

## Einleitung

Das größte Organ des Menschen ist die Haut. Als äußerster Posten unseres Organismus stellt sie eine faszinierende und einzigartige Grenzfläche zwischen der Welt und uns dar. Einem Limes gleich fungiert sie als Grenzwall und schützt den Organismus in vielfältiger Weise vor äußeren Noxen. Der Hornhaut, dieser unscheinbaren äußersten Schicht der Haut, kommt hierbei eine maßgebliche Rolle zu: Als Endprodukt der epidermalen Differenzierung weist sie eine physiologische Barrierefunktion auf, die den Stoffaustausch zwischen innen und außen auf ein physiologisches Minimum reduziert und somit das *milieu interieur* aufrecht erhält. Hierdurch schützt sie den Organismus vor übermäßigem Wasser- und Elektrolytverlust via *perspiratio insensibilis* und verhindert das Eindringen äußerer Stoffe durch die Haut. Attenborough behauptete 1980, der evolutionäre Schritt vom Leben in den Meeren hin zu einer terrestrischen Daseinsform, zu terrestrischem Leben, wäre ohne die Ausbildung dieser so effizienten Hülle nicht möglich gewesen. Für die transdermale Resorption einer Substanz ist die Penetration des Stoffes durch diese Hülle, durch die Hornhaut, der limitierende Faktor.

Der kranke Mensch benötigt oftmals die Zufuhr von Wirkstoffen, die nach ihrer Einbringung in den Körper heilend oder lindernd wirken sollen. Medikamente werden hierzu vorwiegend enteral oder aber über mehr oder minder invasiv geschaffene Zugänge parenteral appliziert. In jüngster Zeit ist die topische Applikation von Wirkstoffen, ein vom Menschen schon seit Jahrtausenden praktiziertes Verfahren, Gegenstand intensivster Forschung geworden: Die Applikation von Salben und Cremes auf die Haut, sei es in kosmetischer oder medizinischer Absicht, ist so alt wie die Geschichte der Medizin selbst. In alten babylonischen oder ägyptischen Aufzeichnungen finden sich Salben-Rezepturen und im alten Rom widmete sich der Berufsstand der „*ungentarii*“, der Salbenmacher, der Herstellung von „*unguenta*“ (Salben). Das *Ceratum Galeni*, die von Galen konzipierte kühlende Wasser-in-Öl-Emulsion hat die Jahrhunderte überstanden und wird auch heute noch in leicht variierten Form angewandt. In den frühen 1950er Jahren begannen Medizin- und Pharmaforschung gezielt mit der Entwicklung transdermaler Medikamente, die bei topischer Applikation eine systemische Wirkung entfalten, also die Haut durchdringen und die darunterliegenden Blutgefäße erreichen. 1981 kam in den USA das erste systemisch wirkende Medikament auf den Markt, welches über die Haut dargereicht wird: *Transderm-Scop®*, ein Pflaster gegen Reiseübelkeit. In den vergangenen Jahrzehnten brachte die Pharmaindustrie etliche weitere transdermal wirksame Medikamente auf den Markt [1] [2]. Die transdermale Verabreichung

von Medikamenten bietet Vorteile. So handelt es sich um eine nicht-invasive Darreichungsform. Auch wird der „first-pass“ Effekt, die ungewollte Verstoffwechslung des Wirkstoffes in der Leber, bevor dieser seinen Bestimmungsort erreicht, umgangen. Die transdermale Applikation von medizinischen Wirkstoffen setzt jedoch voraus, dass der Wirkstoff in ausreichenden Mengen die Haut durchdringt. Größtes Hindernis grenzenloser transdermalen Wirkstoff-Applikation ist hierbei die physiologische Barrierefunktion des Stratum corneum. Die Bedeutung des Stratum corneum als Träger der Barrierefunktion wurde erst in den 60-er Jahren des vergangenen Jahrhunderts entdeckt und bis zum heutigen Tage ist die Forschung dabei, Aufbau und Wirkmechanismen dieser Hautbarriere sowie ihren Einfluss auf transkutane Penetrationsprozesse vollends zu verstehen. Sowohl für eine Wirkungssteigerung in der Haut als auch für eine Erhöhung der Resorptionsraten topisch applizierter Substanzen ist die **Verbesserung der Penetrationsraten** durch das Stratum corneum von entscheidender Bedeutung. Die moderne Dermatopharmakologie ist daher beständig auf der Suche nach penetrationsverbessernden Mechanismen.

Der Mehrzahl topisch applizierter Substanzen gelingt es nicht, das komplette Stratum corneum zu durchwandern. Um hier höhere Penetrationsraten zu erzielen, gibt es zwei Angriffspunkte: Entweder a) die Penetrationsfähigkeit der Substanz wird verbessert oder b) die physiologische Hautbarriere des Stratum corneum wird reduziert. Eine Verbesserung der Penetrationsfähigkeit applizierter Substanzen kann durch die Wahl geeigneter Grundlagen, den Einsatz von „drug-carrier“-System wie beispielsweise Liposomen, durch Übersättigung und anderes erzielt werden. Eine Reduzierung der Barrierefunktion hingegen greift direkt an den Strukturen des Stratum corneum an und erleichtert topisch applizierten Stoffen ein Penetrieren der Hornhaut. Hierzu kann auf Hydratation, chemische Stoffe oder physikalische Manipulationen zurückgegriffen werden.

Ob und in welchem Ausmaß wassergefilterte Infrarot-A-Strahlung die Penetration topisch applizierter Substanzen durch das Stratum corneum beeinflusst, ist Thema dieser Dissertation.

## 1.1 Aufbau der Haut

Die Haut (Integumentum commune) bedeckt die äußere Körperfläche und bildet somit die Grenz- und Kontaktzone des Organismus zur Umwelt. Sie ist das größte menschliche Organ, von komplexem Aufbau und Träger zahlreicher Funktionen. Die Haut des Erwachsenen ist durchschnittlich 2 m<sup>2</sup> groß und wiegt ohne Fettgewebe ca. 3 kg. [3]

Das Integumentum commune besteht aus:

- der Kutis
- der Subcutis (Tela Subcutanea)
- den Hautanhangsgebilden (Haare, Nägel, Drüsen) [2]

Die *Kutis* setzt sich aus 2 Schichten, Epidermis und Dermis, zusammen. Die außen gelegene Epidermis wird von einem mehrschichtigen verhornten Plattenepithel gebildet und kann als Produzent und Träger der schutzgewährenden äußeren Hornschicht bezeichnet werden. Unterhalb der Epidermis findet sich die *Dermis* (Corium), bestehend aus einem stabilitätsvermittelnden derben Bindegewebe sowie supportiven Blutgefäßen und Nerven [5]. Die Grenzzone zwischen Basalmembran, der untersten epidermalen Schicht, und Dermis wird als dermoepidermale Junctionszone bezeichnet. Durch sie wird die mechanische Verbindung der beiden stark unterschiedlichen Gewebstypen Dermis und Epidermis gewährleistet [3]. Als *Subcutis* bezeichnet man das Unterhautfettgewebe. Diese unterhalb der Kutis gelegene Schicht der Haut besteht aus lockerem, gut vaskularisiertem Bindegewebe, welches einen großen Gehalt an Fettzellen aufweist. Die Subcutis ist durchsetzt mit derben Kollagenfasersträngen (Retinacula cutis), welche die Haut mit dem darunterliegenden Gewebe verbinden [4].

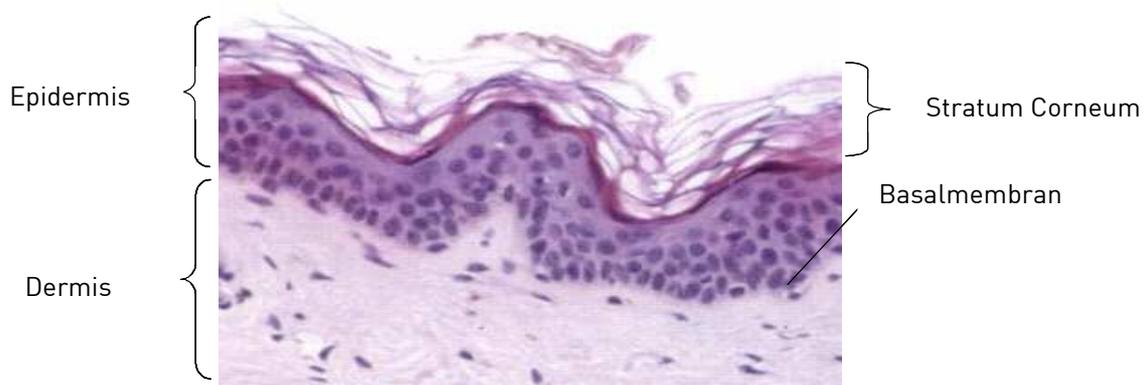


Abbildung 1: histologisches Bild der Haut

Die Haut ist ein für das Überleben des Organismus existentielles Organ und erfüllt, seiner exponierten Lage als Grenzschicht zur Umwelt entsprechend, zahlreiche Funktionen: *Sinnesfunktionen* werden über die zahlreichen Sinnesrezeptoren für Wärme, Schmerz und Tastreize vermittelt. Die *Schutzfunktionen* der Haut sind vielfältig und sehr komplex, bildhaft kann hier von einem Schutzschild gegen von außen auf den Organismus einwirkende Noxen gesprochen werden. Auch kommt der Haut große Bedeutung bei der Regulation der Wärme-, Elektrolyt- und Flüssigkeitshomöostase des Organismus zu. Für die vorliegende Arbeit von besonderem Interesse ist die sogenannte Barrierefunktion der Haut, d. h. die weitestgehende Unterbindung des Stoffaustauschs zwischen Organismus und Umwelt sowie die Reduzierung des transepidermalen Wasserverlustes (*perspiratio insensibilis*) auf ein physiologisches Minimum.

### 1.1.1 Epidermis

Die Epidermis ist ein mehrschichtiges verhorntes Plattenepithel ektodermaler Herkunft, welches einer Basallamina aufliegt und die symbiontisch mit ihm lebenden Langerhans-Zellen, Melanozyten und Merkelzellen beherbergt. Histologisch lässt sich die Epidermis in fünf Schichten unterteilen, welche zu 90 % von Keratinozyten, Zellen, welche im Laufe der Zeit keratinisieren, gebildet werden. Diese liegen in der Epidermis in verschiedenen Differenzierungsstadien vor, wobei sie sich immunohistochemisch, physiologisch und in der Anzahl und Funktion ihrer Organellen unterscheiden [3]. Die Dicke der Epidermis schwankt abhängig von der jeweiligen Körperregion zwischen 10 und 30  $\mu\text{m}$  [6]; relativ dünn ist sie an der Stirn, am dicksten in der Hohlhand und an der Fußsohle. Die Blutversorgung der Epidermis erfolgt über die darunter gelegene Dermis, deren Fasergeflecht reich an Blutgefäßen ist [4].

Von basal nach apikal lassen sich funktionell-histologisch fünf horizontale Schichten unterscheiden, von denen jede ihre besonderen morphologischen und funktionellen Charakteristika besitzt:

- **Stratum basale**
- **Stratum spinosum**
- **Stratum granulosum**
- **Stratum lucidum**
- **Stratum corneum**

Die Basalschicht sowie die Haarfollikel beherbergen Stammzellen, welche kontinuierlich neue Keratinozyten produzieren. Diese durchwandern im Laufe von ca. 2 bis 3 Wochen die einzelnen Schichten der Epidermis und erfahren hierbei eine Differenzierung. Terminal differenziert ergeben sich die funktionstragenden kernlosen Korneozyten. Jede Schicht der Epidermis enthält Zellen, welche sich im gleichen Differenzierungsstadium befinden.

