml Nährmedium (Sabouraud-Dextrose-Lösung) hinzugefügt, wodurch eine Verdünnung um den Faktor 2 erfolgte.

Für jede der 6 Dermatophytenarten sind arithmetische Mittelwerte +/- Standardabweichungen aus den Extinktionswertdifferenzen von 3 Stämmen mit jeweils doppelten Versuchsansätzen dargestellt (n=6).

Signifikanzniveau: *** = $p < 0,001$, ** = $p < 0,01$, * = $p < 0,05$.

In dem unbestrahlten Versuchsansatz wurde keine der 6 Dermatophytenarten signifikant durch Cur 4 gehemmt (Diagramm 31).

Vergleich der 6 Dermatophytenarten, wachstumshemmende Wirkung von Cur 4, bestrahlt

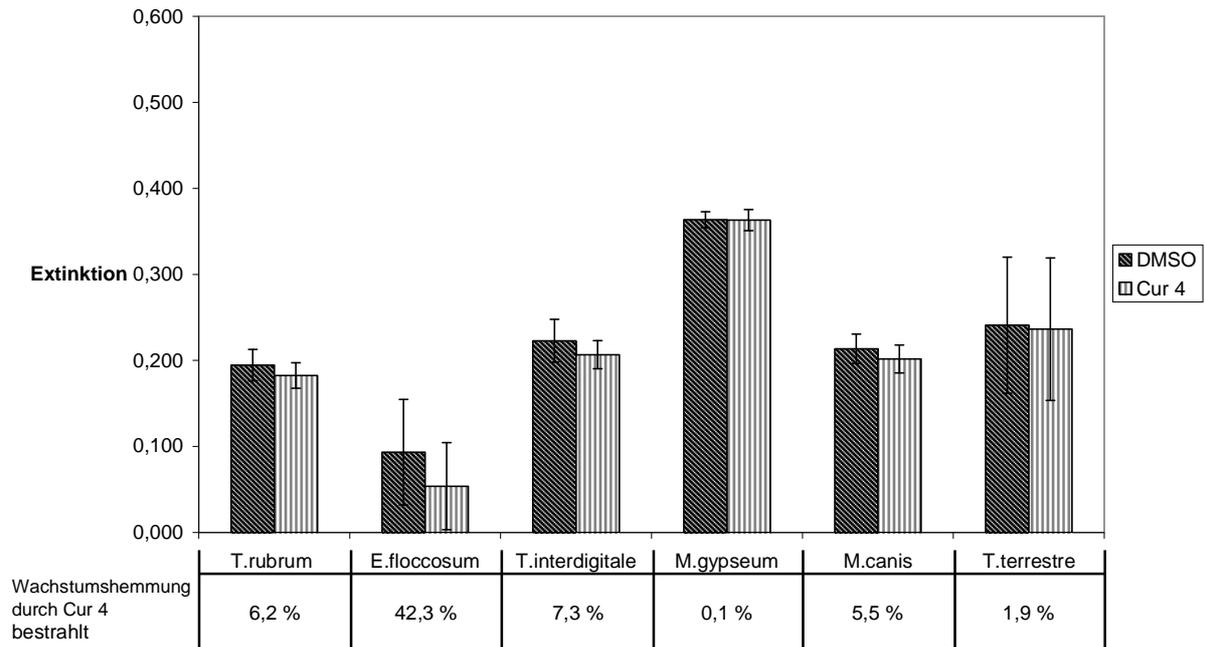


Diagramm 32:

Über 4 Tage erfolgtes Wachstum von *T. rubrum*, *E. floccosum*, *T. interdigitale*, *M. gypseum*, *M. canis* und *T. terrestre*, Versuchsansatz bestrahlt mit 5 J/cm^2 . Dargestellt ist die Differenz der an Tag 4 und an Tag 0 gemessenen Extinktionen unter Wirkung von

DMSO: Dimethylsulfoxid (DMSO) 2% in Puffer* und

Cur 4: Curcumin 0,2 mg/l in 2% DMSO/Puffer*.

*Die Konzentrationsangaben beziehen sich auf das Kammervolumen (100 ml) zum Zeitpunkt der Bestrahlung. Anschließend wurden den Kammern 100 ml Nährmedium (Sabouraud-Dextrose-Lösung) hinzugefügt, wodurch eine Verdünnung um den Faktor 2 erfolgte.

Für jede der 6 Dermatophytenarten sind arithmetische Mittelwerte +/- Standardabweichungen aus den Extinktionswertdifferenzen von 3 Stämmen mit jeweils doppelten Versuchsansätzen dargestellt (n=6).

Signifikanzniveau: *** = $p < 0,001$, ** = $p < 0,01$, * = $p < 0,05$.

In dem bestrahlten Versuchsansatz wurde keine der 6 Dermatophytenarten signifikant durch Cur 4 gehemmt (Diagramm 32).

3.2.3 Mikroskopische Darstellung der Myceldichte von *T. rubrum*, *E. floccosum*, *T. interdigitale*, *M. gypseum*, *M. canis* und *T. terrestre* unter dem Einfluss von Dimethylsulfoxid (DMSO) und Cur 1, jeweils ohne Bestrahlung und mit Bestrahlung (5 J/cm²), am Tag 4

Die folgenden mikroskopischen Aufnahmen zeigen das Mycel der 6 Dermatophytenarten *T. rubrum*, *E. floccosum*, *T. interdigitale*, *M. gypseum*, *M. canis* und *T. terrestre* unter dem Einfluss von Dimethylsulfoxid (DMSO) und der am stärksten konzentrierten Curcuminlösung (Cur 1).

Alle mikroskopischen Aufnahmen wurden am letzten Tag des Beobachtungszeitraumes (Tag 4) angefertigt und sind jeweils für den unbestrahlten und den bestrahlten Versuchsansatz dargestellt.

3.2.3.1 *T. rubrum*

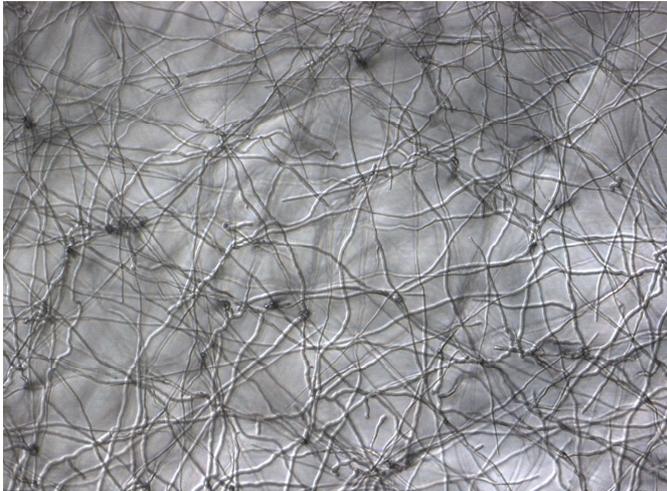


Abb.6: *T. rubrum* (Vergrößerung 1:100), unbestrahlter Versuchsansatz, Tag 4. Mycel unter DMSO

DMSO: Dimethylsulfoxid (DMSO) 2% in Puffer*

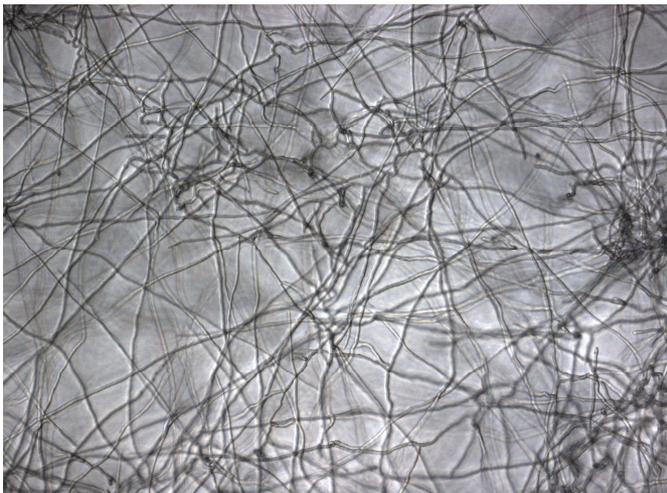


Abb.7: *T. rubrum* (Vergrößerung 1:100), unbestrahlter Versuchsansatz, Tag 4. Mycel unter Cur 1

Cur 1: Curcumin 5,4 mg/l in 2% DMSO/Puffer*

Im unbestrahlten Versuchsansatz war sowohl unter dem Einfluss von DMSO (Abb.6) als auch von Cur 1 (Abb.7) mikroskopisch ein fortgeschrittenes Wachstum von *T. rubrum* zu beobachten.

***Die Konzentrationsangaben beziehen sich auf das Kammervolumen (100 ml) zum Zeitpunkt der Bestrahlung des parallel erstellten Versuchsansatzes. Anschließend wurden den Kammern 100 ml Nährmedium (Sabouraud-Dextrose-Lösung) hinzugefügt, wodurch eine Verdünnung um den Faktor 2 erfolgte.**

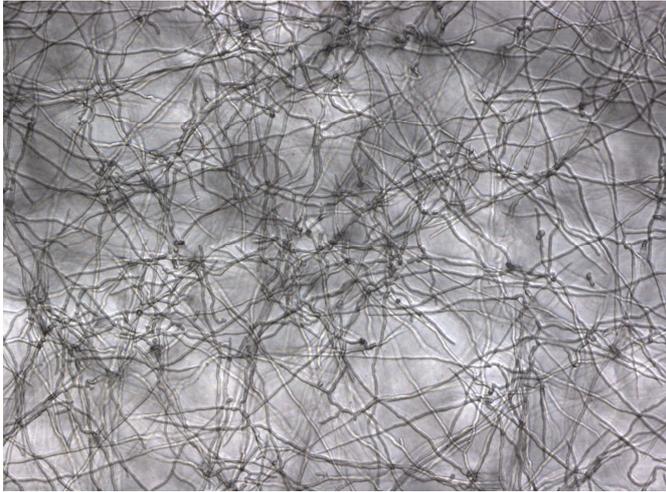


Abb.8: *T. rubrum* (Vergrößerung 1:100), Versuchsansatz bestrahlt mit 5 J/cm², Tag 4. Mycel unter DMSO

DMSO: Dimethylsulfoxid (DMSO) 2% in Puffer*

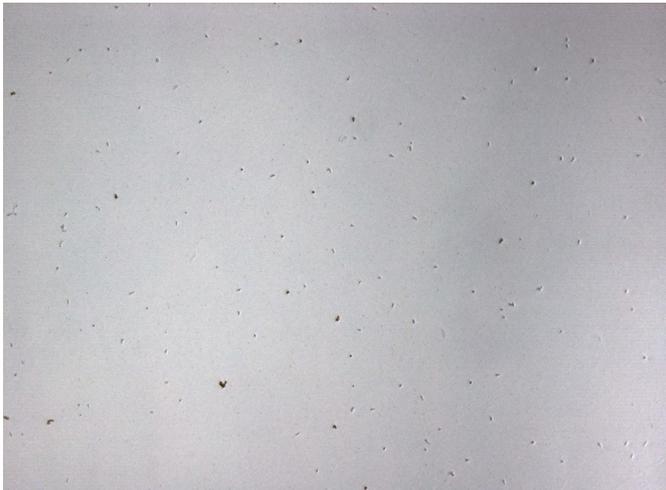


Abb.9: *T. rubrum* (Vergrößerung 1:100), Versuchsansatz bestrahlt mit 5 J/cm², Tag 4. Mycel unter Cur 1

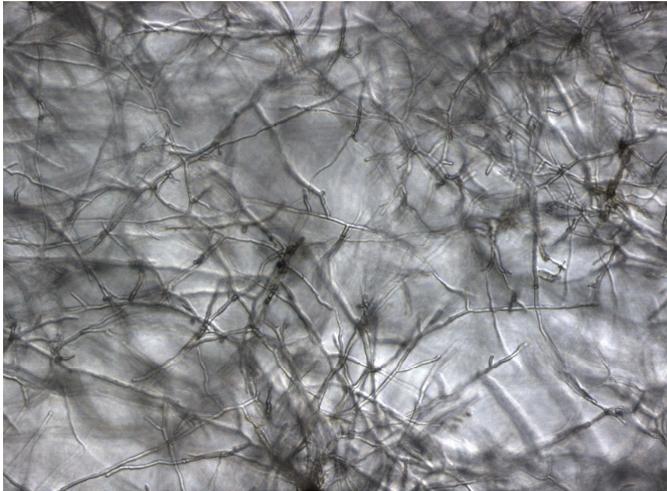
Cur 1: Curcumin 5,4 mg/l in 2% DMSO/Puffer*

Im bestrahlten Versuchsansatz zeigte sich unter dem alleinigen Einfluss von DMSO mikroskopisch ein fortgeschrittenes Wachstum von *T. rubrum* (Abb.8).

Cur 1 hingegen hemmte in Kombination mit einer Bestrahlung mikroskopisch deutlich sichtbar das Wachstum von *T. rubrum*, so dass keine ausgeprägte Mycelbildung erkennbar war (Abb.9).

***Die Konzentrationsangaben beziehen sich auf das Kammervolumen (100 ml) zum Zeitpunkt der Bestrahlung. Anschließend wurden den Kammern 100 ml Nährmedium (Sabouraud-Dextrose-Lösung) hinzugefügt, wodurch eine Verdünnung um den Faktor 2 erfolgte.**

3.2.3.2 *E. floccosum*



**Abb.10: *E. floccosum* (Vergrößerung 1:100), unbestrahlter Versuchsansatz, Tag 4.
Mycel unter DMSO**

DMSO: Dimethylsulfoxid (DMSO) 2% in Puffer*



**Abb.11: *E. floccosum* (Vergrößerung 1:100), unbestrahlter Versuchsansatz, Tag 4.
Mycel unter Cur 1**

Cur 1: Curcumin 5,4 mg/l in 2% DMSO/Puffer*

Im unbestrahlten Versuchsansatz war sowohl unter dem Einfluss von DMSO (Abb.10) als auch von Cur 1 (Abb.11) mikroskopisch ein fortgeschrittenes Wachstum von *E. floccosum* zu beobachten.

***Die Konzentrationsangaben beziehen sich auf das Kammervolumen (100 ml) zum Zeitpunkt der Bestrahlung des parallel erstellten Versuchsansatzes. Anschließend wurden den Kammern 100 ml Nährmedium (Sabouraud-Dextrose-Lösung) hinzugefügt, wodurch eine Verdünnung um den Faktor 2 erfolgte.**



Abb.12: *E. floccosum* (Vergrößerung 1:100), Versuchsansatz bestrahlt mit 5 J/cm², Tag 4. Mycel unter DMSO

DMSO: Dimethylsulfoxid (DMSO) 2% in Puffer*



Abb.13: *E. floccosum* (Vergrößerung 1:100), Versuchsansatz bestrahlt mit 5 J/cm², Tag 4. Mycel unter Cur 1

Cur 1: Curcumin 5,4 mg/l in 2% DMSO/Puffer*

Im bestrahlten Versuchsansatz zeigte sich unter dem alleinigen Einfluss von DMSO mikroskopisch ein fortgeschrittenes Wachstum von *E. floccosum* (Abb.12).

Cur 1 hingegen hemmte in Kombination mit einer Bestrahlung mikroskopisch deutlich sichtbar das Wachstum von *E. floccosum*, so dass keine ausgeprägte Mycelbildung erkennbar war (Abb.13).

***Die Konzentrationsangaben beziehen sich auf das Kammervolumen (100 ml) zum Zeitpunkt der Bestrahlung. Anschließend wurden den Kammern 100 ml Nährmedium (Sabouraud-Dextrose-Lösung) hinzugefügt, wodurch eine Verdünnung um den Faktor 2 erfolgte.**

3.2.3.3 *T. interdigitale*

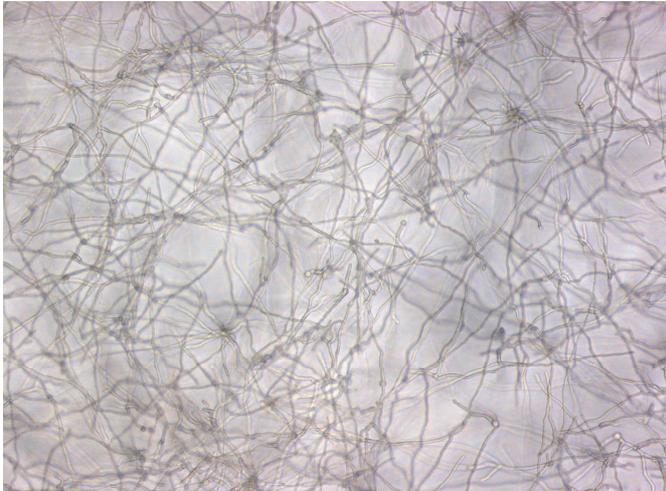


Abb.14: *T. interdigitale* (Vergrößerung 1:100), unbestrahlter Versuchsansatz, Tag 4. Mycel unter DMSO

DMSO: Dimethylsulfoxid (DMSO) 2% in Puffer*



Abb.15: *T. interdigitale* (Vergrößerung 1:100), unbestrahlter Versuchsansatz, Tag 4. Mycel unter Cur 1

Cur 1: Curcumin 5,4 mg/l in 2% DMSO/Puffer*

Im unbestrahlten Versuchsansatz war sowohl unter dem Einfluss von DMSO (Abb.14) als auch von Cur 1 (Abb.15) mikroskopisch ein fortgeschrittenes Wachstum von *T. interdigitale* zu beobachten.

***Die Konzentrationsangaben beziehen sich auf das Kammervolumen (100 ml) zum Zeitpunkt der Bestrahlung des parallel erstellten Versuchsansatzes. Anschließend wurden den Kammern 100 ml Nährmedium (Sabouraud-Dextrose-Lösung) hinzugefügt, wodurch eine Verdünnung um den Faktor 2 erfolgte.**

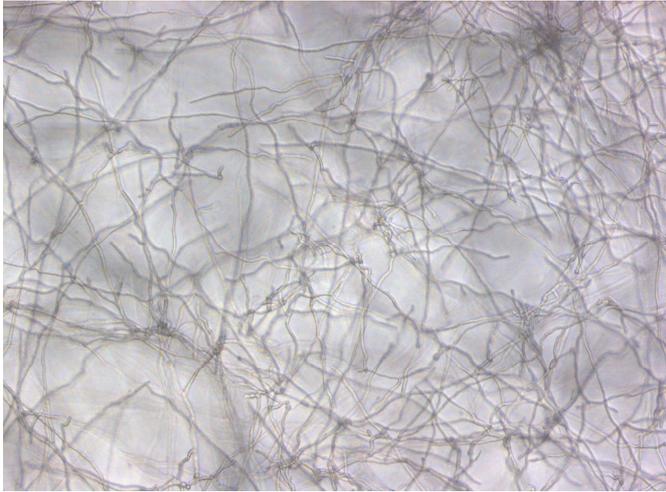


Abb.16: *T. interdigitale* (Vergrößerung 1:100), Versuchsansatz bestrahlt mit 5 J/cm², Tag 4. Mycel unter DMSO

DMSO: Dimethylsulfoxid (DMSO) 2% in Puffer*

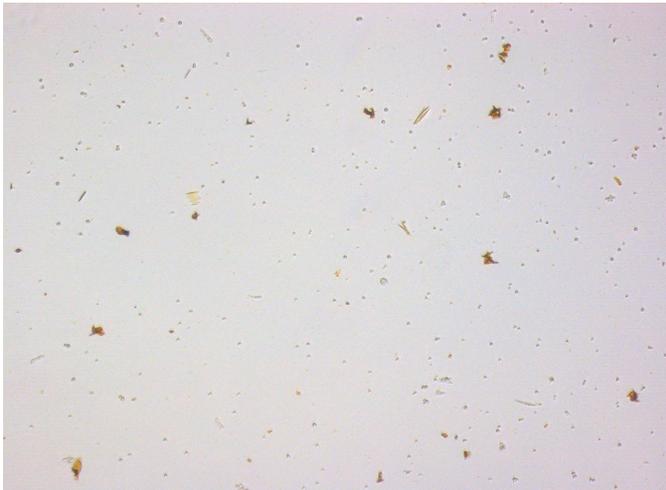


Abb.17: *T. interdigitale* (Vergrößerung 1:100), Versuchsansatz bestrahlt mit 5 J/cm², Tag 4. Mycel unter Cur 1

Cur 1: Curcumin 5,4 mg/l in 2% DMSO/Puffer*

Im bestrahlten Versuchsansatz zeigte sich unter dem alleinigen Einfluss von DMSO mikroskopisch ein fortgeschrittenes Wachstum von *T. interdigitale* (Abb.16).

Cur 1 hingegen hemmte in Kombination mit einer Bestrahlung mikroskopisch deutlich sichtbar das Wachstum von *T. interdigitale*, so dass keine ausgeprägte Mycelbildung erkennbar war (Abb.17).

