

Inhaltsverzeichnis

- 1 *Einleitung* ... 229
- 1.1 Embryologie ... 229
- 1.2 Hornschichtbarriere und Hautoberfläche ... 229
- 2 *Therapeutische Aspekte* ... 229
- 2.1 Wiederherstellung der Barrierefunktion ... 229
- 2.1.1 Hauttrockenheit – Xerosis cutis ... 229
- 2.1.2 Entzündung – Radiodermatitis ... 230
- 2.1.3 Schutz vor Infektion und antimikrobielle Peptide ... 230
- 2.2 Wundheilung – TIME-Konzept ... 231

Literatur (Hinweis: erscheint nur in der Online-Ausgabe)

Zusammenfassung

Die Haut übt eine Reihe essenzieller Schutzfunktionen aus, die dem Erhalt der Homöostase des Gesamtorganismus dienen. In der folgenden Übersicht werden dabei die Barrierefunktion der Haut sowie die Expression antimikrobieller Peptide dargestellt. Die Barrierefunktion der Haut hat ihr morphologisches Korrelat in der dynamischen Struktur des Stratum corneum, welches sich aus Lipiden und Keratinozyten aufbaut. Das Stratum corneum ist eine Grundvoraussetzung für ein terrestrisches Leben. Störungen der Barrierefunktion werden durch Verletzungen aber auch entzündliche Dermatosen ausgelöst. Therapeutische Möglichkeiten werden am Beispiel der konservativen topischen Behandlung der Radiodermatitis und der Irritationsdermatitis bei Gehörgeräte-Trägern dargestellt. Der Einsatz antimikrobieller Peptide wird an verschiedenen, auch im Gesichtsbereich auftretenden entzündlichen Dermatosen besprochen. Im Rahmen der Wundheilung sind neue Optionen wie biotechnologisch hergestellte Matrix- und Wachstumsfaktoren sowie Tissue-Engineering-Produkte erwähnenswert. Für die praktische Behandlung chronischer Wunden hat sich das Konzept der Wundbettpräparation (TIME) bewährt.

Schlüsselwörter

Hornschichtbarriere · Lamellarkörperchen · antimikrobielle Peptide · Irritationsdermatosen · Radiodermatitis · Akne · Neurodermitis · Wundheilung · Moisturizer · Dexpanthenol · Calcineurin-inhibitoren · Hyaluronsäure · Wachstumsfaktoren · Tissue engineering · Wundbettpräparation

Institutsangaben

Krankenhaus Dresden-Friedrichstadt, Städtisches Klinikum, Akademisches Lehrkrankenhaus der TU Dresden

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. med. Uwe Wollina · Chefarzt der Hautklinik, Krankenhaus Dresden-Friedrichstadt, Städtisches Klinikum, Akademisches Lehrkrankenhaus der TU Dresden · Friedrichstraße 41 · 01067 Dresden · E-mail: wollina-uw@khdf.de

Bibliografie

Laryngo-Rhino-Otol 2005; 84 Supplement 1: 228–232 © Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York · ISSN 0935-8943 · DOI 10.1055/s-2005-861127

1 Einleitung

In der Auseinandersetzung mit der Umwelt und dem Erhalt der körperlichen Unversehrtheit stellt die Hautoberfläche mit dem Stratum corneum ein ganz wesentliches Element dar, ohne das ein Leben auf dem Lande unmöglich wäre. Andererseits wird bei oberflächlichen und tiefen Verletzungen des Körpers die Hornschicht der Epidermis zwangsläufig geschädigt. Zum Erhalt der körperlichen Integrität bedarf es der vollständigen Regeneration dieser Schutzschicht.

Wichtige andere Schutzfunktionen der Haut bestehen in der Abwehr von Infektionen und in der Photoprotektion, insbesondere gegenüber UV-Strahlung. Im Folgenden sollen wichtige Schutzfunktionen und dazu korrelierende konservative therapeutische Zugänge exemplarisch dargestellt werden.

