

4. Diskussion

In der vorliegenden Arbeit galt es eine bereits angewandte und zwei neue Methoden zur Untersuchung der Effektivität von Barrierecremes zu evaluieren und zu vergleichen. Hierfür war es notwendig, für alle drei in-vivo-Verfahren ein möglichst ähnliches Studiendesign zu entwerfen, um gleiche Bedingungen zu schaffen. Nach einer Akklimationszeit von 15 min und einer Applikationszeit von nochmals 15 min für die Barrierecremes wurde für die Laser-Scan-Mikroskopie und die Abrissmethode die Penetration von wässrigem Natriumfluoreszein in das Stratum corneum untersucht. Für die Laser-Doppler-Blutflussmessung wurde der Anstieg des Blutflusses nach der Applikation von Glyceroltrinitrat als Indikator für eine Penetration der Substanz angesehen. Die potenziell penetrierenden Substanzen wurden bei jeder Methode für 5 min appliziert. Im Anschluss daran fanden die spezifischen Messungen statt.

4.1 Method 1: Laser-Scan-Mikroskopie

Mit Hilfe der Laser-Scan-Mikroskopie war es möglich, anhand der Signalstärke des applizierten Natriumfluoreszeins Unterschiede in der Wirksamkeit von Barrierecremes zu erkennen und diese in einer Rangliste einzuordnen. Das Areal A diente als Referenzareal, welches die ungehemmte Penetration von Natriumfluoreszein widerspiegelte; mit diesem wurden die Areale B, C und D verglichen.

Das mit Vaseline vorbehandelte Areal B zeigte bei vier der sechs Probanden kein Fluoreszenzsignal. Bei den zwei verbleibenden Probanden wurden lediglich in tieferen Schichten des Stratum corneum einzelne fluoreszierende Zellen wieder gefunden. In den oberflächlichen Schichten konnte wie bei den anderen vier Probanden kein Fluoreszenzsignal nachgewiesen werden. Dieses Phänomen deutet darauf hin, dass hier das Signal in den tieferen Schichten des Stratum corneum nicht durch das topisch applizierte Natriumfluoreszein hervorgerufen wurde, sondern viel mehr auf einer Eigenfluoreszenz der Korneozyten beruht. Alvarez et al. [62] haben diese Eigenschaft der Autofluoreszenz biologischer Gewebe ebenfalls beschrieben, welche die Ergebnisse durchaus beeinflussen kann. Eine weitere Möglichkeit für das Vorliegen einzelner fluoreszierenden Zellen kann eine Verschleppung von Natriumfluoreszein bei der Entfernung des Überstandes an Barrierecreme und applizierten Natriumfluoreszein sein. Jedoch müsste hierfür eine kontinuierliche Anfärbung des Stratum corneum von oberflächlichen zu tieferen Schichten

entsprechend der natürlichen Penetration der Substanz vorhanden sein. Da in diesem Fall die Autofluoreszenz der Korneozyten als Ursache der selektiven Anfärbung einzelner Korneozyten angesehen wurde, wurde das Areal B beider Probanden anhand der Tabelle 1 ebenfalls jeweils mit 1 bewertet.

Wurde die Haut vor der Applikation von Natriumfluoreszein mit Cavilon vorbehandelt, konnte bei fünf Probanden ein geringeres Fluoreszenzsignal im Vergleich zum Referenzareal nachgewiesen werden. Es kann davon ausgegangen werden, dass hier weniger Natriumfluoreszein in das Stratum corneum eingedrungen ist, als ohne Vorbehandlung der Haut mit dieser Barrierecreme. Bei dem verbleibenden Probanden konnte kein Unterschied der Fluoreszenzstärke im Vergleich zum Referenzareal festgestellt werden. Die Penetration des Natriumfluoreszeins entsprach demnach bei diesem Probanden trotz Vorbehandlung mit der Barrierecreme der natürlichen Penetration der Substanz in das Stratum corneum. Ursachen für das abweichende Ergebnis dieses Probanden kann, wie oben genannt, eine Verschleppung oder ein Einmassieren des Natriumfluoreszeins beim Entfernen des Überstandes sein. Eine andere mögliche Ursache für diese Abweichung können auch probandenspezifische Unterschiede der Hautbeschaffenheit sein. Teichmann [63] zeigte zum Beispiel, dass das Reservoir des Stratum corneum individuell stark variiert. So ist vorstellbar, dass die Wirksamkeit von Barrierecremes auch davon abhängt, ob das Reservoir des Stratum corneum vollständig aufgefüllt ist. Möglich wäre in diesem Zusammenhang, dass Probanden mit einer trockenen Haut ein größeres Reservoir für topisch applizierte Substanzen bieten und somit eine größere Menge an Barrierecreme für eine optimale Wirksamkeit nötig ist.