Im Folgenden werden die einzelnen Schichten und damit die Keratinozyten in ihren verschiedenen Erscheinungs- und Differenzierungsstadien beschrieben:

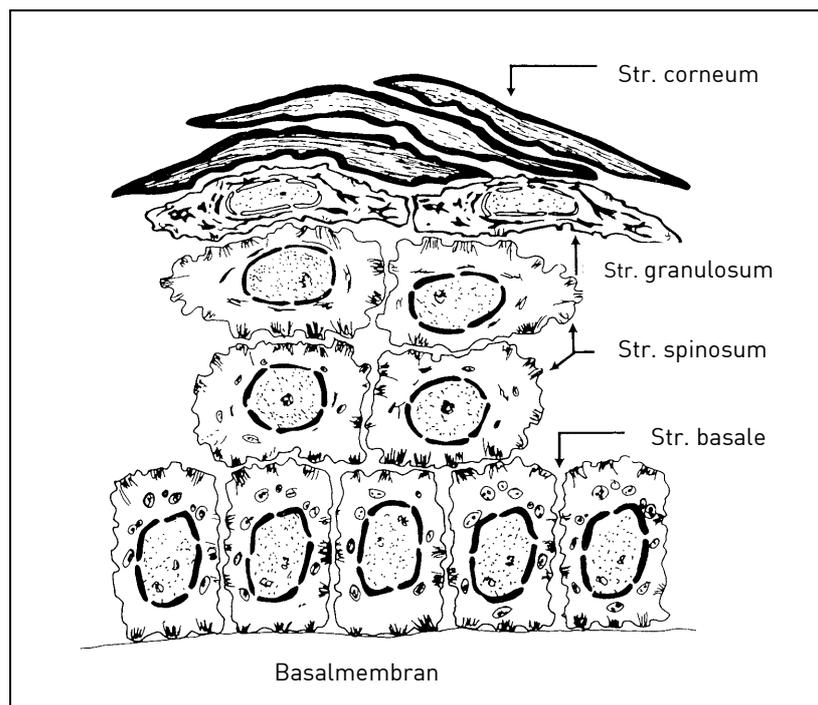


Abbildung 2: Skizze der Epidermis, nach [7]

**Stratum basale** (Basalschicht): Das Stratum basale ist die unterste Schicht der Epidermis. Es besteht aus einer einlagigen Schicht kubischer, basophiler Zellen. Als germinative Schicht ist das Stratum basale reich an Mitosen und liefert kontinuierlich Nachschub an Keratinozyten. Basal ruhen die Zellen des Stratum basale auf einer Basalmembran, welche Epidermis und Dermis fest miteinander verbindet. Während Hemidesmosomen für die Befestigung des Stratum basale an die Basalmembran sorgen, dienen lateral und apikal Desmosomen der Verknüpfung mit den Nachbarzellen. Innerhalb des Stratum basale finden sich zudem noch Melanozyten und Merkel-Zellen [4] [5].

**Stratum spinosum** (Stachelzellschicht): Dem Stratum basale aufliegend findet sich das 2-5 Zellschichten dicke Stratum spinosum. In dieser Schicht findet eine Zunahme des Zellvolumens und eine horizontale Umorientierung der Zellachse statt [3]. Charakteristikum der

polygonalen Stachelzellen sind Zytoplasmaausläufer, die an der gesamten Zelloberfläche vorkommen. An ihren Enden weisen die Ausläufer Desmosomen auf, durch welche die interzelluläre Verknüpfung mit den Nachbarzellen gewährleistet wird. Das auch lichtmikroskopisch erkennbare stachelige Aussehen der Zellen dieser Schicht hat zu ihrer Bezeichnung als „Stachelzellen“ geführt. Des Weiteren ist das Zytoplasma der Stachelzellen von intermediären Filamenten (Tonofibrillen) durchzogen, welche eine stabilisierende Wirkung (vor allem gegen Scherwirkungen) für die Haut bewirken [4].

**Stratum granulosum** (Körnerschicht): Das Stratum granulosum besteht aus 1 – 5 Zellschichten stark abgeflachter Zellen. Charakteristisch für diese Zellen sind die tief basophilen Keratohyalin granula. Bei diesen handelt es sich um elektronendichtes amorphes Material, welches nicht von einer Membran umhüllt ist. Diese Granula enthalten eine Mischung verschiedener Proteine, u. a. das histidinreiche Filaggrin, welches sich um die Tonofibrillen verteilt und hier eine irreversible Aggregation und Polymerisation der Keratinfilamente bewirkt, wodurch die Verhornung der Zellen eingeleitet wird [8]. Desweiteren kennzeichnend für die Körnerschicht ist das Vorhandensein vieler stark verdichteter Tonofibrillen sowie membranumschlossener lamellärer Granula (Odland Bodies). Diese Granula enthalten eine zementartige Lipidsubstanz bestehend aus Glukosylceramiden, Cholesterin, freie Fettsäuren und Phospholipiden. Diese Lipide liegen innerhalb der Organellen in Form von parallelen Plättchen vor und werden am Übergang des Stratum granulosum in das Stratum corneum durch Exozytose in den Interzellularraum ausgestoßen, wodurch eine Abdichtung parazellulärer Transportwege erfolgt. In den äußeren Schichten des Stratum granulosum finden drastische Differenzierungsvorgänge statt: Die Zellen verlieren ihre Mitochondrien, verarmen an Zellorganellen und zeigen eine Degeneration des Zellkerns, je weiter sie zur Oberfläche vordringen, zudem werden sie zunehmend platt. Des Weiteren kommt es zur Ausbildung des „**cornified envelope**“, welcher eine aus mehreren Proteinen und Lipiden bestehende Verdichtung des inneren Anteils der Zellmembran darstellt [4].

**Stratum lucidum:** An stark beanspruchten Stellen wie z. B. der Fußsohle findet sich zusätzlich ein Stratum lucidum. Es handelt sich um eine dünne Schicht, welche im Lichtmikroskop homogen eosinophil erscheint. Die Zellkerne werden pyknotisch und verschwinden dann vollständig. Zellorganellen werden vollständig lysoziiert, das Zytoplasma besteht vorwiegend aus dicht gepackten Keratinfilamenten. Die Zellmembran verdickt sich und die Interzellularräume sind mit Desmosomen und elektronendichtem Material

weitgehend ausgefüllt. Das Stratum lucidum beinhaltet somit Zellen, die sich nach Abschluss der letzten Differenzierungsschritte in tote Hornschuppen umwandeln [4].

**Stratum corneum** (Hornschicht): Das Stratum corneum bildet als äußerste Zellschicht die Grenze zwischen Organismus und Umwelt. Alle Vorgänge, die zur Verhornung der Epithelzellen führen, kommen hier zum Abschluss. Studien haben gezeigt, dass die Erneuerungszeit (das „turnover“) der Zellen des Stratum corneum ungefähr 2 Wochen beträgt [9] [10]. Das Stratum corneum besteht aus etwa 30 µm langen, 0,5 bis 0,8 µm dicken kern- und organelllosen Hornzellen, welche etwa 15 – 20 Zelllagen bilden. Die stark abgeflachten, hexagonalen Zellen bestehen aus Keratinfilamenten in einer amorphen Proteinmatrix. Durch die während der Durchwanderung der Epidermis erfahrene Abflachung der Keratinozyten kommt es dazu, dass eine Zelle des Stratum corneum etwa 25 Zellen des Stratum basale überdeckt. Der Zellmembran der Hornzellen fehlt die übliche Dreierschichtung. An ihre Innenseite legt sich eine Hülle an, welche eine aus mehreren Proteinen (Involukrin u. a.) und Lipiden bestehende Verdichtung darstellt. Diese auch als „cornified envelope“ bezeichnete Hülle stellt den widerstandsfähigsten Teil der verhornten Keratinozyten dar. Der Interzellularraum zwischen den einzelnen Keratinozyten ist mit einer in ihrer Zusammensetzung einzigartigen Lipidmatrix aufgefüllt. Diese noch im Stratum Granulosum von den Odland Bodies sezernierten Lipide bestehen zu 45-50 % aus Ceramiden, zu 25 % aus Cholesterin, zu 10-15 % aus freien Fettsäuren und zu jeweils 5 % aus anderen Lipiden [11]. Diese apolaren Fette ordnen sich in lamellären Membranen an und sind für die Barrierefunktion des Stratum corneum von größter Bedeutung [12] [13].

Innerhalb des Stratum corneum gibt es adhäsive Proteinstrukturen, welche sich von den Desmosomen herleiten und als Corneosomen bzw. Corneodesmosomen bezeichnet werden [14] [15]. Corneodesmosomen spielen eine wichtige Rolle für die Kohäsion der SC-Zellen [16] [17]. Für einen regelrechten Ablauf der charakteristischen Einzelzellschilferung des Stratum corneum ist es von großer Bedeutung, dass die Corneodesmosomen bis zum Erreichen der äußersten Schichten der Hornschicht proteolytisch vollständig abgebaut worden sind [18] [19]. So haben Studien von Michel Simon et altera gezeigt, dass eine abnorme Desquamation, wie beispielsweise bei der Xerosis cutis vorkommend u. a. auf eine Störung dieser Proteolyse zurückzuführen ist [20].

Histologisch gesehen sind die Zellen des Stratum corneum nicht identisch, weshalb die unteren 5-6 Schichten häufig als *Stratum compactum* und die oberflächlichen Zelllagen als *Stratum disjunctum* bezeichnet werden. Man spricht von der Asymmetrie des Stratum

corneum. Im Stratum disjunctum nehmen Corneodesmosomen und die interzelluläre „Dichtsubstanz“ ab, wodurch es zur Einzelzellschilferung kommt. Täglich werden so 1 - 2 Hornhautschichten abgestoßen [3] [4]. Diese Asymmetrie des Stratum corneum zeigt sich auch bei einer durch Hydratation induzierten Schwellung der Korneozyten: Hierbei nämlich kommt es in den oberen und mittleren Zellschichten zu einer ausgeprägteren Wassereinlagerung als in den untersten 3 bis 4 Zellschichten [21]. Diese Beobachtung, verknüpft mit der Tatsache, dass hydriertes Stratum corneum eine herabgesetzte Barrierefunktion aufweist, lässt folgende Vermutung zu: Das tiefer gelegene Stratum compactum ist weniger permeabel als das Stratum disjunctum, zumindest im Falle hydrierter Hornhaut.

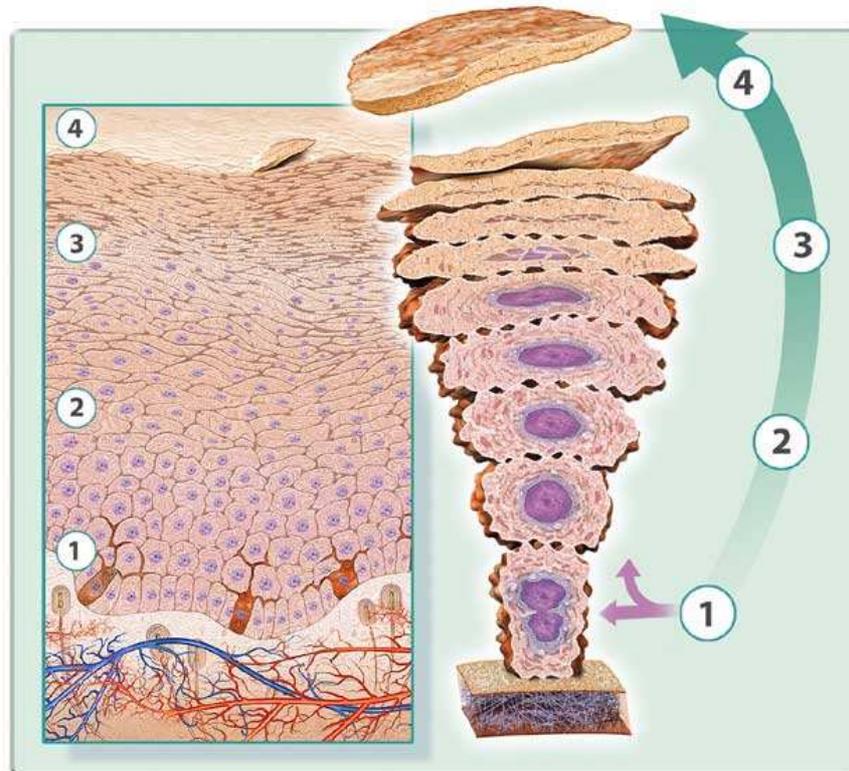
Die Hornschicht ist reißfest und für Wasser und wasserlösliche Substanzen nahezu undurchlässig. Auch ist sie ausgesprochen widerstandsfähig gegen physikalische und chemische Noxen. Indem das Stratum corneum die Haut nach außen hin abdichtet, ist sie maßgeblich verantwortlich für die sogenannte Barrierefunktion der Haut. Eine Schädigung der Hornhaut, sei es krankheitsbedingt, akzidentiell oder experimentell durch sukzessive Abtragung der Zellschichten, führt daher zu einer Zunahme des transepidermalen Wasserverlustes: körpereigenes Wasser durchdringt im Rahmen der Osmose verstärkt die Hornhaut und verdunstet an der Körperoberfläche. Organische Lösungsmittel und Detergenzien bewirken eine Beeinträchtigung der Barrierefunktion. Auch führt eine längere Wasserexposition aufgrund der hygroskopischen Eigenschaften der Hornschicht zu einer Quellung der Hornschicht und einer hiermit einhergehenden Reduktion der Barrierefunktion, was man sich bei Okklusivverbänden zunutze macht [3].

