

2 Anatomie und Physiologie der Haut und des Auges

2.1 Funktion und Aufbau der Haut

Die menschliche Haut ist mit einer Oberfläche von 1,5-2 m² und einem Anteil von 10 - 15 % des Körpergewichtes das größte Organ des Menschen (Schaefer 1996, Wohlrab 2001). Sie enthält etwa ein Viertel des im Organismus vorhandenen Wassers.

Die Haut ist ein lebenswichtiges Organ, das die äußere Oberfläche und damit die Schranke zwischen Umwelt und Organismus bildet. Die wohl wichtigste Funktion ist die Ausbildung einer Permeabilitätsbarriere (Elias und Friend 1975, Downing et al. 1987). Diese Barriere verhindert einerseits einen übermäßigen Wasserverlust des Körpers in einer trockenen Atmosphäre und ermöglicht somit erst ein Leben auf dem Land. Andererseits lässt die Haut eine angemessene physiologische Wasserverdunstung zu (transepidermaler Wasserverlust, TEWL). Das Eindringen schädigender Noxen wie Schmutz, Chemikalien, UV Strahlung oder Mikroorganismen in den Körper wird dagegen wirkungsvoll verhindert. Durch Verengung oder Erweiterung der Hautgefäße sowie durch die Transpiration dient die Haut als wichtiger Wärmeregulator. Sie vermittelt als Sinnesorgan Berührungs-, Druck-, Temperatur und Schmerzreize.

Von außen nach innen gliedert sich die Haut in **Epidermis** (Oberhaut), **Dermis** (Corium, Lederhaut) und **Subcutis** (Unterhaut, vgl. Abb. 1). Die Epidermis ist ein gefäßloses, mehrschichtiges und verhornendes Plattenepithel, dessen Dicke je nach Körperregion stark variiert und zwischen 40 µm an den Augenlidern und 1-2 mm an Fußsohlen und Handflächen betragen kann. Die Epidermis grenzt sich von der Dermis durch eine Basalmembran ab, die für größere Moleküle eine Diffusionsbarriere darstellt. Die Verankerung mit der Dermis, durch die die Epidermis auch ernährt wird, erfolgt durch kegelförmige Papillen sowie durch Drüsen und Haarbälge.

Die Epidermis lässt sich von außen nach innen in deutlich unterscheidbare Schichten einteilen: **Stratum corneum** (Hornschicht), **Stratum granulosum** (Körnerschicht), **Stratum spinosum** (Stachelzellschicht) und **Stratum basale** (Basalzellschicht, vgl. Abb. 1).

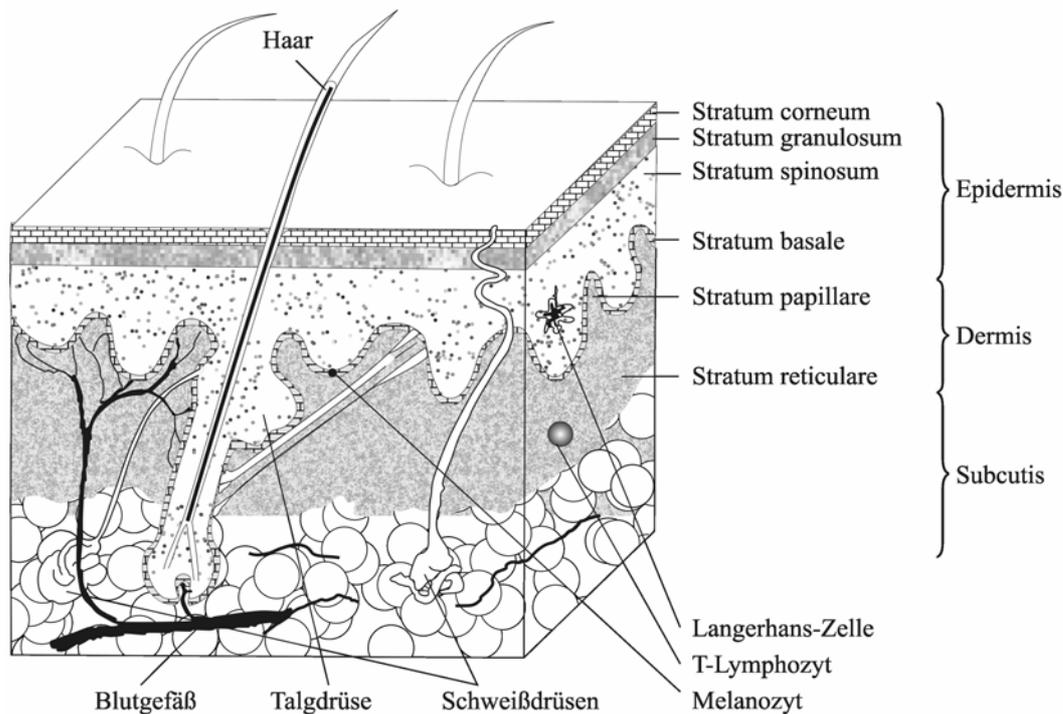


Abb. 1: Querschnitt durch die menschliche Haut

Die im Stratum basale gebildeten Keratinozyten wandern mit zunehmender Differenzierung in einem etwa 28 – 30 Tage dauernden Prozess unter Abflachung und Verhornung an die Oberfläche. Dabei erfolgt die Bildung des epidermalen Keratins, die Ausbildung der Interzellulärsubstanz sowie die Umwandlung der Korneozytenzellmembran in eine starre Hülle (**cornified envelope**). Diese Hülle sorgt für die Festigkeit und chemische Beständigkeit der Haut und besteht aus einem etwa 15 nm dicken Mantel aus verschiedenen vernetzenden Proteinen (hauptsächlich Involucrin, Loricin, Elafin, und Cystatin A), an welchen kovalent Lipide gebunden sein können (**corneocyte lipid envelope**) (Ishida-Yamamoto 1998).