Nach der Vorbehandlung der Haut mit Lindesa (Areal D) wurden für alle Probanden dem Referenzareal ähnliche Messergebnisse erhalten. In diesem Areal entsprach die Verteilung und Ausbreitung des Fluoreszenzfarbstoffes dem der natürlichen Penetration ohne Anwendung einer Barrierecreme.

Es konnte gezeigt werden, dass der in dieser Arbeit vorgeschlagene Versuchsaufbau zur Anwendung der Laser-Scan-Mikroskopie zur Beurteilung der Wirksamkeit von Barrierecremes in Kombination mit Natriumfluoreszein als penetrierende Substanz ein geeignetes Instrument darstellt. Es ist jedoch wichtig, den Versuchsablauf korrekt einzuhalten. Vor allem das Entfernen des Barrierecreme- und Natriumfluoreszeinüberstandes durch einmaliges Wischen mittels eines Zellstofftuches muss gewissenhaft durchgeführt werden. Es sollte darauf verzichtet werden, den Überstand durch mehrmaliges Wischen zu entfernen, da es hierdurch nicht nur zu einem direkten Kontakt des Farbstoffes mit dem Hautareal kommen kann, sondern der Farbstoff durch das Reiben auf der Haut zusätzlich in das Stratum corneum einmassiert wird.

Aufgrund der *online*-Fähigkeit der Laser-Scan-Mikroskopie ist es schon während der Messungen möglich, Aussagen zur Effektivität von Barrierecremes zu machen. Hiermit stellt diese in-vivo Methode ein besonders schnelles Verfahren dar, welches zudem eine einfache Handhabung aufweist und nur gering durch äußere Faktoren beeinflusst wird.

Limitierende Faktoren der Laser-Scan-Mikroskopie stellen die semiquantitativen Informationen der erhaltenen digitalen Bilder dar, welche auch schon von Alvarez et al. [62] beschrieben wurden. Ferner ist es bis heute noch nicht möglich die Fluoreszenzstärke zu kalibrieren, um genauere Aussage über die gemessenen Werte darstellen zu können.

4.2 Methode 2: Laser-Doppler-Blutflussmessung

In der vorliegenden Untersuchung wurde nach der Applikation einer Barrierecreme (mit Ausnahme des Referenzareals) Glyceroltrinitrat aufgetragen und mit Hilfe der Laser-Doppler-Blutflussmessung Veränderungen der dermalen Mikrozirkulation gemessen.

Duval et al. [50] zeigten in einer früheren Studie, dass es mittels der Laser-Doppler-Blutflussmessung durchaus möglich ist, die Effektivität von Barrierecremes zu bestimmen. Sie applizierten die Barrierecremes jedoch über einen Zeitraum von drei Wochen und trugen im Anschluss Hexylnicotinat als durchblutungsfördernde Substanz auf.

Mittels der Laser-Doppler-Blutflussmessung war es auch in der vorliegenden Studie möglich, Unterschiede in der Veränderung der Mikrozirkulation nach der Vorbehandlung der Haut mit drei verschiedenen Barrierecremes zu bestimmen.

Wie die in Abbildung 20 dargestellten Ergebnisse zeigen, wurden für die Areale B und C signifikant niedrigere Blutflussanstiege gemessen, als im Vergleich zum Referenzareal. Für das Areal B konnte sogar ein für alle Probanden durchschnittlicher Abfall der Blutmikrozirkulation ermittelt werden. Betrachtet man die Blutflussveränderung für jeden Probanden separat, konnte für die Areale B und C bei jeweils zwei Probanden ein Abfall des Blutflusses unter die basalen Messwerte festgestellt werden. Für die anderen Studienteilnehmer wurde jeweils ein geringer Anstieg des Blutflusses nach der Applikation von Glyceroltrinitrat festgestellt. Da sich die gemessenen Unterschiede in einem engen Bereich befinden, ist es denkbar, dass hierfür die generellen Schwankungen der Blutmikrozirkulation verantwortlich sein können.