#### 1.1.1.1 Epidermale Kinetik & Differenzierung

Die Hornhaut, als Endprodukt der epidermalen Differenzierung, stellt keine fixe Struktur dar, sondern wird kontinuierlich durch Abschilferung (Desquamation) nach außen und Rekrutierung von unten erneuert. Jeden Tag werden beim Gesunden die obersten 1 - 2 Hornschichten abgestoßen und durch die darunterliegenden Lagen ersetzt. Dieser Prozess wird als terminale epidermale Differenzierung bezeichnet und vollzieht sich in 3 Stadien:

Bei der kontinuierlichen epidermalen Differenzierung durchlaufen die Zellen der Epidermis auf dem Wege vom basalen Reproduktionsort zur Oberfläche hin charakteristische strukturelle Veränderungen in Form der Stachel- und Körnerzellschichten bis zum weitgehend abgeflachten Keratinozyten im Stratum corneum. Letzterer verkörpert als Endprodukt des epidermalen Verhornungsprozesses unter Beibehaltung der corneodesmosomalen Bindungen ein festes Gefüge kernloser, verhornter, plattenförmig

geschichteter Epithelzellschichten. Abbildung 3 zeigt skizzenhaft den epidermalen Differenzierungsprozess.



**Abbildung 3: epidermale Differenzierung**

- |                     |                       |
|---------------------|-----------------------|
| 1. Stratum basale   | 3. Stratum granulosum |
| 2. Stratum spinosum | 4. Stratum corneum    |

Im **Synthesestadium** kommt es zu einer Zunahme des Zytoplasmavolumens und der Organellzahl. Typische epidermale Differenzierungsprodukte sind Tonofilamente, Keratinosomen, Keratohyalin granula und das marginale Band.

Während die Epidermis einen Wassergehalt von 70% aufweist, sind es im Stratum corneum nur noch 15%. Neben dieser Dehydration verschwinden im **Transformationsstadium** mit Erreichen des Stratum granulosum Zellkern und Zellorganellen, während die neu aufgetretenen Odland Bodies ihre komplexen Lipide in den Interzellulärspalt abgeben und dort die Bildung einer starken impermeablen Kittsubstanz induzieren. Auch lassen sich innerhalb des Stratum granulosum histochemisch vermehrt lysosomale Enzyme nachweisen, welchen die Lyse der Zellorganellen zugeschrieben wird. Der Verlust an Wasser und Zellorganellen wird von einer drastischen Veränderung der Zellform begleitet. Die anfangs zylindrische Form innerhalb des Stratum basale erfährt mit Erreichen des Stratum

granulosum eine Abflachung und führt im weiteren Differenzierungsprozess zur disciformen, plättchenförmigen Form der Korneozyten, den Zellen des Körpers mit dem größten Durchmesser.

Im **Terminalstadium** kommt es zur vollständigen Ausbildung des Stratum corneum. Es entsteht eine Schicht, die degradierte Filamente, Zellhüllreste der Hornzellen und amorphe Substanz enthält [3] [22] [23].

#### 1.1.1.2 weitere Zellen der Epidermis

Die Epidermis beherbergt neben den Keratinozyten, aus welchen sie zu 90 % besteht, weitere, nichtkeratinisierende Zelltypen: Melanozyten, epidermale Langerhans-Zellen und Merkel-Zellen.

**Melanozyten** synthetisieren hauptsächlich das Pigment Melanin, welches den Organismus vor den schädigenden Einflüssen ultravioletter Strahlung schützt und zudem für die Eigenfarbe der Haut verantwortlich ist. Die Melanozyten liegen physiologischerweise innerhalb der Basalzellschicht der Epidermis und geben das von ihnen synthetisierte Melanin in Form sogenannter Melanosomen an die umgebenden Korneozyten ab (Pigmenttransfer). Unter dem Einfluss von Melanozyten-Stimulierenden-Hormon (MSH) sowie von ultravioletter Strahlung kommt es zu einer Aktivierung der Melanozyten und infolge dessen zu einer vermehrten Abgabe von Melanosomen (Hautbräunung). Nicht die Anzahl der Melanozyten, sondern der Grad ihrer Aktivität bedingt die individuell unterschiedlichen Hautfarben.

**Langerhans-Zellen** entstammen dem Knochenmark, sind MHC Klasse II-Antigen tragende Leukozyten und stehen somit im Dienste der Antigenerkennung. Sie kommen in allen Schichten der Epidermis vor und stellen den periphersten Posten des Immunsystems dar.

**Merkel-Zellen** sind im Stratum basale gelegene Sinneszellen, welche als Druckrezeptoren fungieren und mit peripheren Nervenendigungen synaptische Verbindungen bilden. Sie kommen entweder verstreut als Einzelzellen oder aber zusammengelagert als sogenannte Tastscheiben vor. Besonders häufig sind sie im Bereich der distalen Akren, Lippen und Gaumen sowie an lichtexponierten Körperstellen [3] [5].

#### 1.1.2 Dermis

Die Dermis (Corium) ist ein fibroelastisches Gewebe von hoher Reißfestigkeit und Elastizität und Träger der die Haut versorgenden Gefäße. Sie enthält ortständige Fibrozyten und Fibroblasten, freie Bindegewebszellen wie Makrophagen, Mast- und Plasmazellen, Gefäße und Nervenfasern, Drüsen und Haarwurzeln. In der Interzellulärsubstanz findet sich neben

Kollagenfasern vom Typ I und Typ III auch elastisches Fasermaterial. Die Blutversorgung der durch Diffusion ernährten Epidermis erfolgt im wesentlichen über die Dermis, deren Fasergeflecht reich an Blutgefäßen ist. Über die hohe Zahl an Blutgefäßen findet auch eine Thermo- und Kreislaufregulation des Organismus statt. Des weiteren kommt der Dermis eine wichtige Rolle bei der Regulierung des Hautturgors und bei der immunologischen Abwehr zu. Dichte und Anordnung der Bindegewebsfasern läßt die Dermis in zwei Schichten untergliedern: das oberflächliche *Stratum papillare* und das tiefere *Stratum reticulare* [4].

*Stratum papillare* – das dünnere Stratum papillare liegt unmittelbar unter der Epidermis, mit welcher es verbunden ist. Als Papillen bezeichnete Bindegewebszapfen reichen von hier aus senkrecht in Vertiefungen der Epidermis. Diese Zapfen dienen weniger einer Befestigung von Epidermis und Dermis, sondern bewirken durch die Oberflächenvergrößerung eine bessere Versorgung der durch Diffusion ernährten Epidermis. Desweiteren enthält der Papillarkörper haarnadelförmige Kapillarschlingen aus dem Plexus superficialis, feine Nervenäste und sensible Nervenendigungen [5]. Vom Stratum papillare steigen sogenannte Ankerfasern (Kollagenfasern vom Typ III) senkrecht zur Basalmembran auf und inserieren dort.

*Stratum reticulare* – das Stratum reticulare, auch als Geflechtsschicht bezeichnet, ist die tiefere und dickere der beiden Dermis-Schichten und liegt oberhalb der Subcutis. Es ist geprägt von kräftigen, örtlich unterschiedlich gerichteten Kollagenfaserbündeln des Typ 1, welche eine charakteristische überkreuzende Anordnung aufweisen. Diese Kollagenfaserbündel verleihen der Haut ihre große Reißfestigkeit und sind für die bei Hautschnitten entstehenden Spaltlinien verantwortlich. Die Zugelastizität der Haut ist auch auf die Existenz elastischer Netze, vor allem innerhalb des Stratum reticulare, zurückzuführen, welche eine Rückstellung der Kollagenfasern nach Dehnung der Haut bewirken. Es finden sich ein oberflächlicher und ein tieferer Gefäßplexus, die miteinander verbunden sind. Die mit durchbrochenem Endothel ausgekleideten Lymphgefäße führen interzelluläres Gewebwasser in die Tiefe ab.

### 1.1.3 Subcutis

Die Subcutis (Tela subcutanea) ist über größere Bindegewebszüge, sogenannte Retinacula, nach oben hin mit der Dermis und nach unten hin mit tiefer gelegenen Strukturen (beispielsweise Periost oder Muskelfaszien) verbunden. In dieser lockeren Bindegewebschicht finden sich zahlreiche univakuoläre Fettzellen, die bei Turgorverlust als

Zellulite sichtbar werden können. Durch die Retinacula wird das Fett steppkissenartig unterteilt. Das subkutane Fettgewebe dient zur Wärmeisolation und Druckpolsterung [4]. Die Depotfetteinlagerung wird hormonell gesteuert und ist lokal und geschlechtsspezifisch unterschiedlich. Bei der Ausbildung von Ödemen lagert das lockere Bindegewebe der Subcutis erhebliche Mengen an Flüssigkeit ein.

#### 1.1.4 Hautanhangsgebilde

Zum epidermalen Komplex gehören neben Nägeln Haare samt Talgdrüsen, freie Talgdrüsen sowie Schweiß- und Duftdrüsen samt ihren Ausführungsgängen. In ihrer Gesamtheit bezeichnet man die Hautanhangsgebilde auch als Adnexe.

Der *Haarfollikel* ist eine tubuläre Epithelstruktur, welche sich auf der Hautoberfläche öffnet. Der Teil des Follikels, der von der Hautoberfläche bis zur Einmündung der Talgdrüse reicht, wird als Haartrichter bezeichnet und dient als Ausführungsgang des Haarschaftes und der Talgdrüse. Am Bulbus pili, eine zwiebelartige Auftreibung am basalen Ende des Haarfollikels befindet sich die Haarpapille, welche mit ihren zahlreichen Blutgefäßen die Ernährung des Haarfollikels gewährleistet. Innerhalb des Bulbus pili bilden aktiv proliferierende germinative Zellen den Haarschaft und die innere Wurzelscheide, die von der äußeren Wurzelscheide umgeben ist. Das Haar selbst stellt eine dünne, keratinisierte Struktur dar, die aus 2 – 3 Schichten hochorganisiertem Keratin besteht und die aus dem Follikelepithel hervorgeht.

Die *Talgdrüsen* (Glandulae sebaceae pilorum) sind, mit Ausnahme der wenigen sogenannten freien Talgdrüsen (Glandulae sebaceae liberae) der Mundschleimhaut und der Genitalien, an den Follikelapparat gebunden, wo sie in der Tiefe der Haartrichter münden. Talgdrüsen bestehen aus mehreren alveolären Einzeldrüsen, welche in einen gemeinsamen Ausführungsgang münden. Bei Talgdrüsen handelt es sich um holokrine Drüsen, deren Sekret (Sebum) aus einem komplexen Lipidgemisch und nekrotisierten Zellen und Zellresten besteht [5].