Die Haut verfügt mit den **Langerhanszellen** im Stratum spinosum über den am weitesten in der Peripherie gelegenen Standort antigenpräsentierender Zellen im Körper. Neben den Langerhanszellen besitzen **Gewebsmakrophagen** der Haut ebenfalls phagozytierende und antigenpräsentierende Aktivität. Sie kommen ebenso wie die **T-Lymphozyten** vor allem in der Dermis zahlreich vor. Daher müssen immunsuppressive Wirkstoffe zur Erzielung einer ausreichenden Wirksamkeit vor allem in der Dermis in ausreichenden Konzentrationen vorliegen, während eine Bioverfügbarkeit in den Blutgefäßen der tieferen Schichten unerwünscht ist.

Das Stratum corneum (SC) ist die äußerste, direkt mit der Umwelt in Kontakt stehende Hautschicht und stellt gleichzeitig die Hauptbarriere für das Eindringen von Xenobiotika dar (Elias und Friend 1975, Downing et al. 1987, Bouwstra und Ponc 2006). Daher soll auf seine Struktur nachfolgend gesondert eingegangen werden.

2.1.1 Struktur und Funktion des Stratum corneum

Das Stratum corneum stellt das Endprodukt der epidermalen Zelldifferenzierung dar. Es besteht je nach Lokalisation aus 15-20 Lagen abgeplatteter, vollständig verhornter und kernloser Zellen, die an ihrer Oberfläche ständig in Form kleiner Schuppen absilfern (Abb. 2). Das SC kann als heterogenes Zweikompartimentmodell beschrieben werden. Die proteinreichen Korneozyten sind wie Ziegelsteine in interzelluläre Lipide eingebettet, die Membrandoppelschichten ausbilden (Elias 1981 a,b; Elias 1983).

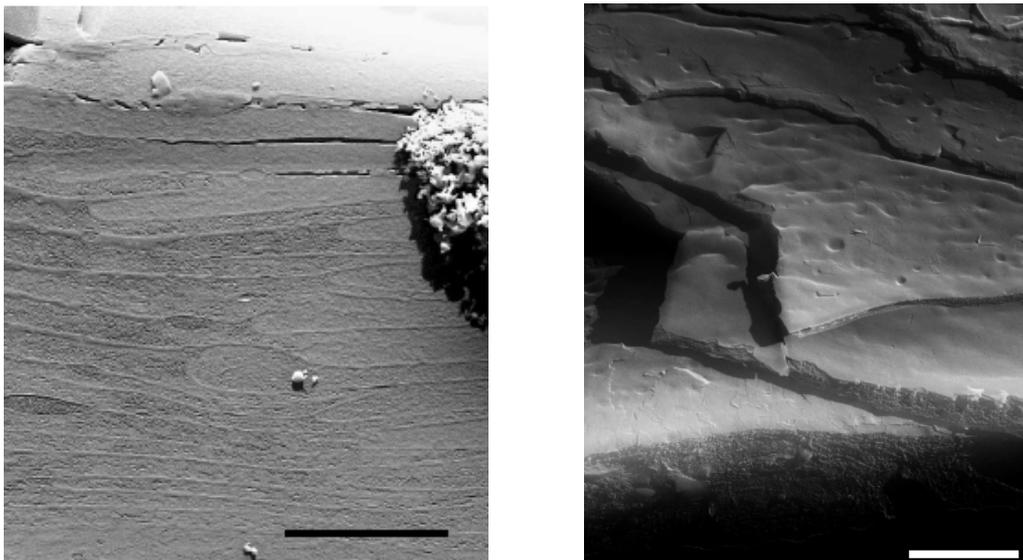


Abb. 2: Rasterelektronenmikroskopische Bilder vom humanen Stratum corneum, Balken = 5 μm (links) und 3 μm (rechts) (Richter 2004)

Diese interzellulären Lipide machen bis zu 10 % in der Trockenmasse des SC aus (Grubauer 1989, Friberg 1990) und stellen hauptsächlich ein Gemisch aus ca. 45 % Ceramiden, 25 % Cholesterol, 25 % freien Fettsäuren sowie verschiedenen Cholesterolestern, vor allem Cholesterolsulfat, dar. Die hydrophilen Kopfgruppen der Ceramide sind sehr klein und enthalten funktionelle Gruppen, die laterale Wasserstoffbrücken mit benachbarten Ceramidmolekülen ausbilden können. Die Kettenlängenverteilung der Alkylreste in den Ceramiden hat ihr Maximum bei C24-

C26, aber eine kleinere Fraktion besitzt auch Kettenlängen von C16-C18. Der Großteil der Kettenlängen ist daher deutlich größer als bei den Phospholipiden in Plasmamembranen. In humanem SC wurden 9 Untergruppen von Ceramiden identifiziert (Abb. 3).