Das Areal D zeigte im Vergleich zum Referenzareal einen höheren Anstieg des Blutflusses. Die Barrierecreme scheint in diesem Fall die Penetration von Glyceroltrinitrat im Vergleich zur Referenz erhöht zu haben. Eine Ursache hierfür könnte sein, dass sich das Glyceroltrinitrat in der

Barrierecreme löst und dadurch die Penetration der Substanz in das Stratum corneum sowie in tiefere Hautschichten gesteigert wird und daraus ein stärkerer Blutflussanstieg resultiert.

Trotz der Möglichkeit, Unterschiede in der Wirksamkeit von Barrierecremes festzustellen, birgt die Laser-Doppler-Blutflussmessung zahlreiche Nachteile. So sind zum Beispiel zur Bestimmung des Blutflusses mehrere Messungen notwendig, da durch die relativ großen Schwankungen der Mikrozirkulation bei einer einmaligen Messung sonst beträchtliche Abweichungen vom eigentlichen Wert entstehen würden. Dieses Problem beschrieben auch Choi et al. [48] und nannten zusätzlich, dass es zudem nicht möglich sei, einen absoluten Null-Punkt zu bestimmen oder die Methode anhand eines Goldstandards zu kalibrieren. Zum direkten Vergleich der Ergebnisse der einzelnen Probanden untereinander wäre dies ein erheblicher Vorteil. Die Lösung dieses Problems erweist sich jedoch als schwierig, da der Blutfluss und auch die Reaktion auf das Glyceroltrinitrat probandenspezifisch sind. In der vorliegenden Untersuchung wurden zum Beispiel intra- und interindividuell zum Teil weit auseinander liegende Ergebnisse für die basale Mikrozirkulation gefunden. Wie unter 2.1 beschrieben, wurden je zwei Areale auf den inneren Unterarmen markiert, ein proximales und ein distales. Die sich hieraus ergebenden verschiedenen Messorte könnten eine denkbare Ursache für die intraindividuellen Unterschiede darstellen. Ferner ist seit langem bekannt, dass ein Medikament nicht bei jedem Individuum die gleichen Effekte hervorruft [64]. Diese Tatsache trifft auch auf das in dieser Untersuchung verwendete Glyceroltrinitrat zu und könnte die Ursache für die interindividuellen Abweichungen der Ergebnisse sein.

Des Weiteren muss bedacht werden, dass die Messungen durch okklusive Phänomene beeinflusst werden können. Dies kann zum einen durch die applizierte Barrierecreme geschehen [65] und zum anderen durch die Auflage des Messkopfes auf die Haut. Letztgenannter Effekt wurde in diesem Versuch so gering wie möglich gehalten, indem zwischen den einzelnen Messungen der Messkopf vom zu untersuchenden Areal entfernt wurde. Ein anderer limitierender Faktor dieser Methode ergibt sich aus dem durch die Barrierecreme erzeugten epidermalen Lipidfilm, welcher zu einem Verrutschen des Messkopfes führen kann. Weitere, die Messung beeinflussende Faktoren stellen durch Probanden verursachte Artefakte dar. Die Laser-Doppler-Blutflussmessung wird stark durch Bewegungen, Husten und Sprechen beeinträchtigt [48]. Im dargestellten Versuchsablauf wurden die Versuchsteilnehmer angewiesen, die eben aufgezählten Tätigkeiten während der Messungen einzustellen. Dies war teilweise dennoch nicht vermeidbar, da es für die Probanden schwierig war, für die Zeit der Messungen (pro Areal 35 min!) eine bequeme Position einzunehmen.

Trotz all der beeinflussenden Faktoren stellt die Laser-Doppler-Blutflussmessung eine Methode dar, mit der es möglich ist, Wirksamkeitsunterschiede von Barrierecremes aufzuzeigen.