1.1 Embryologie

Aus dem Ektoderm entwickelt sich die Epidermis, die zunächst einlagig vorliegt. Noch im ersten Gestationsmonat wird die Epidermis von einer einlagigen Zellschicht, dem Periderm, überdeckt. Die epidermale Stratifikation beginnt nach ca. 8 Wochen. Im zweiten Trimester beginnt die epidermale Verhornung. Das Periderm wird rückgebildet und ist Bestandteil der Vernix caseosa. Die Epidermisdicke des unreifen Neugeborenen liegt bei ca. 29 µm, die des reifen Neugeborenen und des Erwachsenen bei ca. 50 µm. Die Hautoberfläche des Neugeborenen ist infolge der Vernix caseosa von einem gelatinösem Überzug geschützt, die Haut der Erwachsenen hingegen ist eher trocken [1].

1.2 Hornschichtbarriere und Hautoberfläche

Das Stratum corneum stellt die morphologisch-funktionelle Struktur dar, die für die Hautbarriere essenziell ist. Sie besteht im Wesentlichen aus einem Gemisch von Proteinen und Lipiden. Im typischen Fall sind etwa 20 Lagen kernloser Korneozyten, dichtgepackt mit Keratinfilamenten, von einer Matrix umgeben, die aus Filaggrin und -abbauprodukten sowie lipidreichen Lamellarkörperchen besteht. Letztere fusionieren End-zu-End und bilden auf diese Weise membranöse Doppelschichten [2].

Die Lipidkomponente setzt sich aus Cholesterin, Ceramiden und freien Fettsäuren zusammen. Ceramide machen ca. 50% der Hornschichtlipide aus und sind für die lamelläre Struktur der Epidermis unverzichtbar. Cholesterin reguliert das Phasenverhalten des Stratum corneum. Die freien Fettsäuren bestehen überwiegend aus langkettigen Molekülen mit mehr als 20 C-Atomen. Die Lipide sind für den hydrophoben Charakter der Hornschicht verantwortlich [3]. Der Wasserdurchtritt erfolgt über wandernde Poren, d. h. polare Transportwege innerhalb des Lipidmosaiks [4]. Die Ausbildung der Matrix erfolgt unter Einfluss von pH-Gradienten, Kalzium-Ionen und Enzymen (Synthetasen, Reduktasen, Hydrolasen, Lipasen) [3]. In einfacher Annäherung lässt sich der Aufbau des Stratum corneum als „Ziegel-in-Mörtel“-Modell beschreiben [2]. Offensichtlich existiert jedoch eine Binnenstruktur, die Oktaeder von Korneozyten als kleine Untereinheiten aufweist, die sich gegeneinander in der Matrix verschieben können [4].

Die Hornschicht weist auf der Außenseite einen Oberflächenfilm auf, der für die Integrität der Hornschichtbarriere nicht unwe-

sentlich ist. Beim Neugeborenen findet sich ein nahezu neutraler Oberflächen-pH von 6,6, der sich nach einigen Tagen bis Wochen zum sauren pH von 5,9 wandelt (Säuremantel). In diesem Zusammenhang werden pH-abhängige hydrolytische Enzyme aktiviert (z. B. β -Glucocerebrosidase, Stratum corneum-sekretorische Phospholipase A2) [5,6]. Der pH-Wert wird durch die mikrobielle Besiedlung der Haut, ekkrine und Talgdrüsensekretion und endogene katabole Prozesse beeinflusst. Die Säuerung der Hornschicht ist für die Barrierefunktion notwendig [7]. Bei Exposition der Hornschicht gegenüber neutralen Puffern (z. B. Feuchtigkeit) und bei Blockade der Säuerung kommt es zur pH-Steigerung und damit zur Aktivierung von Serinproteasen, die Desmoglein 1 abbauen. Desmoglein 1 ist eine Hauptkomponente der Corneosomen. Auf diese Weise wird die Kohäsivität der Korneozyten reduziert, die Permeabilität der Hornschicht zugleich erhöht [8].

Die Störung der Barrierefunktion, subklinisch als Symptom der trockenen Haut sehr verbreitet, hat weit reichende Auswirkungen auf den Gesamtorganismus. Exposition humaner Haut gegenüber prolongierter Feuchte (Wasser) und/oder Okklusion führt zu messbaren Hornschichtschäden. So erhöht sich der transepidermale Wasserverlust (TEWL) in Abhängigkeit von Expositionsdauer und Temperatur [10,11].