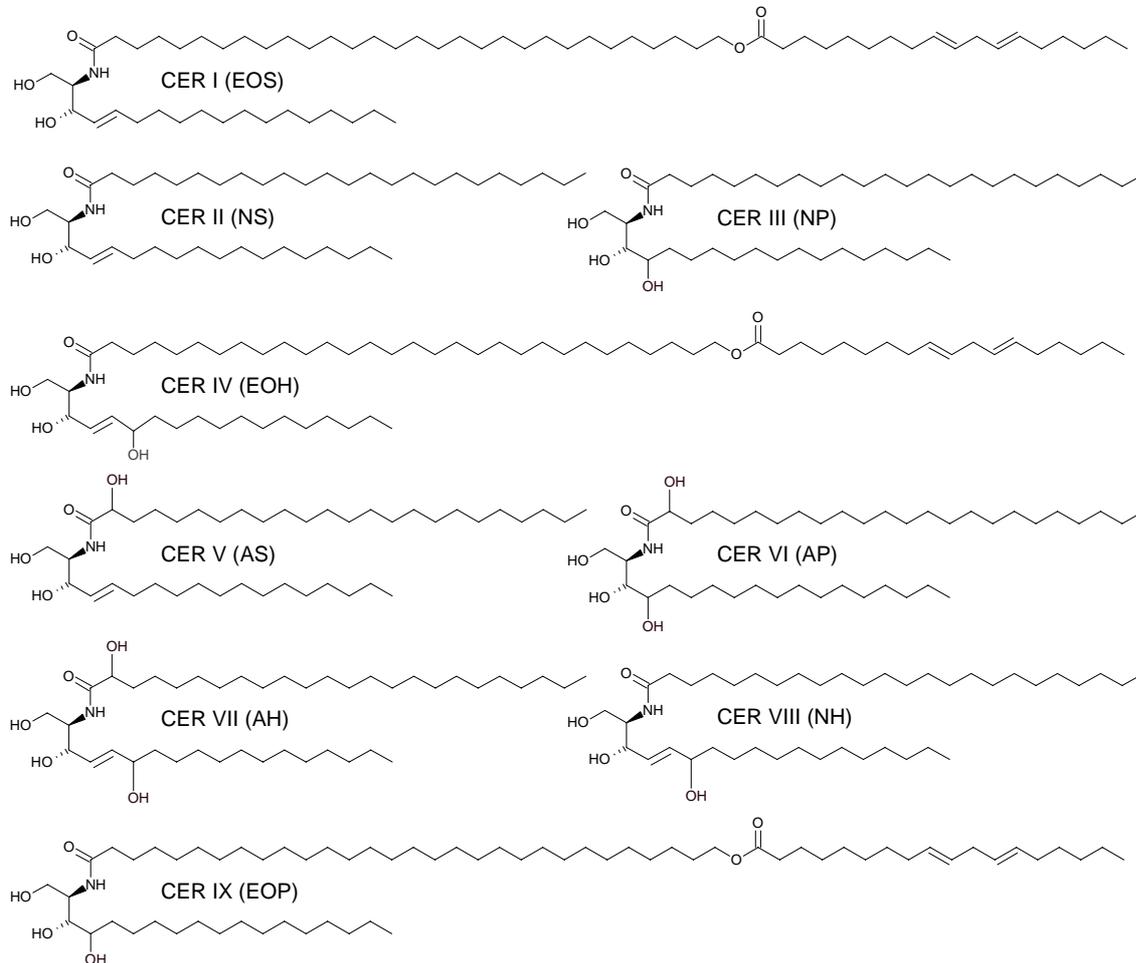


Abb. 3: Strukturformeln der Ceramide in humanem Stratum corneum, die Acylceramide CER I, IV und IX haben eine ω -Hydroxyfettsäure, die mit Linolsäure verestert wird (nach Bouwstra und Ponc 2006)

Diese Unterklassen mit der Bezeichnung CER I - IX unterscheiden sich voneinander durch die Kopfgruppenarchitektur (Basen Sphingosin [S], Phytosphingosin [P] oder 6-Hydroxysphingosin [H]), die an eine nichthydroxylierte Fettsäure [N] oder eine α -Hydroxyfettsäure [A] variierender Kettenlänge geknüpft sind. In humanem SC haben die Acylceramide CER I (Cer[EOH]), CER IV (Cer[EOH]) und CER IX (Cer[EOP]) eine besondere molekulare Struktur: Ein Linoläurerest (EO) ist mit einer ω -Hydroxyfettsäure einer Kettenlänge von etwa 30-32 C-Atomen verestert. In dieser Hinsicht unterscheiden sich die humanen Ceramide von Ceramiden des Schweins, bei denen nur CER I diese besondere Struktur aufweist (Wertz und Downing 1983). Bei

den freien Fettsäuren dominieren Kettenlängen von C24-C26, es kommen aber auch C16-C18 Fettsäuren wie Palmitinsäure, Stearinsäure, Ölsäure und Linolsäure vor. Obwohl Cholesterolsulfat nur in kleinen Anteilen von 2-5 % vorliegt, spielt dieses Lipid eine entscheidende Rolle im Abschuppungsprozess der obersten Schichten (Elias et al. 1984, Sato et al. 1998).

Die Bildung der Lipide beginnt bereits im Stratum spinosum und wird im Stratum granulosum abgeschlossen. Dort beobachtet man das vermehrte Auftreten von 0,2 – 0,5 µm großen sekretorischen Lamellargranula, den **Odland Körpern** (Keratinosomen, lamellar bodies, Odland 1960). Die Odland-Körper werden im Golgi-Apparat der Keratinozyten gebildet und enthalten hydrolytische Enzyme. Während der Reifung der Keratinozyten werden die polaren Glykolipide, Phospholipide und Sterolester zunehmend durch die Enzyme zu nichtpolaren Lipiden wie den Ceramiden und freien Fettsäuren umgebaut. Die Lipide werden in Form abgeflachter Lipiddoppelmembranen übereinander gestapelt. In der oberen Schicht des Stratum granulosum schleusen die Odland-Körper per Exozytose diese Lipiddoppelmembranen in den Zellzwischenraum aus. Dort ordnen sie sich parallel zur Zellmembran der verhornenden Zelle an, wobei sie infolge der Schrumpfung der Keratinozyten näher aneinander rücken und schließlich zu kontinuierlichen Lipidlamellen verschmelzen (Landmann 1986). Der Abstand zwischen zwei Lipidlamellen wurde mit 12,8 – 13 nm bestimmt (Madison et al. 1987, Bouwstra et al. 2001).

Die Barrierefunktion der Haut wird maßgeblich von dem Gehalt und der Zusammensetzung der interzellulären Lipidmatrix beeinflusst (Imokawa et al. 1986, 1989). Selbst kleine Veränderungen in ihrer Zusammensetzung können die Phaseneigenschaften der Lipiddoppelschichten deutlich beeinflussen (Forslind 1997). Insbesondere sind Veränderungen der Sphingolipide im SC von großer Bedeutung (Landmann 1988) und wurden mit Hautkrankheiten wie Psoriasis und atopischer Dermatitis in Verbindung gebracht (Imokawa 1991, Yamamoto 1991, Motta et al. 1993, Vietzke 2000). Bei diesen Krankheiten konnte ein verminderter Gehalt an Ceramid I, II und IV nachgewiesen werden. Jedoch erschweren die großen interindividuellen Unterschiede und die verschiedenen Lipidextraktionsmethoden häufig die Aufstellung allgemeingültiger Aussagen.