4.3 Methode 3: Abrissmethode

Für den vorliegenden Versuch wurde nach dem Auftragen der Barrierecreme (mit Ausnahme des Referenzareals) Natriumfluoreszein appliziert. Anschließend wurden mittels der Abrissmethode 20 Abrisse entnommen und durch die UV/VIS Spektroskopie die Menge an Korneozyten je Abriss bestimmt. Nach Lösen des Farbstoffes wurde ebenfalls durch die UV/VIS Spektroskopie die Menge an entnommenem Natriumfluoreszein bestimmt. Mit Hilfe dieses Versuchsablaufs war es möglich, die Effektivität der einzelnen Barrierecremes zu bestimmen. Zudem konnten die Eindringtiefe und auch die Verteilung des Natriumfluoreszeins pro Abriss objektiv bestimmt werden.

Die Abrissmethode stellt eine etablierte Methode zur Quantifizierung topisch applizierter Substanzen dar [52]. In Kombination mit der UV/VIS Spektroskopie wurde die Abrissmethode von Teichmann et al. [20] zur Untersuchung der Effektivität von Barrierecremes erfolgreich angewandt. Nach der Applikation der Barrierecreme applizierten sie Patent Blau und setzten wie in der vorliegenden Studie die Menge an Korneozyten in Relation zur wieder gefundenen Farbstoffmenge je Abriss.

Die Ergebnisse der einzelnen Areale des vorliegenden Versuchs wurden mit dem normalen Penetrationsverhalten des Referenzareals verglichen. Bei allen sechs Probanden konnte im mit Vaseline vorbehandelten Areal kein Farbstoff nachgewiesen werden. Vaseline erzeugte hier einen 100%igen Schutz vor dem in wassergelösten Natriumfluoreszein. Wurde die Haut mit Cavilon vorbehandelt (Areal C), konnte in Bezug auf die wiedergefundene Substanzmenge kein signifikanter Unterschied zum Referenzareal ermittelt werden ($p > 0,05$). Jedoch wurde mit Hilfe der Penetrationsprofile festgestellt, dass der Farbstoff lediglich in den ersten vier Abrissen nachweisbar war. Allerdings wurde der Farbstoff in einer größeren Menge als in vergleichbaren Abrissen des Referenzareals aufgefunden. Es ist anzunehmen, dass die tieferen Schichten durch Cavilon vor einem Eindringen des Natriumfluoreszeins geschützt wurden. Die Menge des Farbstoffs, die im natürlichen Penetrationsfall in tiefere Schichten eindringt, akkumulierte hier wahrscheinlich in den obersten Hornhautschichten. Das mit Lindesa vorbehandelte Areal D hat im Vergleich zum Referenzareal ein ähnliches Penetrationsverhalten aufgewiesen, gleichwohl eine signifikant größere Menge an Natriumfluoreszein aufgefunden werden konnte ($p < 0,05$).

Wie schon unter 4.2 genannt, könnte es möglich sein, dass durch die Applikation von Lindesa die Penetration von Natriumfluoreszein anstatt gehemmt erhöht wurde und aus diesem Grund vermehrt Farbstoff nachgewiesen werden konnte.

Mit Hilfe der Abrissmethode und der Darstellung der Ergebnisse durch Penetrationsprofile war es möglich, die Penetration des Farbstoffs, ob durch eine Barrierecreme blockiert oder nicht, genau zu verfolgen. Zusätzlich konnten die relativen Mengen des applizierten Natriumfluoreszeins errechnet und somit eine quantitative Auswertung ermöglicht werden. Ein kleiner Nachteil der Methode stellte der verhältnismäßig große Zeitaufwand von insgesamt etwa 12 h pro Proband dar.

4.4 Vergleich der drei Methoden untereinander und Vergleich mit bisher angewandten Verfahren zur Evaluation der Effektivität von Barrierecremes

Zur Untersuchung der Effektivität von Barrierecremes ist es wichtig, eine Methode zu entwickeln, mit der die verschiedensten potenziell penetrierenden Substanzgrundlagen getestet werden können. So kann ein direkter Vergleich der Wirksamkeit der Barrierecremes unter standardisierten Bedingungen gewährleistet werden. Des Weiteren sollte die Methode einen geringen Zeitaufwand umfassen, in-vivo durchgeführt werden und für den Probanden gut verträglich sein.