2 Therapeutische Aspekte

2.1 Wiederherstellung der Barrierefunktion

2.1.1 Hauttrockenheit – Xerosis cutis

Die Xerosis cutis resultiert aus der Verminderung des epidermalen Wassergehaltes (< 10% des Stratum corneum). Der verstärkte transepidermale Wasserverlust (TEWL) führt klinisch zu Pruritus, Schuppung, Rauigkeit, Fissurierung [12]. Als Symptom kann die Xerosis cutis vor allem bei irritativen Kontaktekzemen, bei der Neurodermitis constitutionalis und bei Ichthyosen beobachtet werden.

Als Basis der topischen Behandlung gilt die Verwendung von Emollientia und Moisturizern. Emollientia reduzieren den TEWL und glätten die Hautoberfläche. Emollientia füllen gewissermaßen den Raum zwischen den Korneozyten einer trockenen Haut auf. Moisturizer sind Zubereitungen, die einen nachhaltigen Anstieg des epidermalen Wassergehaltes bewirken. Einfache Moisturizer kombinieren okklusive und durchfeuchtende Eigenschaften. Unter den okklusiven Komponenten kommen u. a. Vaseline, Mineralöle, Paraffin, Silikon, tierische und pflanzliche Öle und Fette zum Einsatz. Ceramide sind von speziellem Interesse vorwiegend in Cosmeceuticals, da Ceramide wesentliche Komponenten der Hornschichtbarriere verkörpern [13]. Hydrogenierte Polydecene sind chemisch besser charakterisierte Verbindungen als die mineralischen Gemische wie Vaseline und zeigen nicht die Klebrigkeit der Vaseline [14]. Die zunehmend beliebteren pflanzlichen Öle und Fette sind nicht unproblematisch. Einige – wie Kokosnussbutter – besitzen ein komedogenes Potenzial, andere wie Erdnussöl können zu Kontaktsensibilisierungen führen. Unter den feuchtebindenden Substanzen (Humectants) sind Harnstoff, Glycerin und α -Hydroxysäuren zu nennen. Harnstoff ist auch ein Bestandteil des so genannten Natural Moisturizing Factor (NMF) und kann aus O/W- und W/O-Emulsionen in die

Hornschicht penetrieren. Durchschnittlich sind im Stratum corneum ca. 150 nmol cm⁻² Harnstoff enthalten. Eine durch topische Applikation erreichte Konzentrationssteigerung um den Faktor 6 führt in vivo zu einer Verdopplung der Hornschichtfeuchtigkeit [15].

In praxi werden Vehikelsysteme als Träger für Wirkstoffe und als wirkstoff-freie Grundlagen eingesetzt. Seit langem nutzt man Lipidkombinationen, um eine gezielte Beeinflussung der Hornschichtbarriere zu erreichen und Funktionsausfälle zu beheben. In diesem Zusammenhang haben in den letzten Jahren neue pharmazeutische Technologien Eingang gefunden wie Liposomen, Nanopartikel, Cyclodextrine und Mikroemulsionen [16].

Vitamine sind als Zusatzstoffe besonders in Kosmetika beliebt, genießen eine große Konsumentenpopularität, werden aber nur teilweise perkutan resorbiert. Sie sind jedoch wegen ihres Lösungsverhaltens und der Sauerstoff- und UV-Instabilität problematische Verbindungen. Vitamin C ist ein populäres Antioxydant, wird aber nicht resorbiert. Tocopherol hat ebenfalls antioxidative und auch photoprotektive Effekte. Eine Resorption ist nachgewiesen. Für die meisten Vitaminzusätze fehlen allerdings wissenschaftliche Studien zum Wirkungsnachweis bei topischer Applikation [17].