Die ca. 3 Millionen *Schweißdrüsen* (Glandulae sudoriferae eccrinae) kommen in unterschiedlicher Dichte überall in der Haut vor. Besonders häufig sind sie im Bereich von Stirn, Handteller und Fußsohle mit ca. 400 / cm<sup>2</sup>. Sie fehlen nur im Lippenrot und dem inneren Praeputium penis. Ihr saures Sekret (pH 4,5), das auch Immunglobuline enthält, hemmt Bakterienwachstum und dient der Wärme- und Ionenabfuhr. Schweißdrüsen sind

unverzweigte, gewundene, tubuläre Drüsen. Der sezernierende Drüsenanteil befindet sich tief in der Dermis oder oberen Subkutis und schickt seinen Ausführungsgang zur Oberfläche. Der Ausführungsgang ist bis zum Erreichen der Epidermis gerade und gestreckt, um dann innerhalb der Epidermis geschlängelt zu verlaufen. Da hier eine gesonderte Epithelauskleidung fehlt, erfolgt die Ableitung des Sekrets durch erweiterte Interzellularspalten zwischen den Keratinozyten. Ekkrine Schweißdrüsen sind zweischichtig, die innere Schicht sezernierender Zellen wird von einer äußeren Schicht aus Myoepithelzellen ummantelt, deren Kontraktion zur Abgabe des Sekrets beiträgt. Der von den Drüsen sezernierte Schweiß stellt eine hypotone wässrige Lösung mit einem neutralen bis leicht sauren pH-Wert dar und beinhaltet vorwiegend Natrium-, Kalium- und Chloridionen. Schweißdrüsen sind im Gegensatz zu den Talgdrüsen nicht an den Follikelapparat gebunden [5].

## 1.2 Funktion der Haut

Ihrer exponierten Lage entsprechend erfüllt die Haut bedeutende Funktionen, welche eine sichere Existenz des Organismus inmitten seiner Umwelt garantieren. In vielerlei Hinsicht bietet die Haut **Schutz**:

Für die vorliegende Arbeit von besonderem Interesse ist die schützende Barrierefunktion der Haut, d. h. die weitestgehende Unterbindung von Penetrationsprozessen durch die Hornhaut sowie die Reduzierung des transepidermalen Wasserverlustes (perspiratio insensibilis) auf ein physiologisches Minimum. Hierdurch wird der Körper vor dem Eindringen körperfremder Substanzen und Penetranten einerseits und dem übermäßigen Verlust körpereigenen Wassers andererseits geschützt. Das Melanin der Melanozyten reduziert die schädigenden Einflüsse ultravioletter Strahlung. Antigenpräsentierenden Langerhans-Zellen, IG-A sowie Memory-Lymphozyten des SALT (skin associated lymphoid tissue) repräsentieren das schutzgewährende Immunsystem innerhalb der Haut.

Schutz vor mechanischen Noxen (Druck, Stößen und Reibung) gewährt die Haut vorwiegend durch das straffe, scherengitterartige Fasernetz der Dermis. Hornschicht und dermo-epidermale Junktionszone mit ihrer besonderen Architektur schützen vor Friktionstraumen. Stumpfe Gewalt wird durch das subkutane Fettgewebe dämpfend aufgefangen. Die Sekrete der Talg- und Schweißdrüsen bilden einen die Epidermis bedeckenden Fett- und Säureschutzmantel. Dieser Oberflächenfilm bildet eine Barriere gegenüber Anflugkeimen, ermöglicht jedoch das Bestehen einer symbiontischen Hautflora. Ferner können durch die Erregung hauteigener Sinnesrezeptoren (beispielsweise bei Verbrennungen) Flucht- und Alarmreflexe hervorgerufen werden.

Neben den Schutzfunktionen kommt der Haut größte Bedeutung bei der Temperaturregulation sowie der Elektrolyt- und Flüssigkeitshomöostase des Organismus zu. Die Fettschicht der Tela subcutanea isoliert den Körper und verhindert somit übermäßigen Wärmeverlust. Eine dosierte Wärmeabgabe erfolgt über die Regulation der Hautdurchblutung sowie über Schweißdrüsen. Sinnesfunktionen werden über die zahlreichen Sinnesrezeptoren für Wärme, Schmerz und Tastreize vermittelt.

Die Haut stellt zudem eine wichtige Passagestätte im Rahmen der Vitamin-D-Synthese dar.

### 1.3 Barrierefunktion des Stratum corneum

Das Stratum corneum ist eine faszinierende Struktur, welche auf den ersten Blick womöglich leblos und trivial aussehen mag, doch bei eingehender Beschäftigung mit ihr eine immense Komplexität offenbart. Dieser Komplexität ist es zu verdanken, dass der menschliche Organismus nicht augenblicklich austrocknet und dass er vor dem Eindringen fremder Substanzen geschützt wird. *“Human skin is a remarkably efficient barrier, designed to keep our insides in and the outsides out”* [38]. Durch seine ausgesprochen geringe physiologische Permeabilität gewährleistet das Stratum corneum einen existentiellen Beitrag zum Schutz des Organismus.

#### 1.3.1 Geschichtliches zur Barrierefunktion

Dem Wissen um die Lokalisation der Barrierefunktion innerhalb des Stratum corneum ging viel Forschung voraus: 1853 wurde erstmalig festgestellt, dass die verschiedenen Schichten der Haut nicht gleichermaßen durchlässig sind: Homalle entdeckte bei der Untersuchung von Hautblasen, dass die Epidermis wesentlich undurchlässiger ist als die Dermis [25]. Während der darauf folgenden Suche nach „der“ für die Barriere verantwortlichen Epidermisschicht entbrannte eine wissenschaftliche Debatte um die genaue Lokalisation, doch dauerte es lange, bis das Stratum corneum als Träger der Barrierefunktion gefunden und akzeptiert wurde. Noch 1953, einhundert Jahre später, war zu lesen, das Stratum corneum sei: *“a grossly porous membrane through which not only ions but also large molecules move rapidly”* [26]. Bis in die frühen 1960er Jahre ging die Mehrzahl der Forscher davon aus, dass die Barrierefunktion innerhalb des Stratum granulosum zu finden sei. Dies nicht zu guter letzt aufgrund der Tatsache, dass das Hornhautgewebe durch die damalige histologische Präparationstechnik auseinander gerissen wurde und folglich unter dem Mikroskop ausgesprochen durchlässig, einem Korbgeflecht („**basket-weave**“ - Modell) gleichend, aussah. Erst mit den bahnbrechenden Untersuchungen von Kligmann und Christophers [27], welche mit Hilfe der Alkalin-Schwell-Technik 1964 feststellten, dass

isolierte Hornhaut hoch organisiert und kompakt ist und den Untersuchungen von Blank und Scheuplein, welche die extreme Undurchlässigkeit von isoliertem Stratum corneum demonstrierten, verschwanden die Zweifel und das Stratum corneum wurde allgemein als Träger der Barrierefunktion anerkannt. Blank und Scheuplein verglichen das Stratum corneum aufgrund seiner geringen Wasserdurchlässigkeit mit einer dünnen homogenen Lage „Plastikfolie“ („**plastic-wrap**“-Modell), was lange Zeit das Bild des Stratum corneum prägte. Entwicklungen nach 1979 zeigten jedoch, dass das „Plastik-Folien“-Modell weder der strukturellen Heterogenität noch der metabolischen Aktivität des Stratum corneum gerecht wurde. Insbesondere die Entdeckung der interzellulären Lipide und ihre spezielle Anordnung in den 1970-er Jahren brachten Elias zur Entwicklung des noch immer aktuellen heterogenen Zwei-Kompartimenten-Modells („**brick-and-mortar**“-Modell): Die kernlosen verhornten Korneozyten des Stratum corneum sind in eine lamellär strukturierte Lipidmatrix eingebettet. Elias verglich diese Anordnung mit einer Mauer, bei der die Ziegelsteine (brick) mit Mörtel (mortar) zusammengehalten werden. Während hierbei die Interzellulärschicht eine übermäßige interzelluläre Penetration von Wasser und gelösten Substanzen durch das Stratum corneum limitiert, versehen die Zellen die Hornhaut mit chemischer und physikalischer Stabilität [28].

### 1.3.2 Konzepte des Stratum corneum im Laufe der Zeit

Bezüglich des Arrangements der interzellulären Lipidstrukturen gibt es noch viele offene Fragen, so dass dies ein sehr aktives Gebiet der aktuellen Forschung ist. Auf dem von Elias entworfenen heterogenen Zwei-Kompartimenten-Modell bauen weitere Modelle auf: Das von Forslind 1994 entwickelte „domain mosaic“-Modell stellt die Lipidmatrix des Stratum corneum als ein diskontinuierliches System dar und postuliert die Koexistenz von sowohl kristallinen als auch fluiden Lipiddomänen („gel-phase-domains“). Hiernach bestünden sowohl für hydrophobe als auch hydrophile Penetranten jeweils gesonderte Permeationswege entlang der Domänen. Bouwstra veröffentlichte 2000 sein „sandwich model“, in welchem er sich für die Existenz fluider Lipidphasen innerhalb kristalliner Lipidlamellen ausspricht. Eine modifizierte Variante dieses Modells wurden von Norlen vorgeschlagen und als „single-gel-phase model“ betitelt. Das Wissen um eine hohe Anzahl enzymatischer Prozesse innerhalb des Stratum corneum hat weg von der Vorstellung eines inerten Stratum corneum hin zur Idee einer metabolisch aktiven Hornhaut geführt („living stratum corneum“). Ein weiteres Konzept sieht das Stratum corneum als Biosensor, welcher mit tieferen Hautschichten über Signalketten in Verbindung steht. Tabelle 1 fasst die verschiedenen Konzepte zusammen.

**Konzepte des Stratum corneum im Laufe der Zeit:**

Veraltet:

Unorganisiert; keine funktionelle Bedeutung ("basket-weave")

Homogener Überzug ("plastic wrap")

Aktuell:

Zwei-Kompartimenten-Modell ("bricks and mortar")

„Domain Mosaic“-Modell

„Single-Gel-Phase“-Modell

„Sandwich“-Modell

persistierende metabolische Aktivität ("living stratum corneum")

Stratum corneum als Biosensor

Tabelle 1: Konzepte des Stratum corneum im Laufe der Zeit, modifiziert nach [29] [11]

### 1.3.3 Lipide des Stratum corneum

1975 spürten Elias und Friend mittels histologischer Gefrierschnitte Lipidlamellen innerhalb des Stratum corneum auf, welche den Interzellularraum dicht abschließen [30]. Diesen interzellulären Lipidlamellen, bestehend vorwiegend aus Ceramiden, Cholesterin und freien Fettsäuren, kommt eine maßgebliche Rolle bei der Barrierefunktion des Stratum corneum zu [31].

Nachdem als Vorstufen, noch innerhalb des Stratum granulosum, polare Fette (Phospholipide und Glykosphingolipide) von den Odland-Bodies via Exocytose ins Interstitium sezerniert werden [32], werden die Fette enzymatisch in hydrophobe Metabolite umgewandelt und gleichzeitig zu den parallel ausgerichteten Lipidlamellen remodelliert.

Die interzelluläre Lipidmatrix besitzt hydrophoben Charakter und ist nahezu wasserundurchlässig, wobei die quantitative und qualitative Zusammensetzung der Lipide und deren Anordnung entscheidend ist. Ein Mangel an essentiellen Fettsäuren, beispielsweise ein Mangel an Linolsäure, führt zu einer geringeren Sekretion des interzellulären „Barrierelipids“ und einer fehlerhaften Differenzierung der Korneozyten. Infolgedessen kommt es zu einer starken Zunahme der Permeabilität des Stratum corneum mit einer fünf- bis achtfachen Erhöhung des transepidermalen Wasserverlustes (TEWL) [24].