In gesundem SC enthalten die Lipiddoppelschichten verschiedene lamellare Phasen in der Anordnung breit-schmal-breit hintereinander (Bouwstra et al. 2001). Die schmale

lamellare Phase weist eine Schichtdicke von etwa 6 nm auf, die breitere von etwa 13 nm. Die Acylceramide I, IV und IX ragen in die benachbarte Lipidlamelle hinein und verzahnen die Schichten miteinander, was die Festigkeit der Haut entscheidend erhöht. Die 13 nm Phase spielt eine entscheidende Rolle bei der Ausbildung der Barrierefunktion. Steigt der Anteil der kürzeren Phase an, so steigt auch die Permeabilität der Haut. Ein verringerter Anteil von Ceramid I und IV führt zu einem verringerten Anteil der 13 nm Lamellen im Vergleich zu den 6 nm Lamellen (Bouwstra und Ponc 2006). Bei einer Temperaturerhöhung sind die lamellaren Strukturen noch bis etwa 60 °C nachweisbar, darüber verschwinden sie. Neben der lamellaren Anordnung ist auch die laterale Packungsdichte der Lipide wichtig für die Barrierefunktion. Die Lipide können sich in flüssigkristallinen, hexagonalen und orthorhombischen Strukturen anordnen. In dieser Reihenfolge sinkt der Abstand zwischen den Lipidmolekülen von 0,45 über 0,41 auf 0,37 nm. Entsprechend nimmt die Beweglichkeit der Lipide ab und damit die Mikroviskosität in den Lamellen zu, die Packungsdichte steigt dagegen an. Damit verringert sich die Permeabilität der Lipidlamellen. In gesundem SC liegen fast ausschließlich orthorhombische Strukturen vor. Die Lipide sind senkrecht zur Hautoberfläche angeordnet. Cholesterol zeigt Phasenseparationen. Bei Patienten mit atopischer Dermatitis ist die Häufigkeit der hexagonalen Packung signifikant erhöht (Pilgram et al. 2001).

Obwohl die orthorhombische Lipidpackung im Stratum corneum überwiegt, konnten für die oberen Schichten auch hexagonale Strukturen nachgewiesen werden (Bouwstra und Ponc 2006). Dies wurde mit der Penetration kurzkettiger Lipide aus dem Talg des Hydrolipidfilms in die oberen Stratum corneum Schichten erklärt, so das die Fluidität der oberflächennahen Lipidlamellen ansteigt.

Die ausreichende Versorgung mit essentiellen Fettsäuren ist entscheidend für die Strukturen des Stratum corneum. Eine linolsäurefreie Ernährung führt zu einem sinkenden Verhältnis Ceramid I-Linoleat/Ceramid I-Oleat (Melton et al. 1987, Hou et al. 1991). Ein verringertes Verhältnis Ceramid I-Linoleat zu Ceramid I-Oleat wurde im Vergleich zu gesunder Haut bei atopischer Dermatitis, Akne und Winterxerose festgestellt (Wertz et al. 1983, Wertz et al. 1985, Rawlings et al. 1994). Es wurden saisonal unterschiedliche Lipidkonzentrationen im Stratum corneum nachgewiesen, was die jahreszeitlich schwankenden Schweregrade chronisch entzündlicher Dermatosen erklärt (Rawlings et al. 1993). Ein Mangel an essentiellen Fettsäuren wie Linolsäure

führte zu einer starken Erhöhung der Permeabilität des Stratum corneum mit einer 5 – 8 fachen Steigerung des TEWL sowie zu fehlerhafter Korneozytendifferenzierung (Lowe und Stoughton 1977, Elias et al. 1980).

2.1.2 Transport von Arzneistoffen durch das Stratum corneum

Neben dem transfollikulären und transglandulären Weg gibt es für Arzneistoffe zwei Möglichkeiten, das Stratum corneum zu überwinden. Der Durchtritt durch das Stratum corneum kann interzellulär oder transzellulär erfolgen (Abb. 4).

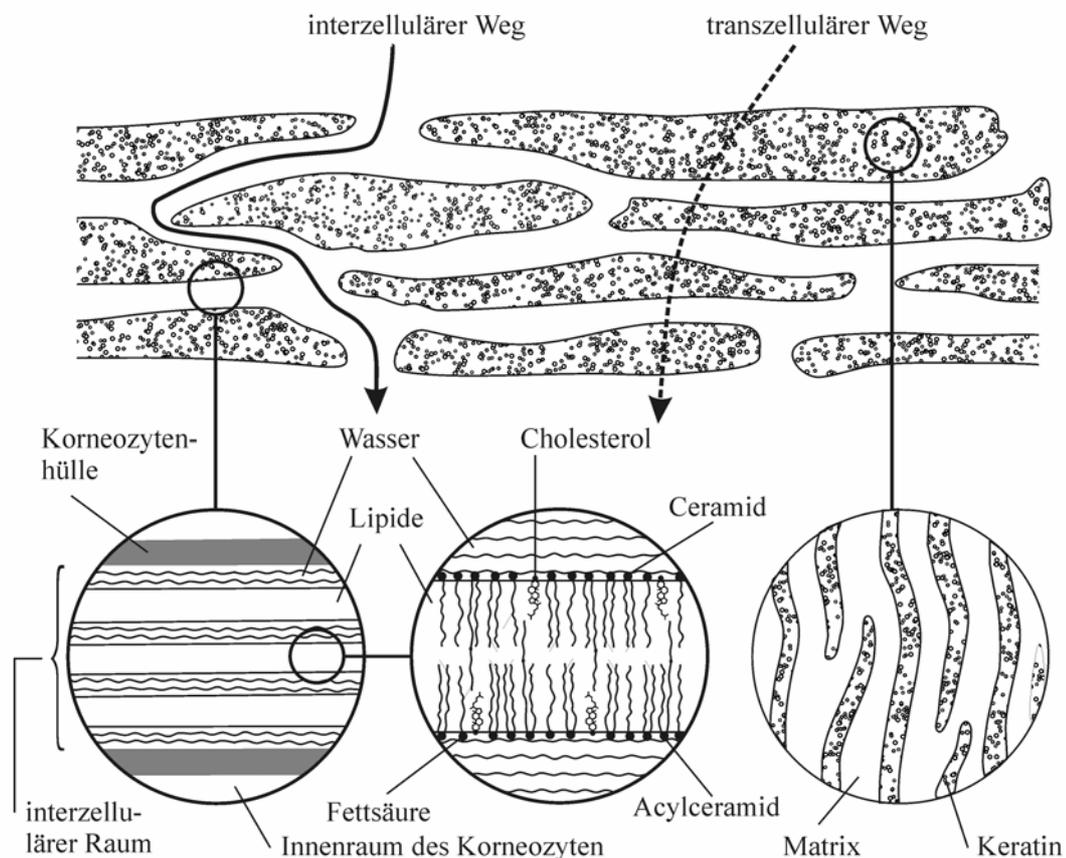


Abb. 4: Transportwege durch das Stratum corneum (modifiziert nach Barry 1987a)