In verschiedenen Arbeiten konnte gezeigt werden, dass die Ergebnisse von in-vitro Studien nicht immer mit denen von in-vivo Studien übereinstimmen [66, 67] und somit ein einfaches Übertragen von in-vitro erhaltenen Ergebnissen auf in-vivo Verhältnisse nicht möglich ist. Gleiches gilt auch für Ergebnisse, die tierexperimentell erhalten wurden. Auch solche Ergebnisse können nicht ohne weiteres auf den Menschen übertragen werden [68].

Mit allen drei in der vorliegenden Arbeit verwendeten Methoden war es realisierbar, Barrierecremes auf ihre Effektivität zu untersuchen und Unterschiede festzustellen. Tabelle 4 spiegelt Vor- und Nachteile der Laser-Scan-Mikroskopie, der Laser-Doppler-Blutflussmessung und der Abrissmethode, die teilweise schon unter 4.1, 4.2 und 4.3 genannt wurden. Die Laser-Scan-Mikroskopie und die Abrissmethode basieren beide auf den Nachweis eines Farbstoffs im Stratum corneum. Wie in Tabelle 4 aufgezeigt, ist es mit der Laser-Scan-Mikroskopie sofort möglich, eine Aussage über die Effektivität einer Barrierecreme anhand der online dargestellten

Bilder zu machen. Für die Abrissmethode bedarf es hingegen einer gewissen Zeit, bis objektive Ergebnisse vorhanden sind. Mit Hilfe der Laser-Doppler-Blutflussmessung ist ebenfalls eine schnelle Auswertung der Ergebnisse möglich. Vergleicht man die Laser-Doppler-Blutflussmessung mit der Abrissmethode, so wurden mit Ausnahme des Areals C (Vorbehandlung mit Cavilon) für beide Methoden vergleichbare Ergebnisse erhalten, jedoch existieren viele Nachteile (Tab. 4), welche die Laser-Doppler-Blutflussmessung schnell in den Hintergrund treten lassen. So zum Beispiel die große Störanfälligkeit durch äußere Faktoren, die bei der Abrissmethode nicht vorhanden sind. Zudem wird die Penetration von Glyceroltrinitrat mittels der Laser-Doppler-Blutflussmessung nur indirekt über eine Veränderung des Blutflusses gemessen, im Gegensatz zu einem direkten Substanznachweis im Stratum corneum durch die Abrissmethode. Des Weiteren ist es bis heute nicht möglich, die Laser-Doppler-Blutflussmessung anhand eines Goldstandards zu kalibrieren. Auch für die Laser-Scan-Mikroskopie ist es bis jetzt noch nicht möglich, die Signalstärke des Natriumfluoreszeins mit Hilfe eines Goldstandards zu kalibrieren, woraus zudem die nur semiquantitative Ergebnisanalyse resultiert.

Tab. 4: Vergleich der Laser-Scan-Mikroskopie, der Laser-Doppler-Blutflussmessung und der Abrissmethode (BC = Barrierecreme)

	Laser-Scan-Mikroskopie	Laser-Doppler-Blutflussmessung	Abrissmethode
Zeitaufwand am Probanden für 4 Areale	1½ h	3h	2h
Nachbearbeitungszeit (incl. Ergebnisanalyse)	1h	1½h	10h
Analyse der Ergebnisse	semiquantitativ	quantitativ	quantitativ
Vorteile	<ul style="list-style-type: none"> - parallel Untersuchung aller 4 Areale möglich und dadurch geringerer Zeitaufwand - leichte Handhabung - Qualität einer BC sofort ersichtlich durch Online-Bildübertragung auf einen 	<ul style="list-style-type: none"> - nicht invasiv - insgesamt geringer Zeitaufwand 	<ul style="list-style-type: none"> - geringer Zeitaufwand am Probanden - Ergebnisse sind objektiv - Menge an Natriumfluores-