***Die Konzentrationsangaben beziehen sich auf das Kammervolumen (100 ml) zum Zeitpunkt der Bestrahlung. Anschließend wurden den Kammern 100 ml Nährmedium (Sabouraud-Dextrose-Lösung) hinzugefügt, wodurch eine Verdünnung um den Faktor 2 erfolgte.**

3.2.3.4 *M. gypseum*

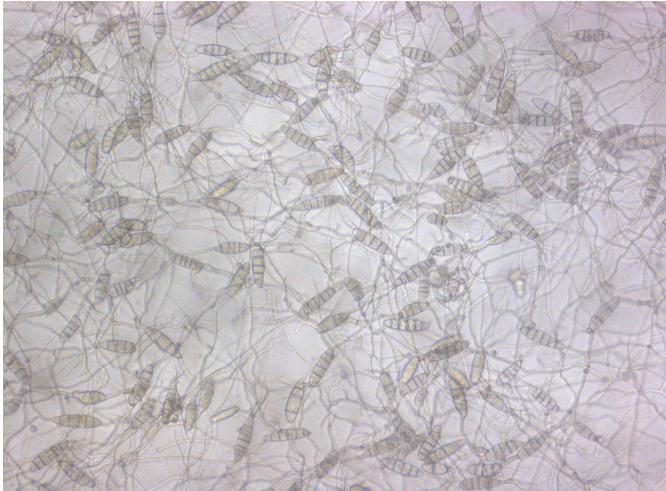


Abb.18: *M. gypseum* (Vergrößerung 1:100), unbestrahlter Versuchsansatz, Tag 4.
Mycel unter DMSO

DMSO: Dimethylsulfoxid (DMSO) 2% in Puffer*



Abb.19: *M. gypseum* (Vergrößerung 1:100), unbestrahlter Versuchsansatz, Tag 4.
Mycel unter Cur 1

Cur 1: Curcumin 5,4 mg/l in 2% DMSO/Puffer*

Im unbestrahlten Versuchsansatz war sowohl unter dem Einfluss von DMSO (Abb.18) als auch von Cur 1 (Abb.19) mikroskopisch ein fortgeschrittenes Wachstum von *M. gypseum* zu beobachten.

*Die Konzentrationsangaben beziehen sich auf das Kammervolumen (100 ml) zum Zeitpunkt der Bestrahlung des parallel erstellten Versuchsansatzes. Anschließend wurden den Kammern 100 ml Nährmedium (Sabouraud-Dextrose-Lösung) hinzugefügt, wodurch eine Verdünnung um den Faktor 2 erfolgte.



Abb.20: *M. gypseum* (Vergrößerung 1:100), Versuchsansatz bestrahlt mit 5 J/cm², Tag 4. Mycel unter DMSO

DMSO: Dimethylsulfoxid (DMSO) 2% in Puffer*



Abb.21: *M. gypseum* (Vergrößerung 1:100), Versuchsansatz bestrahlt mit 5 J/cm², Tag 4. Mycel unter Cur 1

Cur 1: Curcumin 5,4 mg/l in 2% DMSO/Puffer*

Im bestrahlten Versuchsansatz zeigte sich unter dem alleinigen Einfluss von DMSO mikroskopisch ein fortgeschrittenes Wachstum von *M. gypseum* (Abb.20).

Auch unter dem Einfluss von Cur 1 in Kombination mit einer Bestrahlung war eine Mycelbildung durch *M. gypseum* zu beobachten (Abb.21), die jedoch weniger weit fortgeschritten erschien als im bestrahlten Ansatz unter DMSO (Abb.20) und im unbestrahlten Ansatz unter Cur 1 (Abb.19).

***Die Konzentrationsangaben beziehen sich auf das Kammervolumen (100 ml) zum Zeitpunkt der Bestrahlung. Anschließend wurden den Kammern 100 ml Nährmedium (Sabouraud-Dextrose-Lösung) hinzugefügt, wodurch eine Verdünnung um den Faktor 2 erfolgte.**

3.2.3.5 *M. canis*

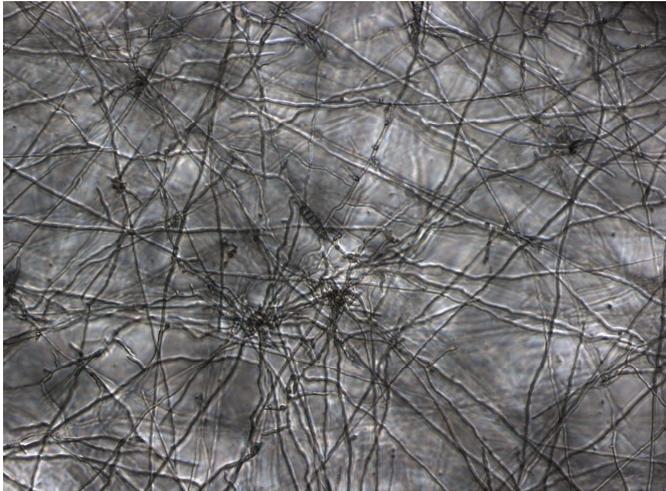


Abb.22: *M. canis* (Vergrößerung 1:100), unbestrahlter Versuchsansatz, Tag 4. Mycel unter DMSO

DMSO: Dimethylsulfoxid (DMSO) 2% in Puffer*



Abb.23: *M. canis* (Vergrößerung 1:100), unbestrahlter Versuchsansatz, Tag 4. Mycel unter Cur 1

Cur 1: Curcumin 5,4 mg/l in 2% DMSO/Puffer*

Im unbestrahlten Versuchsansatz war sowohl unter dem Einfluss von DMSO (Abb.22) als auch von Cur 1 (Abb.23) mikroskopisch ein fortgeschrittenes Wachstum von *M. canis* zu beobachten.

***Die Konzentrationsangaben beziehen sich auf das Kammervolumen (100 ml) zum Zeitpunkt der Bestrahlung des parallel erstellten Versuchsansatzes. Anschließend wurden den Kammern 100 ml Nährmedium (Sabouraud-Dextrose-Lösung) hinzugefügt, wodurch eine Verdünnung um den Faktor 2 erfolgte.**

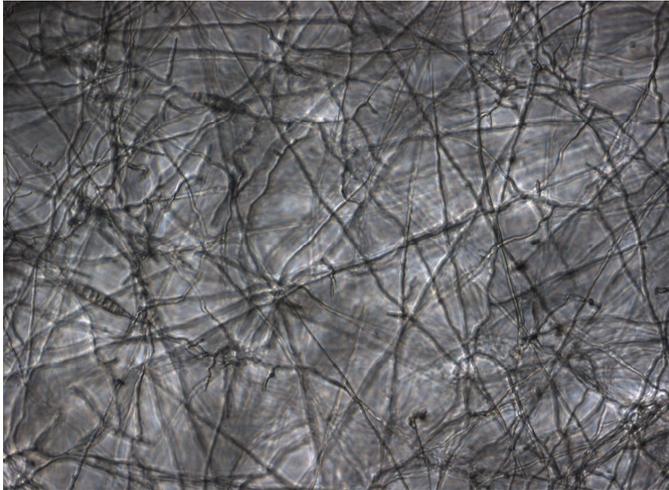


Abb.24: *M. canis* (Vergrößerung 1:100), Versuchsansatz bestrahlt mit 5 J/cm², Tag 4. Mycel unter DMSO

DMSO: Dimethylsulfoxid (DMSO) 2% in Puffer*



Abb.25: *M. canis* (Vergrößerung 1:100), Versuchsansatz bestrahlt mit 5 J/cm², Tag 4. Mycel unter Cur 1

Cur 1: Curcumin 5,4 mg/l in 2% DMSO/Puffer*

Im bestrahlten Versuchsansatz zeigte sich unter dem alleinigen Einfluss von DMSO mikroskopisch ein fortgeschrittenes Wachstum von *M. canis* (Abb.24).

Cur 1 hingegen hemmte in Kombination mit einer Bestrahlung mikroskopisch deutlich sichtbar das Wachstum von *M. canis*, so dass keine ausgeprägte Mycelbildung erkennbar war (Abb.25).

***Die Konzentrationsangaben beziehen sich auf das Kammervolumen (100 ml) zum Zeitpunkt der Bestrahlung. Anschließend wurden den Kammern 100 ml Nährmedium (Sabouraud-Dextrose-Lösung) hinzugefügt, wodurch eine Verdünnung um den Faktor 2 erfolgte.**

3.2.3.6 *T. terrestre*

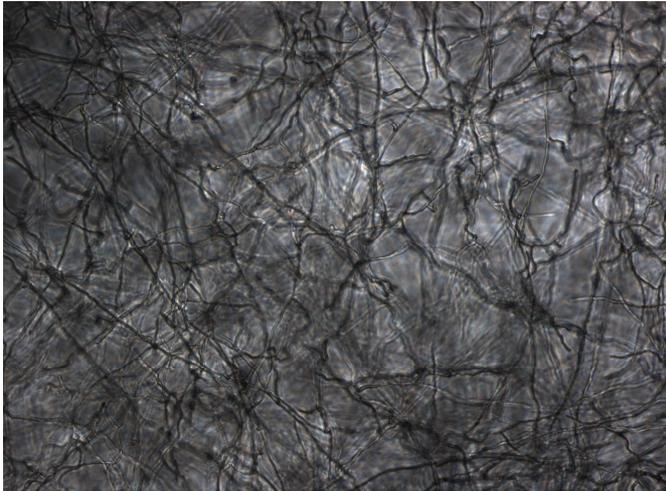


Abb.26: *T. terrestre* (Vergrößerung 1:100), unbestrahlter Versuchsansatz, Tag 4. Mycel unter DMSO

DMSO: Dimethylsulfoxid (DMSO) 2% in Puffer*

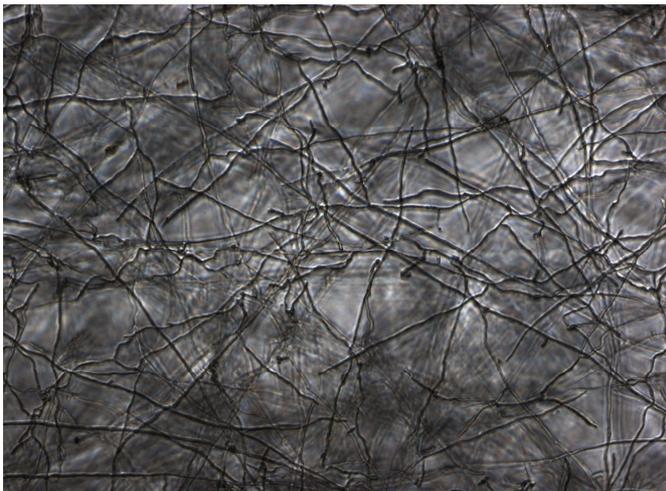


Abb.27: *T. terrestre* (Vergrößerung 1:100), unbestrahlter Versuchsansatz, Tag 4. Mycel unter Cur 1

Cur 1: Curcumin 5,4 mg/l in 2% DMSO/Puffer*

Im unbestrahlten Versuchsansatz war sowohl unter dem Einfluss von DMSO (Abb.26) als auch von Cur 1 (Abb.27) mikroskopisch ein fortgeschrittenes Wachstum von *T. terrestre* zu beobachten.

***Die Konzentrationsangaben beziehen sich auf das Kammervolumen (100 ml) zum Zeitpunkt der Bestrahlung des parallel erstellten Versuchsansatzes. Anschließend wurden den Kammern 100 ml Nährmedium (Sabouraud-Dextrose-Lösung) hinzugefügt, wodurch eine Verdünnung um den Faktor 2 erfolgte.**

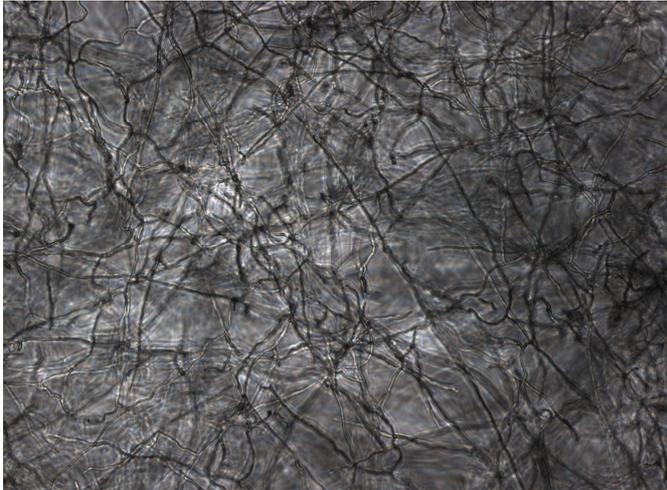


Abb.28: *T. terrestris* (Vergrößerung 1:100), Versuchsansatz bestrahlt mit 5 J/cm², Tag 4. Mycel unter DMSO

DMSO: Dimethylsulfoxid (DMSO) 2% in Puffer*



Abb.29: *T. terrestris* (Vergrößerung 1:100), Versuchsansatz bestrahlt mit 5 J/cm², Tag 4. Mycel unter Cur 1

Cur 1: Curcumin 5,4 mg/l in 2% DMSO/Puffer*

Im bestrahlten Versuchsansatz zeigte sich unter dem alleinigen Einfluss von DMSO mikroskopisch ein fortgeschrittenes Wachstum von *T. terrestris* (Abb.28).

Cur 1 hingegen hemmte in Kombination mit einer Bestrahlung mikroskopisch deutlich sichtbar das Wachstum von *T. terrestris*, so dass keine ausgeprägte Mycelbildung erkennbar war (Abb.29).

***Die Konzentrationsangaben beziehen sich auf das Kammervolumen (100 ml) zum Zeitpunkt der Bestrahlung. Anschließend wurden den Kammern 100 ml Nährmedium (Sabouraud-Dextrose-Lösung) hinzugefügt, wodurch eine Verdünnung um den Faktor 2 erfolgte.**

4. Besprechung der Ergebnisse (Diskussion)

Aufgrund des explorativen Charakters dieser Arbeit liegt den Versuchen kein international standardisiertes Versuchsprotokoll zugrunde. Das Ziel bestand in der Schaffung möglichst optimaler Versuchsbedingungen, anhand derer überprüft werden sollte, ob das Wachstum wichtiger Dermatophytenarten *in vitro* durch die Anwendung von Curcumin in Kombination mit einer Photodynamischen Therapie (PDT) inhibiert werden kann. Anhand photometrischer Messungen und mikroskopischer Kontrollen konnten sowohl quantitative als auch qualitative Aussagen über die Wirkung von photodynamisch aktiviertem Curcumin getroffen werden.

4.1 Wasserlöslichkeit und Lichtempfindlichkeit von Curcumin

Es ist bekannt, dass Curcumin über eine sehr geringe Wasserlöslichkeit verfügt (Gosangari und Dyakonov 2013, Kurita und Makino 2013). Um die Wirkung des Curcumins beurteilen zu können und das Risiko möglicher Störfaktoren zu minimieren, musste in den von mir durchgeführten Versuchen das Lösungsmittel Dimethylsulfoxid (DMSO) in einer möglichst niedrigen Konzentration eingesetzt werden. Dabei wurde regelmäßig makroskopisch kontrolliert, ob die eingesetzten Curcuminlösungen vollständig gelöst waren. Es ist jedoch nicht auszuschließen, dass geringe Anteile des Curcumins nicht vollständig in Lösung gegangen sind. Während der gesamten Arbeitsprozesse wurden die curcuminhaltigen Lösungen streng lichtgeschützt behandelt. So erfolgte die Herstellung und Lagerung der Lösungen in mit Aluminiumfolie umwickelten Behältnissen. Dennoch besteht die Möglichkeit, dass es vor der geplanten Bestrahlung für eine kurze Zeitdauer zu einem ungewollten Lichtkontakt der Lösungen mit dem Tageslicht kam. Sowohl eine nicht ganz vollständig gelöste Curcuminlösung als auch ein verfrühter Kontakt der Curcuminlösungen mit dem Licht könnten zu einer minimalen Verringerung der eingesetzten Curcuminkonzentration und einer damit einhergehenden geringeren Wirksamkeit geführt haben. Diese mögliche geringfügige Konzentrationsverringerung wäre vernachlässigbar, da trotz eines damit verbundenen minimalen Wirkverlustes in den von mir durchgeführten Versuchen eindeutige, signifikante Ergebnisse erzielt wurden.

Um eine verbesserte Wasserlöslichkeit und somit eine höhere Curcumindosis zu erreichen, wäre es interessant, in zukünftigen Versuchen die Form des eingesetzten Curcumins zu modifizieren. Eine Möglichkeit könnte in dem Einsatz eines curcuminhaltigen Lyophilisats

(durch Gefriertrocknung entstandenes Produkt) bestehen. Für aus Curcumin, Cyclodextrinen und Polymeren bestehende Lyophilisate wurde bereits eine sehr gute Wasserlöslichkeit und *in vitro* eine phototoxische Wirkung gegenüber Bakterien nachgewiesen (Wikene et al. 2015). Sollte sich diese Wirkung auch gegenüber Dermatophyten bestätigen lassen, könnte durch den Einsatz eines curcuminhaltigen Lyophilisats die Durchführung einer Photodynamischen Therapie bei Dermatophyten möglicherweise erheblich vereinfacht werden. Im Gegensatz zu dem in dieser Arbeit angewendeten Lösungsverfahren könnte durch die kurze Lösungszeit des Lyophilisats in Wasser in wenigen Augenblicken eine für die topische Anwendung gebrauchsfertige Darreichungsform des Curcumins zur Verfügung stehen.

Eine weitere Möglichkeit, die Wasserlöslichkeit des Curcumins zu verbessern, besteht in der Erhöhung der Konzentration des Lösungsmittels DMSO. In den von mir durchgeführten Vorversuchen übte die alleinige Behandlung mit 10% DMSO/Puffer eine schwache hemmende Wirkung auf das Wachstum von *T. rubrum* aus. Um die Aussagekraft bezüglich der Wirkung von Curcumin nicht zu verfälschen, wurde DMSO in den Hauptversuchen in einer möglichst niedrigen Konzentration eingesetzt. Für eine mögliche zukünftige Therapie mittels photodynamisch aktiviertem Curcumin würde ein wachstumshemmender Effekt des eingesetzten Lösungsmittels die Wirkung des Curcumins im optimalen Fall verstärken, so dass es durchaus möglich erscheint, DMSO auch in einer höheren Konzentration einzusetzen. Auch der Einsatz von Nanopartikeln als Trägersystem für Curcumin scheint ein möglicher Ansatz zu sein, die Wasserlöslichkeit und die phototoxische Wirkung zu steigern. Nanopartikel weisen nach der Definition der National Nanotechnology Initiative (NNI) einen ungefähren Durchmesser von 1 bis 100 Nanometern auf und besitzen in der Diagnostik und Therapie von Krankheiten einen hohen Stellenwert (Koo et al. 2005). In den letzten Jahren wurden zahlreiche Formen von Nanopartikeln entwickelt, die dem gezielten Transport von Medikamenten in krankes Gewebe dienen. Der Transport kann auf passivem Weg über die erhöhte mikrovaskuläre Permeabilität von entzündetem oder von einem Tumor befallenen Gewebe und auf aktivem Weg über spezifische Oberflächenrezeptoren erfolgen (Bansal et al. 2011). Neben der Transportfunktion kann durch Nanopartikel die Wasserlöslichkeit und die chemische Stabilität erhöht sowie eine verbesserte Zellpermeabilität und eine kontrollierte Freisetzung des eingelagerten oder angehefteten Medikaments erreicht werden (Goyal et al. 2016). In Versuchen mit humanen alveolaren Adenokarzinom-Epithelzellen wurde durch Jiang et al. bewiesen, dass durch Verwendung fester Lipidnanopartikel die intrazelluläre Konzentration von Curcumin deutlich erhöht werden kann (Jiang et al. 2017). Dabei führten die Nanopartikel zu einer erhöhten zellulären Aufnahme und einem verminderten Abbau des

Curcumins. In Folge dessen war im Vergleich zu freiem Curcumin der phototoxische Effekt von in festen Lipidnanopartikeln verkapseltem Curcumin deutlich erhöht. Die Konzentration des freien und des verkapselten Curcumins betrug jeweils 15 μM und die Bestrahlung erfolgte mit Licht der Wellenlänge 430 nm und der Leistungsdichte 50 mW/cm^2 über eine Dauer von 20 Minuten. Es zeigte sich, dass durch photodynamisch aktiviertes verkapseltes Curcumin mehr zellschädigende reaktive Sauerstoffspezies entstanden als durch photodynamisch aktiviertes freies Curcumin. Zudem konnten in den mit verkapseltem Curcumin behandelten Zellen mehr proapoptische Faktoren wie Caspase-3, Caspase-9 oder Bax nachgewiesen werden. Baltazar et al. konnten 2015 zeigen, dass das Wachstum von *T. rubrum in vitro* durch die Bestrahlung von in Nanopartikeln verkapseltem Curcumin gehemmt werden kann (Baltazar et al. 2015b). Entsprechend der Ergebnisse von Jiang et al. führte photodynamisch aktiviertes verkapseltes Curcumin im Vergleich zu photodynamisch aktiviertem freiem Curcumin zu einer vermehrten Bildung freier Radikale und zu einer gesteigerten Apoptose. Baltazar et al. begründeten die gesteigerte Apoptose unter anderem mit einer stärkeren DNA Fragmentierung durch verkapseltes Curcumin. Diese könnte auf die im Vergleich zum Volumen sehr große Oberfläche der Nanopartikel zurückzuführen sein, durch die eine hohe chemische Reaktivität begünstigt wird (Baltazar et al. 2015b). Die Tatsache, dass der Einsatz von Nanopartikeln zu einer verbesserten Wasserlöslichkeit und zu einer erhöhten intrazellulären Aufnahme von Curcumin sowie zu einer gesteigerten proapoptischen Wirkung führt, lässt die Nutzung von Nanopartikeln als Transportsystem für Curcumin als eine vielversprechende Möglichkeit erscheinen. Dafür muss in weiterführenden Versuchen untersucht werden, ob im Rahmen einer PDT das Wachstum weiterer Dermatophytenarten *in vitro* und letztendlich *in vivo* durch in Nanopartikeln verkapseltes Curcumin gehemmt werden kann.