Lipophile Moleküle nutzen bevorzugt den interzellulären Weg, wobei sie das Stratum corneum entlang der Alkylketten der Lipide passieren (Bouwstra et al. 2001). Für hydrophile Moleküle wurde zunächst angenommen, dass der transzelluläre Weg eine größere Bedeutung hat (Barry 1987a). Jedoch müssten dazu sowohl keratinreiche Korneozyten, Zellmembranen und die extrazellulären Lipiddoppelmembranen überwunden werden, was nicht sehr wahrscheinlich erscheint. Außerdem wird die Diffusion hydrophiler Moleküle durch den geringen Wassergehalt nicht hydratisierter

Korneozyten stark behindert. Anhand von Untersuchungen mit dem hydrophilen Peptid 9-Desglycinamid-8-Arginin-Vasopressin ($M_r = 1412$) an Humanhaut wurde belegt, dass die Aufnahme hydrophiler Moleküle ebenfalls prädestiniert über den interzellulären Weg erfolgt (Hoogstraate et al. 1991). Auch für das hydrophile Quecksilber(II)chlorid wurde ein überwiegend interzellulärer Transport nachgewiesen (Bodde et al. 1991). Dabei könnte die Diffusion bevorzugt entlang der polaren Kopfgruppen der interzellulären Lipide stattfinden (Barry 1987b). Möglicherweise können viele Moleküle auch beide Wege nutzen.

Die Bedeutung des transfollikulären und transglandulären Penetrationsweges wird in der Literatur unterschiedlich bewertet. Aufgrund des geringen Anteils der Haarfollikel, Talg-, und Schweißdrüsen an der Gesamtoberfläche der Haut (je nach Körperregion 0,1 – 1 %) wurde zunächst angenommen, dass dieser Eintrittsweg nur eine untergeordnete Rolle spielt. Lediglich für Elektrolyte und andere polare Stoffe, große Moleküle und in der Anfangsphase der Penetration bis zur Ausbildung eines Fließgleichgewichtes wurde ihm eine größere Bedeutung beigemessen (Scheuplein und Blank 1971). Allerdings konnte nachgewiesen werden, dass der transfollikuläre und transglanduläre Weg auf die Penetration liposomal verkapselter Farb- und Arzneistoffe einen wichtigen Einfluss hat (vgl. 4.1.2.1). Die vier unterschiedlich lipophilen Steroide Progesteron, Testosteron, Estradiol und Hydrocortison zeigten eine signifikant höhere Absorption in normaler Humanhaut im Vergleich zu follikel- und schweißdrüsenfreier Narbenhaut (Hueber et al. 1994). Daraus lässt sich schließen, dass die transfollikuläre Route auch für andere Arzneistoffe mit vergleichbaren physikochemischen Eigenschaften eine größere Bedeutung hat.

2.2 Funktion und Aufbau des Auges

Das Auge besteht aus dem Augapfel (\varnothing 24 mm, $V = 7$ ml) mit dem Sehnerv (Abb. 5). Es liegt geschützt in der knöchernen, trichterförmige Augenhöhle und wird durch das umgebende Fettgewebe abgepolstert. Nach vorn wird das Auge durch Ober- und Unterlid geschützt.

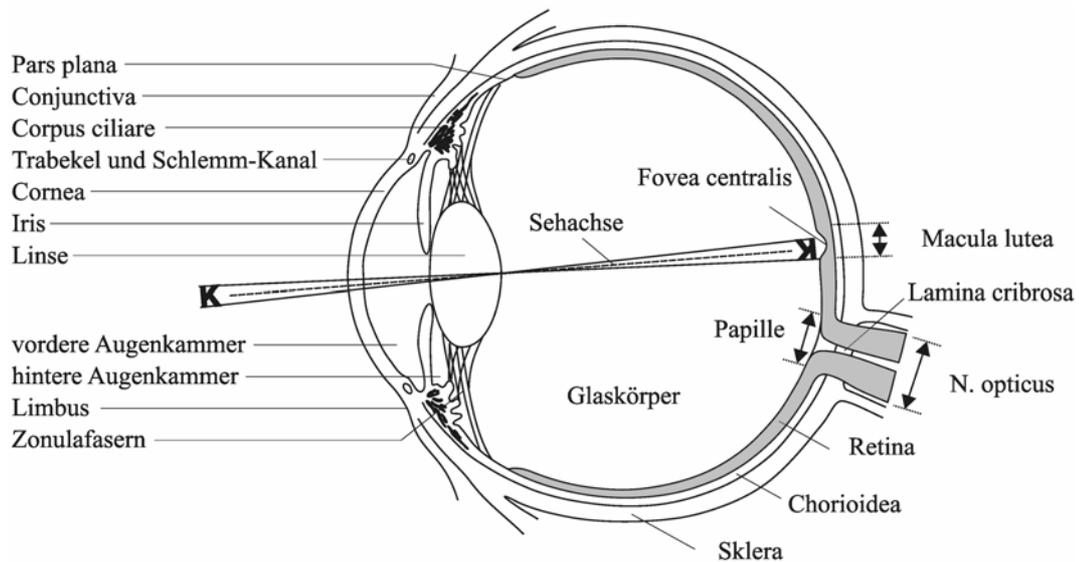


Abb. 5: Waagerechter schematischer Querschnitt durch den linken Augapfel, von oben gesehen (modifiziert nach Leydecker und Grehn 1993)