Eine umfängliche wissenschaftliche und klinische Dokumentation liegt für Dexpanthenol vor, welches zur Pantothenensäure, dem Vitamin B5 umgewandelt wird. Pantothenensäure ist eine Komponente von Coenzym-A, welches in der Synthese von Fettsäuren, Sterolen, Proteinen u.a. eine wichtige Rolle einnimmt. Dexpanthenol wirkt auch als Humectant [18]. In Irritationsmodellen ist der Dexpanthenol-Effekt gut belegt. Bei klinischer Anwendung von Dexpanthenol-Salbe zeigte sich eine nicht-entzündliche Aktivierung der kutanen Mikrozirkulation an Spalthautentnahmestellen [19]. Dexpanthenol führte zur rascheren Normalisierung der Hydratation der Haut im Vergleich zur Grundlage. Der begleitende Pruritus verschwand eher und der Schmerz wurde reduziert [20]. In randomisierten, plazebo-kontrollierten Studien an hautgesunden Probanden stellt sich nach mehrtägiger Anwendung eine statistisch signifikante Verbesserung der Hornschichtfeuchtigkeit und eine Reduktion des transepidermalen Wasserverlustes ein [21]. Bei experimentell geschädigter Haut bewirkte die dexpanthenolhaltige Salbe eine raschere und statistisch signifikant verbesserte Hornschichtfeuchte als das Vehikel. In Abhängigkeit von der Formulierung wurde eine signifikante Reduktion des TEWL und der Entzündung beobachtet [22]. Die entzündungshemmende Wirkung ist der von Hydrokortison vergleichbar [23].

2.1.2 Entzündung – Radiodermatitis

Definitionsgemäß werden unter Radiodermatitis alle Hautveränderungen verstanden, die infolge ionisierender Strahlung auftreten. Bei der Exposition gegenüber ionisierenden Strahlen wird eine Aktivierung des Transkriptionsfaktors NF-κB durch eine intrazelluläre Bildung von Sauerstoffradikalen diskutiert. Wichtige Mediatoren des Strahlungs-Stresses an der Haut stellen Ceramide und Sphingomyeline dar. Bevor eine strahleninduzierte Dermatitis klinisch manifest wird, kommt es bereits zur Störung der epidermalen Barrierefunktion infolge von Gefäßirritationen. Der transepidermale Wasserverlust erhöht sich und erreicht den

Höhepunkt vor dem Peak der Radiodermatitis. Patienten mit einem sehr frühen Beginn der Barriestörung zeigen eine längere Verlaufsduer der Dermatitis [24]. Durch Fraktionierung der Strahlung wird die Verträglichkeit verbessert. Die Xerosis cutis ist ein Leitsymptom der Radiodermatitis und bedarf der Behandlung [25]. Bei der Hautreinigung ist auf Seifen zu verzichten, da diese den pH ins Basische verschieben können. Durch die früher häufig geübte Puderung kann die Barrierefunktion nicht verbessert werden. Für nichterosive Radiodermatiden eignen sich W/O-Emulsionen [26]. In offenen Studien bei Frauen mit Mammakarzinom und Bestrahlung nach Tumorexzision befördert eine blande topische Behandlung mit Moisturizern eindeutig das Wohlbefinden der Patientinnen [27]. Präventiv sind Moisturizer jedoch nicht wirksam [28,29].

Beim Vergleich einer Hautreinigung und -pflege während Brustkrebsbestrahlung war die Waschung der Trockenbehandlung überlegen. Besonders die feuchte Desquamation war seltener zu beobachten, wenn Waschungen erlaubt wurden [30]. In einer Vergleichsuntersuchung zur Hautreinigung und -pflege während einer Strahlentherapie wurde eine milde Aloe-vera-haltige Seife gegenüber zusätzlicher Hautpflege mit einem Moisturizer untersucht. Bei kumulativen Dosen > 27 Gy war die Kombination der alleinigen Seifenanwendung überlegen [31].