	Bildschirm - nicht invasiv		zein je Abriss darstellbar - leichte Handhabung - minimalinvasiv
Nachteile	- Störung der Barrierefunktion der BC bei nicht korrekter Anwendung des einmaligen Abwischens möglich - bei zu starkem Druck der Handsonde auf die Haut Störung der Barrierefunktion der BC möglich	- große Störanfälligkeit der Methode durch Räuspfern, Bewegen oder Sprechen des Probanden - Verrutschen des Messkopfes durch Lipidfilm der BC möglich - durch das mehrmaliges Auflegen des Messkopfes Störung der Barrierefunktion der BC möglich	- Nachbearbeitungszeit sehr lang - leichte Hautirritationen möglich
Besonderheiten	- Schutz der Augen vor Laserlicht mittels laserstrahlendichter Brille nötig		- vollständige Erholung des Stratum corneum nach 4 Wochen
Komfortabilität für den Probanden	- sehr gut - Proband sitzt bequem	- schlecht - Proband muss lange still auf dem Rücken liegen (Rückenschmerzen)	- gut - bei sensibler Haut ist das Entfernen der Hornschicht unangenehmer

Werden alle Vor- und Nachteile insgesamt betrachtet, scheint das in der vorliegenden Arbeit beschriebene Verfahren der Abrissmethode die vorteilhafteste Technik zur Untersuchung der Effektivität von Barrierecremes zu sein. Zudem ist denkbar, dass dieses Verfahren im Vergleich mit anderen Methoden als Goldstandard dienen könnte. Wäre für die Laser-Scan-Mikroskopie eine genaue Quantifizierung der Signalstärke oder der Menge des Natriumfluoreszeins möglich, würde diese Technik die Abrissmethode in der Handhabung, der Schnelligkeit und den Ergebnissen möglicherweise übertreffen. So ist zu hoffen, dass technische Weiterentwicklungen dies in naher Zukunft ermöglichen, um den Vergleich von Barrierecremes zu erleichtern. Um die Wirksamkeit von Barrierecremes optimal zu testen, wäre es von Vorteil, eine Analyse unter

Arbeitsplatzbedingungen beziehungsweise *in use* Bedingungen durchzuführen. Das bedeutet, dass die Studien über einen längeren Zeitraum verlaufen, die Applikation der Barrierecreme nach einem strikten Protokoll erfolgen sollte und wenn möglich täglich die Wirksamkeit der Barrierecremes getestet wird. Da die vorliegende Arbeit jedoch die Evaluation von drei zum Teil neuen Methoden zur Testung von Barrierecremes zum Ziel hatte, wurde zur Analyse der jeweiligen Methode pro Proband je nur ein Tag angesetzt. Wichtig war die Erkenntnis, ob die vorgeschlagenen Verfahren (abgesehen von der Abrissmethode) überhaupt zur Testung der Wirksamkeit von Barrierecremes geeignet sind. Des Weiteren sollen die angewandten Verfahren als eine Art Screeninguntersuchung zur Effektivitätsprüfung von Barrierecremes dienen, um die wirksamen aus den vielen erwerblichen Cremes herauszufiltern. Zhai et al. [69] verwendeten ebenso ein einmaliges Verfahren zur Testung von Barrierecremes. Sie applizierten nach der Vorbehandlung der Haut mit einer Barrierecreme unter okklusiven Bedingungen reizende Substanzen beziehungsweise Allergene für 24 Stunden und untersuchten anschließend die inflammatorische Reaktion der Haut visuell durch einen Arzt. Diese Art der Beurteilung der irritativ geschädigten Haut bietet jedoch nur eine subjektive Einschätzung der Effektivität einer Barrierecreme.

Vorteile der in dieser Studie angewandten Methoden gegenüber anderen Verfahren sind der nicht invasive Charakter und die Möglichkeit der *in-vivo* Durchführung am Menschen. Diese beiden Vorzüge können abweichende Ergebnisse von tierexperimentellen und *in-vitro* Studien ausschließen. Viele der bis heute verwendeten *in-vivo* Methoden weisen starke irritative Wirkungen auf. Häufig verwendete irritative Techniken, wie zum Beispiel die Repetitive Kurzzeit-okklusive Irritationstestmethode [32] und der Repetitive Irritationstest [31], weisen oft so starke Hautreizungen auf, dass die Probanden gezwungen sind, ihre Teilnahme an der Studie zu beenden [32]. Mit Hilfe der in dieser Arbeit entwickelten Versuchsabläufe sollten nur hautverträgliche Substanzen verwendet werden, um die Probanden zu schonen und so genannte *drop outs* zu vermeiden. Schon in anderen Studien wurde die Effektivität von Barrierecremes mittels hautfreundlicher Substanzen erfolgreich getestet [21, 34].