Der Augapfel hat in etwa die Form einer Kugel und besteht aus drei Hautschichten. Die äußere Augenhaut besteht aus der weißen **Sklera** (Lederhaut) und der durchsichtigen **Cornea** (Hornhaut). Die kräftige Sklera (Dicke am Äquator 0,6 mm, am hinteren Pol 1,1 mm) sorgt für die Formbeständigkeit des Auges. Die Cornea (Dicke ca. 0,5 mm) weist im Vergleich zum Augapfel einen kleineren Krümmungsradius auf und ragt daher über dessen Umfang hinaus. Die mittlere Gefäßschicht des Auges weist drei hintereinander gelagerte Abschnitte auf, die **Iris** (Regenbogenhaut), den **Corpus ciliare** (Ziliarkörper, Strahlenkörper) und die **Chorioidea** (Aderhaut). Die innere Augenhaut besteht aus der **Retina** (Netzhaut), auf deren äusseren Seite, zur Chorioidea hin, die Stäbchen und Zapfen liegen. Die Stäbchen und Zapfen erzeugen nach dem Auftreffen des Lichts das elektrische Potenzial, welches zur Sinneswahrnehmung führt. Die Dichte der Zapfen ist zentral erheblich größer als in der Peripherie, während es sich mit den Stäbchen genau umgekehrt verhält. In der **Fovea centralis** (\varnothing nur 0,26 mm) konzentrieren sich auf engstem Raum ausschließlich Zapfen, so dass diese Stelle

funktionell das höchste Auflösungsvermögen besitzt. An der Rückseite des Augapfels verlaufen die Nervenfasern aus der Retina durch eine siebartige Öffnung (**Lamina cribosa**) und vereinen sich in einem Nervenstrang, dem **Nervus opticus** (Sehnerv; Ø 3 mm).

Die **Conjunctiva** (Bindehaut) ist eine Schleimhaut auf der Innenseite der Augenlider. Sie beginnt an den Lidrändern (Conjunctiva tarsi) und schlägt in etwa auf der Höhe der Äquatorebene des Augapfels wieder nach vorne um, um sich mit der Sklera zu vereinen (Conjunctiva bulbi). Das conjunctivale Stroma ist reich von Blut- und Lymphgefäßen durchzogen. Bei einer Entzündung (Conjunctivitis) können sich diese Blutgefäße stark erweitern. Die Conjunctiva ist von einem mehrschichtigen Epithel bedeckt, das am Rand (Limbus) in das Corneaepithel übergeht.

Der vordere Augenbereich wird durch die Cornea, die Iris, den Ziliarkörper und die Linse begrenzt. Nur dieser vordere Abschnitt ist durch eine topische Behandlung für Arzneistoffe erreichbar. Hinter der Linse füllt der **Corpus luteum** (Glaskörper, V = 4 ml) den Raum bis zur Netzhaut aus. Der Raum zwischen Cornea und Vorderseite der Iris wird als vordere Augenkammer bezeichnet, der Raum zwischen vorderer Glaskörpermembran und der Rückseite der Iris als hintere Augenkammer. Beide Räume sind mit klarem Kammerwasser gefüllt. Das Kammerwasser wird im Ziliarkörper gebildet und fließt durch die Pupille von der Hinterkammer in die Vorderkammer. Ist der Zufluß des Kammerwassers größer, als aus der Vorderkammer über die **Trabekel** in den **Schlemmschen Kanal** sickern kann, kommt es zur Drucksteigerung im Auge (Glaukom). Die Trabekel bilden ein Filtersystem und erstrecken sich zwischen Cornea, Sklera und Ziliarkörper. Sie bestehen aus Gewebebälkchen, die netzartig miteinander verwoben sind.

Die **Linse** (Ø 8 mm) ist ein durchsichtiges, elastisches Gebilde ohne Blutgefäße und Nerven und wird durch Diffusion ernährt. Sie wird von einer festen Hülle aus Glykoproteinen umschlossen. Eintrübungen der Linse werden als Katarakt (grauer Star) bezeichnet. Durch feinste Fäden, den **Zonulafasern**, wird die Linse am **Ziliarkörper** (Corpus ciliare) aufgehängt und erhält daher die Fähigkeit, ihre Gestalt zu ändern. Dies ermöglicht die Nah- und Fernakkommodation.

Der **Ziliarkörper** umfasst wie ein Kranz die die Cornea mit seinem vorderen zottigen (**Pars plicata**) und hinteren flachen Teil (**Pars plana**). Der Ziliarkörper ist mit einem zweischichtigen Epithel bedeckt, dessen äußere Schicht pigmentiert ist. Das Ziliarepithel bildet durch die Zonula occludentes eine Diffusionsbarriere (Blut/Kammerwasser-Schranke) zwischen den Kapillaren des Ziliarkörpers und der hinteren Augenkammer auf der äusseren Seite und dem Extrazellularraum auf der hinteren Glaskörperseite. Bei Entzündungen, perforierenden Verletzungen oder Verätzungen wird die Blut/Kammerwasserschranke durchlässiger. Dann steigt im Kammerwasser für Stunden oder bis zur Beseitigung der Schädigung der Proteingehalt im Kammerwasser stark an. Eine ähnliche Barriere existiert zwischen Retina und dem Extrazellularraum hinter dem Glaskörper.

Die **Iris** bestimmt die Farbe des Auges und übernimmt die Funktion einer Blende. Unter dem Begriff **Uvea** werden die gefäßreichen Gewebe Iris, Ziliarkörper und Aderhaut zusammengefasst, die sich in der mittleren Augenhaut befinden. Uvea stammt aus dem griechischen und bedeutet Traube, da die Aderhaut des Auges einer blauen Traube ähnelt. Mit dem Begriff Uveitis werden entzündliche Erkrankungen dieser Gewebe bezeichnet. Während die topische Behandlung von Iris und Ziliarkörper sehr erfolgversprechend ist, wird die dahinterliegende Aderhaut mit dieser Behandlungsform nur ungenügend erreicht. In diesem Fall muss daher auf eine systemische Applikation zurückgegriffen werden.

Die Augenlider besitzen Talgdrüsen (**Meibomsche und Zeissche Drüsen**). Die Sekrete dieser Drüsen fetten den Lidrand ein, mischen sich mit der Tränenflüssigkeit und bilden so einen dünnen Lipidfilm, der unbeweglich auf der Cornea liegt.