4.2 Effekt der alleinigen Belichtung und des Lösungsmittels DMSO auf das Wachstumsverhalten der Dermatophyten

Um die Ergebnisse nicht zu verfälschen, durfte das für Curcumin verwendete Lösungsmittel Dimethylsulfoxid (DMSO) weder in unbelichteter noch in belichteter Form einen Effekt auf das Wachstum der Dermatophyten ausüben. Ebenfalls sollte das Wachstum der Dermatophyten nicht durch eine alleinige Bestrahlung beeinflusst werden. Sowohl für ultraviolettes Licht (Dai et al. 2008; Nematollahi et al. 2015) als auch für DMSO (Randhawa 2006) ist eine wachstumshemmende Wirkung auf Dermatophytenarten beschrieben. In den

von mir durchgeführten Versuchen zeigte sich zum Abschluss des Beobachtungszeitraumes von 4 Tagen bei keiner der 6 Dermatophytenarten ein signifikanter Einfluss einer alleinigen Bestrahlung. Auch an den Tagen 0 bis 3 ergab sich kein signifikanter Einfluss auf das Wachstumsverhalten der Dermatophyten mit Ausnahme der Messung an Tag 3 für *T. rubrum* (vgl. Anhang, Tabelle 25). Da dieser schwach signifikante Zusammenhang eine einmalige Ausnahme darstellte und sich an Tag 4 nicht reproduzieren ließ, kann ein Messfehler angenommen werden.

Des Weiteren zeigte sich bei den von mir durchgeführten Versuchen über die Dauer von 4 Tagen weder im bestrahlten noch im unbestrahlten Zustand ein signifikanter Einfluss des Lösungsmittels DMSO auf das Wachstum der 6 untersuchten Dermatophytenarten. Im Gegensatz dazu beschrieb Randhawa 2006, dass in destilliertem Wasser gelöstes DMSO unter anderem das Wachstum der auch von mir untersuchten Dermatophytenarten *T. rubrum*, *E. floccosum* und *M. canis* inhibiert (Randhawa 2006). Dabei wurde das Wachstum von 4 *T. rubrum*-Stämmen durch 2,5% DMSO/Aqua destillata, das Wachstum von einem *E. floccosum*-Stamm durch 1,25% DMSO/Aqua destillata und das Wachstum von 5 *M. canis*-Stämmen durch 0,25% DMSO/Aqua destillata signifikant gehemmt. In den von mir durchgeführten Versuchen betrug der Volumenanteil des DMSO zum Zeitpunkt der Bestrahlung 2% und nach Zugabe der Nährlösung 1%. Das Dermatophytenwachstum wurde über 4 Tage beobachtet. Randhawa führte die Versuche mit Dermatophyten durch, die 7 bis 10 Tage auf mit DMSO versetztem Agar gewachsen waren und anschließend in Form einer Kolonie mit einem Durchmesser von 5 mm steril überimpft worden waren. Um den Wachstumsfortschritt zu erfassen, bestimmte Randhawa den Durchmesser der überimpften Dermatophytenkolonien nach 7 und nach 14 Tagen. Im Vergleich zu meiner Arbeit unterschieden sich somit sowohl die Vorbehandlung der Dermatophyten als auch der Umfang des Beobachtungszeitraumes. Dadurch könnte erklärt werden, warum DMSO trotz einer im Vergleich zu den Versuchen von Randhawa teilweise höheren Konzentration in den von mir durchgeführten Versuchen keinen signifikanten Einfluss auf das Dermatophytenwachstum ausübte. Auch ist es möglich, dass verschiedene Stämme einer Dermatophytenart eine unterschiedliche Sensitivität gegenüber der wachstumshemmenden Wirkung von DMSO aufweisen. So zeigten beispielsweise in den Versuchen von Randhawa die 4 untersuchten Stämme von *T. rubrum* große Unterschiede in Bezug auf die Wirksamkeit von DMSO.

4.3 Einfluss von unbelichtetem Curcumin auf das Wachstumsverhalten der Dermatophyten

Studien haben gezeigt, dass unbelichtetes Curcumin einen wachstumshemmenden Effekt auf Pilze wie beispielsweise *Candida*-Spezies (Kumar et al. 2014; Martins et al. 2009) ausübt. Dabei ist der antifungale Wirkmechanismus von Curcumin vielfältig und beinhaltet unter anderem Veränderungen des Ergosterolmetabolismus (Sharma et al. 2012) und des Membranpotentials (Lee und Lee 2014) sowie eine Permeabilitätsstörung der fungalen Plasmamembran (Kumar et. al 2014).

Wuthi-udomlert et al. konnten zudem für aus der Pflanze *Curcuma longa* isoliertes Öl eine hemmende Wirkung auf das Wachstum von verschiedenen Dermatophytenarten nachweisen (Wuthi-udomlert et al. 2000). Dabei betrug die minimale Hemmkonzentration von frisch destilliertem Öl 7,8 mg/ml und für 18 Monate altes Öl 7,2 mg/ml.

In den von mir durchgeführten Versuchen zeigte sich, dass unbelichtetes Curcumin einen schwachen, jedoch signifikanten wachstumshemmenden Effekt auf *T. interdigitale* und *M. gypseum* ausübte. Das Wachstum der anderen Dermatophytenarten wurde zu keinem Zeitpunkt signifikant durch unbestrahltes Curcumin beeinflusst. Das schließt jedoch nicht aus, dass durch die Behandlung mit einer höheren Curcumindosis auch das Wachstum der übrigen Dermatophytenarten signifikant inhibiert werden kann.

4.4 Einfluss von photodynamisch aktiviertem Curcumin auf das Wachstumsverhalten der Dermatophyten

In den von mir durchgeführten Versuchen wurde das Wachstum aller 6 untersuchten Dermatophytenarten signifikant durch photodynamisch aktiviertes Curcumin gehemmt. Das Wachstum der Dermatophytenarten *E. floccosum*, *T. rubrum*, *M. canis* und *T. terrestre* wurde durch belichtetes Curcumin signifikant gehemmt, während es durch Curcumin ohne eine kombinierte Bestrahlung nicht signifikant beeinflusst wurde. Der schwache wachstumshemmende Effekt des unbelichteten Curcumins auf *T. interdigitale* und *M. gypseum* wurde durch die Kombination mit einer Bestrahlung deutlich gesteigert. Diese Ergebnisse beweisen erstmalig einen wachstumshemmenden Effekt von photodynamisch aktiviertem Curcumin auf die Dermatophytenarten *E. floccosum*, *T. interdigitale*, *M. gypseum*, *M. canis* und *T. terrestre*. Zwar gibt es eine Vielzahl veröffentlichter Studien, die belegen, dass durch den Einsatz von Curcumin als Photosensibilisator das Wachstum von *Candida*arten

(Andrade et al. 2013; Dovigo et al. 2011) oder Bakterien wie Staphylokokken (Hegge et al. 2012) und Streptokokken (Paschoal et al. 2013) effektiv gehemmt wird, jedoch ist die Wirkung von belichtetem Curcumin auf Dermatophyten wenig erforscht. Beschrieben wurde bisher nur eine phototoxische Wirkung von freiem und in Nanopartikeln verkapseltem Curcumin auf *T. rubrum* (Baltazar et al. 2015b). Entsprechend der von mir durchgeführten Versuche verwendeten Baltazar et al. als Lösungsmittel für das freie Curcumin DMSO, wobei der Anteil des DMSO in den eingesetzten Curcuminlösungen weniger als 1% betrug. Mittels Messung der optischen Dichte wurde über einen Zeitraum von 7 Tagen die Wirkung von belichtetem Curcumin auf die Keimung der Mikrokonidien von *T. rubrum* untersucht. Die Bestrahlung erfolgte mit einer Wellenlänge von 417 ± 5 nm. Baltazar et al. zeigten, dass sowohl freies Curcumin als auch in Nanopartikeln verkapseltes Curcumin *in vitro* in einer Konzentration von 10 µg/ml kombiniert mit einer Bestrahlung der Dosis 10 J/cm² das Wachstum von *T. rubrum* über den gesamten Beobachtungszeitraum vollständig hemmten. Beide Curcuminformen in der Konzentration 1 µg/ml kombiniert mit einer Bestrahlung der Dosis 40 J/cm² führten ebenfalls zu einer signifikanten, wenn auch nicht vollständigen Hemmung des Dermatophytenwachstums, während belichtetes Curcumin in der Konzentration 0,1 µg/ml weder in freier Form noch in Nanopartikeln verkapselt das Wachstum von *T. rubrum* signifikant beeinflusste. In den von mir durchgeführten Versuchen wurde das Wachstum von *T. rubrum* durch eine zum Zeitpunkt der Belichtung vorliegende Curcuminkonzentration von 5,4 µg/ml in Kombination mit einer Bestrahlung der Dosis 5 J/cm² und der Peakwellenlänge von 367 nm über 4 Tage vollständig gehemmt. Durch die Behandlung mit belichtetem Curcumin der Konzentration 1,8 µg/ml wurde das Wachstum von *T. rubrum* ebenso nahezu vollständig (98,9%) über 4 Tage gehemmt. Somit konnte bestätigt werden, dass photodynamisch aktiviertes Curcumin das Wachstum von *T. rubrum* signifikant inhibiert, wobei eine vollständige Wachstumshemmung durch eine niedrigere Curcuminkonzentration sowie durch eine Bestrahlung mit geringerer Dosis und abweichender Wellenlänge erzielt wurde.

In Form weiterer Versuche wäre es interessant zu erforschen, inwieweit sich die Wirkung von Curcumin durch die Veränderung der Bestrahlungsparameter weiter optimieren lässt. Curcumin hat je nach verwendetem Lösungsmittel ein breites Absorptionsmaximum von 408-430 nm (Erez et al. 2014). Denkbar wäre es, dass durch die Bestrahlung mit Licht einer im Bereich des Absorptionsmaximums liegenden Wellenlänge die Wirkung von Curcumin gesteigert werden kann. Auch ist zu untersuchen, inwiefern die Veränderung der Bestrahlungsdosis die Wirkung von Curcumin beeinflusst.

Obwohl das Wachstum aller 6 untersuchten Dermatophytenarten durch photodynamisch aktiviertes Curcumin gehemmt wurde, zeigten sich Unterschiede im Hinblick auf die Effektivität der Wachstumsinhibierung. Das Wachstum von *M. gypseum* wurde in den durchgeführten Versuchen am schwächsten inhibiert. Bei der mikroskopischen Kontrolle zeigte sich, dass *M. gypseum* von allen untersuchten Dermatophytenarten den größten Anteil an Makrokonidien gebildet hatte. Dieses Bild spiegelte sich auch in den im Vergleich zu den übrigen Dermatophytenarten hohen Extinktionswerten wieder, die direkt nach Fertigstellung des Versuchsansatzes (Tag 0) für *M. gypseum* gemessen wurden. Zu diesem Zeitpunkt hatte noch kein Pilzwachstum stattgefunden. Da die Konzentration der Konidiensuspensionen in jedem Versuchsansatz identisch eingestellt worden war und alle Versuchsansätze in gleicher Form beschickt worden waren, spricht die höhere Ausgangsextinktion von *M. gypseum* für einen vergleichsweise großen Anteil an Konidien hoher optischer Dichte. Das könnte zu der Schlussfolgerung führen, dass die Makrokonidien von *M. gypseum* aufgrund ihrer Struktur weniger sensibel für die Wirkung von Curcumin sind. Dagegen spricht die Tatsache, dass *M. gypseum* als einzige der untersuchten Dermatophytenarten durch die unbelichteten Curcuminlösungen Cur 2 und Cur 3 signifikant gehemmt wurde. Es ist denkbar, dass für eine effektivere photodynamische Aktivierung des Curcumins in den dickwandigen Makrokonidien von *M. gypseum* eine höher dosierte Bestrahlung notwendig ist. Um bezüglich der Sensibilität klinisch relevante Aussagen treffen zu können, muss in weiterführenden Versuchen *in vivo* die Wirksamkeit von bestrahltem Curcumin gegenüber Dermatophyten im Stadium einer aktiven Hautinfektion erforscht werden.

4.5 Ausblick

Baltazar et al. haben bereits anhand eines Mausmodells die Wirksamkeit einer Photodynamischen Therapie gegenüber *T. rubrum* bewiesen. Dabei konnten durch *T. rubrum* verursachte Dermatophytosen durch den Einsatz des Photosensibilisators Toluidinblau erfolgreich behandelt werden (Baltazar et al. 2015a).

In den von mir durchgeführten Versuchen konnte erstmals *in vitro* ein inhibierender Effekt von photodynamisch aktiviertem Curcumin auf das Wachstumsverhalten der Dermatophytenarten *E. floccosum*, *T. interdigitale*, *M. gypseum*, *M. canis* und *T. terrestre* nachgewiesen werden, sowie die bereits beschriebene Wirkung von belichtetem Curcumin auf das Wachstumsverhalten von *T. rubrum* bestätigt werden. Darauf aufbauend muss untersucht werden, inwieweit die von mir erzielten Ergebnisse *in vivo* reproduzierbar sind. Außerdem

müssen zur Optimierung der Curcumin vermittelten Wirkung weitere Versuche bezüglich der galenischen Form von Curcumin und der Bestrahlungsparameter durchgeführt werden. Um eine bessere Vergleichbarkeit zu anderen Studien herzustellen, wäre es sinnvoll, die Versuche nach einem international anerkannten Versuchsprotokoll durchzuführen. Sollten die auf dieser Arbeit aufbauenden Versuche erfolgreich verlaufen, könnte die Photodynamische Therapie mit dem Photosensibilisator Curcumin in Zukunft eine effektive und gut verträgliche Therapiemöglichkeit von Dermatophytosen darstellen.

5. Zusammenfassung

Dermatophyten sind keratinophile Fadenpilze (Hyphomycetes). Sie infizieren keratinhaltige Strukturen wie das Stratum corneum, welches die oberste Schicht der Haut darstellt, sowie Haare und Nägel. Durch Dermatophyten verursachte Infektionen (Dermatophytosen) gehören zu den häufigsten Erkrankungen weltweit. Aufgrund der überwiegend nur fungistatischen Wirkungsweise der verfügbaren Antimykotika ist die Behandlung der Dermatophytosen meist langwierig. Die photodynamische Therapie (PDT) könnte in Zukunft aufgrund der einfachen Anwendung und der schnell eintretenden Wirkung eine vielversprechende Alternative darstellen. Durch die Bestrahlung mit Licht geeigneter Wellenlänge und Intensität wird ein Photosensibilisator aktiviert, der durch die Entstehung freier Radikale oder durch eine Reaktion mit molekularem Stickstoff eine gezielte Gewebsschädigung im Rahmen einer photooxidativen Reaktion bewirkt. Curcumin (1,7-bis-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)-1,6-heptadien-3,5-dione) ist ein phenolischer Bestandteil des Rhizoms der *Curcuma longa* (Gelbwurzel) und kann nachweislich als Photosensibilisator fungieren. Curcumin findet als Gewürz oder Lebensmittelzusatz (E100) Verwendung und ist für seine gute Verträglichkeit bekannt. Zu dem Einfluss von Curcumin auf das Wachstumsverhalten von Dermatophyten gibt es bisher nur wenige Studien. In diesen ist für unbelichtetes Curcumin ein wachstumshemmender Effekt auf einige Dermatophytenarten und für photodynamisch aktiviertes Curcumin eine wachstumsinhibierende Wirkung auf *T. rubrum* beschrieben.

Die vorliegende Arbeit untersuchte den Einfluss von Curcumin in Kombination mit einer Bestrahlung auf das Wachstumsverhalten der 6 Dermatophytenarten *Trichophyton (T.) rubrum*, *T. interdigitale*, *T. terrestre*, *Microsporum (M.) canis*, *M. gypseum* und *Epidermophyton (E.) floccosum*. Durch die ausgewählten Dermatophyten waren alle drei Gattungen vertreten, die für den Hauptteil der humanen Dermatophytosen in Deutschland verantwortlich sind. Die Konidien der 6 Dermatophytenarten wurden mit in Dimethylsulfoxid (DMSO) gelöstem Curcumin versetzt und nach einer Inkubationszeit von 20 Minuten mit einer Dosis von 5 J/cm² und einer Peakwellenlänge von 367 nm bestrahlt. Abschließend wurden die Konidien in Sabouraud Dextrose Lösung lichtgeschützt inkubiert. Kontrollreihen wurden mit reiner Nährlösung, dem Lösungsmittel DMSO und dem Antimykotikum Fluconazol durchgeführt. Als Negativkontrolle dienten identisch behandelte Konidien, die keiner Belichtung ausgesetzt wurden. Das Wachstum der Dermatophytenarten wurde über 96 Stunden regelmäßig durch photometrische Extinktionsmessungen und mikroskopische Kontrollen erfasst. Dabei zeigte sich nach 96 h ein schwacher, jedoch signifikanter

inhibierender Effekt von unbestrahltem Curcumin auf *T. interdigitale* und *M. gypseum*, deren Wachstum maximal um 14,2% (*T. interdigitale*) und 17,2% (*M. gypseum*) reduziert wurde. Das Wachstum der übrigen Dermatophytenarten wurde nicht signifikant durch unbelichtetes Curcumin beeinflusst.

Durch belichtetes Curcumin hingegen wurde das Wachstum aller 6 untersuchten Dermatophytenarten über 96 h signifikant mit hoher Effektivität inhibiert. Die Wirkung des photodynamisch aktivierten Curcumins war abhängig von der eingesetzten Dosis, eine höhere Dosis bewirkte eine stärkere Hemmung des Dermatophytenwachstums. Die maximal erreichte Wachstumsreduktion von *T. rubrum* und *E. floccosum* betrug jeweils 100%, das Wachstum von *T. interdigitale*, *M. gypseum*, *M. canis* und *T. terrestre* wurde um maximal 91,1%, 43,5%, 99,6% und 91,8% reduziert.

Durch die Versuche konnte der bereits beschriebene wachstumshemmende Effekt von belichtetem Curcumin auf *T. rubrum* bestätigt werden und des Weiteren erstmalig eine wachstumshemmende Wirkung von photodynamisch aktiviertem Curcumin auf die Dermatophytenarten *E. floccosum*, *T. interdigitale*, *M. gypseum*, *M. canis* und *T. terrestre* nachgewiesen werden.

Die Ergebnisse zeigen, dass belichtetes Curcumin *in vitro* eine effektive und schnell einsetzende inhibierende Wirkung auf das Wachstum wichtiger Dermatophytenarten ausübt. Sofern diese Wirkung in weiterführenden Untersuchungen *in vivo* bestätigt werden kann, ist es durchaus denkbar, dass die photodynamische Anwendung mit dem Photosensibilisator Curcumin zu einer effektiven und nebenwirkungsarmen Therapieform für superfizielle Dermatophytosen entwickelt werden kann.