### 1.3.4 Korneozyten

Die vorherrschende Meinung besagt, dass Moleküle bei der perkutanen Absorption sowohl die interzelluläre Route als auch Shuntrouten entlang der Hautanhangsgebilde, insbesondere der Haarfollikel, bevorzugen. Nicht jedoch die direkte, transzelluläre Strecke durch die Korneozyten. Was sind die Ursachen für die hohe Impermeabilität, die hohe Widerstandsfähigkeit der Korneozyten? Jeder Keratinozyt besitzt eine ungefähr 10 nm breite Hülle, die aus mehreren Proteinen, insbesondere Involucrin und Loricrin, besteht und als „Cornified Envelope“ bezeichnet wird. Die innere Fläche des Cornified Envelope ist mit den Keratinfilamenten im Inneren des Korneozyten verbunden [11]. Um die Strukturen des Cornified Envelope, des widerstandsfähigsten Bestandteiles der Hornhautzelle, zu stören, bedarf es kochender Alkalilauge [34].

### 1.3.5 pH-Wert innerhalb des Stratum corneum

Der pH-Wert der oberflächlichen Hornhaut beträgt zwischen 4,4 und 5,3. Obwohl schon Anfang des 20. Jahrhunderts über den „Säuremantel der Haut“ berichtet wurde [35], war bislang recht wenig über Ursprung oder Funktion dieser sauren Oberfläche bekannt. Bekannt waren Erzeugungswege dieses sauren pH-Wertes vornehmlich exogener Art (Drüsen) sowie dessen antimikrobielle Funktion. Jüngst wurden weitere Mechanismen entdeckt, mittels welcher der Organismus endogen, durch Prozesse innerhalb des Stratum corneum das saure Milieu der Hornschicht aufrecht erhält [36] [37] [38]. Untersuchungen von Hachem zeigten zudem, dass durch den niedrigen pH-Gehalt des SC neben der bekannten antimikrobiellen Wirkung weitere wichtige Funktionen bzgl. der Integrität und Barriereleistung des SC gewährleistet werden: bei einem experimentellen Anheben des SC-pH-Wertes kam es zu einer Störung der SC-Integrität und der Korneozyten-Kohäsion sowie einer Minderung der Barriere-Funktion. Ebenso verlängerte sich die Regenerationszeit geschädigter Hornhaut bei einem erhöhten pH-Gehalt [39].

Innerhalb der Hornhaut existiert ein ausgeprägter pH-Gradient hin zu weniger sauren Werten. Im apikalen Stratum corneum disjunctum beträgt der pH-Wert bei Männern 4,5 +/- 0,2 und bei Frauen 5,3 +/- 0,5 und nimmt bis zum Stratum granulosum auf 6,9 zu. Dies entspricht einem Sprung von etwa 2 pH-Einheiten über eine Schichtdicke von 10-15 µm [40].

### 1.3.6 Reservoirfunktion des Stratum corneum

Das Stratum corneum repräsentiert nicht ausschließlich eine Barriere, sondern auch ein Reservoir für topisch applizierte Substanzen. Hierbei kommt es aufgrund der geringen

metabolischen Aktivität seiner Zellen zur Bildung eines Depots: die auf der Haut aufgetragene Substanz wird innerhalb des Stratum corneum gespeichert und nur sukzessive abgegeben [41] [42] [43] [44]. Erstmals verfasste E. Waibler 2004 eine Definition des Begriffs Reservoirfunktion: „Ein Reservoir ist kein zeitlich stabiler Zustand, sondern bedeutet die Speicherung einer Substanz über einen gewissen Zeitraum mit einer kontinuierlichen, konzentrationsabhängigen Substanzabgabe. Ein Reservoir entsteht, wenn sich ein Konzentrationsgradient innerhalb des Stratum corneum in Richtung der lebenden Epidermis ausbildet. Aus dem Reservoir des Stratum corneum penetrieren die aufgetragenen Substanzen in die tieferen Schichten der Haut. Mit abnehmender Konzentration im Reservoir wird die Abflussrate geringer, weshalb ein Reservoir für eine kleine Konzentration über lange Zeit existiert.“ Die Verweilzeit topisch applizierter Substanzen im Langzeitreservoir des Stratum corneum ist abhängig von den physikochemischen Eigenschaften der Grundlage und der Modellschicht [45].

#### 1.4 Messmethode für die Barrierefunktion des Stratum corneum

Die Messung des transepidermalen Wasserverlustes (TEWL) ist eine in vielen Laboratorien angewandte Methode und gilt als wichtigster Parameter zur Charakterisierung der epidermalen Barrierefunktion des Stratum corneum. Wasser macht zwischen ca. 60 % und 70 % des Gewichts des menschlichen Körpers aus. Durch Trinken und Nahrungszufuhr erhält der Körper Wasser, welches diesen sichtbar über Urin, Schweiß und Faeces verlässt. Zusätzlich verdunstet Wasser innerhalb des Respirationstraktes und von der Hautoberfläche in Form der perspiratio insensibilis. Als transepidermales Wasser bezeichnet man solches, welches durch Diffusion an die Hautoberfläche gelangt. Dort wird es dem Körper durch Verdunstung entzogen. Mittels der TEWL-Messung wird die genaue Verdunstungsrate bestimmt. Der durchschnittliche Wasserverlust hierbei beträgt 300 bis 400 ml pro Tag.

So wie die perkutane Absorption einen passiven Diffusionsprozess darstellt, vom Ort höherer Konzentration zum Ort niedriger Konzentration, so stellt der transepidermale Wasserverlust einen Diffusionsprozess statt, in welchem Wasser vom Körper (hohe Konzentration an Wasser) zur Außenwelt drängt (niedrigere Konzentration an Wasser). Da bei beiden Prozessen die gleiche Barriere in Form des Stratum corneum überwunden werden muss, wird davon ausgegangen, dass beide Werte miteinander korrelieren: Je weniger intakt die Hornschichtbarriere der Haut ist, desto höher ist der transepidermale Wasserverlust und desto größer die Penetration topisch applizierter Substanzen [46].

## 1.5 Penetration

In einer Habilitationsschrift von 1877 ist zu lesen, dass menschliche Haut vollkommen impermeabel sei, was bis zum Beginn des 20. Jahrhunderts der gängigen Lehrmeinung entsprach [47]. Heute scheint diese Ansicht verwunderlich, doch vergegenwärtigen wir uns die labortechnischen Möglichkeiten der damaligen Zeit. Die Versuche wurden vorwiegend in-vivo durchgeführt und beruhten auf der Detektion der Testsubstanzen in Blut oder Urin, wobei Verfärbung, pH-Wert- und Dichteviationen als Indizien für eine stattgefundene Penetration dienen sollten. Mit Beginn des 20. Jahrhunderts jedoch waren die Erkenntnisse bzgl. der Durchlässigkeit der Hornhaut so weit gediehen, dass Schwenkenbecker in seinem Aufsatz „Über das Absorptionsvermögen der Haut“ 1904 bereits auf Unterschiede im Penetrationsverhalten chemischer Stoffe eingehen konnte [48].

Im Folgenden werden moderne Detektionsmethoden transdermaler Penetrationsprozesse sowie die Möglichkeiten einer Beeinflussung dieser beschrieben.

### 1.5.1 Mögliche Penetrationswege

Der Weg einer Substanz von der topischen Applikation auf die Haut bis zur vollständigen Resorption beinhaltet eine Reihe von Einzelprozessen, deren sprachliche Definitionen nicht einheitlich sind und häufig für Verwirrung sorgen:

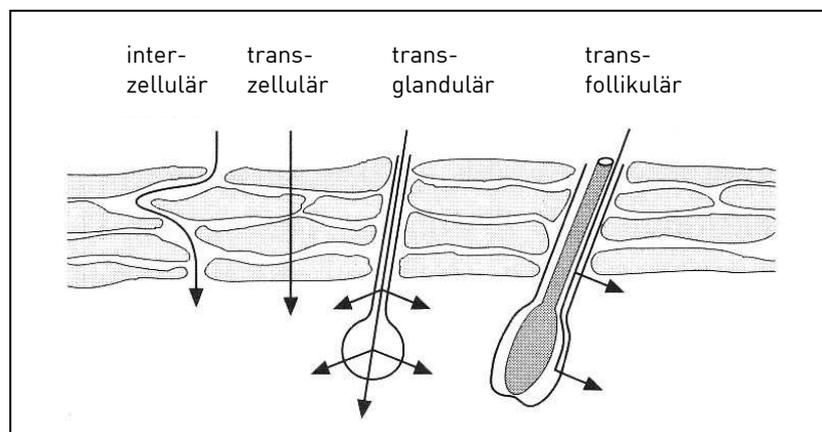
Die Begriffe Adsorption und Absorption entstammen der physikalischen Chemie und kennzeichnen die Anlagerung von Molekülen an andersgeartete, häufig höhermolekulare Strukturen. Solche Phänomene lassen sich auch an der Haut beobachten, wenn z. B. Farbstoffe an Keratin gebunden werden. Die allgemeine Aufnahme einer Substanz durch die Haut sollte jedoch nicht mit dem Begriff Absorption sondern mit dem Ausdruck Penetration, dem Eindringen in die Haut, bezeichnet werden. Mit dem Ausdruck Permeation wird darüber hinaus der Prozess des Durchwanderns der Epidermis und die Diffusion in die Dermis bezeichnet. Dieser Prozess kann durch den Übergang der Substanz in das Gefäßsystem, was als Resorption bezeichnet wird, abgeschlossen werden [49].

Bei der Penetration des Stratum corneum bestehen grundsätzlich zwei mögliche Penetrationswege: direkt durch das Stratum corneum oder über die Adnexe, den physiologischen Lücken der Hornhaut:

Bei der transepidermalen Route durch die sehr dünne, aber relativ undurchlässige Hornhaut lassen sich wiederum zwei Wege unterscheiden: Einerseits die *transzelluläre Passage*, direkt durch die Korneozyten, andererseits die *interzelluläre Passage*, wobei die

aufgetragene Substanz die interzelluläre Lipidmatrix durchdringt. In diesem Fall ist die von einem Stoff zu überwindende Strecke wesentlich länger als die eigentliche Dicke des Stratum corneum (ca. 20  $\mu\text{m}$ ) und wird auf ungefähr 500  $\mu\text{m}$  Länge geschätzt. Zur Zeit wird ein pharmakokinetisches Modell diskutiert, welches eine spezielle „Route“ für die interzelluläre Passage von hydrophilen polaren Substanzen postuliert („polar pathway“): Spezielle hydrophile Mikrokanäle bzw. Mikroporen, welche sich innerhalb der lamellären Lipidmatrix des Stratum corneum befinden, erleichtern die Penetration polarer Substanzen durch die Lipidmatrix der Interzellular-Substanz [50].

Über die letzten Jahrzehnte herrschte eine große Debatte über den vorherrschenden Penetrationsweg, doch wird mittlerweile der interzelluläre Weg durch die lipophilen Domänen als der bedeutungsvollere angesehen.



**Abbildung 4:** mögliche Penetrationswege durch die Haut

Entlang der Adnexe ist ein vertikaler Transport über die Ausführungsgänge der Schweißdrüsen (transglandulär) oder über die Haarfollikel und den damit assoziierten Talgdrüsen (transfollikulär) möglich. Da bei einer Passage entlang der Hautanhangsgebilde die direkte Penetration des Stratum corneum umgangen wird, bezeichnet man diese auch als „Shunt-Weg“. Lange Zeit wurde den Hautanhangsgebilden aufgrund ihres geringen Anteils an der Hautoberfläche, man ging von 0,1 % der gesamten Hautoberfläche aus, keine Bedeutung als Penetrationsweg beigemessen. Doch aktuelle Untersuchungen von Otberg et al. [51] zeigten auf, dass diese bisherige Annahme nicht haltbar ist: Otberg quantifizierte die Charakteristika der Haarfollikelgröße am gesamten Körper und spürte hierbei große lokale Unterschiede auf: Aufgrund einer höheren Haarfollikeldichte oder aufgrund größerer Follikeldurchmesser macht das Ausmaß der Haarfollikel bis zu 13,7 % (Stirn) an der zur Penetration zur Verfügung stehenden Oberfläche aus. Das Epithel des tieferen Haarschafts-Infundibulum zeigt zudem, verglichen mit regulärem interfollikulärem Epithel, kleinere Kerneozyten, was auf eine hier geschwächte Barrierefunktion schließen lässt [52]. Es

verwundert folglich nicht, dass Studien einen überraschend großen Einfluss der Hautanhangsgebilde auf die Penetrationskinetik topisch applizierter Substanzen postulieren: So beobachtet Illel und Schaefer 1991 bei Ihren Untersuchungen der Penetrationskinetik von Hydrocortison, dass sich beim Fehlen jeglicher Haarfollikel die penetrierte Menge der applizierten Substanz um den Faktor 2 – 4 verringert [53]. Die Bedeutung des transfollikulären Weges bei der Penetration von Steroiden wurde von Huber 1994 in vitro bestätigt [54]. Peck et al. schlossen aus ihren Untersuchungen, dass der Shuntweg (Hautanhangsgebilde, Mikroläsionen innerhalb der lipophilen lamellären „mortar“-Masse) für alle Substanzen in der Anfangsphase ihrer Penetration von Bedeutung ist; für die gesamte Zeit des Penetrationsprozesses sind sie jedoch nur für ausgesprochen hydrophile Komponenten oder aber für hochmolekulare Substanzen, welche nicht anders durch das Stratum corneum hindurch dringen können, bedeutend [55]. Abbildung 4 stellt mögliche Penetrationswege durch das Stratum corneum dar.