Die Selbstreinigung von Cornea und Conjunctiva sowie der Schutz vor Austrocknung erfolgt durch Lidschlag und Ausscheidung von **Tränenflüssigkeit**. Der Lidschlag erfolgt im reizlosen Zustand etwa 5-10 mal pro Minute (Robinson 1993). Das Volumen der Tränenflüssigkeit beträgt etwa 6-10 μl (Dolder 1990, Reim 1990). Die Sekretionsrate beträgt etwa 2,4 $\mu\text{l}/\text{min}$. Am Tage wird die Tränenflüssigkeit daher etwa alle 15 min komplett ausgetauscht. Die dabei erfolgende Ableitung über die Tränenkanäle zum Tränennasenkanal verringert die lokale Bioverfügbarkeit topisch applizierter Arzneistoffe. Der osmotische Druck der Tränenflüssigkeit liegt bei

311-350 mOsmol/kg (Mastman et al. 1961). Schwach hypertone Lösungen werden daher bei der Applikation besser vertragen als schwach hypotone. Der pH-Wert der Tränenflüssigkeit schwankt in Abhängigkeit von der Tageszeit zwischen 7,14 und 7,82 (Carney et al. 1976).

Nach Applikation eines Augentropfens (25-50 µl) wird der Hauptanteil der Arzneistofflösung rasch von der Augenoberfläche weggespült, wobei sich wieder das normale Tränenvolumen von 6-10 µl einstellt (Chrai et al. 1973). Danach nimmt die Konzentration des Arzneistoffes durch dessen Absorption sowie durch die Verdünnung mit Tränenflüssigkeit ab. Daraus lässt sich schlussfolgern, dass weniger als 5 % des applizierten Wirkstoffes corneal absorbiert werden können. Ein verstärkter Tränenfluß infolge von Irritationen wirkt sich negativ auf die corneale Bioverfügbarkeit des Arzneistoffes aus. 50 – 100 % der applizierten Dosis können über die lacrimale Drainage, die Conjunctiva oder über die Nase und den Gastrointestinaltrakt systemisch resorbiert werden und so UAW verursachen.

Wegen der herausragenden Bedeutung für die Arzneistoffpermeation soll die Struktur der Cornea im folgenden gesondert beschrieben werden.

2.2.1 Struktur der Cornea und Transport von Arzneistoffen

Die humane Cornea besitzt keine Blutgefäße und ist völlig durchsichtig. Ihre Feinstruktur, ihr Wassergehalt und ihre Krümmung sind unabdingbare Voraussetzungen für das Sehen. Die Cornea steht über ihren Rand (Limbus corneae) mit der Sklera und der Conjunctiva in Verbindung. Die Cornea ist nicht kreisrund, sondern in horizontaler Richtung etwas breiter als in vertikaler. Ihr Durchmesser beträgt 11-12 mm, ihre Dicke differiert zwischen 0,52 mm im zentralen Bereich und 0,72 mm an den Rändern (Collins und Augustin 1996).

Die Cornea lässt sich von außen nach innen in fünf Schichten differenzieren: Epithel, Bowman-Membran, Stroma, Descemet-Membran und Corneaendothel (Abb. 6).

Das lipophile **Epithel** ist etwa 50-100 µm dick und besteht aus einem 5-7schichtigen, nicht verhornten Plattenepithel. Tight junctions zwischen den Zellen werden dafür verantwortlich gemacht, dass Wasser und hydrophile Substanzen das Epithel nur schlecht durchdringen können. Allerdings können lipophile Substanzen gut durch das

Epithel diffundieren. Für Substanzen mit einer Molmasse größer 1000 bestehen im Allgemeinen kaum Chancen, das Epithel zu passieren. Das Epithel macht zwar nur etwa ein Zehntel der cornealen Gesamtmasse aus, kann aber trotzdem für geeignete lipophile Arzneistoffe ein beträchtliches Depot darstellen. Die Basalzellen des Epithels sind untereinander durch Desmosomen verknüpft und an der **Basalmembran** durch Hemidesmosomen verankert, was dem Epithel eine hohe Widerstandsfähigkeit gegen mechanische Beanspruchung verleiht. Die Basalmembran stellt für größere Moleküle eine Diffusionsbarriere dar. Die kräftige, zellfreie **Bowman-Membran** hat eine Dicke von 10-13 μm und trennt das Epithel vom **Stroma**. Das hydrophile Stroma besteht zu 90 % aus extrazellulären Regionen, in denen kollagene Fibrillen in Form überkreuzender Lamellen angeordnet sind. Diese Fasern sind in eine Matrix aus Proteoglykanen eingelagert. Die regelmäßige Anordnung der Fasern und die Abwesenheit von Blutgefäßen bedingt die völlige Durchsichtigkeit der Cornea. Nur 5-10 % der Cornea wird durch Fibroblasten (Keratozyten) ausgefüllt. In das Stroma sind zahlreiche marklose Nerven eingebettet, deren Fasern häufig im Epithel enden. Daher ist die Cornea sehr empfindlich auf Druck- und Berührungsreize. Das Stroma weist einen Wassergehalt von etwa 70 % auf. Daher setzt eine rasche Diffusion dieser Schicht eine angemessene Wasserlöslichkeit des betreffenden Arzneistoffes voraus. Die außerordentlich elastische **Descemet-Membran** ist 5-10 μm dick und grenzt das Stroma vom Endothel ab. Das Endothel hat eine Dicke von 5 μm und besteht aus einer einzigen Schicht regelmäßig angeordneter, abgeflachter Zellen. Das Endothel reguliert den Stoffaustausch des Stromas mit dem Kammerwasser und sorgt damit für die Versorgung der Cornea mit Nährstoffen wie Glucose oder Aminosäuren und den Abtransport von