6. Literaturverzeichnis

- Achterman, R.R., White, T.C. (2013): Dermatophytes. *Curr Biol* 23 (13): R551-552.
- Alexopoulos, C.J., Mims, C.W., Blackwell, M. (1996): *Introductory mycology*. 4. ed. New York: Wiley.
- Allison, R.R., Moghissi, K. (2013): Photodynamic Therapy (PDT): PDT Mechanisms. *Clin Endosc* 46 (1): 24–29.
- Ammon, H.P., Wahl, M.A. (1991): Pharmacology of *Curcuma longa*. *Planta Med* 57 (1): 1–7.
- Anand, P., Kunnumakkara, A.B., Newman, R.A., Aggarwal, B.B. (2007): Bioavailability of curcumin: problems and promises. *Mol Pharm* 4 (6): 807–818.
- Andrade, M.C., Ribeiro, A.P.R., Dovigo, L.N., Brunetti, I.L., Giampaolo, E.T., Bagnato, V.S., Pavarina, A.C. (2013): Effect of different pre-irradiation times on curcumin-mediated photodynamic therapy against planktonic cultures and biofilms of *Candida* spp. *Arch Oral Biol* 58 (2): 200–210.
- Baltazar, L.M., Werneck, S.M.C., Carneiro, H.C.S., Gouveia, L.F., de Paula, T.P., Byrro, R.M.D., Cunha Júnior, A.S., Soares, B.M., Ferreira, M.V., Souza, D.G., Pinotti, M., Cisalpino, P.S., Santos, D.A. (2015a): Photodynamic therapy efficiently controls dermatophytosis caused by *Trichophyton rubrum* in a murine model. *The British journal of dermatology* 172 (3): 801–804.
- Baltazar, L.M., Krausz, A.E., Souza, A.C.O., Adler, B.L., Landriscina, A., Musaev, T., Nosanchuk, J.D., Friedman, A.J. (2015b): *Trichophyton rubrum* is inhibited by free and nanoparticle encapsulated curcumin by induction of nitrosative stress after photodynamic activation. *PLoS one* 10 (3): e0120179.
- Bansal, S.S., Goel, M., Aqil, F., Vadhanam, M.V., Gupta, R.C. (2011): Advanced drug delivery systems of curcumin for cancer chemoprevention. *Cancer prevention research* 4 (8): 1158–1171.
- Bimonte, S., Barbieri, A., Palma, G., Luciano, A., Rea, D., Arra, C. (2013): Curcumin inhibits tumor growth and angiogenesis in an orthotopic mouse model of human pancreatic cancer. *Biomed Res Int* 2013: 810423.
- Brasch, J. (2008): Dermatophytenspezies. "Neue" Taxonomie und "neue" Taxa. *Hautarzt* 59 (12): 971–979.
- Brasch, J. (2010): Pathogenesis of tinea. *J Dtsch Dermatol Ges* 8 (10): 780–786.
- Bruzell, E.M., Morisbak, E., Tønnesen, H.H. (2005): Studies on curcumin and curcuminoids. XXIX. Photoinduced cytotoxicity of curcumin in selected aqueous preparations. *Photochem Photobiol Sci* 4 (7): 523–530.
- Chen, M.H., Lee, M.Y., Chuang, J.J., Li, Y.Z., Ning, S.T., Chen, J.C., Liu, Y.W. (2012): Curcumin inhibits HCV replication by induction of heme oxygenase-1 and suppression of AKT. *Int J Mol Med* 30 (5): 1021–1028.
- Chen, T.Y., Chen, D.Y., Wen, H.W., Ou, J.L., Chiou, S.S., Chen, J.M., Wong, M.L., Hsu, W.L. (2013): Inhibition of enveloped viruses infectivity by curcumin. *PLoS ONE* 8 (5): e62482.

- Choi, S.S., Lee, H.K., Chae, H.S. (2010): In vitro photodynamic antimicrobial activity of methylene blue and endoscopic white light against *Helicobacter pylori* 26695. *J Photochem Photobiol B, Biol* 101 (3): 206–209.
- Dai, T., Tegos, G.P., Rolz-Cruz, G., Cumbie, W.E., Hamblin, M.R. (2008): Ultraviolet C inactivation of dermatophytes: implications for treatment of onychomycosis. *The British journal of dermatology* 158 (6): 1239–1246.
- De, R., Kundu, P., Swarnakar, S., Ramamurthy, T., Chowdhury, A., Nair, G.B., Mukhopadhyay, A.K. (2009): Antimicrobial activity of curcumin against *Helicobacter pylori* isolates from India and during infections in mice. *Antimicrobial agents and chemotherapy* 53 (4): 1592–1597.
- de Hoog, G.S., Guarro, J., Gené, J., Figueras, M.J. (2000): *Atlas of clinical fungi*, 2nd ed. Utrecht: Centraalbureau voor Schimmelcultures.
- Dovigo, L.N., Pavarina, A.C., Ribeiro, A.P.D., Brunetti, I.L., Costa, C.A., Jacomassi, D.P., Bagnato, V.S., Kurachi, C. (2011): Investigation of the photodynamic effects of curcumin against *Candida albicans*. *Photochem Photobiol* 87 (4): 895–903.
- Dovigo, L.N., Carmello, J.C., de Souza Costa, C.A., Vergani, C.E., Brunetti, I.L., Bagnato, V.S., Pavarina, A.C. (2013): Curcumin-mediated photodynamic inactivation of *Candida albicans* in a murine model of oral candidiasis. *Medical mycology* 51 (3): 243–251.
- Dujic, J., Kippenberger, S., Ramirez-Bosca, A., Diaz-Alperi, J., Bereiter-Hahn, J., Kaufmann, R., Bernd, A., Hofmann, M. (2009): Curcumin in combination with visible light inhibits tumor growth in a xenograft tumor model. *Int J Cancer* 124 (6): 1422–1428.
- Erez, Y., Simkovitch, R., Shomer, S., Gepshtein, R., Huppert, D. (2014): Effect of acid on the ultraviolet-visible absorption and emission properties of curcumin. *The journal of physical chemistry A* 118 (5): 872–884.
- Foroulis, C.N., Thorpe, J.A.C. (2006): Photodynamic therapy (PDT) in Barrett's esophagus with dysplasia or early cancer. *Eur J Cardiothorac Surg* 29 (1): 30–34.
- Gonzales, F.P., Felgenträger, A., Bäumler, W., Maisch, T. (2013): Fungicidal photodynamic effect of a twofold positively charged porphyrin against *Candida albicans* planktonic cells and biofilms. *Future Microbiol* 8 (6): 785–797.
- Gopal, P.K., Paul, M., Paul, S. (2014): Curcumin induces caspase mediated apoptosis in JURKAT cells by disrupting the redox balance. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention* 15 (1): 93–100.
- Gosangari, S., Dyakonov, T. (2013): Enhanced dissolution performance of curcumin with the use of supersaturatable formulations. *Pharm Dev Technol* 18 (2): 475–480.
- Goyal, R., Macri, L.K., Kaplan, H.M., Kohn, J. (2016): Nanoparticles and nanofibers for topical drug delivery. *Journal of controlled release : official journal of the Controlled Release Society* 240: 77–92.
- Gräser, Y., Scott, J., Summerbell, R. (2008): The new species concept in dermatophytes—a polyphasic approach. *Mycopathologia* 166 (5-6): 239–256.
- Gursoy, H., Ozcakir-Tomruk, C., Tanalp, J., Yilmaz, S. (2013): Photodynamic therapy in dentistry: a literature review. *Clin Oral Investig* 17 (4): 1113–1125.
- Hahn, H., Vogt, K. (2005): *Medizinische Mikrobiologie und Infektiologie*. Mit 155 Tabellen. 5., vollst. überarb. Aufl. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag Berlin.

- Hegge, A.B., Bruzell, E., Kristensen, S., Tønnesen, H.H. (2012): Photoinactivation of *Staphylococcus epidermidis* biofilms and suspensions by the hydrophobic photosensitizer curcumin-effect of selected nanocarrier: studies on curcumin and curcuminoides XLVII. *Eur J Pharm Sci* 47 (1): 65–74.
- Hibbett, D.S., Binder, M., Bischoff, J.F., Blackwell, M., Cannon, P.F., Eriksson, O.E., et al. (2007): A higher-level phylogenetic classification of the Fungi. *Mycol Res* 111 (5): 509–547.
- Huang, L., Xuan, Y., Koide, Y., Zhiyentayev, T., Tanaka, M., Hamblin, M.R. (2012): Type I and Type II mechanisms of antimicrobial photodynamic therapy: an in vitro study on gram-negative and gram-positive bacteria. *Lasers Surg Med* 44 (6): 490–499.
- Jiang, S., Zhu, R., He, X., Wang, J., Wang, M., Qian, Y., Wang, S. (2017): Enhanced photocytotoxicity of curcumin delivered by solid lipid nanoparticles. *International journal of nanomedicine* 12: 167–178.
- Jung, H.J., Kim, S.Y., Jung, J.W., Park, H.J., Lee, Y.W., Choe, Y.B., Ahn, K.J. (2014): Identification of dermatophytes by polymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphism analysis of metalloproteinase-1. *Ann Dermatol* 26 (3): 338–342.
- Koo, O.M., Rubinstein, I., Onyuksel, H. (2005): Role of nanotechnology in targeted drug delivery and imaging: a concise review. *Nanomedicine : nanotechnology, biology, and medicine* 1 (3): 193–212.
- Kumar, A., Dhamgaye, S., Maurya, I.K., Singh, A., Sharma, M., Prasad, R. (2014): Curcumin targets cell wall integrity via calcineurin-mediated signaling in *Candida albicans*. *Antimicrob Agents Chemother* 58 (1): 167–175.
- Kumar, S., Narain, U., Tripathi, S., Misra, K. (2001): Syntheses of Curcumin Bioconjugates and Study of Their Antibacterial Activities against β -Lactamase-Producing Microorganisms. *Bioconjugate Chem* 12 (4): 464–469.
- Kurita, T., Makino, Y. (2013): Novel curcumin oral delivery systems. *Anticancer Res* 33 (7): 2807–2821.
- Lakshmiopathy, D.T., Kannabiran, K. (2010): Review on dermatomycosis. Pathogenesis and treatment. *Natural Science* 02 (07): 726–731.
- Lao, C.D., Ruffin 4th, M.T., Normolle, D., Heath, D.D., Murray, S.I., Bailey, J.M., Boggs, M.E., Crowell, J., Rock, C.L., Brenner, D.E. (2006): Dose escalation of a curcuminoid formulation. *BMC Complement Altern Med* 6: 10.
- Lee, W., Lee, D.G. (2014): An antifungal mechanism of curcumin lies in membrane-targeted action within *Candida albicans*. *IUBMB life* 66 (11): 780–785.
- Liu, K., Xie, B. (2012): Today and future of age-related macular degeneration. *ISRN Ophthalmol* 2012: 480212.
- Martins, C.V.B., da Silva, D.L., Neres, A.T.M., Magalhães, T.F.F., Watanabe, G.A., Modolo, L.V., Sabino, A.A., de Fátima, A., de Resende M.A. (2009): Curcumin as a promising antifungal of clinical interest. *J Antimicrob Chemother* 63 (2): 337–339.
- Masuda, T., Hidaka, K., Shinohara, A., Maekawa, T., Takeda, Y., Yamaguchi, H. (1999): Chemical Studies on Antioxidant Mechanism of Curcuminoid. Analysis of Radical Reaction Products from Curcumin. *J Agric Food Chem* 47 (1): 71–77.
- Moghadamtousi, S.Z., Kadir, H.A., Hassandarvish, P., Tajik, H., Abubakar, S., Zandi, K. (2014): A review on antibacterial, antiviral, and antifungal activity of curcumin. *Biomed Res Int* 2014: 186864.

- Nematollahi, A.R., Badiee, P., Nournia, E. (2015): The Efficacy of Ultraviolet Irradiation on Trichophyton Species Isolated From Nails. *Jundishapur journal of microbiology* 8 (6): e18158.
- Nenoff, P., Krüger, C., Ginter-Hanselmayer, G., Tietz, H.J. (2014): Mycology - an update. Part 1: Dermatmycoses: causative agents, epidemiology and pathogenesis. *J Dtsch Dermatol Ges* 12 (3): 188–211.
- Nolting, S., Fegeler, K. (1982): *Medizinische Mykologie*. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag Berlin.
- Paschoal, M.A., Tonon, C.C., Spolidório, D.M.P., Bagnato, V.S., Giusti, J.S.M., Santos-Pinto, L. (2013): Photodynamic potential of curcumin and blue LED against *Streptococcus mutans* in a planktonic culture. *Photodiagnosis Photodyn Ther* 10 (3): 313–319.
- Pires, C.A.A., Cruz, N.F.S., Lobato, A.M., Sousa, P.O., Carneiro, F.R.O., Mendes, A.M.D. (2014): Clinical, epidemiological, and therapeutic profile of dermatophytosis. *An bras dermatol* 89 (2): 259–264.
- Randhawa, M.A. (2006): The effect of dimethyl sulfoxide (DMSO) on the growth of dermatophytes. *Nihon Ishinkin Gakkai zasshi = Japanese journal of medical mycology* 47 (4): 313–318.
- Seebacher, C., Abeck, D., Brasch, J., Cornely, O., Daeschlein, G., Effendy, I., Ginter-Hanselmayer, G., Haake, N., Hamm, G., Hipler, U.C., Hof, H., Korting, H.C., Kramer, A., Mayser, P., Ruhnke, M., Schlacke, K.H., Tietz, H.J. (2006): Tinea capitis. *J Dtsch Dermatol Ges* 4 (12): 1085–1091.
- Seebacher, C., Bouchara, J.P., Mignon, B. (2008): Updates on the epidemiology of dermatophyte infections. *Mycopathologia* 166 (5-6): 335–352.
- Seebacher, C., Brasch, J., Abeck, D., Cornely, O., Effendy, I., Ginter-Hanselmayer, G., Haake, N., Hamm, G., Hipler, U.C., Hof, H., Korting, H.C., Mayser, P., Ruhnke, M., Schlacke, K.H., Tietz, H.J. (2007): Onychomycosis. *J Dtsch Dermatol Ges* 5 (1): 61–66.
- Seebacher, C., Korting, H.C., Abeck, D., Brasch, J., Cornely, O., Effendy, I., Ginter-Hanselmayer, G., Haake, N., Hamm, G., Hipler, U.C., Hof, H., Mayser, P., Ruhnke, M., Schlacke, K.H., Tietz, H.J. (2010): Tinea of glabrous skin. *J Dtsch Dermatol Ges* 8 (7): 549–554.
- Sharma, M., Dhamgaye, S., Singh, A., Prasad, R. (2012): Lipidome analysis reveals antifungal polyphenol curcumin affects membrane lipid homeostasis. *Frontiers in bioscience (Elite edition)* 4: 1195–1209.
- Sharma, R.A., Euden, S.A., Platton, S.L., Cooke, D.N., Shafayat, A., Hewitt, H.R., Marczylo, T.H., Morgan, B., Hemingway, D., Plummer, S.M., Pirmohamed, M., Gescher, A.J., Steward, W.P. (2004): Phase I clinical trial of oral curcumin: biomarkers of systemic activity and compliance. *Clin Cancer Res* 10 (20): 6847–6854.
- Smijs, T.G.M., Pavel, S. (2011): The susceptibility of dermatophytes to photodynamic treatment with special focus on *Trichophyton rubrum*. *Photochem Photobiol* 87 (1): 2–13.
- Tennant, D.R. (2008): Screening potential intakes of colour additives used in non-alcoholic beverages. *Food Chem Toxicol* 46 (6): 1985–1993.
- Tietz, H.J., Sterry, W. (2006): *Antimykotika von A - Z. Anwendung und Pharmakologie auf einen Blick*. 4., neu bearb. und erw. Aufl. Stuttgart: Thieme.
- Wan, M.T., Lin, J.Y. (2014): Current evidence and applications of photodynamic therapy in dermatology. *Clin Cosmet Invest Dermatol* 7: 145–163.

Weitzman, I., Summerbell, R.C. (1995): The dermatophytes. *Clin Microbiol Rev* 8 (2): 240–259.

Wikene, K.O., Hegge, A.B., Bruzell, E., Tønnesen, H.H. (2015): Formulation and characterization of lyophilized curcumin solid dispersions for antimicrobial photodynamic therapy (aPDT): studies on curcumin and curcuminoids LII. *Drug development and industrial pharmacy* 41 (6): 969–977.

Yang, C.L., Liu, Y.Y., Ma, Y.G., Xue, Y.X., Liu, D.G., Ren, Y., Liu, X.B., Li, Y., Li, Z. (2012): Curcumin blocks small cell lung cancer cells migration, invasion, angiogenesis, cell cycle and neoplasia through Janus kinase-STAT3 signalling pathway. *PLoS ONE* 7 (5): e37960.

Yun, D.G., Lee, D.G. (2016): Antibacterial activity of curcumin via apoptosis-like response in *Escherichia coli*. *Applied microbiology and biotechnology* 100 (12): 5505–5514.

7. Anhang

	Tag 0		Tag 1		Tag 2		Tag 3		Tag 4	
	Mittelwert Extinktion	SD								
Ungehemmtes Wachstum	0,054	0,003	0,056	0,003	0,104	0,019	0,212	0,004	0,269	0,014
DMSO	0,054	0,003	0,057	0,003	0,105	0,023	0,206	0,024	0,260	0,022
Cur 1	0,054	0,002	0,057	0,002	0,090	0,013	0,187	0,019	0,243	0,014
Cur 2	0,054	0,003	0,056	0,003	0,093	0,016	0,191	0,019	0,242	0,018
Cur 3	0,056	0,003	0,058	0,004	0,098	0,016	0,200	0,017	0,250	0,017
Cur 4	0,054	0,002	0,056	0,002	0,100	0,015	0,207	0,010	0,258	0,018
Fluconazol	0,056	0,004	0,056	0,004	0,057	0,005	0,057	0,005	0,057	0,005

Tabelle 1: Extinktionswerte von *T. rubrum*, unbestrahlter Versuchsansatz.

Angegeben sind arithmetische Mittelwerte und Standardabweichungen (SD) aus den Extinktionswerten von 3 *T. rubrum*- Stämmen jeweils mit doppelten Versuchsansätzen (n=6).

	Tag 0		Tag 1		Tag 2		Tag 3		Tag 4	
	Mittelwert Extinktion	SD								
Ungehemmtes Wachstum	0,052	0,003	0,055	0,003	0,096	0,021	0,197	0,013	0,257	0,013
DMSO	0,054	0,004	0,056	0,003	0,095	0,018	0,192	0,017	0,248	0,017
Cur 1	0,053	0,002	0,052	0,002	0,052	0,002	0,052	0,003	0,053	0,003
Cur 2	0,052	0,003	0,052	0,003	0,052	0,003	0,053	0,003	0,055	0,004
Cur 3	0,054	0,003	0,054	0,003	0,059	0,003	0,103	0,035	0,188	0,030
Cur 4	0,052	0,002	0,053	0,002	0,081	0,016	0,180	0,021	0,235	0,014
Fluconazol	0,053	0,003	0,053	0,003	0,054	0,004	0,054	0,004	0,054	0,004

Tabelle 2: Extinktionswerte von *T. rubrum*, bestrahlter Versuchsansatz.

Angegeben sind arithmetische Mittelwerte und Standardabweichungen (SD) aus den Extinktionswerten von 3 *T. rubrum*- Stämmen jeweils mit doppelten Versuchsansätzen (n=6).

	Tag 1 - Tag 0		Tag 2 - Tag 0		Tag 3 - Tag 0		Tag 4 - Tag 0	
	Mittelwert- differenz Extinktion	SD	Mittelwert- differenz Extinktion	SD	Mittelwert- differenz Extinktion	SD	Mittelwert- differenz Extinktion	SD
Ungehemmtes Wachstum	0,003	0,002	0,051	0,020	0,158	0,006	0,215	0,013
DMSO	0,003	0,002	0,050	0,026	0,152	0,026	0,205	0,022
Cur 1	0,003	0,001	0,036	0,014	0,133	0,020	0,189	0,015
Cur 2	0,002	0,001	0,040	0,017	0,137	0,020	0,189	0,017
Cur 3	0,003	0,004	0,042	0,018	0,144	0,019	0,194	0,016
Cur 4	0,002	0,002	0,046	0,016	0,153	0,010	0,204	0,017
Fluconazol	0,000	0,001	0,001	0,002	0,001	0,004	0,001	0,004

Tabelle 3: Extinktionswerte von *T. rubrum* abzüglich der an Tag 0 gemessenen

Ausgangsextinktionen, unbestrahlter Versuchsansatz.

Angegeben sind Differenzen arithmetischer Mittelwerte mit Standardabweichungen (SD) aus den Extinktionswerten von 3 *T. rubrum*- Stämmen jeweils mit doppelten Versuchsansätzen (n=6).

	Tag 1 - Tag 0		Tag 2 - Tag 0		Tag 3 - Tag 0		Tag 4 - Tag 0	
	Mittelwert-differenz Extinktion	SD						
Ungehemmtes Wachstum	0,003	0,002	0,044	0,023	0,145	0,015	0,205	0,013
DMSO	0,002	0,002	0,042	0,021	0,139	0,020	0,195	0,018
Cur 1	-0,001	0,001	-0,001	0,000	0,000	0,001	0,000	0,001
Cur 2	0,000	0,001	0,000	0,001	0,000	0,001	0,002	0,002
Cur 3	0,000	0,001	0,005	0,005	0,049	0,038	0,134	0,032
Cur 4	0,001	0,001	0,028	0,017	0,128	0,023	0,183	0,015
Fluconazol	0,000	0,001	0,001	0,001	0,001	0,001	0,001	0,001

Tabelle 4: Extinktionswerte von *T. rubrum* abzüglich der an Tag 0 gemessenen

Ausgangsextinktionen, bestrahlter Versuchsansatz.

Angegeben sind Differenzen arithmetischer Mittelwerte mit Standardabweichungen (SD) aus den Extinktionswerten von 3 *T. rubrum*- Stämmen jeweils mit doppelten Versuchsansätzen (n=6).

	Tag 0		Tag 1		Tag 2		Tag 3		Tag 4	
	Mittelwert Extinktion	SD								
Ungehemmtes Wachstum	0,060	0,004	0,059	0,004	0,063	0,004	0,099	0,029	0,171	0,038
DMSO	0,061	0,005	0,060	0,005	0,064	0,007	0,101	0,041	0,162	0,066
Cur 1	0,063	0,004	0,062	0,004	0,066	0,006	0,096	0,036	0,152	0,074
Cur 2	0,060	0,005	0,059	0,005	0,062	0,006	0,092	0,030	0,152	0,066
Cur 3	0,062	0,006	0,061	0,006	0,065	0,006	0,096	0,031	0,154	0,057
Cur 4	0,062	0,005	0,061	0,004	0,065	0,005	0,097	0,029	0,157	0,047
Fluconazol	0,065	0,008	0,062	0,007	0,063	0,007	0,063	0,007	0,063	0,007

Tabelle 5: Extinktionswerte von *E. floccosum*, unbestrahlter Versuchsansatz.