Eine protektive Wirkung der Panthothensäure wird für Modelle der Sauerstoffradikal-bedingten Zell- und Gewebeschädigung beschrieben wie der Lipidoxidation von Zellmembranen nach Einwirkung von Gamma-Strahlung [32]. Die Verwendung eines Moisturizing-Konzepts unter Einbeziehung dexpanthenolhaltiger Zubereitungen bei mehr als 1000 Bestrahlungspatienten verbesserte die Strahlentoleranz sowie die Akzeptanz unter Patienten im Vergleich zur häufig geübten Puderung. Aber auch allergische Reaktionen, Superinfektionen, Epidermolysen und die Xerosis cutis wurden hierdurch reduziert bzw. verhindert [33]. Hingegen wurde bei kleinflächiger Anwendung von Dexpanthenol-salbe allein in einer randomisierten Studie bei 86 Patienten mit Larynx- und Brustkrebs unter Strahlentherapie kein signifikanter Vorteil des Verums auf die Ausprägung der Strahlendermatitis nach EORTC/RTOG-Score sowie auf Schmerz und Juckreiz beobachtet [34]. Allerdings fanden Lebensqualität, Superinfektion und Tolerabilität der Bestrahlung keinen Eingang in die Bewertung

Bei der akuten Strahlendermatitis wurde die Verwendung von Momethasonfuroat versus Cremegrundlage bei Brustkrebspatientinnen geprüft. In dieser randomisierten Doppelblindstudie an 49 Patienten zeigte das Steroid eine signifikant stärkere Wirkung als die Cremegrundlage allein [35]. Für andere Steroide fehlen harte Daten. Bei einer erosiven Strahlendermatitis empfehlen sich Feuchtschläge mit Schwarztee oder Eosinlösung 1–2%, kurzzeitig auch Hydrokortison-Schaum [36].

2.1.3 Schutz vor Infektion und antimikrobielle Peptide

Es besteht eine enge Beziehung von Hornschichtbarriere und Infektionsrisiko [37]. Bei Neugeborenen kann die Verwendung von Emollientia allein bereits über die Stabilisierung der Hornschichtbarriere Infektionen der Haut vorbeugen, wie eine Metaanalyse der Cochrane-Group zeigen konnte [38].

Topische Antiseptika sind in erster Linie zur Vorbereitung der Haut bei operativen Eingriffen sowie zur unterstützenden Wundbehandlung im Einsatz. Hierbei hat sich aufgrund der längeren Wirkungsdauer Chlorhexidin gegenüber Alkohol durchgesetzt. Jodverbindungen wie Povidonjodid werden gleichfalls häufig verwendet. Jodophore sind bei Schwangeren, Neugeborenen und Patienten mit Schilddrüsenerkrankungen kontraindiziert, da eine deutliche perkutane Resorption erfolgen kann.

Unter den topischen Antibiotika ist im Rahmen des Einsatzes im Kopfgebiet Mupirocin hervorzuheben. Kreuzreaktionen zu anderen topischen Antibiotika sind nicht zu befürchten. Die exzellente Wirksamkeit gegenüber *Staphylococcus aureus* macht Mupirocin zur ersten Wahl bei der Eradikation des nasalen Erregerservoirs [39]. Die Verwendung anderer topischer Antibiotika wie Neomycin, Bacitracin, Polymyxin etc. ist eher verzichtbar, bereitet nicht selten allergologische Probleme und muss bei tieferen Infektionen ohnehin durch eine systemische Gabe ersetzt werden [40]. Interessanterweise beeinflusst auch die neue topische Wirkstoffklasse der Calcineurin-Inhibitoren die mikrobielle Besiedlung der Haut mit Staphylokokken – insbesondere bei der Neurodermitis (atopisches Ekzem) – und führt zur Normalisierung der Hornschichtbarriere [41,42].

In den letzten Jahren hat die Forschung mehrere Familien endogener antimikrobieller Peptide bei Wirbeltieren einschließlich des Menschen identifizieren können [43]. Viele dieser Peptide sind multifunktional. Sie können nicht nur als natürliches Antibiotikum, sondern auch als Chemotaxin wirken. Das humane Cathelicidin LL-37 ist auch chemotaktisch für Neutrophile, Monozyten, Mastzellen und T-Lymphozyten, verursacht die Mastzell-Degranulation und fördert die Vaskularisierung von Wunden sowie deren Re-Epithelisierung [44].