4.5 Wirksamkeit der Barrierecremes

Barrierecremes sollen die Haut vor reizenden Einwirkungen schützen. Einige dieser Cremes halten jedoch nicht immer das, was sie versprechen [20, 28]. Frosch et al. [28, 30] beschrieben

sogar, das eine der getesteten Barrierecremes die künstlich erzeugten Irritationen verstärkte anstatt die Haut zu schützen.

In der vorliegenden Arbeit wurden drei verschiedene Barrierecremes getestet. Als Penetrationssubstanzen wurden wässrige Lösungen verwendet. Die Ergebnisse dieser Studie konnten die Angaben zum Wirkungsspektrum des Herstellers nur teilweise bestätigen. Einzig Vaseline zeigte bei allen Methoden einen effektiven Schutz gegen die applizierten Substanzen und somit einen sehr guten Schutz vor wässrigen Substanzen. Weder bei der Laser-Scan-Mikroskopie noch bei der Abrissmethode konnte der Farbstoff Natriumfluoreszein nachgewiesen werden. Betrachtet man die Ergebnisse der Laser-Doppler-Blutflussmessung für das mit Vaseline vorbehandelte Areal, konnte auch hier ein signifikant geringerer Anstieg der Blutmikrozirkulation gemessen werden. Diese Resultate stimmen mit den Ergebnissen von Wigger-Alberti et al. [70] überein, die die schützende Wirkung von Vaseline in einer kumulativen Irritationsstudie am Menschen untersuchten. Für die vorliegende Arbeit konnte Vaseline demzufolge als eine Art Goldstandard angesehen werden. Auch Kucharekova et al. [71] beschrieben, dass Vaseline durchaus als Goldstandard zum Vergleich mit anderen Barrierecremes verwendet werden kann.

Für Cavilon wurden verschiedene Ergebnisse in Bezug auf ihre Effektivität gefunden. Nach der Applikation von Glyceroltrinitrat konnte in mit Cavilon behandelter Haut der Blutfluss im Vergleich zum Referenzareal signifikant reduziert werden. Sowohl bei der Laser-Scan-Mikroskopie als auch bei der Abrissmethode wurde trotz der Vorbehandlung mit Cavilon Natriumfluoreszein nachgewiesen, jedoch waren die Ergebnisse nicht mit dem Referenzareal vergleichbar. Bei der Laser-Scan-Mikroskopie wurde jeweils ein wesentlich geringeres Fluoreszenzsignal und mittels der Abrissmethode nur bis zum vierten Abriss Natriumfluoreszein nachgewiesen. Die durch die Abrissmethode wieder gefundene Natriumfluoreszeinmenge war jedoch trotz der geringeren Eindringtiefe vergleichbar mit dem Referenzareal. Mittels der Laser-Scan-Mikroskopie und der Abrissmethode sind zumindest Tendenzen zur Ausbildung einer Barriere durch die Creme nachweisbar. Die Barrierecreme Cavilon war demnach nicht vollständig wirksam gegen das hier verwendete wässrige Natriumfluoreszein, obwohl sie vom Hersteller als Creme ausgewiesen ist, die eine wasserfeste Langzeitbarriere ausbildet. Eine Möglichkeit für die unvollständige Wirksamkeit könnte die schon von Zhai et al. [69] beschriebene These sein, dass wahrscheinlich einige Cremeformulierungen einen schützenden Effekt gegen einige, aber nicht alle irritativen oder allergenen Substanzen besitzen. Fraglich ist daneben, ob nach einer längeren Penetrationszeit des Natriumfluoreszein in mit Cavilon

vorbehandelte Haut eine größere Menge des Farbstoffs in das Stratum corneum eindringt oder die hier durch die Abrissmethode dargelegten Ergebnisse bestätigt werden können.

Lindesa war als Barrierecreme weder gegen Natriumfluoreszein noch gegen Glyceroltrinitrat wirksam. Die Ergebnisse der Abrissmethode zeigten sogar eine signifikant höhere Wiederfindungsrate von Natriumfluoreszein im Stratum corneum im Vergleich zum Referenzareal. Nach dem Auftragen von Glyceroltrinitrat auf mit Lindesa vorbehandelte Haut wurde ebenfalls ein im Vergleich zum Referenzareal höherer Anstieg der dermalen Blutmikrozirkulation ermittelt, der allerdings nicht signifikant war. Lindesa scheint demnach die Penetration von Glyceroltrinitrat und Natriumfluoreszein zu erhöhen. Nach Marks et al. [72] kann die Affinität der Substanzen zur Barrierecreme und zum Stratum corneum die Resultate beeinflussen. So könnte die verstärkte Penetration der Substanzen durch eine erhöhte Lösbarkeit in der Barrierecreme Lindesa hervorgerufen sein.