Angegeben sind arithmetische Mittelwerte und Standardabweichungen (SD) aus den Extinktionswerten von 3 *E. floccosum*- Stämmen jeweils mit doppelten Versuchsansätzen (n=6).

	Tag 0		Tag 1		Tag 2		Tag 3		Tag 4	
	Mittelwert Extinktion	SD								
Ungehemmtes Wachstum	0,058	0,003	0,059	0,004	0,063	0,006	0,095	0,036	0,156	0,049
DMSO	0,059	0,004	0,061	0,005	0,064	0,007	0,095	0,038	0,153	0,064
Cur 1	0,058	0,004	0,059	0,003	0,058	0,003	0,058	0,003	0,058	0,003
Cur 2	0,058	0,004	0,058	0,003	0,057	0,003	0,057	0,003	0,058	0,003
Cur 3	0,060	0,004	0,059	0,004	0,058	0,004	0,059	0,004	0,063	0,009
Cur 4	0,059	0,004	0,059	0,004	0,059	0,005	0,070	0,014	0,113	0,052
Fluconazol	0,059	0,004	0,060	0,004	0,060	0,004	0,059	0,005	0,060	0,005

Tabelle 6: Extinktionswerte von *E. floccosum*, bestrahlter Versuchsansatz.

Angegeben sind arithmetische Mittelwerte und Standardabweichungen (SD) aus den Extinktionswerten von 3 *E. floccosum*- Stämmen jeweils mit doppelten Versuchsansätzen (n=6).

	Tag 1 - Tag 0		Tag 2 - Tag 0		Tag 3 - Tag 0		Tag 4 - Tag 0	
	Mittelwert-differenz Extinktion	SD						
Ungehemmtes Wachstum	-0,001	0,001	0,003	0,003	0,040	0,029	0,111	0,039
DMSO	-0,001	0,001	0,003	0,004	0,040	0,038	0,101	0,064
Cur 1	-0,001	0,002	0,004	0,005	0,034	0,036	0,089	0,074
Cur 2	-0,001	0,001	0,002	0,003	0,032	0,029	0,092	0,066
Cur 3	-0,001	0,001	0,003	0,003	0,035	0,030	0,092	0,058
Cur 4	-0,001	0,002	0,003	0,004	0,035	0,030	0,095	0,048
Fluconazol	-0,002	0,002	-0,002	0,003	-0,002	0,002	-0,001	0,002

Tabelle 7: Extinktionswerte von *E. floccosum* abzüglich der an Tag 0 gemessenen

Ausgangsextinktionen, unbestrahlter Versuchsansatz.

Angaben sind Differenzen arithmetischer Mittelwerte mit Standardabweichungen (SD) aus den Extinktionswerten von 3 *E. floccosum*- Stämmen jeweils mit doppelten Versuchsansätzen (n=6).

	Tag 1 - Tag 0		Tag 2 - Tag 0		Tag 3 - Tag 0		Tag 4 - Tag 0	
	Mittelwert-differenz Extinktion	SD						
Ungehemmtes Wachstum	0,001	0,002	0,005	0,005	0,037	0,036	0,098	0,048
DMSO	0,002	0,002	0,005	0,004	0,036	0,035	0,093	0,061
Cur 1	0,000	0,002	0,000	0,002	0,000	0,002	0,000	0,002
Cur 2	-0,001	0,001	-0,001	0,001	-0,001	0,001	-0,001	0,001
Cur 3	-0,002	0,001	-0,002	0,001	-0,002	0,001	0,003	0,006
Cur 4	0,000	0,002	0,001	0,002	0,011	0,013	0,054	0,051
Fluconazol	0,000	0,001	0,001	0,001	0,000	0,001	0,000	0,002

Tabelle 8: Extinktionswerte von *E. floccosum* abzüglich der an Tag 0 gemessenen

Ausgangsextinktionen, bestrahlter Versuchsansatz.

Angaben sind Differenzen arithmetischer Mittelwerte mit Standardabweichungen (SD) aus den Extinktionswerten von 3 *E. floccosum*- Stämmen jeweils mit doppelten Versuchsansätzen (n=6).

	Tag 0		Tag 1		Tag 2		Tag 3		Tag 4	
	Mittelwert Extinktion	SD								
Ungehemmtes Wachstum	0,053	0,002	0,055	0,003	0,117	0,029	0,204	0,029	0,248	0,029
DMSO	0,054	0,003	0,056	0,003	0,128	0,029	0,218	0,021	0,268	0,018
Cur 1	0,054	0,002	0,055	0,002	0,104	0,018	0,187	0,014	0,238	0,017
Cur 2	0,054	0,001	0,056	0,002	0,122	0,029	0,205	0,028	0,252	0,029
Cur 3	0,055	0,002	0,056	0,003	0,125	0,026	0,213	0,019	0,265	0,015
Cur 4	0,053	0,003	0,055	0,003	0,125	0,030	0,216	0,026	0,265	0,026
Fluconazol	0,054	0,003	0,054	0,003	0,054	0,003	0,054	0,003	0,055	0,004

Tabelle 9: Extinktionswerte von *T. interdigitale*, unbestrahlter Versuchsansatz.

Angaben sind arithmetische Mittelwerte und Standardabweichungen (SD) aus den Extinktionswerten von 3 *T. interdigitale*- Stämmen jeweils mit doppelten Versuchsansätzen (n=6).

	Tag 0		Tag 1		Tag 2		Tag 3		Tag 4	
	Mittelwert Extinktion	SD								
Ungehemmtes Wachstum	0,053	0,002	0,055	0,003	0,115	0,032	0,208	0,029	0,263	0,026
DMSO	0,055	0,004	0,057	0,005	0,119	0,034	0,219	0,030	0,278	0,026
Cur 1	0,056	0,002	0,056	0,003	0,055	0,003	0,055	0,003	0,076	0,036
Cur 2	0,054	0,003	0,053	0,003	0,053	0,004	0,068	0,023	0,128	0,058
Cur 3	0,055	0,003	0,055	0,003	0,057	0,004	0,096	0,018	0,191	0,042
Cur 4	0,053	0,002	0,054	0,002	0,087	0,018	0,190	0,022	0,260	0,018
Fluconazol	0,054	0,003	0,054	0,003	0,055	0,004	0,055	0,004	0,054	0,004

Tabelle 10: Extinktionswerte von *T. interdigitale*, bestrahlter Versuchsansatz.

Angegeben sind arithmetische Mittelwerte und Standardabweichungen (SD) aus den Extinktionswerten von 3 *T. interdigitale*- Stämmen jeweils mit doppelten Versuchsansätzen (n=6).

	Tag 1 - Tag 0		Tag 2 - Tag 0		Tag 3 - Tag 0		Tag 4 - Tag 0	
	Mittelwert- differenz Extinktion	SD	Mittelwert- differenz Extinktion	SD	Mittelwert- differenz Extinktion	SD	Mittelwert- differenz Extinktion	SD
Ungehemmtes Wachstum	0,002	0,001	0,064	0,028	0,152	0,028	0,196	0,028
DMSO	0,002	0,002	0,074	0,028	0,164	0,020	0,214	0,018
Cur 1	0,001	0,001	0,049	0,018	0,133	0,014	0,183	0,016
Cur 2	0,002	0,002	0,068	0,030	0,151	0,029	0,198	0,029
Cur 3	0,002	0,002	0,070	0,026	0,159	0,018	0,210	0,014
Cur 4	0,002	0,002	0,072	0,029	0,163	0,024	0,212	0,024
Fluconazol	0,000	0,001	0,000	0,000	0,000	0,001	0,001	0,001

Tabelle 11: Extinktionswerte von *T. interdigitale* abzüglich der an Tag 0 gemessenen

Ausgangsextinktionen, unbestrahlter Versuchsansatz.

Angegeben sind Differenzen arithmetischer Mittelwerte mit Standardabweichungen (SD) aus den Extinktionswerten von 3 *T. interdigitale*- Stämmen jeweils mit doppelten Versuchsansätzen (n=6).

	Tag 1 - Tag 0		Tag 2 - Tag 0		Tag 3 - Tag 0		Tag 4 - Tag 0	
	Mittelwert- differenz Extinktion	SD	Mittelwert- differenz Extinktion	SD	Mittelwert- differenz Extinktion	SD	Mittelwert- differenz Extinktion	SD
Ungehemmtes Wachstum	0,002	0,002	0,062	0,032	0,156	0,028	0,210	0,026
DMSO	0,002	0,002	0,064	0,033	0,164	0,029	0,223	0,025
Cur 1	0,000	0,001	0,000	0,001	-0,001	0,001	0,020	0,035
Cur 2	-0,001	0,000	-0,001	0,001	0,014	0,022	0,074	0,058
Cur 3	-0,001	0,000	0,001	0,001	0,041	0,017	0,136	0,040
Cur 4	0,000	0,000	0,034	0,018	0,136	0,020	0,207	0,016
Fluconazol	0,000	0,001	0,001	0,001	0,001	0,001	0,000	0,001

Tabelle 12: Extinktionswerte von *T. interdigitale* abzüglich der an Tag 0 gemessenen

Ausgangsextinktionen, bestrahlter Versuchsansatz.

Angegeben sind Differenzen arithmetischer Mittelwerte mit Standardabweichungen (SD) aus den Extinktionswerten von 3 *T. interdigitale*- Stämmen jeweils mit doppelten Versuchsansätzen (n=6).

	Tag 0		Tag 1		Tag 2		Tag 3		Tag 4	
	Mittelwert Extinktion	SD								
Ungehemmtes Wachstum	0,087	0,019	0,234	0,047	0,355	0,047	0,411	0,043	0,450	0,038
DMSO	0,085	0,014	0,221	0,024	0,355	0,023	0,419	0,029	0,455	0,024
Cur 1	0,088	0,013	0,207	0,023	0,317	0,016	0,365	0,012	0,394	0,009
Cur 2	0,086	0,015	0,211	0,029	0,325	0,023	0,377	0,017	0,412	0,014
Cur 3	0,091	0,016	0,229	0,032	0,348	0,031	0,403	0,026	0,437	0,023
Cur 4	0,087	0,011	0,227	0,021	0,351	0,016	0,407	0,011	0,457	0,035
Fluconazol	0,089	0,011	0,159	0,024	0,167	0,027	0,163	0,032	0,149	0,040

Tabelle 13: Extinktionswerte von *M. gypseum*, unbestrahlter Versuchsansatz.

Angegeben sind arithmetische Mittelwerte und Standardabweichungen (SD) aus den Extinktionswerten von 3 *M. gypseum*- Stämmen jeweils mit doppelten Versuchsansätzen (n=6).

	Tag 0		Tag 1		Tag 2		Tag 3		Tag 4	
	Mittelwert Extinktion	SD								
Ungehemmtes Wachstum	0,089	0,017	0,244	0,038	0,367	0,036	0,423	0,033	0,460	0,031
DMSO	0,094	0,017	0,241	0,032	0,367	0,025	0,422	0,020	0,457	0,016
Cur 1	0,091	0,018	0,091	0,017	0,145	0,058	0,237	0,069	0,296	0,070
Cur 2	0,090	0,019	0,119	0,044	0,252	0,050	0,329	0,046	0,369	0,043
Cur 3	0,094	0,014	0,203	0,031	0,334	0,029	0,391	0,024	0,425	0,021
Cur 4	0,091	0,015	0,231	0,026	0,363	0,022	0,418	0,020	0,454	0,020
Fluconazol	0,092	0,015	0,166	0,035	0,174	0,041	0,172	0,047	0,158	0,054

Tabelle 14: Extinktionswerte von *M. gypseum*, bestrahlter Versuchsansatz.

Angegeben sind arithmetische Mittelwerte und Standardabweichungen (SD) aus den Extinktionswerten von 3 *M. gypseum*- Stämmen jeweils mit doppelten Versuchsansätzen (n=6).

	Tag 1 - Tag 0		Tag 2 - Tag 0		Tag 3 - Tag 0		Tag 4 - Tag 0	
	Mittelwert- differenz Extinktion	SD	Mittelwert- differenz Extinktion	SD	Mittelwert- differenz Extinktion	SD	Mittelwert- differenz Extinktion	SD
Ungehemmtes Wachstum	0,147	0,028	0,269	0,030	0,325	0,028	0,364	0,025
DMSO	0,137	0,011	0,271	0,011	0,335	0,026	0,371	0,023
Cur 1	0,118	0,011	0,228	0,007	0,277	0,008	0,306	0,010
Cur 2	0,125	0,014	0,239	0,010	0,292	0,009	0,326	0,012
Cur 3	0,139	0,017	0,257	0,016	0,312	0,013	0,346	0,011
Cur 4	0,141	0,011	0,264	0,007	0,320	0,008	0,370	0,028
Fluconazol	0,071	0,013	0,078	0,016	0,075	0,022	0,061	0,031

Tabelle 15: Extinktionswerte von *M. gypseum* abzüglich der an Tag 0 gemessenen Ausgangsextinktionen, unbestrahlter Versuchsansatz.

Angegeben sind Differenzen arithmetischer Mittelwerte mit Standardabweichungen (SD) aus den Extinktionswerten von 3 *M. gypseum*- Stämmen jeweils mit doppelten Versuchsansätzen (n=6).

	Tag 1 - Tag 0		Tag 2 - Tag 0		Tag 3 - Tag 0		Tag 4 - Tag 0	
	Mittelwert- Extinktion	SD	Mittelwert- Extinktion	SD	Mittelwert- Extinktion	SD	Mittelwert- Extinktion	SD
Ungehemmtes Wachstum	0,155	0,022	0,278	0,020	0,334	0,018	0,371	0,017
DMSO	0,147	0,015	0,274	0,010	0,328	0,008	0,364	0,009
Cur 1	0,000	0,002	0,054	0,048	0,146	0,061	0,205	0,064
Cur 2	0,030	0,027	0,163	0,034	0,239	0,031	0,279	0,029
Cur 3	0,109	0,018	0,240	0,016	0,297	0,012	0,331	0,009
Cur 4	0,140	0,012	0,272	0,012	0,328	0,015	0,363	0,012
Fluconazol	0,074	0,019	0,082	0,025	0,080	0,032	0,066	0,040

Tabelle 16: Extinktionswerte von *M. gypseum* abzüglich der an Tag 0 gemessenen

Ausgangsextinktionen, bestrahlter Versuchsansatz.

Angegeben sind Differenzen arithmetischer Mittelwerte mit Standardabweichungen (SD) aus den Extinktionswerten von 3 *M. gypseum*- Stämmen jeweils mit doppelten Versuchsansätzen (n=6).

	Tag 0		Tag 1		Tag 2		Tag 3		Tag 4	
	Mittelwert Extinktion	SD								
Ungehemmtes Wachstum	0,058	0,005	0,066	0,009	0,166	0,022	0,246	0,028	0,293	0,037
DMSO	0,060	0,006	0,067	0,011	0,153	0,028	0,231	0,025	0,276	0,027
Cur 1	0,060	0,005	0,065	0,009	0,142	0,032	0,235	0,029	0,287	0,027
Cur 2	0,058	0,005	0,066	0,009	0,154	0,027	0,240	0,022	0,289	0,027
Cur 3	0,059	0,005	0,066	0,008	0,158	0,020	0,240	0,013	0,286	0,015
Cur 4	0,058	0,004	0,066	0,009	0,155	0,023	0,236	0,021	0,278	0,024
Fluconazol	0,059	0,005	0,062	0,008	0,064	0,009	0,064	0,009	0,064	0,009

Tabelle 17: Extinktionswerte von *M. canis*, unbestrahlter Versuchsansatz.

Angegeben sind arithmetische Mittelwerte und Standardabweichungen (SD) aus den Extinktionswerten von 3 *M. canis*- Stämmen jeweils mit doppelten Versuchsansätzen (n=6).

	Tag 0		Tag 1		Tag 2		Tag 3		Tag 4	
	Mittelwert Extinktion	SD								
Ungehemmtes Wachstum	0,058	0,004	0,065	0,008	0,160	0,020	0,239	0,021	0,285	0,025
DMSO	0,060	0,006	0,066	0,010	0,149	0,022	0,227	0,015	0,274	0,021
Cur 1	0,059	0,004	0,059	0,004	0,059	0,004	0,059	0,005	0,060	0,006
Cur 2	0,059	0,008	0,057	0,006	0,059	0,006	0,068	0,010	0,124	0,042
Cur 3	0,059	0,005	0,060	0,005	0,094	0,023	0,187	0,018	0,244	0,014
Cur 4	0,059	0,004	0,062	0,004	0,120	0,020	0,212	0,015	0,261	0,015
Fluconazol	0,058	0,005	0,061	0,006	0,063	0,007	0,064	0,008	0,063	0,008

Tabelle 18: Extinktionswerte von *M. canis*, bestrahlter Versuchsansatz.

Angegeben sind arithmetische Mittelwerte und Standardabweichungen (SD) aus den Extinktionswerten von 3 *M. canis*- Stämmen jeweils mit doppelten Versuchsansätzen (n=6).

	Tag 1 - Tag 0		Tag 2 - Tag 0		Tag 3 - Tag 0		Tag 4 - Tag 0	
	Mittelwert-differenz Extinktion	SD						
Ungehemmtes Wachstum	0,008	0,005	0,108	0,018	0,188	0,024	0,235	0,033
DMSO	0,006	0,006	0,093	0,024	0,171	0,021	0,216	0,024
Cur 1	0,005	0,005	0,082	0,028	0,175	0,025	0,227	0,023
Cur 2	0,007	0,005	0,096	0,024	0,181	0,018	0,230	0,023
Cur 3	0,007	0,004	0,099	0,016	0,181	0,009	0,227	0,011
Cur 4	0,008	0,005	0,097	0,020	0,177	0,017	0,219	0,020
Fluconazol	0,002	0,003	0,005	0,004	0,005	0,004	0,005	0,004

Tabelle 19: Extinktionswerte von *M. canis* abzüglich der an Tag 0 gemessenen

Ausgangsextinktionen, unbestrahlter Versuchsansatz.

Angegeben sind Differenzen arithmetischer Mittelwerte mit Standardabweichungen (SD) aus den Extinktionswerten von 3 *M. canis*- Stämmen jeweils mit doppelten Versuchsansätzen (n=6).

	Tag 1 - Tag 0		Tag 2 - Tag 0		Tag 3 - Tag 0		Tag 4 - Tag 0	
	Mittelwert-differenz Extinktion	SD						
Ungehemmtes Wachstum	0,007	0,005	0,102	0,019	0,181	0,019	0,228	0,022
DMSO	0,006	0,004	0,089	0,018	0,167	0,012	0,214	0,017
Cur 1	0,000	0,002	0,000	0,002	0,000	0,002	0,001	0,004
Cur 2	-0,002	0,003	0,000	0,003	0,009	0,007	0,065	0,041
Cur 3	0,001	0,001	0,035	0,020	0,129	0,018	0,185	0,014
Cur 4	0,003	0,003	0,061	0,020	0,153	0,017	0,202	0,016
Fluconazol	0,003	0,002	0,005	0,003	0,006	0,004	0,005	0,004

Tabelle 20: Extinktionswerte von *M. canis* abzüglich der an Tag 0 gemessenen

Ausgangsextinktionen, bestrahlter Versuchsansatz.

Angegeben sind Differenzen arithmetischer Mittelwerte mit Standardabweichungen (SD) aus den Extinktionswerten von 3 *M. canis*- Stämmen jeweils mit doppelten Versuchsansätzen (n=6).

	Tag 0		Tag 1		Tag 2		Tag 3		Tag 4	
	Mittelwert Extinktion	SD								
Ungehemmtes Wachstum	0,053	0,003	0,061	0,007	0,143	0,058	0,237	0,080	0,308	0,094
DMSO	0,055	0,003	0,061	0,006	0,145	0,061	0,238	0,071	0,303	0,082
Cur 1	0,055	0,002	0,060	0,005	0,129	0,056	0,221	0,068	0,285	0,080
Cur 2	0,054	0,004	0,059	0,005	0,136	0,057	0,229	0,066	0,287	0,073
Cur 3	0,054	0,003	0,060	0,006	0,135	0,059	0,224	0,067	0,285	0,074
Cur 4	0,053	0,003	0,059	0,005	0,140	0,059	0,237	0,073	0,298	0,085
Fluconazol	0,054	0,004	0,054	0,004	0,055	0,003	0,055	0,004	0,055	0,003

Tabelle 21: Extinktionswerte von *T. terrestre*, unbestrahlter Versuchsansatz.

Angegeben sind arithmetische Mittelwerte und Standardabweichungen (SD) aus den Extinktionswerten von 3 *T. terrestre*- Stämmen jeweils mit doppelten Versuchsansätzen (n=6).