Untersuchungen von Bos [56] zeigten, dass die Molekülgröße ein limitierender Faktor für die Penetrationsrate eines Stoffes ist: nahezu alle Kontaktallergene sowie alle derzeit eingesetzten Medikamente zur topischen Applikation weisen ein Molekulargewicht von unter 500 Dalton auf. Hieraus postulierte Bos, dass ein Molekulargewicht von unter 500 Dalton Voraussetzung dafür ist, dass eine Substanz die Hornhaut durchdringen kann.

## 1.5.2 Meßmethoden der Penetrationskinetik

Für die moderne Dermatopharmakologie sind, neben der Kenntnis der Wirkstoffe und ihrer Nebenwirkungen, auch genaue Kenntnisse der Penetrationskinetik sowie der Hautphysiologie erforderlich, um die maximale Wirkung am richtigen Ort und eine Minimierung von Nebenwirkungen zu erzielen. Die Literatur weist eine große Anzahl von in-vivo-, ex-vivo- und in-vitro-Methoden auf, um die kutane Pharmakokinetik zu untersuchen.

### 1.5.2.1 In vivo - Methoden

Mittels der Klebestreifen-Abriss-Methode, welche bei den hier vorliegenden Versuchsreihen angewandt wurde, lässt sich auf minimal-invasive Weise die Penetrationskinetik topisch applizierter Substanzen untersuchen. Hierbei wird mit Hilfe von Klebestreifen sukzessive das Stratum corneum abgezogen und die Klebestreifen spektroskopisch auf ihren jeweiligen Gehalt an penetrierter Substanz hin untersucht. Anhand dieser etablierten Methode lässt sich exakt bestimmen, wie viel einer topisch applizierten Substanz in die verschiedenen Schichten der Hornhaut eingedrungen ist.

Die Verteilung von fluoreszierenden Substanzen innerhalb des Stratum corneum lässt sich auch anhand der **konfokalen Laser-Scan-Mikroskopie** visualisieren. Diese optische, nicht-invasive Methode wurde ebenfalls bei den hier vorliegenden Untersuchungen eingesetzt.

Ruft der applizierte Wirkstoff beim Erreichen des lebenden Gewebes eine physiologische oder pharmakologische Reaktion hervor, so lassen sich diese Reaktionen messen und anhand deren Stärke Rückschlüsse auf die Penetration gewinnen. Beispiele für solche durch Wirkstoffe hervorgerufenen Hautreaktionen sind Vasokonstriktion, Vasodilatation und die Aktivität der Schweißdrüsen. Als Meßmethoden können hierbei Blutflussmessungen, Farbmessungen oder der Nachweis radioaktiv markierter Marker fungieren. Sehr häufig wird in diesem Zusammenhang die Vasokonstriktion bzw. das Erbleichen der Haut bei topischer Applikation von Kortikosteroiden verwendet. Durch Farbmessungen der Haut kann die durch das zuvor applizierte Kortikosteroid hervorgerufene Vasokonstriktion quantifiziert werden [59].

Bei der **Mikrodialyse** wird eine semipermeable Hohlfaser oberflächlich in die Dermis eingebracht. Die Hohlfaser ist mit einer Pumpe verbunden und wird mit physiologischer Lösung perfundiert. Im Gefolge stellt sich ein Gleichgewicht der gelösten Substanzen im umgebenden Gewebe und in der Dialyselösung ein. Somit ist die Konzentration im Dialysat proportional zur Konzentration innerhalb des Gewebes und lässt Rückschlüsse auf das Penetrationsverhalten des Wirkstoffes zu [57]. Siehe Abbildung 5.

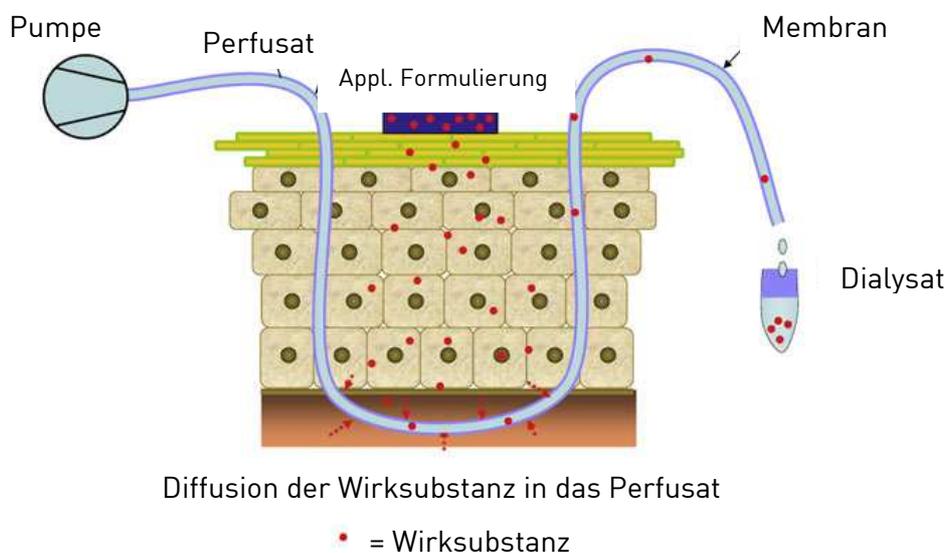


Abbildung 5: Skizze zur Mikrodialyse [58]

### 1.5.2.2 In vitro - Methoden

Die Penetrationskinetik von Substanzen lässt sich in vitro mit Hilfe von Franz-Zellen untersuchen. Hierbei wird der Donor (Formulierung) vom Akzeptor (wässrige Pufferlösung) durch eine Barriere getrennt. Diese Barriere kann entweder aus künstlichen Hautkonstrukten oder aber aus Tier- und Menschenhaut bestehen. Bei letzterem wird Vollhaut oder aber exzidiertes Stratum corneum verwendet, welches zuvor von der restlichen Epidermis abgetrennt wurde. Mit Hilfe von Franz-Zellen lassen sich Resorptions- und Penetrationsraten sowie die Größe des Reservoirs bestimmen.

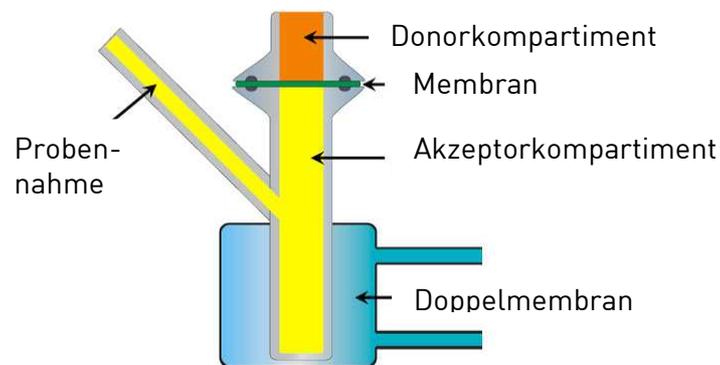


Abbildung 6: Skizze einer Franz-Zelle [115]

### 1.5.3 Penetrations-Verstärker

Neue Erkenntnisse hinsichtlich der Beschaffenheit der kutanen Barrierefunktion ermöglichen immer bessere Formen der Medikamentendarreichung über die Haut. Auf die Haut aufgetragene Wirkstoffe sollen entweder dermal (lokal) oder transdermal (systemisch) wirken. Die ausgesprochen hohe Impermeabilität der Hornschicht stellt das größte Hindernis bzw. die größte Herausforderung bei der transdermalen Applikation von Substanzen dar, eine große Anzahl von Wirkstoffen durchdringt die Hornschicht nicht oder nur in geringem Ausmaß. Unter dem Aspekt der Penetrationserhöhung wird für diese Wirkstoffe nach Möglichkeiten gesucht, ihre Aufnahme in die Haut zu erhöhen. Dazu werden Penetrationsverbesserer (Enhancer) genutzt. In der Vergangenheit konnte gezeigt werden, dass verschiedene chemische und physikalische Maßnahmen, hierunter auch wassergefilterte Infrarot-A-Strahlung, die Penetration und die Verteilung topisch applizierter Substanzen beeinflussen können:

### 1.5.3.1 Okklusion

Bei der Okklusionstechnik wird ein Hautareal mit einem wasserundurchlässigen Material, beispielsweise einer Plastikfolie oder einer hydrophoben Salbe, bedeckt, wodurch der passive transepidermale Wasserverlust innerhalb des Applikationsareals unterbunden wird. Gesunde Hornhaut hat einen Wassergehalt von 10 bis 20 %. Okklusivverbände blockieren die physiologische Wasserabgabe an der Hautoberfläche, wodurch es zur Hydratation des Stratum corneum kommt: die Kerneozyten schwellen an und es kommt zur Wasseraufnahme innerhalb der interzellulären Lipidstrukturen. Der Wassergehalt des Stratum corneum kann so bis auf 50 % erhöht werden [60]. Des Weiteren kommt es bei einer Okklusion lokal zu einer Erhöhung der Hauttemperatur [61] sowie einem gesteigerten Blutfluß. Durch die genannten Wirkungen der Okklusionstechnik erfolgt, bis auf wenige Ausnahmen [62], eine Erhöhung der perkutanen Absorptionsraten topisch applizierter Substanzen. Aufgrund einfacher Anwendung und hoher Effizienz finden Okklusivverbände eine breite Anwendung in der Klinik. Durch sie können jedoch auch lokale Hautirritationen wie beispielsweise Dermatitis hervorgerufen werden [63] [64]. Auch bei transdermalen Pflastern und hydrophoben Wundsalben macht man sich das Prinzip der Okklusion zu nutzen.

### 1.5.3.2 Chemische Penetrations-Verbesserer

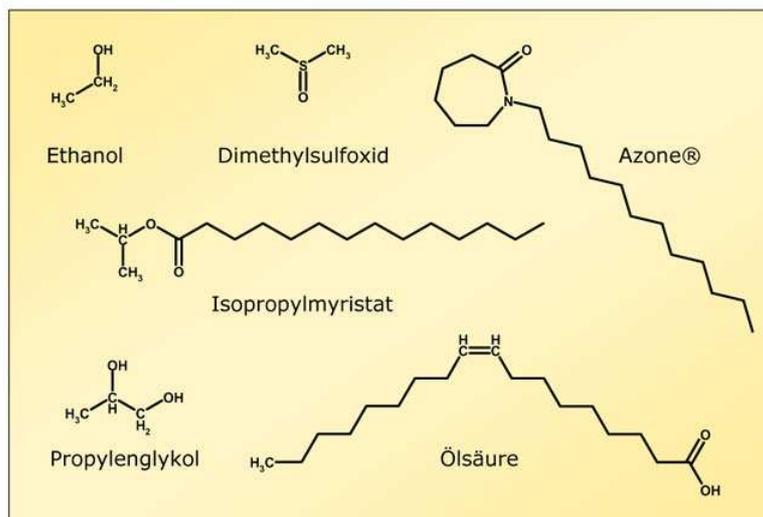


Abbildung 7: Beispiele chemischer Penetrations-Verbesserer, nach [115]

Chemische Moleküle sind aufgrund vielfältiger Mechanismen in der Lage, die Barrierefunktion der Haut herabzusetzen oder aber einen Eintritt in die Haut zu erleichtern.