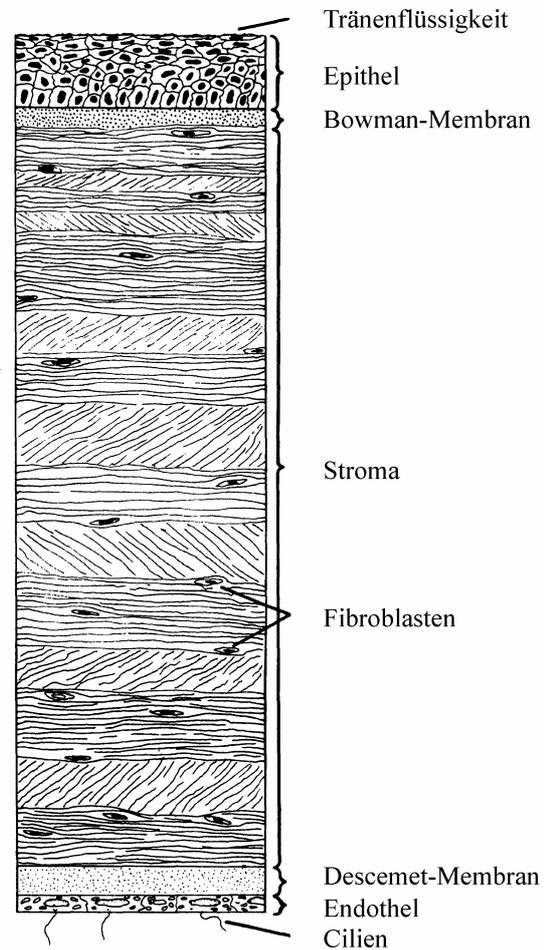


Abb. 6: Aufbau der Cornea (modifiziert nach Bartlett und Jaanus 1989)

Stoffwechselendprodukten wie dem Lactat. Das Endothel sorgt über aktive Ionenpumpen für eine Dehydrierung des Stromas und stellt damit die richtige Dicke und Durchsichtigkeit der Cornea sicher. Das Endothel hat wie das Epithel eher lipophilen Charakter, jedoch ist seine Barrierefunktion schon infolge der geringeren Schichtdicke deutlich schwächer ausgeprägt.

Corneaepithel und -stroma sind die wichtigsten Barrieren für den Arzneistofftransport (Huang 1983). Die Lipophilie eines Moleküls bestimmt dabei im Wesentlichen die corneale Permeabilität (Ahmed 1987, Ashton 1991, Wang 1991). Octanol/Puffer pH 7,4 Verteilungskoeffizienten zwischen 100 und 1000 werden im Hinblick auf die corneale Permeation als optimal angesehen (Schoenwald und Ward 1978, Schoenwald und Huang 1983). Hydrophile Moleküle können das corneale Epithel am schwersten überwindenden, lipophile Stoffe das hydrophile Stroma. Neben der Lipophilie eines Arzneistoffs sind seine Wasserlöslichkeit (Sieg und Robinson 1978), Molekülgröße (Liaw und Robinson 1992) und Ladung (Liaw et al. 1992) sowie sein Ionisationsgrad (Doane et al. 1978, Brechue und Maren 1993, Sieg und Robinson 1978) für die corneale Permeabilität ausschlaggebend. Die nichtionisierte Form eines Moleküls kann die Cornea leichter permeieren als die ionisierte Form (vgl. Dolder 1990). Neben dem Hauptweg über die Cornea können auch über die Sklera und die Conjunctiva nennenswerte Mengen Arzneistoff absorbiert werden (Watsky et al. 1988). Vor allem hydrophile Substanzen können die Conjunctiva leichter permeieren als die Cornea. Die Oberfläche der Conjunctiva ist im Vergleich zur Cornea deutlich größer.

Immunsystem des Auges. Die gesunde, nicht entzündete Cornea ist im zentralen Bereich praktisch frei von Langerhanszellen, T- und B-Lymphozyten. Einige CD4⁺ und CD8⁺ T-Lymphozyten, B-Lymphozyten und Makrophagen sind aber am Limbus um die Gefäße konzentriert und halten sich im peripheren Corneaepithel und den oberen Stromaanteilen auf (Scheiffarth et al. 1986, Vantrappen et al. 1985). Zahlreiche Langerhanszellen befinden sich in der Conjunctiva, deutlich weniger dicht am Limbus. Sie sind in den unteren Schichten des Epithels und den oberen Stromaanteilen lokalisiert (Rodrigues et al. 1981, Gillette et al. 1982, Katami 1995).

Eingebrachtes Fremdgewebe überlebt in der Augenvorderkammer länger als an den meisten anderen Stellen des Organismus (Medawar 1948). Durch das Einbringen von Fremdantigenen in die Augenvorderkammer kann eine Toleranz des Organismus

gegenüber diesen Fremdanthigen erreicht werden (Streilein et al. 1980). Für diese Erscheinungen wurde später der Begriff Immunprivileg geprägt. Solche Immunprivilegien wurden im Auge in der Vorderkammer, dem Hornhautstroma, dem Glaskörper- und dem Subretinalraum nachgewiesen, aber auch in anderen Organen wie im Gehirn und im Hoden (Grisanti 1998).

Das Immunprivileg schützt die Strukturen des Auges vor starken Entzündungsreaktionen, die sonst Einschränkungen der Sehfähigkeit wie z. B. Narben auf der Cornea hinterlassen würden. Die Blut/Kammerwasser-Schranke sowie die Blut/Retina-Schranke schirmen das Auge von zellulären und humoralen Bestandteilen des Immunsystems ab. Allerdings bricht bei ausreichend starken Entzündungsreizen das Immunprivileg zusammen.

Die Vaskularisation der Cornea ist ein wichtiges diagnostisches Kriterium zur Beurteilung des Voranschreitens von Abstoßungsreaktionen. Die Blutgefäße wachsen vom Limbus her in die Cornea ein. Diese Vorgänge weisen auf eine unspezifische Entzündungsreaktion hin, die der eigentlichen Immunreaktion vorausgeht und diese möglicherweise triggert. Mit dem zellulären Infiltrat aus dem Limbus gelangen vorwiegend $CD4^+$ und $CD8^+$ T-Lymphozyten sowie Makrophagen in die Cornea. Andererseits gelangen diese Immunzellen vom Ziliarkörper aus in das Kammerwasser und von dort in das corneale Endothel. Die Überwindung der Blut/Kammerwasserschranke macht sich in Form des getrübbten Kammerwassers kurz vor der Abstoßung bemerkbar.