	Tag 0		Tag 1		Tag 2		Tag 3		Tag 4	
	Mittelwert Extinktion	SD								
Ungehemmtes Wachstum	0,053	0,002	0,058	0,004	0,129	0,049	0,219	0,071	0,287	0,085
DMSO	0,054	0,003	0,059	0,005	0,142	0,060	0,236	0,075	0,295	0,082
Cur 1	0,055	0,002	0,053	0,002	0,053	0,002	0,056	0,003	0,075	0,021
Cur 2	0,053	0,001	0,052	0,002	0,054	0,002	0,088	0,039	0,139	0,071
Cur 3	0,054	0,002	0,054	0,002	0,089	0,047	0,144	0,071	0,200	0,114
Cur 4	0,053	0,002	0,057	0,005	0,128	0,063	0,220	0,081	0,289	0,084
Fluconazol	0,054	0,003	0,054	0,003	0,054	0,002	0,053	0,003	0,054	0,004

Tabelle 22: Extinktionswerte von *T. terrestre*, bestrahlter Versuchsansatz.

Angegeben sind arithmetische Mittelwerte und Standardabweichungen (SD) aus den Extinktionswerten von 3 *T. terrestre*- Stämmen jeweils mit doppelten Versuchsansätzen (n=6).

	Tag 1 - Tag 0		Tag 2 - Tag 0		Tag 3 - Tag 0		Tag 4 - Tag 0	
	Mittelwert- differenz Extinktion	SD	Mittelwert- differenz Extinktion	SD	Mittelwert- differenz Extinktion	SD	Mittelwert- differenz Extinktion	SD
Ungehemmtes Wachstum	0,008	0,008	0,090	0,057	0,184	0,078	0,255	0,092
DMSO	0,006	0,007	0,090	0,062	0,184	0,070	0,249	0,080
Cur 1	0,005	0,005	0,074	0,057	0,165	0,067	0,230	0,079
Cur 2	0,005	0,006	0,082	0,057	0,175	0,064	0,234	0,071
Cur 3	0,006	0,007	0,081	0,059	0,170	0,066	0,231	0,073
Cur 4	0,006	0,006	0,088	0,059	0,184	0,072	0,245	0,084
Fluconazol	0,000	0,002	0,001	0,002	0,001	0,002	0,001	0,001

Tabelle 23: Extinktionswerte von *T. terrestre* abzüglich der an Tag 0 gemessenen

Ausgangsextinktionen, unbestrahlter Versuchsansatz.

Angegeben sind Differenzen arithmetischer Mittelwerte mit Standardabweichungen (SD) aus den Extinktionswerten von 3 *T. terrestre*- Stämmen jeweils mit doppelten Versuchsansätzen (n=6).

	Tag 1 - Tag 0		Tag 2 - Tag 0		Tag 3 - Tag 0		Tag 4 - Tag 0	
	Mittelwert- differenz Extinktion	SD	Mittelwert- differenz Extinktion	SD	Mittelwert- differenz Extinktion	SD	Mittelwert- differenz Extinktion	SD
Ungehemmtes Wachstum	0,005	0,005	0,076	0,049	0,165	0,070	0,234	0,083
DMSO	0,005	0,005	0,088	0,061	0,182	0,073	0,241	0,079
Cur 1	-0,002	0,001	-0,002	0,001	0,000	0,003	0,020	0,021
Cur 2	-0,001	0,001	0,001	0,002	0,035	0,039	0,086	0,070
Cur 3	0,000	0,001	0,035	0,048	0,090	0,071	0,146	0,114
Cur 4	0,004	0,005	0,075	0,063	0,167	0,081	0,236	0,083
Fluconazol	0,000	0,001	0,000	0,001	0,000	0,001	0,000	0,002

Tabelle 24: Extinktionswerte von *T. terrestre* abzüglich der an Tag 0 gemessenen

Ausgangsextinktionen, bestrahlter Versuchsansatz.

Angegeben sind Differenzen arithmetischer Mittelwerte mit Standardabweichungen (SD) aus den Extinktionswerten von 3 *T. terrestre*- Stämmen jeweils mit doppelten Versuchsansätzen (n=6).

Pilzart	Zeit	Mittelwertdifferenz ungehemmtes Wachstum unbestrahlt - ungehemmtes Wachstum bestrahlt	Standardfehler- differenz	P-Wert
<i>T. rubrum</i>	Tag 0	0,00117	0,00176	0,5222
	Tag 1	0,00117	0,00163	0,4917
	Tag 2	0,00850	0,01150	0,4767
	Tag 3	0,01433	0,00549	0,0259*
	Tag 4	0,01133	0,00794	0,1839
<i>E. floccosum</i>	Tag 0	0,00183	0,00208	0,3994
	Tag 1	0,00017	0,00215	0,9396
	Tag 2	0	0,00318	1,0000
	Tag 3	0,00400	0,01907	0,8381
	Tag 4	0,01450	0,02527	0,5788
<i>T. interdigitale</i>	Tag 0	-0,00017	0,00135	0,9043
	Tag 1	-0,00033	0,00176	0,8539
	Tag 2	0,00233	0,01753	0,8968
	Tag 3	-0,00400	0,01661	0,8145
	Tag 4	-0,01467	0,01587	0,3772
<i>M. gypseum</i>	Tag 0	-0,00233	0,01042	0,8273
	Tag 1	-0,00967	0,02481	0,7050
	Tag 2	-0,01167	0,02417	0,6397
	Tag 3	-0,01133	0,02220	0,6207
	Tag 4	-0,01017	0,01987	0,6200
<i>M. canis</i>	Tag 0	0	0,00261	1,0000
	Tag 1	0,00067	0,00502	0,8971
	Tag 2	0,00567	0,01229	0,6547
	Tag 3	0,00700	0,01431	0,6353
	Tag 4	0,00733	0,01838	0,6983
<i>T. terrestre</i>	Tag 0	-0,00050	0,00146	0,7395
	Tag 1	0,00317	0,00332	0,3623
	Tag 2	0,01367	0,03091	0,6678
	Tag 3	0,01800	0,04371	0,6892
	Tag 4	0,02067	0,05178	0,6982

Tabelle 25: Mittelwertdifferenz, Standardfehlerdifferenz und Signifikanzniveau der gemittelten Extinktionen des ungehemmten Wachstums von *T. rubrum*, *E. floccosum*, *T. interdigitale*, *M. gypseum*, *M. canis* und *T. terrestre* im unbestrahlten Zustand und unter dem Einfluss einer Bestrahlung. Die arithmetischen Mittelwerte sind jeweils aus den Extinktionswerten von 3 Pilzstämmen einer Dermatophytenart mit doppelten Versuchsansätzen (n=6) gebildet.

Signifikanzniveau: * = $p < 0,001$, ** = $p < 0,01$, * = $p < 0,05$.**

Pilzart	Zeit	Mittelwertdifferenz ungehemmtes Wachstum unbestrahlt - Wachstum unter DMSO unbestrahlt	Standardfehler- differenz	P-Wert
<i>T. rubrum</i>	Tag 0	-0,00083	0,00183	0,6591
	Tag 1	-0,00083	0,00169	0,6335
	Tag 2	-0,00033	0,01211	0,9786
	Tag 3	0,00567	0,00978	0,5859
	Tag 4	0,00917	0,01081	0,4161
<i>E. floccosum</i>	Tag 0	-0,00117	0,00262	0,6658
	Tag 1	-0,00133	0,00242	0,5937
	Tag 2	-0,00117	0,00347	0,7435
	Tag 3	-0,00150	0,02041	0,9429
	Tag 4	0,00867	0,03108	0,7861
<i>T. interdigitale</i>	Tag 0	-0,00133	0,00149	0,3910
	Tag 1	-0,00150	0,00186	0,4395
	Tag 2	-0,01083	0,01665	0,5298
	Tag 3	-0,01383	0,01450	0,3626
	Tag 4	-0,02000	0,01401	0,1839
<i>M. gypseum</i>	Tag 0	0,00200	0,00969	0,8407
	Tag 1	0,01267	0,02168	0,5720
	Tag 2	-0,00017	0,02132	0,9940
	Tag 3	-0,00800	0,02125	0,7145
	Tag 4	-0,00500	0,01816	0,7887
<i>M. canis</i>	Tag 0	-0,00250	0,00301	0,4259
	Tag 1	-0,00083	0,00569	0,8866
	Tag 2	0,01250	0,01471	0,4154
	Tag 3	0,01467	0,01522	0,3580
	Tag 4	0,01700	0,01881	0,3873
<i>T. terrestre</i>	Tag 0	-0,00200	0,00178	0,2865
	Tag 1	-0,00017	0,00375	0,9654
	Tag 2	-0,00183	0,03444	0,9586
	Tag 3	-0,00183	0,04365	0,9673
	Tag 4	0,00467	0,05099	0,9289

Tabelle 26: Mittelwertdifferenz, Standardfehlerdifferenz und Signifikanzniveau der gemittelten Extinktionen von *T. rubrum*, *E. floccosum*, *T. interdigitale*, *M. gypseum*, *M. canis* und *T. terrestre* unter dem Einfluss von DMSO und unter ungehemmten Wachstumsbedingungen (ungehemmtes Wachstum), unbestrahlter Versuchsansatz.

Die arithmetischen Mittelwerte sind jeweils aus den Extinktionswerten von 3 Pilzstämmen einer Dermatophytenart mit doppelten Versuchsansätzen (n=6) gebildet.

Signifikanzniveau: * = $p < 0,001$, ** = $p < 0,01$, * = $p < 0,05$.**

Pilzart	Zeit	Mittelwertdifferenz ungehemmtes Wachstum bestrahlt - Wachstum unter DMSO bestrahlt	Standardfehler- differenz	P-Wert
<i>T. rubrum</i>	Tag 0	-0,00133	0,00197	0,5143
	Tag 1	-0,00067	0,00167	0,6981
	Tag 2	0,00067	0,01141	0,9545
	Tag 3	0,00500	0,00879	0,5819
	Tag 4	0,00917	0,00882	0,3234
<i>E. floccosum</i>	Tag 0	-0,00133	0,00213	0,5447
	Tag 1	-0,00200	0,00257	0,4550
	Tag 2	-0,00150	0,00386	0,7059
	Tag 3	-0,00017	0,02136	0,9939
	Tag 4	0,00350	0,03273	0,9170
<i>T. interdigitale</i>	Tag 0	-0,00267	0,00192	0,1952
	Tag 1	-0,00233	0,00219	0,3108
	Tag 2	-0,00467	0,01900	0,8110
	Tag 3	-0,01067	0,01700	0,5444
	Tag 4	-0,01533	0,01503	0,3318
<i>M. gypseum</i>	Tag 0	-0,00467	0,00965	0,6390
	Tag 1	0,00283	0,02038	0,8922
	Tag 2	-0,00017	0,01775	0,9927
	Tag 3	0,00083	0,01573	0,9588
	Tag 4	0,00317	0,01419	0,8279
<i>M. canis</i>	Tag 0	-0,00233	0,00305	0,4621
	Tag 1	-0,00133	0,00522	0,8036
	Tag 2	0,01117	0,01231	0,3856
	Tag 3	0,01133	0,01055	0,3078
	Tag 4	0,01183	0,01356	0,4032
<i>T. terrestris</i>	Tag 0	-0,00100	0,00167	0,5626
	Tag 1	-0,00117	0,00271	0,6759
	Tag 2	-0,01283	0,03167	0,6939
	Tag 3	-0,01767	0,04222	0,6845
	Tag 4	-0,00783	0,04804	0,8737

Tabelle 27: Mittelwertdifferenz, Standardfehlerdifferenz und Signifikanzniveau der gemittelten Extinktionen von *T. rubrum*, *E. floccosum*, *T. interdigitale*, *M. gypseum*, *M. canis* und *T. terrestris* unter dem Einfluss von DMSO und unter ungehemmten Wachstumsbedingungen (ungehemmtes Wachstum), bestrahlter Versuchsansatz.

Die arithmetischen Mittelwerte sind jeweils aus den Extinktionswerten von 3 Pilzstämmen einer Dermatophytenart mit doppelten Versuchsansätzen (n=6) gebildet.

Signifikanzniveau: * = $p < 0,001$, ** = $p < 0,01$, * = $p < 0,05$.**

Pilzart	Zeit	Mittelwertdifferenz ungehemmtes Wachstum unbestrahlt - Wachstum unter Fluconazol unbestrahlt	Standardfehlerdifferenz	P-Wert
<i>T. rubrum</i>	Tag 0	-0,00217	0,00207	0,3204
	Tag 1	0,00050	0,00200	0,8078
	Tag 2	0,04783	0,00798	<0,001***
	Tag 3	0,15500	0,00259	<0,001***
	Tag 4	0,21167	0,00621	<0,001***
<i>E. floccosum</i>	Tag 0	-0,00483	0,00348	0,1947
	Tag 1	-0,00333	0,00334	0,3425
	Tag 2	0,00000	0,00338	1,0000
	Tag 3	0,03617	0,01232	0,0281*
	Tag 4	0,10733	0,01595	<0,001***
<i>T. interdigitale</i>	Tag 0	-0,00117	0,00156	0,4712
	Tag 1	0,00100	0,00168	0,5649
	Tag 2	0,06300	0,01187	0,003**
	Tag 3	0,15050	0,01182	<0,001***
	Tag 4	0,19367	0,01203	<0,001***
<i>M. gypseum</i>	Tag 0	-0,00200	0,00914	0,8312
	Tag 1	0,07483	0,02164	0,0061**
	Tag 2	0,18867	0,02220	<0,001***
	Tag 3	0,24817	0,02200	<0,001***
	Tag 4	0,30067	0,02253	<0,001***
<i>M. canis</i>	Tag 0	-0,00150	0,00297	0,6242
	Tag 1	0,00417	0,00490	0,4152
	Tag 2	0,10167	0,00975	<0,001***
	Tag 3	0,18133	0,01203	<0,001***
	Tag 4	0,22867	0,01564	<0,001***
<i>T. terrestre</i>	Tag 0	-0,00150	0,00195	0,4597
	Tag 1	0,00650	0,00326	0,0739
	Tag 2	0,08817	0,02366	0,0134*
	Tag 3	0,18133	0,03259	0,0025**
	Tag 4	0,25317	0,03856	0,0012**

Tabelle 28: Mittelwertdifferenz, Standardfehlerdifferenz und Signifikanzniveau der gemittelten Extinktionen von *T. rubrum*, *E. floccosum*, *T. interdigitale*, *M. gypseum*, *M. canis* und *T. terrestre* unter ungehemmten Wachstumsbedingungen (ungehemmtes Wachstum) und unter dem Einfluss von Fluconazol, unbestrahlter Versuchsansatz.

Die arithmetischen Mittelwerte sind jeweils aus den Extinktionswerten von 3 Pilzstämmen einer Dermatophytenart mit doppelten Versuchsansätzen (n=6) gebildet.

Signifikanzniveau: * = $p < 0,001$, ** = $p < 0,01$, * = $p < 0,05$.**

Pilzart	Zeit	Mittelwertdifferenz ungehemmtes Wachstum bestrahlt - Wachstum unter Fluconazol bestrahlt	Standardfehlerdifferenz	P-Wert
<i>T. rubrum</i>	Tag 0	-0,00050	0,00186	0,7939
	Tag 1	0,00200	0,00173	0,2742
	Tag 2	0,04233	0,00871	0,0039**
	Tag 3	0,14383	0,00540	<0,001***
	Tag 4	0,20367	0,00561	<0,001***
<i>E. floccosum</i>	Tag 0	-0,00150	0,00200	0,4708
	Tag 1	-0,00100	0,00223	0,6629
	Tag 2	0,00250	0,00317	0,4486
	Tag 3	0,03583	0,01498	0,0608
	Tag 4	0,09650	0,01995	0,0045**
<i>T. interdigitale</i>	Tag 0	-0,00133	0,00152	0,4010
	Tag 1	0,00100	0,00167	0,5634
	Tag 2	0,05983	0,01306	0,0055**
	Tag 3	0,15383	0,01186	<0,001***
	Tag 4	0,20850	0,01061	<0,001***
<i>M. gypseum</i>	Tag 0	-0,00267	0,00926	0,7793
	Tag 1	0,07767	0,02109	0,0042**
	Tag 2	0,19317	0,02210	<0,001***
	Tag 3	0,25083	0,02344	<0,001***
	Tag 4	0,30267	0,02540	<0,001***
<i>M. canis</i>	Tag 0	-0,00067	0,00259	0,8018
	Tag 1	0,00367	0,00420	0,4032
	Tag 2	0,09650	0,00885	<0,001***
	Tag 3	0,17450	0,00924	<0,001***
	Tag 4	0,22217	0,01088	<0,001***
<i>T. terrestre</i>	Tag 0	-0,00033	0,00146	0,8245
	Tag 1	0,00383	0,00205	0,0911
	Tag 2	0,07567	0,01997	0,0126*
	Tag 3	0,16533	0,02920	0,0024**
	Tag 4	0,23383	0,03461	0,0011**

Tabelle 29: Mittelwertdifferenz, Standardfehlerdifferenz und Signifikanzniveau der gemittelten Extinktionen von *T. rubrum*, *E. floccosum*, *T. interdigitale*, *M. gypseum*, *M. canis* und *T. terrestre* unter ungehemmten Wachstumsbedingungen (ungehemmtes Wachstum) und unter dem Einfluss von Fluconazol, bestrahlter Versuchsansatz.

Die arithmetischen Mittelwerte sind jeweils aus den Extinktionswerten von 3 Pilzstämmen einer Dermatophytenart mit doppelten Versuchsansätzen (n=6) gebildet.

Signifikanzniveau: * = $p < 0,001$, ** = $p < 0,01$, * = $p < 0,05$.**

Pilzart	Zeit	Mittelwertdifferenz Wachstum unter Cur 1 unbestrahlt - Wachstum unter DMSO unbestrahlt	Standardfehler- differenz	P-Wert
<i>T. rubrum</i>	Tag 0	-0,00033	0,00163	0,8417
	Tag 1	-0,00067	0,00146	0,6587
	Tag 2	-0,01517	0,01071	0,1870
	Tag 3	-0,01900	0,01232	0,1540
	Tag 4	-0,01650	0,01079	0,1573
<i>E. floccosum</i>	Tag 0	0,00167	0,00270	0,5505
	Tag 1	0,00183	0,00250	0,4794
	Tag 2	0,00250	0,00395	0,5410
	Tag 3	-0,00450	0,02224	0,8437
	Tag 4	-0,01017	0,04041	0,8064
<i>T. interdigitale</i>	Tag 0	0,00050	0,00137	0,7224
	Tag 1	-0,00083	0,00157	0,6077
	Tag 2	-0,02400	0,01388	0,1146
	Tag 3	-0,03133	0,01028	0,0123*
	Tag 4	-0,03050	0,01006	0,0127*
<i>M. gypseum</i>	Tag 0	0,00383	0,00767	0,6280
	Tag 1	-0,01450	0,01362	0,3122
	Tag 2	-0,03883	0,01139	0,0066**
	Tag 3	-0,05417	0,01279	0,0017**
	Tag 4	-0,06067	0,01038	<0,001***
<i>M. canis</i>	Tag 0	-0,00017	0,00300	0,9569
	Tag 1	-0,00183	0,00573	0,7556
	Tag 2	-0,01117	0,01750	0,5377
	Tag 3	0,00400	0,01544	0,8008
	Tag 4	0,01117	0,01553	0,4885
<i>T. terrestre</i>	Tag 0	0,00050	0,00163	0,7660
	Tag 1	-0,00133	0,00305	0,6714
	Tag 2	-0,01533	0,03403	0,6619
	Tag 3	-0,01783	0,04023	0,6670
	Tag 4	-0,01817	0,04681	0,7061

Tabelle 30: Mittelwertdifferenz, Standardfehlerdifferenz und Signifikanzniveau der gemittelten Extinktionen von *T. rubrum*, *E. floccosum*, *T. interdigitale*, *M. gypseum*, *M. canis* und *T. terrestre* unter dem Einfluss von Cur 1 und unter dem Einfluss von DMSO, unbestrahlter Versuchsansatz.

Die arithmetischen Mittelwerte sind jeweils aus den Extinktionswerten von 3 Pilzstämmen einer Dermatophytenart mit doppelten Versuchsansätzen (n=6) gebildet.

Signifikanzniveau: *** = $p < 0,001$, ** = $p < 0,01$, * = $p < 0,05$.

Pilzart	Zeit	Mittelwertdifferenz Wachstum unter Cur 1 bestrahlt - Wachstum unter DMSO bestrahlt	Standardfehler- differenz	P-Wert
<i>T. rubrum</i>	Tag 0	-0,00067	0,00176	0,7134
	Tag 1	-0,00350	0,00159	0,0527
	Tag 2	-0,04333	0,00759	0,0021**
	Tag 3	-0,13933	0,00718	<0,001***
	Tag 4	-0,19517	0,00709	<0,001***
<i>E. floccosum</i>	Tag 0	-0,00100	0,00222	0,6618
	Tag 1	-0,00217	0,00239	0,3853
	Tag 2	-0,00600	0,00307	0,0943
	Tag 3	-0,03733	0,01539	0,0589
	Tag 4	-0,09433	0,02607	0,0151*
<i>T. interdigitale</i>	Tag 0	0,00017	0,00190	0,9320
	Tag 1	-0,00167	0,00210	0,4464
	Tag 2	-0,06400	0,01395	0,0057**
	Tag 3	-0,16417	0,01234	<0,001***
	Tag 4	-0,20233	0,01807	<0,001***
<i>M. gypseum</i>	Tag 0	-0,00250	0,00999	0,8074
	Tag 1	-0,14933	0,01488	<0,001***
	Tag 2	-0,22167	0,02589	<0,001***
	Tag 3	-0,18517	0,02936	<0,001***
	Tag 4	-0,16083	0,02938	0,0020**
<i>M. canis</i>	Tag 0	-0,00100	0,00298	0,7439
	Tag 1	-0,00767	0,00432	0,1202
	Tag 2	-0,08983	0,00926	<0,001***
	Tag 3	-0,16850	0,00641	<0,001***
	Tag 4	-0,21367	0,00912	<0,001***
<i>T. terrestris</i>	Tag 0	0,00083	0,00160	0,6139
	Tag 1	-0,00567	0,00222	0,0287*
	Tag 2	-0,08900	0,02462	0,0152*
	Tag 3	-0,18067	0,03054	0,0019**
	Tag 4	-0,22033	0,03446	<0,001***

Tabelle 31: Mittelwertdifferenz, Standardfehlerdifferenz und Signifikanzniveau der gemittelten Extinktionen von *T. rubrum*, *E. floccosum*, *T. interdigitale*, *M. gypseum*, *M. canis* und *T. terrestris* unter dem Einfluss von Cur 1 und unter dem Einfluss von DMSO, bestrahlter Versuchsansatz.