Die wichtigsten Mechanismen sind [65]:

- Extraktion von Lipiden aus dem Stratum corneum
- Veränderung des Vehikel/Haut-Verteilungskoeffizienten
- Störung der Struktur der Lipiddoppelschichten
- Verdrängen von gebundenem Wasser
- Lockerung der Keratinstruktur in den Hornzellen
- Delaminierung des Stratum corneum

Die durch Chemikalien hervorgerufenen Veränderungen sollten bei einem therapeutischen Einsatz reversibel sein, um eine nachhaltige Irritation oder Schädigung der Haut zu vermeiden. Nach Barry lassen sich chemische Penetrationsverbesserer in drei Klassen unterteilen, je nachdem, ob ihr primärer Effekt (1.) die Spaltung von Lipiden des SC, (2.) Interaktionen mit interzellulären Proteinen oder (3.) eine verbesserte Löslichkeit der zu applizierenden Substanz hervorruft [65]. Es gibt eine große Vielzahl an chemischen Penetrationsverbesserern, welche sich in verschiedene Gruppen einteilen lassen:

Dimethylsulfoxid (DMSO) wurde hinsichtlich seiner penetrationssteigernden Wirkung bislang am eingehendsten untersucht. Die hohe penetrationssteigernde Wirkung von DMSO, sowohl für hydrophile als auch lipophile Agenzien, beruht auf einer Interaktion mit den interzellulären Lipiden und den Lipid-Doppelschichtmembranen der Hornhaut-Zellen und erhöht so den Löslichkeitskoeffizienten der applizierten Substanz. Nachteile von DMSO für die klinische Anwendung sind die starke Schädigung der Barrierefunktion, das Hervorrufen von Hautirritationen und der strenge Geruch. Lösungsmittel wie Alkohole, Alkylmethylsulfoxide und Polyole erhöhen die Löslichkeit und beeinflussen den Verteilungskoeffizienten günstig. Außerdem können einige Lösungsmittel wie DMSO oder Ethanol epidermale Lipide extrahieren und so die Permeabilität der Hornschicht erhöhen. Azone® war das erste speziell für die Penetrationsverbesserung konzipierte Molekül, doch wird sein genauer Wirkmechanismus noch immer untersucht. Azone® erhöht die Penetration vieler Substanzen, insbesondere jedoch die hydrophiler Moleküle. Aufgrund seines chemischen Aufbaus (großer polarer Kopf + Fettsäure) wird vermutet, dass es interkalierend in die Lipid-Doppelschichten eingebaut wird und deren dichte Anordnung stört [66].

In Studien wurde gezeigt, dass Fettsäuren, insbesondere Ölsäure (C18), eine penetrationssteigernde Wirkung besitzen. So wurde beispielsweise die Penetrationsrate von Estradiol, Acyclovir und Acetylsalicylsäure unter Einfluss von Fettsäuren erhöht. Auch hier wird der Einbau der Fettsäure in die Lipid-Doppelschichten des Stratum corneum als Wirk-Mechanismus zugrundegelegt.

### 1.5.3.3 Transportsysteme

Eine weitere Möglichkeit der transdermalen Applikation besteht in so genannten „Drug-Carrier“-Systemen. Hierbei fungieren Vesikel, kugelförmige Membran-Hohlkörper als Trägerelemente für Wirkstoffmoleküle.

Unter **Liposomen** („lipos“, griechisch „Fett“; „soma“, griechisch „Körper“) versteht man (quasi)stabile Lipidvesikel mit mindestens einer Lipiddoppelschicht, die einen wässrigen Kern umschließen. Liposomen bestehen meist aus Lipiden (z.B. Phosphatidylcholinen), die spontan Aggregate in Form von ausgedehnten, flachen Doppelschichten bilden. Um die Stabilität konventioneller Liposomenvesikel zu erhöhen, werden oft Cholesterol oder andere doppelschichtversteifende Substanzen in die Lipidmembran eingebaut. **Transfersome** sind ebenfalls hydrophile Lipid-Vesikel, welche sich durch ihre hohe Verformbarkeit auszeichnen. Diese Verformbarkeit ermöglicht es den Transfersomen, Poren innerhalb des Stratum corneum zu passieren, welche ein Zehntel kleiner sind als der Durchmesser eines Liposoms. Mittels Transfersomen ist es möglich, Makromoleküle wie beispielsweise Insulin besser durch die Haut zu schleusen. **Ethosome** sind multiamelläre Vesikel, welche vorwiegend aus Phospholipiden, Ethanol und Wasser bestehen. Ethanol weist eine gute penetrationsverbessernde Wirkung auf. Studien mit Testosteron haben eine Überlegenheit der Ethosome gegenüber Liposomen gezeigt. **Niosome**, eine weitere Vesikel-Variante, ähneln den Liposomen, besitzen jedoch zusätzlich nicht-ionische oberflächenaktive Strukturen. Auch für die folliculäre Penetration sind die erwähnten Transportsysteme von besonderer Bedeutung.

### 1.5.3.4 Physikalische Penetrations-Verbesserer

Mit Hilfe von **Mikronadeln** ist es möglich, das Stratum corneum und somit die Barrierefunktion zu umgehen. Hierzu werden die oberen Schichten der Epidermis durchstochen und der Wirkstoff direkt in die vitale Epidermis gegeben. Ein großer Vorteil der Mikronadeln ist, dass der Patient keine Schmerzen verspürt, da sie so kurz und dünn sind, dass sie nicht bis zu den Schmerzrezeptoren in der Dermis vordringen. 1998 beobachteten Henry et al. bei der Verwendung von Mikronadeln eine vierfach erhöhte Penetrationsraten ihrer Modellschubstanz, Calcein [67]. Abbildung 8 zeigt den Einsatz von Mikronadeln.

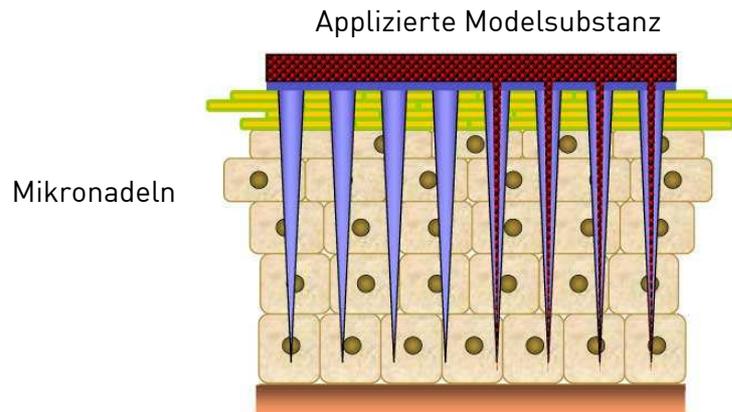


Abbildung 8: Skizze zur Funktionsweise von Mikronadeln, nach [115]

Bei der *Sonophoresis* dient Ultraschall dazu, durch thermische, chemische und mechanische Veränderungen innerhalb des Stratum corneum eine Permeabilitätserhöhung zu erzielen. Für die durch Sonophoresis erzielte Penetrationssteigerung wird nicht hauptsächlich die durch den Ultraschall hervorgerufene transiente lokale Wärmezunahme innerhalb der Haut verantwortlich gemacht, sondern das Platzen kleiner „cavitation bubbles“, kleiner unter Ultraschall entstehender Gasbläschen nahe des Stratum corneum. Durch das Platzen dieser Gasbläschen entstehende Schockwellen führen zu einer Unterbrechung von Lipid-Doppelmembranen, wodurch es zu einer Störung der SC-Strukturen und einer hiermit einhergehenden Penetrationserhöhung kommt [68].

Elektrischer Strom kommt bei der *Iontophorese* und der *Elektroporation* zum Einsatz. Die Iontophorese basiert auf dem Anlegen einer geringen elektrischen Spannung an die Haut. Maßgeblich drei Mechanismen sind für eine erhöhte Penetration verantwortlich: die erhöhte Permeabilität von durch Strom durchflossener Haut, Elektro-Osmose und elektrischen Kräfte, welche auf Ionen wirken. Für die Anwendung wird ein Wirkstoffreservoir unter eine Arbeitselektrode gebracht, welche die gleiche Ladung wie das penetrierende Ion trägt. Eine Gegenelektrode wird an einer beliebigen Stelle des Körpers angebracht. Unter Spannung werden die gleichnamig geladenen Wirkstoffionen von der Arbeitselektrode wirksam abgestoßen und so in die Haut gedrängt. Elektro-Osmose hingegen bewirkt einen Flüssigkeitsstrom durch die Membran, durch welchen insbesondere neutrale oder speziell polare Substanzen mittransportiert werden. Bei der Elektroporation kommen im Gegensatz zur Iontophorese kurzfristig höhere Spannungspulse zum Einsatz. Diese bewirken vorübergehend das Entstehen neuer hydrophiler Poren innerhalb der Lipid-Doppelmembranschichten des Stratum corneum, welche zu einem erhöhten Transport von wasserlöslichen Molekülen führen [69].

Erwähnt werden sollte auch noch die Abtragung von Stratum corneum mittels YAG-Laser, wodurch die Barriere physikalisch entfernt wird.

## 1.6 Infrarot-Strahlung

Da sich die hier vorliegende Dissertation dem Einfluss wassergefilterter Infrarot-A-Strahlung auf transkutane Penetrationsprozesse widmet, folgt in den kommenden Absätzen eine nähere Beschreibung dieser Strahlungsform.

### 1.6.1 Elektromagnetische Strahlung

Jede Strahlung lässt sich als elektromagnetische Welle beschreiben, welche Energie transportiert. Die Menge an Energie  $E$ , die einer bestimmten Wellenlänge entspricht, ergibt sich aus der Planckschen Formel  $E = h \cdot \nu$ , bei der  $h$  eine Konstante (das Plancksche Wirkungsquantum) und  $\nu$  die Frequenz der Strahlung darstellt. Wellenlänge und Energie der betreffenden Strahlung verhalten sich umgekehrt proportional zueinander.

Infrarotstrahlung (780 nm bis 1 mm) ist aufgrund der längeren Wellenlänge energieärmer als sichtbares Licht (ca. 380 nm bis 780 nm) und energieärmer als UV-Strahlung (100 nm bis 380 nm) [70]. Infrarote Strahlung ist ausschließlich in der Lage, die Eigenschwingung von Molekülen anzuregen, was sich in der Erwärmung des bestrahlten Körpers zeigt [70]. Die Energie der sichtbaren Strahlung (ca. 380 bis 780 nm) ist ausreichend, um photochemische Reaktionen zu induzieren. So wird der Transduktionsprozess des Sehens durch Lichtquantenabsorption in den Sehfärbstoffen der Photorezeptoren eingeleitet. Chemische Bindungen hingegen können durch sichtbares Licht nicht mehr gespalten werden [71] [72]. UV-Strahlung ist durch ihren hohen Energiegehalt in der Lage, chemische Bindungen zu spalten. Aufgrund ihrer Fähigkeit, Atome und Moleküle zu ionisieren, wird kleinwellige UV-Strahlung wie z. B. Röntgenstrahlung auch als „ionisierende Strahlung“ bezeichnet. Ein „Zuviel“ an UV-Licht kann zu Schäden an lebenswichtigen Verbindungen des Organismus führen.