Zurzeit existieren viele Theorien, über welche Mechanismen Barrierecremes ihre Wirksamkeit entwickeln. Einige Autoren gehen davon aus, dass der schützende Effekt durch eine physikalische Barriere, einen so genannten protektiven Film, und auch durch einen regenerativen Effekt der Barrierecreme auf die Haut hervorgerufen wird [16, 22, 33]. Bestimmte Inhaltsstoffe von Barrierecremes sollen diese Wirkungen beeinflussen. De Paepe et al. [73] nahmen an, dass Cremezusammensetzungen, die einen der menschlichen Haut vergleichbaren Lipidgehalt aufweisen, einen wirksamen Schutz der Haut entfalten. Vor allem die im Stratum corneum enthaltenen Lipide, wie Ceramide, Cholesterol und Fettsäuren, scheinen eine wichtige Rolle in der Aufrechterhaltung der Barrierefunktion der Haut zu spielen [33]. Die richtige Mischung der hautähnlichen Lipide soll demzufolge bedeutungsvoll für eine gute Barrierecreme sein [74]. In der hier präsentierten Arbeit wurde keine Barrierecreme mit hautähnlichen Lipiden als Bestandteil verwendet. Dennoch bot Vaseline einen sehr guten Schutz vor Natriumfluoreszein und Glyceroltrinitrat, was unter anderem am hohen Lipidgehalt der Creme liegen kann [36].

In einer weiteren von Zhai et al. [27] durchgeführten Studie konnte festgestellt werden, dass Dimethicone enthaltene Lotionen im Gegensatz zu ihren Vehikeln signifikant wirksamer in der Prävention von experimentell induzierter irritativer Kontaktdermatitis sind. Cavilon enthält ebenfalls den Inhaltsstoff Dimethicone. Im Vergleich mit Vaseline schneidet diese Barrierecreme schlechter ab, im Vergleich zu Lindesa jedoch besser.

Insgesamt gesehen können Barrierecremes unterstützend zur Prävention vor irritativen Einflüssen verwendet werden. Wichtig ist es dennoch, zusätzliche präventive Maßnahmen, wie zum Beispiel eine Reduktion der Kontaktzeit zur irritativen Substanz oder die Verwendung von

Schutzhandschuhen zur Prävention der Haut vor der Ausbildung einer Kontaktdermatitis zu ergreifen.

Die häufigsten angezeigten Berufserkrankungen betreffen die Haut [75]. Im Jahr 1995 wurden über 7.000 Hauterkrankungen als berufsbedingt eingestuft [76], die zu einem Arbeitsplatzwechsel innerhalb des erlernten Berufs und im schlimmsten Fall zu einer Berufsunfähigkeit führen können. Durch die nötigen Behandlungs-, Rehabilitations-, Entschädigungs- und Umschulungsmaßnahmen entstehen jährlich Kosten in Millionenhöhe [76]. Aus diesen Gründen nimmt der Hautschutz am Arbeitsplatz zum Beispiel durch Barrierecremes eine wichtige Position zur Vermeidung einer Kontaktdermatitis ein. Wie in der vorliegenden Arbeit gezeigt wurde, ist es wichtig Barrierecremes auf ihre Wirksamkeit zu untersuchen, um so die effektivsten Produkte zu erkennen. Bis zum jetzigen Zeitpunkt existieren keine einheitlichen Standardmethoden, um Barrierecremes zu untersuchen, die objektive Ergebnisse erzielen. Die vorliegende Dissertationsarbeit bietet hierfür eine grundlegende Basis und konnte mit der Abrissmethode und der Laser-Scan-Mikroskopie zwei Methoden aufzeigen, mit denen Barrierecremes objektiv, in-vivo und in kurzer Zeit auf ihre Wirksamkeit untersucht werden können.