Die arithmetischen Mittelwerte sind jeweils aus den Extinktionswerten von 3 Pilzstämmen einer Dermatophytenart mit doppelten Versuchsansätzen (n=6) gebildet.

Signifikanzniveau: *** = $p < 0,001$, ** = $p < 0,01$, * = $p < 0,05$.

Pilzart	Zeit	Mittelwertdifferenz Wachstum unter Cur 1 unbestrahlt - Wachstum unter DMSO unbestrahlt	Standardfehler- differenz	P-Wert
<i>T. rubrum</i>	Tag 1 - Tag 0	-0,00033	0,00086	0,7073
	Tag 2 - Tag 0	-0,01483	0,01195	0,2505
	Tag 3 - Tag 0	-0,01867	0,01334	0,1918
	Tag 4 - Tag 0	-0,01617	0,01072	0,1625
<i>E. floccosum</i>	Tag 1 - Tag 0	0,00017	0,00075	0,8284
	Tag 2 - Tag 0	0,00083	0,00254	0,7500
	Tag 3 - Tag 0	-0,00617	0,02130	0,7781
	Tag 4 - Tag 0	-0,01183	0,03982	0,7724
<i>T. interdigitale</i>	Tag 1 - Tag 0	-0,00133	0,00088	0,1615
	Tag 2 - Tag 0	-0,02450	0,01375	0,1052
	Tag 3 - Tag 0	-0,03183	0,01006	0,0101*
	Tag 4 - Tag 0	-0,03100	0,00983	0,0103*
<i>M. gypseum</i>	Tag 1 - Tag 0	-0,01833	0,00618	0,0142*
	Tag 2 - Tag 0	-0,04267	0,00530	<0,001***
	Tag 3 - Tag 0	-0,05800	0,01104	<0,001***
	Tag 4 - Tag 0	-0,06450	0,01025	<0,001***
<i>M. canis</i>	Tag 1 - Tag 0	-0,00167	0,00314	0,6077
	Tag 2 - Tag 0	-0,01100	0,01510	0,4830
	Tag 3 - Tag 0	0,00417	0,01321	0,7590
	Tag 4 - Tag 0	0,01133	0,01329	0,4137
<i>T. terrestre</i>	Tag 1 - Tag 0	-0,00183	0,00347	0,6086
	Tag 2 - Tag 0	-0,01583	0,03431	0,6544
	Tag 3 - Tag 0	-0,01833	0,03960	0,6533
	Tag 4 - Tag 0	-0,01867	0,04582	0,6923

Tabelle 32: Mittelwertdifferenz, Standardfehlerdifferenz und Signifikanzniveau der gemittelten Extinktionen von *T. rubrum*, *E. floccosum*, *T. interdigitale*, *M. gypseum*, *M. canis* und *T. terrestre* unter dem Einfluss von Cur 1 und unter dem Einfluss von DMSO, abzüglich der an Tag 0 gemessenen Ausgangsextinktionen, unbestrahlter Versuchsansatz.

Die arithmetischen Mittelwerte sind jeweils aus den Extinktionswerten von 3 Pilzstämmen einer Dermatophytenart mit doppelten Versuchsansätzen (n=6) gebildet.

Signifikanzniveau: *** = $p < 0,001$, ** = $p < 0,01$, * = $p < 0,05$.

Pilzart	Zeit	Mittelwertdifferenz Wachstum unter Cur 1 bestrahlt - Wachstum unter DMSO bestrahlt	Standardfehler- differenz	P-Wert
<i>T. rubrum</i>	Tag 1 - Tag 0	-0,00283	0,00069	0,0021**
	Tag 2 - Tag 0	-0,04267	0,00847	0,0040**
	Tag 3 - Tag 0	-0,13867	0,00818	<0,001***
	Tag 4 - Tag 0	-0,19450	0,00750	<0,001***
<i>E. floccosum</i>	Tag 1 - Tag 0	-0,00117	0,00135	0,4084
	Tag 2 - Tag 0	-0,00500	0,00171	0,0152*
	Tag 3 - Tag 0	-0,03633	0,01420	0,0503
	Tag 4 - Tag 0	-0,09333	0,02505	0,0135*
<i>T. interdigitale</i>	Tag 1 - Tag 0	-0,00183	0,00101	0,1007
	Tag 2 - Tag 0	-0,06417	0,01345	0,0050**
	Tag 3 - Tag 0	-0,16433	0,01171	<0,001***
	Tag 4 - Tag 0	-0,20250	0,01770	<0,001***
<i>M. gypseum</i>	Tag 1 - Tag 0	-0,14683	0,00640	<0,001***
	Tag 2 - Tag 0	-0,21917	0,02007	<0,001***
	Tag 3 - Tag 0	-0,18267	0,02498	<0,001***
	Tag 4 - Tag 0	-0,15833	0,02622	0,0015**
<i>M. canis</i>	Tag 1 - Tag 0	-0,00667	0,00180	0,0084**
	Tag 2 - Tag 0	-0,08883	0,00747	<0,001***
	Tag 3 - Tag 0	-0,16750	0,00481	<0,001***
	Tag 4 - Tag 0	-0,21267	0,00717	<0,001***
<i>T. terrestre</i>	Tag 1 - Tag 0	-0,00650	0,00222	0,0314*
	Tag 2 - Tag 0	-0,08983	0,02470	0,0150*
	Tag 3 - Tag 0	-0,18150	0,02979	0,0017**
	Tag 4 - Tag 0	-0,22117	0,03345	<0,001***

Tabelle 33: Mittelwertdifferenz, Standardfehlerdifferenz und Signifikanzniveau der gemittelten Extinktionen von *T. rubrum*, *E. floccosum*, *T. interdigitale*, *M. gypseum*, *M. canis* und *T. terrestre* unter dem Einfluss von Cur 1 und unter dem Einfluss von DMSO, abzüglich der an Tag 0 gemessenen Ausgangsextinktionen, bestrahlter Versuchsansatz.

Die arithmetischen Mittelwerte sind jeweils aus den Extinktionswerten von 3 Pilzstämmen einer Dermatophytenart mit doppelten Versuchsansätzen (n=6) gebildet.

Signifikanzniveau: *** = $p < 0,001$, ** = $p < 0,01$, * = $p < 0,05$.

Pilzart	Zeit	Mittelwertdifferenz Wachstum unter Cur 2 unbestrahlt - Wachstum unter DMSO unbestrahlt	Standardfehler- differenz	P-Wert
<i>T. rubrum</i>	Tag 0	-0,00083	0,00178	0,6493
	Tag 1	-0,00150	0,00169	0,3969
	Tag 2	-0,01150	0,01151	0,3414
	Tag 3	-0,01550	0,01241	0,2402
	Tag 4	-0,01750	0,01156	0,1609
<i>E. floccosum</i>	Tag 0	-0,00083	0,00288	0,7782
	Tag 1	-0,00117	0,00288	0,6939
	Tag 2	-0,00133	0,00384	0,7357
	Tag 3	-0,00917	0,02060	0,6658
	Tag 4	-0,01000	0,03809	0,7982
<i>T. interdigitale</i>	Tag 0	0,00017	0,00122	0,8943
	Tag 1	-0,00033	0,00155	0,8345
	Tag 2	-0,00567	0,01672	0,7416
	Tag 3	-0,01283	0,01438	0,3931
	Tag 4	-0,01633	0,01393	0,2734
<i>M. gypseum</i>	Tag 0	0,00133	0,00840	0,8771
	Tag 1	-0,01050	0,01533	0,5089
	Tag 2	-0,03033	0,01323	0,0447*
	Tag 3	-0,04200	0,01374	0,0121*
	Tag 4	-0,04350	0,01124	0,0031**
<i>M. canis</i>	Tag 0	-0,00183	0,00297	0,5505
	Tag 1	-0,00083	0,00565	0,8857
	Tag 2	0,00100	0,01604	0,9515
	Tag 3	0,00867	0,01348	0,5347
	Tag 4	0,01300	0,01564	0,4253
<i>T. terrestris</i>	Tag 0	-0,00100	0,00199	0,6260
	Tag 1	-0,00200	0,00313	0,5373
	Tag 2	-0,00867	0,03421	0,8051
	Tag 3	-0,00967	0,03959	0,8121
	Tag 4	-0,01617	0,04482	0,7258

Tabelle 34: Mittelwertdifferenz, Standardfehlerdifferenz und Signifikanzniveau der gemittelten Extinktionen von *T. rubrum*, *E. floccosum*, *T. interdigitale*, *M. gypseum*, *M. canis* und *T. terrestris* unter dem Einfluss von Cur 2 und unter dem Einfluss von DMSO, unbestrahlter Versuchsansatz.

Die arithmetischen Mittelwerte sind jeweils aus den Extinktionswerten von 3 Pilzstämmen einer Dermatophytenart mit doppelten Versuchsansätzen (n=6) gebildet.

Signifikanzniveau: *** = $p < 0,001$, ** = $p < 0,01$, * = $p < 0,05$.

Pilzart	Zeit	Mittelwertdifferenz Wachstum unter Cur 2 bestrahlt - Wachstum unter DMSO bestrahlt	Standardfehler- differenz	P-Wert
<i>T. rubrum</i>	Tag 0	-0,00133	0,00187	0,4917
	Tag 1	-0,00350	0,00167	0,0632
	Tag 2	-0,04300	0,00764	0,0020**
	Tag 3	-0,13983	0,00720	<0,001***
	Tag 4	-0,19367	0,00720	<0,001***
<i>E. floccosum</i>	Tag 0	-0,00083	0,00224	0,7173
	Tag 1	-0,00317	0,00224	0,2238
	Tag 2	-0,00683	0,00317	0,0563
	Tag 3	-0,03800	0,01538	0,0558
	Tag 4	-0,09500	0,02607	0,0147*
<i>T. interdigitale</i>	Tag 0	-0,00117	0,00207	0,5849
	Tag 1	-0,00433	0,00219	0,0756
	Tag 2	-0,06583	0,01398	0,0050**
	Tag 3	-0,15133	0,01539	<0,001***
	Tag 4	-0,15033	0,02600	<0,001***
<i>M. gypseum</i>	Tag 0	-0,00383	0,01022	0,7155
	Tag 1	-0,12150	0,02235	<0,001***
	Tag 2	-0,11467	0,02284	<0,001***
	Tag 3	-0,09333	0,02028	<0,001***
	Tag 4	-0,08800	0,01867	<0,001***
<i>M. canis</i>	Tag 0	-0,00083	0,00407	0,8419
	Tag 1	-0,00917	0,00461	0,0749
	Tag 2	-0,09000	0,00936	<0,001***
	Tag 3	-0,15900	0,00733	<0,001***
	Tag 4	-0,14950	0,01926	<0,001***
<i>T. terrestre</i>	Tag 0	-0,00117	0,00154	0,4652
	Tag 1	-0,00667	0,00225	0,0142*
	Tag 2	-0,08767	0,02462	0,0161*
	Tag 3	-0,14817	0,03435	0,0015**
	Tag 4	-0,15650	0,04417	0,0053**

Tabelle 35: Mittelwertdifferenz, Standardfehlerdifferenz und Signifikanzniveau der gemittelten Extinktionen von *T. rubrum*, *E. floccosum*, *T. interdigitale*, *M. gypseum*, *M. canis* und *T. terrestre* unter dem Einfluss von Cur 2 und unter dem Einfluss von DMSO, bestrahlter Versuchsansatz.

Die arithmetischen Mittelwerte sind jeweils aus den Extinktionswerten von 3 Pilzstämmen einer Dermatophytenart mit doppelten Versuchsansätzen (n=6) gebildet.

Signifikanzniveau: *** = $p < 0,001$, ** = $p < 0,01$, * = $p < 0,05$.

Pilzart	Zeit	Mittelwertdifferenz Wachstum unter Cur 2 unbestrahlt - Wachstum unter DMSO unbestrahlt	Standardfehler- differenz	P-Wert
<i>T. rubrum</i>	Tag 1 - Tag 0	-0,00067	0,00096	0,5034
	Tag 2 - Tag 0	-0,01067	0,01266	0,4192
	Tag 3 - Tag 0	-0,01467	0,01334	0,2972
	Tag 4 - Tag 0	-0,01667	0,01139	0,1740
<i>E. floccosum</i>	Tag 1 - Tag 0	-0,00033	0,00049	0,5155
	Tag 2 - Tag 0	-0,00050	0,00205	0,8123
	Tag 3 - Tag 0	-0,00833	0,01965	0,6804
	Tag 4 - Tag 0	-0,00917	0,03748	0,8117
<i>T. interdigitale</i>	Tag 1 - Tag 0	-0,00050	0,00104	0,6396
	Tag 2 - Tag 0	-0,00583	0,01675	0,7349
	Tag 3 - Tag 0	-0,01300	0,01440	0,3902
	Tag 4 - Tag 0	-0,01650	0,01395	0,2700
<i>M. gypseum</i>	Tag 1 - Tag 0	-0,01183	0,00715	0,1290
	Tag 2 - Tag 0	-0,03167	0,00599	<0,001***
	Tag 3 - Tag 0	-0,04333	0,01108	0,0029**
	Tag 4 - Tag 0	-0,04483	0,01070	0,0019**
<i>M. canis</i>	Tag 1 - Tag 0	0,00100	0,00312	0,7554
	Tag 2 - Tag 0	0,00283	0,01387	0,8422
	Tag 3 - Tag 0	0,01050	0,01134	0,3763
	Tag 4 - Tag 0	0,01483	0,01342	0,2950
<i>T. terrestre</i>	Tag 1 - Tag 0	-0,00100	0,00365	0,7899
	Tag 2 - Tag 0	-0,00767	0,03447	0,8285
	Tag 3 - Tag 0	-0,00867	0,03877	0,8276
	Tag 4 - Tag 0	-0,01517	0,04365	0,7355

Tabelle 36: Mittelwertdifferenz, Standardfehlerdifferenz und Signifikanzniveau der gemittelten Extinktionen von *T. rubrum*, *E. floccosum*, *T. interdigitale*, *M. gypseum*, *M. canis* und *T. terrestre* unter dem Einfluss von Cur 2 und unter dem Einfluss von DMSO, abzüglich der an Tag 0 gemessenen Ausgangsextinktionen, unbestrahlter Versuchsansatz.

Die arithmetischen Mittelwerte sind jeweils aus den Extinktionswerten von 3 Pilzstämmen einer Dermatophytenart mit doppelten Versuchsansätzen (n=6) gebildet.

Signifikanzniveau: * = $p < 0,001$, ** = $p < 0,01$, * = $p < 0,05$.**

Pilzart	Zeit	Mittelwertdifferenz Wachstum unter Cur 2 bestrahlt - Wachstum unter DMSO bestrahlt	Standardfehler- differenz	P-Wert
<i>T. rubrum</i>	Tag 1 - Tag 0	-0,00217	0,00070	0,0116*
	Tag 2 - Tag 0	-0,04167	0,00848	0,0044**
	Tag 3 - Tag 0	-0,13850	0,00819	<0,001***
	Tag 4 - Tag 0	-0,19233	0,00754	<0,001***
<i>E. floccosum</i>	Tag 1 - Tag 0	-0,00233	0,00104	0,0484*
	Tag 2 - Tag 0	-0,00600	0,00155	0,0100*
	Tag 3 - Tag 0	-0,03717	0,01418	0,0469*
	Tag 4 - Tag 0	-0,09417	0,02503	0,0131*
<i>T. interdigitale</i>	Tag 1 - Tag 0	-0,00317	0,00083	0,0109*
	Tag 2 - Tag 0	-0,06467	0,01345	0,0048**
	Tag 3 - Tag 0	-0,15017	0,01478	<0,001***
	Tag 4 - Tag 0	-0,14917	0,02576	<0,001***
<i>M. gypseum</i>	Tag 1 - Tag 0	-0,11767	0,01274	<0,001***
	Tag 2 - Tag 0	-0,11083	0,01443	<0,001***
	Tag 3 - Tag 0	-0,08950	0,01296	<0,001***
	Tag 4 - Tag 0	-0,08417	0,01249	<0,001***
<i>M. canis</i>	Tag 1 - Tag 0	-0,00833	0,00206	0,0023**
	Tag 2 - Tag 0	-0,08917	0,00750	<0,001***
	Tag 3 - Tag 0	-0,15817	0,00549	<0,001***
	Tag 4 - Tag 0	-0,14867	0,01828	<0,001***
<i>T. terrestre</i>	Tag 1 - Tag 0	-0,00550	0,00222	0,0544
	Tag 2 - Tag 0	-0,08650	0,02472	0,0172*
	Tag 3 - Tag 0	-0,14700	0,03379	0,0014**
	Tag 4 - Tag 0	-0,15533	0,04321	0,0049**

Tabelle 37: Mittelwertdifferenz, Standardfehlerdifferenz und Signifikanzniveau der gemittelten Extinktionen von *T. rubrum*, *E. floccosum*, *T. interdigitale*, *M. gypseum*, *M. canis* und *T. terrestre* unter dem Einfluss von Cur 2 und unter dem Einfluss von DMSO, abzüglich der an Tag 0 gemessenen Ausgangsextinktionen, bestrahlter Versuchsansatz.

Die arithmetischen Mittelwerte sind jeweils aus den Extinktionswerten von 3 Pilzstämmen einer Dermatophytenart mit doppelten Versuchsansätzen (n=6) gebildet.

Signifikanzniveau: *** = $p < 0,001$, ** = $p < 0,01$, * = $p < 0,05$.

Pilzart	Zeit	Mittelwertdifferenz Wachstum unter DMSO unbestrahlt - Wachstum unter Cur 3 unbestrahlt	Standardfehler- differenz	P-Wert
<i>T. rubrum</i>	Tag 0	0,00133	0,00192	0,5034
	Tag 1	0,00117	0,00200	0,5729
	Tag 2	-0,00667	0,01137	0,5708
	Tag 3	-0,00650	0,01194	0,5982
	Tag 4	-0,01000	0,01138	0,4003
<i>E. floccosum</i>	Tag 0	0,00083	0,00319	0,7995
	Tag 1	0,00083	0,00302	0,7879
	Tag 2	0,00100	0,00393	0,8042
	Tag 3	-0,00433	0,02079	0,8391
	Tag 4	-0,00833	0,03548	0,8191
<i>T. interdigitale</i>	Tag 0	0,00067	0,00135	0,6310
	Tag 1	0	0,00177	1,0000
	Tag 2	-0,00283	0,01581	0,8613
	Tag 3	-0,00517	0,01141	0,6602
	Tag 4	-0,00350	0,00945	0,7189
<i>M. gypseum</i>	Tag 0	0,00633	0,00862	0,4793
	Tag 1	0,00817	0,01643	0,6300
	Tag 2	-0,00750	0,01551	0,6390
	Tag 3	-0,01667	0,01603	0,3228
	Tag 4	-0,01783	0,01350	0,2159
<i>M. canis</i>	Tag 0	-0,00133	0,00298	0,6637
	Tag 1	-0,00050	0,00548	0,9291
	Tag 2	0,00450	0,01411	0,7563
	Tag 3	0,00933	0,01135	0,4359
	Tag 4	0,01050	0,01259	0,4296
<i>T. terrestris</i>	Tag 0	-0,00033	0,00183	0,8592
	Tag 1	-0,00117	0,00360	0,7526
	Tag 2	-0,00983	0,03471	0,7827
	Tag 3	-0,01450	0,03996	0,7243
	Tag 4	-0,01817	0,04505	0,6953

Tabelle 38: Mittelwertdifferenz, Standardfehlerdifferenz und Signifikanzniveau der gemittelten Extinktionen von *T. rubrum*, *E. floccosum*, *T. interdigitale*, *M. gypseum*, *M. canis* und *T. terrestris* unter dem Einfluss von Cur 3 und unter dem Einfluss von DMSO, unbestrahlter Versuchsansatz.

Die arithmetischen Mittelwerte sind jeweils aus den Extinktionswerten von 3 Pilzstämmen einer Dermatophytenart mit doppelten Versuchsansätzen (n=6) gebildet.

Signifikanzniveau: *** = $p < 0,001$, ** = $p < 0,01$, * = $p < 0,05$.