### 1.6.2 Infrarot-Strahlung

Der als Entdecker des Uranus berühmt gewordene Astronom Sir William Herschel, 1738 im Dresdener Umland geboren, entdeckte im Jahre 1800 die Infrarotstrahlung. Im Rahmen thermometrischer Experimente lenkte er Sonnenlicht durch ein Prisma und ließ die verschiedenen Spektralfarben auf ein Thermometer fallen. Hierbei bemerkte er, dass sich jenseits des roten Lichtes noch Wärmestrahlen fanden, welche er als Infrarot-Strahlen

bezeichnete [73]. Infrarot-Strahlung ist ein Teil des elektromagnetischen Wellenspektrums und durch den Wellenlängenbereich von 760 nm bis 1 mm definiert.

Infrarotstrahlung wird nochmals in wellenlängenabhängige Bereiche unterteilt. Diese Einteilung ist historisch bedingt und geht auf frühere Messungen der Transmission und Reflexion von optischen Gläsern zurück. Da auch lebendes Gewebe sich unterschiedlich gegenüber den verschiedenen Spektralbereichen verhält, hat diese Einteilung auch ein gewisses physiologisches Korrelat:

- die kurzwellige Infrarot-A-Strahlung von 780 bis 1400 nm
- die Infrarot-B-Strahlung von 1400 bis 3000 nm
- die Infrarot-C-Strahlung von 3000 nm bis 1 mm.

#### 1.6.2.1 Absorption der Infrarot-Strahlung

Damit ein Körper durch Infrarot-Strahlung eine Temperaturerhöhung erfährt, muss die Strahlung von dessen Molekülen absorbiert werden. Trifft Infrarot-Strahlung auf zusammengesetzte Stoffe wie z. B. menschliches Gewebe, erfahren nicht alle Molekülarten eine gleichstarke Erwärmung. Vielmehr entscheidet ihr jeweiliger chemischer Aufbau, welche Strahlungsanteile in welchem Maß absorbiert und in Wärme umgewandelt werden. Wassermoleküle beispielsweise sind stark schwingungsfähig, worauf ihre starke Absorptionsfähigkeit für Infrarot-Strahlung beruht [22].

Bachem und Reed untersuchten 1931 die Penetration von Licht durch die menschliche Haut. Sie zeigten, dass die Absorption von Infrarot-Strahlung je nach Wellenlängenbereich in den einzelnen Gewebsschichten unterschiedlich ist. Abbildung 9 verdeutlicht dies. Die längerwellige Infrarot-B- und Infrarot-C-Strahlung wird zum größten Teil in den obersten Schichten der Haut, vornehmlich der Epidermis absorbiert, während die kurzwellige Infrarot-A-Strahlung tiefer eindringt und zu einem nicht unerheblichen Teil erst in Dermis und Subcutis absorbiert wird. Für die bei Infrarot-Bestrahlung auftretende Temperaturbelastung der Hautoberfläche, häufig limitierender Faktor beim therapeutischen Einsatz dieser Strahlung, ist daher vornehmlich die oberflächliche Absorption der Infrarot-B- und Infrarot-C-Strahlung verantwortlich. Kurzwelliges Infrarot-A hingegen dringt bis in die Subkutis ein, die Absorption seiner Energie findet somit erst in tieferen Gewebeschichten statt; es kommt zu einer verminderten Erhitzung der äußeren Hautschichten. Hierdurch erklärt sich die bessere Hautverträglichkeit der Infrarot-A-Strahlung [74].

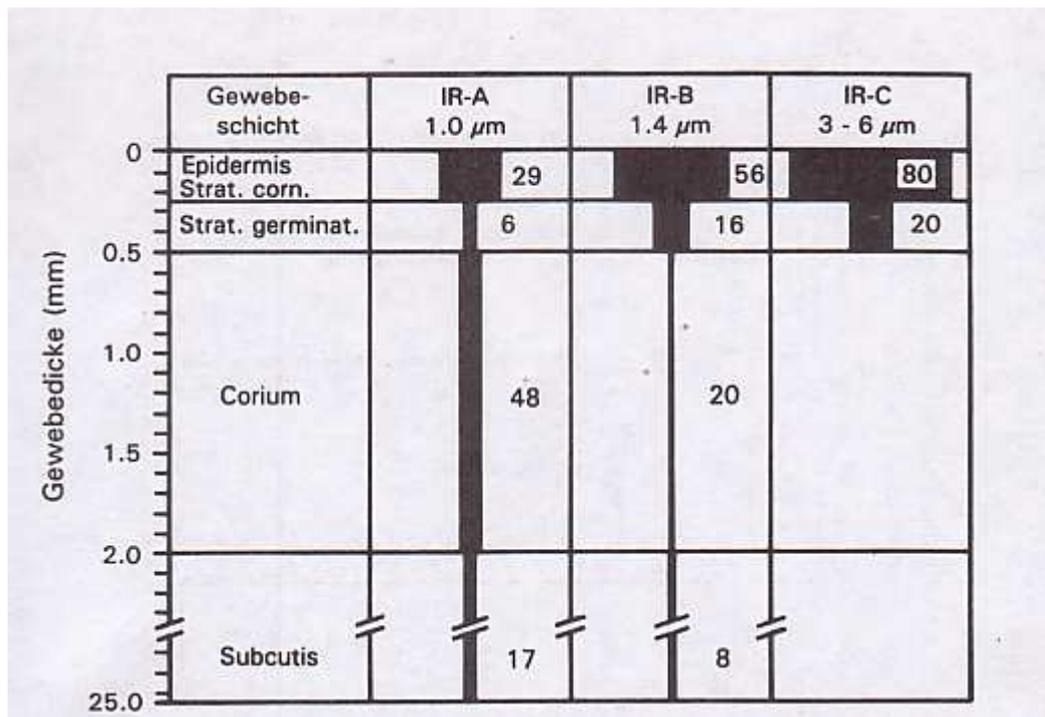


Abbildung 9: Absorption von Infrarotstrahlung verschiedener Wellenlängen in den Gewebeschichten der menschlichen Haut, dargestellt in Prozent der gesamten absorbierten Strahlung [70]

### 1.6.3 Wassergefilterte Infrarot-Strahlung

Die Sonnenstrahlung oberhalb der Erdatmosphäre unterscheidet sich spektrometrisch von der Sonnenstrahlung auf Meeresspiegelhöhe. Die auf der Erde gemessene Strahlung ist nicht nur abgeschwächt, ihr fehlen auch ganz oder teilweise bestimmte spektrale Anteile, besonders ausgeprägt im Infrarot-Bereich. Diese „Absorptionsbanden“ werden durch die filternde Wirkung des Wasserdampfes der feuchten Atmosphäre hervorgerufen. Dieser atmosphärischen „Filterwirkung“ ist es zu verdanken, dass der Mensch nicht dem gesamten hohen infraroten Strahlenanteil des Sonnenspektrums ausgesetzt ist. Konventionellen Rotlichtlampen hingegen fehlt diese Filterwirkung. Dies hat zur Folge, dass die von ihnen ausgesandte Infrarot-Strahlung ungefiltert die menschliche Haut erreicht und hier zu starker Oberflächenerwärmung führt [22].

Dieser entscheidende Unterschied in der Verträglichkeit der durch die Atmosphäre gefilterten Infrarot-Strahlung der Sonne gegenüber der künstlich erzeugten Infrarot-Strahlung herkömmlicher Rotlichtlampen ist seit etwa einhundert Jahren bekannt. Lange schon gab es daher Bemühungen, die natürliche Infrarot-Strahlung zu imitieren. Mit einem in den Strahlengang künstlicher Wärmelampen gesetzten Wasserfilter gelingt dieses, da der Filter ähnlich der feuchten Erdatmosphäre die wasserspezifischen Absorptionsbanden herausfiltert. Da sich das in der Hydrokuvette befindliche Wasser durch die Absorption stark erhitzt, erwiesen sich solche Bestrahlungslampen aufgrund mangelnder Kühltechniken

jedoch lange Zeit als praxisuntauglich. Um eine Überhitzung des Wasserfilters zu verhindern, war man an einen stationären Wasseranschluss gebunden, welcher einen permanenten Austausch des Wassers ermöglichte. Dank neuer Kühltechnologien ist es mittlerweile möglich, eine IR-Bestrahlungslampe mit einer Hydrokuvette zu versehen, deren in der Kuvette eingeschlossenes Wasser auf einer Temperatur von unter 70°C gehalten wird und somit einen mobilen Dauerbetrieb des Gerätes ermöglicht. Durch das Ausblenden der hautbelastenden langwelligen Anteile weist wassergefilterte Infrarot-A-Strahlung gegenüber konventioneller Rotlichtbestrahlung viele Vorteile auf, insbesondere bezüglich eines therapeutischen Einsatzes.

#### 1.6.4 Wirkung von wIRA auf menschliches Gewebe

Eine Bestrahlung menschlichen Gewebes mit wIRA führt zu einer lokalen Erhöhung der Gewebstemperatur, des Blutflusses sowie des Sauerstoffpartialdrucks. Infolge dessen kommt es zu einer lokalen Steigerung des Gewebismetabolismus. Krüger et al. maßen bei der tierexperimentellen Bestrahlung von vitalem Muskelgewebe mit wIRA bis in eine Tiefe von 15 mm Temperaturen von  $\geq 40^{\circ}\text{C}$  [75]. Die durch eine wIRA Bestrahlung hervorgerufene lokale Hyperthermie führt zu Schmerzlinderung, einer Relaxation der Muskulatur und Entzündungshemmung.

#### 1.6.5 Klinische Anwendungen von wIRA

Wassergefilterte Infrarot-A-Strahlung (wIRA) weist innerhalb der Medizin ein breites Spektrum an Indikationen auf: Es wurde gezeigt, dass wIRA zu einer verbesserten Wundheilung bei akuten Wunden sowie bei chronischen Ulzera führt [76] [77] [78] [79]. Im Bereich der Physiotherapie und Sportmedizin findet wIRA Einsatz bei Myogelosen, Morbus Bechterew, ankylosierender Spondylitis und der Gonarthrosis. Die Rehabilitationsmedizin nutzt wIRA vor oder, zur Regeneration, nach körperlicher Belastung und im Rahmen vieler rheumatologischer Erkrankungen [80] [81] [82] [83]. Dermatologische Einsatzgebiete für wIRA, die bereits mit Erfolg genutzt werden, sind unter anderem: Therapie von vulgären Warzen als Teil eines Gesamttherapiekonzeptes sowie die photodynamische Therapie mit wIRA und 5-Aminolävulinsäure bei Basaliomen und aktinischen Keratosen [84]. Ebenfalls wurde gezeigt, dass wIRA Schmerzen bei der Sklerodermie reduziert [85] [86]. In der Pädiatrie / Neonatologie stellt wIRA eine besonders günstige Applikationsform der thermischen Protektion dar und wird zur Wiederanhebung oder Aufrechterhaltung der Körperkerntemperatur genutzt. So beispielsweise bei der Inkubatorpflege oder prophylaktisch vor einem Transport Frühgeborener [87] [88]. Auch in der Onkologie wird

wIRA genutzt: Die durch die infrarote Strahlung erzeugte Hyperthermie kommt hier als Adjuvans zur Strahlen- oder Chemotherapie oberflächlich liegender Tumoren zum Einsatz, die klinische Anwendung ist bislang auf einige wenige Therapiezentren beschränkt und ist noch als klinisch-experimentelle Therapiemodalität anzusehen [89] [90]. In der Chirurgie kommt wIRA zur prä- und postoperativen Wundheilungsverbesserung, zur Minderung des postoperativen Wundschmerzes und zur Erhöhung des Sauerstoffpartialdrucks im Gewebe zum Einsatz. Auch gibt es Wirksamkeitsbelege einer therapeutischen Wirkung von wIRA bei chronischen Wunden wie dem Dekubitus oder chronischen Ulzera [84] [91] [92].

Hauptenthal untersuchte 1998 den Einfluss wassergefilterter Infrarot-A-Strahlung auf die Permeation eines topisch applizierten Lokalanästhetikums (Tetracain) in die Haut und konnte hierbei eine penetrationssteigernde Wirkung des wIRA nachweisen [93]. Die Arbeitsgruppe um Bankova fand bei der topischen Applikation eines lipophilen Kortikoids unter wIRA-Bestrahlung der Haut ebenfalls gesteigerte transdermale Penetrationsraten [94].