Pilzart	Zeit	Mittelwertdifferenz Wachstum unter Cur 3 bestrahlt - Wachstum unter DMSO bestrahlt	Standardfehler- differenz	P-Wert
<i>T. rubrum</i>	Tag 0	0,00033	0,00191	0,8649
	Tag 1	-0,00217	0,00177	0,2494
	Tag 2	-0,03650	0,00766	0,0042**
	Tag 3	-0,08917	0,01610	<0,001***
	Tag 4	-0,05983	0,01401	0,0016**
<i>E. floccosum</i>	Tag 0	0,00117	0,00221	0,6086
	Tag 1	-0,00200	0,00252	0,4460
	Tag 2	-0,00600	0,00331	0,0997
	Tag 3	-0,03683	0,01542	0,0613
	Tag 4	-0,08933	0,02629	0,0182*
<i>T. interdigitale</i>	Tag 0	0	0,00217	1,0000
	Tag 1	-0,00283	0,00230	0,2464
	Tag 2	-0,06267	0,01398	0,0061**
	Tag 3	-0,12283	0,01433	<0,001***
	Tag 4	-0,08683	0,02028	0,0016**
<i>M. gypseum</i>	Tag 0	0,00017	0,00902	0,9856
	Tag 1	-0,03783	0,01831	0,0657
	Tag 2	-0,03350	0,01554	0,0565
	Tag 3	-0,03133	0,01286	0,0350*
	Tag 4	-0,03250	0,01062	0,0120*
<i>M. canis</i>	Tag 0	-0,00117	0,00318	0,7211
	Tag 1	-0,00650	0,00442	0,1722
	Tag 2	-0,05483	0,01303	0,0018**
	Tag 3	-0,03983	0,00949	0,0018**
	Tag 4	-0,02967	0,01051	0,0181*
<i>T. terrestris</i>	Tag 0	-0,00017	0,00160	0,9191
	Tag 1	-0,00517	0,00221	0,0413*
	Tag 2	-0,05350	0,03118	0,1170
	Tag 3	-0,09267	0,04218	0,0527
	Tag 4	-0,09550	0,05738	0,1270

Tabelle 39: Mittelwertdifferenz, Standardfehlerdifferenz und Signifikanzniveau der gemittelten Extinktionen von *T. rubrum*, *E. floccosum*, *T. interdigitale*, *M. gypseum*, *M. canis* und *T. terrestris* unter dem Einfluss von Cur 3 und unter dem Einfluss von DMSO, bestrahlter Versuchsansatz.

Die arithmetischen Mittelwerte sind jeweils aus den Extinktionswerten von 3 Pilzstämmen einer Dermatophytenart mit doppelten Versuchsansätzen (n=6) gebildet.

Signifikanzniveau: *** = $p < 0,001$, ** = $p < 0,01$, * = $p < 0,05$.

Pilzart	Zeit	Mittelwertdifferenz Wachstum unter Cur 3 unbestrahlt - Wachstum unter DMSO unbestrahlt	Standardfehler- differenz	P-Wert
<i>T. rubrum</i>	Tag 1 - Tag 0	-0,00017	0,00171	0,9245
	Tag 2 - Tag 0	-0,00800	0,01269	0,5426
	Tag 3 - Tag 0	-0,00783	0,01292	0,5578
	Tag 4 - Tag 0	-0,01133	0,01111	0,3319
<i>E. floccosum</i>	Tag 1 - Tag 0	0,00000	0,00054	1,0000
	Tag 2 - Tag 0	0,00017	0,00197	0,9344
	Tag 3 - Tag 0	-0,00517	0,01991	0,8005
	Tag 4 - Tag 0	-0,00917	0,03504	0,7989
<i>T. interdigitale</i>	Tag 1 - Tag 0	-0,00067	0,00107	0,5490
	Tag 2 - Tag 0	-0,00350	0,01563	0,8273
	Tag 3 - Tag 0	-0,00583	0,01119	0,6134
	Tag 4 - Tag 0	-0,00417	0,00928	0,6632
<i>M. gypseum</i>	Tag 1 - Tag 0	0,00183	0,00807	0,8248
	Tag 2 - Tag 0	-0,01383	0,00788	0,1099
	Tag 3 - Tag 0	-0,02300	0,01177	0,0793
	Tag 4 - Tag 0	-0,02417	0,01050	0,0441*
<i>M. canis</i>	Tag 1 - Tag 0	0,00083	0,00309	0,7928
	Tag 2 - Tag 0	0,00583	0,01200	0,6374
	Tag 3 - Tag 0	0,01067	0,00937	0,2929
	Tag 4 - Tag 0	0,01183	0,01054	0,2988
<i>T. terrestre</i>	Tag 1 - Tag 0	-0,00083	0,00387	0,8338
	Tag 2 - Tag 0	-0,00950	0,03503	0,7918
	Tag 3 - Tag 0	-0,01417	0,03925	0,7256
	Tag 4 - Tag 0	-0,01783	0,04399	0,6937

Tabelle 40: Mittelwertdifferenz, Standardfehlerdifferenz und Signifikanzniveau der gemittelten Extinktionen von *T. rubrum*, *E. floccosum*, *T. interdigitale*, *M. gypseum*, *M. canis* und *T. terrestre* unter dem Einfluss von Cur 3 und unter dem Einfluss von DMSO, abzüglich der an Tag 0 gemessenen Ausgangsextinktionen, unbestrahlter Versuchsansatz.

Die arithmetischen Mittelwerte sind jeweils aus den Extinktionswerten von 3 Pilzstämmen einer Dermatophytenart mit doppelten Versuchsansätzen (n=6) gebildet.

Signifikanzniveau: * = $p < 0,001$, ** = $p < 0,01$, * = $p < 0,05$.**

Pilzart	Zeit	Mittelwertdifferenz Wachstum unter Cur 3 bestrahlt - Wachstum unter DMSO bestrahlt	Standardfehler- differenz	P-Wert
<i>T. rubrum</i>	Tag 1 - Tag 0	-0,00250	0,00073	0,0067**
	Tag 2 - Tag 0	-0,03683	0,00875	0,0064**
	Tag 3 - Tag 0	-0,08950	0,01748	0,0011**
	Tag 4 - Tag 0	-0,06017	0,01506	0,0025**
<i>E. floccosum</i>	Tag 1 - Tag 0	-0,00317	0,00098	0,0090**
	Tag 2 - Tag 0	-0,00717	0,00159	0,0011**
	Tag 3 - Tag 0	-0,03800	0,01417	0,0437*
	Tag 4 - Tag 0	-0,09050	0,02514	0,0151*
<i>T. interdigitale</i>	Tag 1 - Tag 0	-0,00283	0,00083	0,0170*
	Tag 2 - Tag 0	-0,06267	0,01346	0,0055**
	Tag 3 - Tag 0	-0,12283	0,01354	<0,001***
	Tag 4 - Tag 0	-0,08683	0,01928	0,0011**
<i>M. gypseum</i>	Tag 1 - Tag 0	-0,03800	0,00971	0,0029**
	Tag 2 - Tag 0	-0,03367	0,00769	0,0014**
	Tag 3 - Tag 0	-0,03150	0,00570	<0,001***
	Tag 4 - Tag 0	-0,03267	0,00532	<0,001***
<i>M. canis</i>	Tag 1 - Tag 0	-0,00533	0,00171	0,0231*
	Tag 2 - Tag 0	-0,05367	0,01105	<0,001***
	Tag 3 - Tag 0	-0,03867	0,00869	0,0012**
	Tag 4 - Tag 0	-0,02850	0,00890	0,0095**
<i>T. terrestre</i>	Tag 1 - Tag 0	-0,00500	0,00226	0,0726
	Tag 2 - Tag 0	-0,05333	0,03142	0,1204
	Tag 3 - Tag 0	-0,09250	0,04155	0,0501
	Tag 4 - Tag 0	-0,09533	0,05654	0,1227

Tabelle 41: Mittelwertdifferenz, Standardfehlerdifferenz und Signifikanzniveau der gemittelten Extinktionen von *T. rubrum*, *E. floccosum*, *T. interdigitale*, *M. gypseum*, *M. canis* und *T. terrestre* unter dem Einfluss von Cur 3 und unter dem Einfluss von DMSO, abzüglich der an Tag 0 gemessenen Ausgangsextinktionen, bestrahlter Versuchsansatz.

Die arithmetischen Mittelwerte sind jeweils aus den Extinktionswerten von 3 Pilzstämmen einer Dermatophytenart mit doppelten Versuchsansätzen (n=6) gebildet.

Signifikanzniveau: *** = $p < 0,001$, ** = $p < 0,01$, * = $p < 0,05$.

Pilzart	Zeit	Mittelwertdifferenz Wachstum unter Cur 4 unbestrahlt - Wachstum unter DMSO unbestrahlt	Standardfehler- differenz	P-Wert
<i>T. rubrum</i>	Tag 0	-0,00050	0,00167	0,7714
	Tag 1	-0,00100	0,00157	0,5377
	Tag 2	-0,00483	0,01130	0,6780
	Tag 3	0,00050	0,01037	0,9630
	Tag 4	-0,00133	0,01167	0,9113
<i>E. floccosum</i>	Tag 0	0,00117	0,00302	0,7070
	Tag 1	0,00083	0,00260	0,7552
	Tag 2	0,00083	0,00359	0,8212
	Tag 3	-0,00333	0,02023	0,8724
	Tag 4	-0,00533	0,03289	0,8744
<i>T. interdigitale</i>	Tag 0	-0,00083	0,00151	0,5943
	Tag 1	-0,00117	0,00190	0,5539
	Tag 2	-0,00233	0,01696	0,8933
	Tag 3	-0,00183	0,01356	0,8951
	Tag 4	-0,00333	0,01289	0,8012
<i>M. gypseum</i>	Tag 0	0,00233	0,00721	0,7530
	Tag 1	0,00617	0,01306	0,6468
	Tag 2	-0,00417	0,01140	0,7223
	Tag 3	-0,01267	0,01274	0,3435
	Tag 4	0,00200	0,01734	0,9104
<i>M. canis</i>	Tag 0	-0,00183	0,00289	0,5398
	Tag 1	-0,00067	0,00572	0,9095
	Tag 2	0,00233	0,01504	0,8798
	Tag 3	0,00467	0,01323	0,7316
	Tag 4	0,00200	0,01478	0,8951
<i>T. terrestris</i>	Tag 0	-0,00183	0,00183	0,3394
	Tag 1	-0,00217	0,00324	0,5187
	Tag 2	-0,00433	0,03475	0,9032
	Tag 3	-0,00150	0,04176	0,9721
	Tag 4	-0,00583	0,04822	0,9061

Tabelle 42: Mittelwertdifferenz, Standardfehlerdifferenz und Signifikanzniveau der gemittelten Extinktionen von *T. rubrum*, *E. floccosum*, *T. interdigitale*, *M. gypseum*, *M. canis* und *T. terrestris* unter dem Einfluss von Cur 4 und unter dem Einfluss von DMSO, unbestrahlter Versuchsansatz.

Die arithmetischen Mittelwerte sind jeweils aus den Extinktionswerten von 3 Pilzstämmen einer Dermatophytenart mit doppelten Versuchsansätzen (n=6) gebildet.

Signifikanzniveau: *** = $p < 0,001$, ** = $p < 0,01$, * = $p < 0,05$.

Pilzart	Zeit	Mittelwertdifferenz Wachstum unter Cur 4 bestrahlt - Wachstum unter DMSO bestrahlt	Standardfehler- differenz	P-Wert
<i>T. rubrum</i>	Tag 0	-0,00133	0,00176	0,4656
	Tag 1	-0,00250	0,00149	0,1232
	Tag 2	-0,01467	0,00987	0,1681
	Tag 3	-0,01250	0,01128	0,2938
	Tag 4	-0,01333	0,00910	0,1737
<i>E. floccosum</i>	Tag 0	-0,00033	0,00225	0,8851
	Tag 1	-0,00183	0,00261	0,4982
	Tag 2	-0,00467	0,00348	0,2096
	Tag 3	-0,02567	0,01643	0,1657
	Tag 4	-0,03983	0,03356	0,2626
<i>T. interdigitale</i>	Tag 0	-0,00200	0,00189	0,3138
	Tag 1	-0,00383	0,00197	0,0964
	Tag 2	-0,03183	0,01579	0,0714
	Tag 3	-0,02933	0,01514	0,0814
	Tag 4	-0,01817	0,01311	0,1959
<i>M. gypseum</i>	Tag 0	-0,00300	0,00924	0,7522
	Tag 1	-0,01017	0,01697	0,5625
	Tag 2	-0,00433	0,01344	0,7537
	Tag 3	-0,00383	0,01159	0,7477
	Tag 4	-0,00333	0,01051	0,7577
<i>M. canis</i>	Tag 0	-0,00083	0,00296	0,7840
	Tag 1	-0,00417	0,00426	0,3629
	Tag 2	-0,02867	0,01217	0,0403*
	Tag 3	-0,01500	0,00849	0,1078
	Tag 4	-0,01267	0,01075	0,2658
<i>T. terrestre</i>	Tag 0	-0,00133	0,00159	0,4208
	Tag 1	-0,00183	0,00280	0,5271
	Tag 2	-0,01417	0,03547	0,6980
	Tag 3	-0,01633	0,04503	0,7244
	Tag 4	-0,00600	0,04779	0,9026

Tabelle 43: Mittelwertdifferenz, Standardfehlerdifferenz und Signifikanzniveau der gemittelten Extinktionen von *T. rubrum*, *E. floccosum*, *T. interdigitale*, *M. gypseum*, *M. canis* und *T. terrestre* unter dem Einfluss von Cur 4 und unter dem Einfluss von DMSO, bestrahlter Versuchsansatz.

Die arithmetischen Mittelwerte sind jeweils aus den Extinktionswerten von 3 Pilzstämmen einer Dermatophytenart mit doppelten Versuchsansätzen (n=6) gebildet.

Signifikanzniveau: *** = $p < 0,001$, ** = $p < 0,01$, * = $p < 0,05$.

Pilzart	Zeit	Mittelwertdifferenz Wachstum unter Cur 4 unbestrahlt - Wachstum unter DMSO unbestrahlt	Standardfehler- differenz	P-Wert
<i>T. rubrum</i>	Tag 1 - Tag 0	-0,00050	0,00100	0,6288
	Tag 2 - Tag 0	-0,00433	0,01240	0,7340
	Tag 3 - Tag 0	0,00100	0,01118	0,9315
	Tag 4 - Tag 0	-0,00083	0,01117	0,9420
<i>E. floccosum</i>	Tag 1 - Tag 0	-0,00033	0,00095	0,7342
	Tag 2 - Tag 0	-0,00033	0,00222	0,8838
	Tag 3 - Tag 0	-0,00450	0,01969	0,8238
	Tag 4 - Tag 0	-0,00650	0,03269	0,8464
<i>T. interdigitale</i>	Tag 1 - Tag 0	-0,00033	0,00095	0,7342
	Tag 2 - Tag 0	-0,00150	0,01645	0,9292
	Tag 3 - Tag 0	-0,00100	0,01286	0,9395
	Tag 4 - Tag 0	-0,00250	0,01218	0,8414
<i>M. gypseum</i>	Tag 1 - Tag 0	0,00383	0,00618	0,5488
	Tag 2 - Tag 0	-0,00650	0,00542	0,2583
	Tag 3 - Tag 0	-0,01500	0,01097	0,2015
	Tag 4 - Tag 0	-0,00033	0,01492	0,9826
<i>M. canis</i>	Tag 1 - Tag 0	0,00117	0,00328	0,7295
	Tag 2 - Tag 0	0,00417	0,01287	0,7528
	Tag 3 - Tag 0	0,00650	0,01108	0,5705
	Tag 4 - Tag 0	0,00383	0,01273	0,7695
<i>T. terrestre</i>	Tag 1 - Tag 0	-0,00033	0,00358	0,9277
	Tag 2 - Tag 0	-0,00250	0,03492	0,9443
	Tag 3 - Tag 0	0,00033	0,04093	0,9937
	Tag 4 - Tag 0	-0,00400	0,04714	0,9340

Tabelle 44: Mittelwertdifferenz, Standardfehlerdifferenz und Signifikanzniveau der gemittelten Extinktionen von *T. rubrum*, *E. floccosum*, *T. interdigitale*, *M. gypseum*, *M. canis* und *T. terrestre* unter dem Einfluss von Cur 4 und unter dem Einfluss von DMSO, abzüglich der an Tag 0 gemessenen Ausgangsextinktionen, unbestrahlter Versuchsansatz.

Die arithmetischen Mittelwerte sind jeweils aus den Extinktionswerten von 3 Pilzstämmen einer Dermatophytenart mit doppelten Versuchsansätzen (n=6) gebildet.

Signifikanzniveau: * = $p < 0,001$, ** = $p < 0,01$, * = $p < 0,05$.**

Pilzart	Zeit	Mittelwertdifferenz Wachstum unter Cur 4 bestrahlt - Wachstum unter DMSO bestrahlt	Standardfehler- differenz	P-Wert
<i>T. rubrum</i>	Tag 1 - Tag 0	-0,00117	0,00070	0,1281
	Tag 2 - Tag 0	-0,01333	0,01102	0,2543
	Tag 3 - Tag 0	-0,01117	0,01255	0,3945
	Tag 4 - Tag 0	-0,01200	0,00964	0,2417
<i>E. floccosum</i>	Tag 1 - Tag 0	-0,00150	0,00120	0,2413
	Tag 2 - Tag 0	-0,00433	0,00179	0,0362*
	Tag 3 - Tag 0	-0,02533	0,01510	0,1418
	Tag 4 - Tag 0	-0,03950	0,03245	0,2515
<i>T. interdigitale</i>	Tag 1 - Tag 0	-0,00183	0,00083	0,0749
	Tag 2 - Tag 0	-0,02983	0,01529	0,0797
	Tag 3 - Tag 0	-0,02733	0,01433	0,0855
	Tag 4 - Tag 0	-0,01617	0,01217	0,2136
<i>M. gypseum</i>	Tag 1 - Tag 0	-0,00717	0,00791	0,3860
	Tag 2 - Tag 0	-0,00133	0,00614	0,8324
	Tag 3 - Tag 0	-0,00083	0,00704	0,9081
	Tag 4 - Tag 0	-0,00033	0,00632	0,9590
<i>M. canis</i>	Tag 1 - Tag 0	-0,00333	0,00198	0,1228
	Tag 2 - Tag 0	-0,02783	0,01118	0,0321*
	Tag 3 - Tag 0	-0,01417	0,00824	0,1165
	Tag 4 - Tag 0	-0,01183	0,00959	0,2456
<i>T. terrestre</i>	Tag 1 - Tag 0	-0,00050	0,00303	0,8724
	Tag 2 - Tag 0	-0,01283	0,03567	0,7265
	Tag 3 - Tag 0	-0,01500	0,04439	0,7424
	Tag 4 - Tag 0	-0,00467	0,04678	0,9225

Tabelle 45: Mittelwertdifferenz, Standardfehlerdifferenz und Signifikanzniveau der gemittelten Extinktionen von *T. rubrum*, *E. floccosum*, *T. interdigitale*, *M. gypseum*, *M. canis* und *T. terrestre* unter dem Einfluss von Cur 4 und unter dem Einfluss von DMSO, abzüglich der an Tag 0 gemessenen Ausgangsextinktionen, bestrahlter Versuchsansatz.

Die arithmetischen Mittelwerte sind jeweils aus den Extinktionswerten von 3 Pilzstämmen einer Dermatophytenart mit doppelten Versuchsansätzen (n=6) gebildet.

Signifikanzniveau: *** = $p < 0,001$, ** = $p < 0,01$, * = $p < 0,05$.

8. Danksagung

Ganz besonders bedanke ich mich bei meinem Doktorvater Herrn Professor Dr. Brasch für die Ermöglichung dieser Arbeit und die überaus zuverlässige und geduldige Betreuung über die gesamte Zeit.

Auch bedanke ich mich herzlich bei Frau Vera Beck-Jedroschek, die mich mit dem wissenschaftlichen Arbeiten im Labor vertraut machte, dabei nie verzagte, mich stets motivierte und immer ein offenes Ohr für mich hatte. Ebenfalls bedanke ich mich bei Frau Angela Preschke, Frau Karin Voss und allen anderen Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern des mykologischen Labors der Kieler Universitäts-Hautklinik für ihre Freundlichkeit, Offenheit und Hilfsbereitschaft.

Meiner lieben Familie danke ich für ihre motivierenden Worte und besonders meiner Mutter und meiner Schwester für das mühselige Korrekturlesen. Vor allem danke ich Anna für ihre endlose Geduld und ihre liebevolle Unterstützung und natürlich Michel für die Aufheiterungen zwischendurch.

Des Weiteren bedanke ich mich bei Frau Dipl. Stat. Dr. rer. nat. Sandra Freitag-Wolf, wissenschaftliche Mitarbeiterin des Instituts für Medizinische Informatik und Statistik am Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel, für die Beratung und Unterstützung im Rahmen der statistischen Ausarbeitung.

Mein Dank gilt auch Prof. Dr. rer. nat. Christian Peifer vom Institut für pharmazeutische Chemie der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel für die Bereitstellung des Belichtungsaufbaus.