In den humanen Hautadnexen finden sich entsprechende Gene wie *DCD* und *CAMP*, die die antimikrobiellen Peptide Cathelicidin LL-37 und Dermicidin enkodieren. Serinproteasen sind dazu in der Lage, aus diesen Peptiden neuartige Substanzen zu schaffen mit einem eigenen antimikrobiellen Profil [45,46]. In der humanen Epidermis konnte β -Defensin-2 in Lamellarkörperchen nachgewiesen werden [47]. Somit scheint der Lipidphase der Hornschichtbarriere auch eine antimikrobielle Aktivität zuzukommen. Zusätzlich werden diese Substanzen auch über den Schweiß an die Hautoberfläche abgegeben [46,48].

Bei Neugeborenen finden sich eine um den Faktor 10 bis 100 erhöhte Expression von Cathelicidin LL-37 und β -Defensin-2 im Vergleich zur adulten Haut [49]. Dies ist als kompensatorischer Mechanismus bei noch unreifem Immunsystem in der adaptiven Phase an das post-uterine Leben anzusehen. Es erfolgt eine Konzentration der antimikrobiellen Aktivität in der Vernix caseosa. Hier konnten α -Defensin-1 bis -3 sowie Cathelicidin LL-37 nachgewiesen werden [50].

Im Rahmen der Wiederherstellung der Hautbarriere nach Verletzung, aber auch bei entzündlichen Barrierestörungen (Ekzem, Psoriasis), etabliert sich eine enge Wechselwirkung klassischer Wachstumsfaktoren mit antimikrobiellen Peptiden [51]. Die Besiedlung der Haut mit Mikroben induziert gleichfalls eine antimikrobielle Kontrolle: So lösen die saprophytäre Hefe *Malassezia*

furfur, aber auch Bakterien, die Expression von β -Defensin-2 in menschlichen Keratinozyten aus [52,53].

2.2 Wundheilung – TIME-Konzept

Für akute Wunden ist die primäre chirurgische Versorgung i. d. R. Goldstandard. Für die Versorgung chronischer Wunden sind teils auch konservative Behandlungsansätze Erfolg versprechend. Bei chronischen nicht-infizierten oder infektgefährdeten Wunden hat sich das Prinzip der feuchten Wundbehandlung durchsetzen können.

Der Einsatz der Wundauflagen ist Bestandteil des Konzepts der Wundbettpräparation – TIME. Dieses beinhaltet folgende Faktoren [54]:

T = Tissue

Ist das Gewebe vital oder nekrotisch? Bei Nekrosen ist das Debridement indiziert, welches chirurgisch, biochirurgisch oder enzymatisch durchgeführt werden kann. Erstaunlicherweise ist die Notwendigkeit des regelmäßigen Debridements bisher lediglich für das diabetische Ulkus wissenschaftlich belegt [55].

I = Infection, inflammation

Bei Infektion und /oder Entzündung ist die Infektkontrolle (Antibiose, Beseitigung des Biofilms auf der Wundoberfläche, Desinfektion) erforderlich. Gleichzeitig sind grundlegende pathogenetische Faktoren wie die Hypoxie, Mangel durchblutung, Stoffwechselstörungen und begleitende Ödeme wo immer möglich zu behandeln. Bei infektgefährdeten Wunden hat sich der Einsatz silberhaltiger Wundauflagen als hilfreich und wirksam erwiesen [56,57].

M = Moisture balance

Feuchte Wundheilung ist physiologische Wundheilung. Insbesondere die Re-Epithelisierung wird durch ein feuchtes – aber nicht überfeuchtes – Wundmilieu gefördert. Das ist ohnehin klinischer Alltag bei Schleimhautwunden.

Hierbei kommt der Protektion der Wunde gegenüber Sekundärinfektion und der Ausbalancierung des Flüssigkeitshaushaltes im Wundbett zentrale Bedeutung zu. Insofern bieten Wundauflagen mit einer semi-okklusiven Oberflächenmembran und Polyurethanschäumen bzw. Alginat- oder Hydrofaser-Anteil ein optimiertes Wundmilieu und schützen zugleich die Umgebungshaut vor Mazeration. Neben der Verbesserung der Granulation und Re-Epithelisierung vermindern sie den Wundschmerz und senken den Personalaufwand infolge reduzierter Verbandwechselhäufigkeit [58,59].

In den letzten Jahren kommen zunehmend interaktive Wundauflagen zum Einsatz, die auf den exzessiven Gehalt der chronischen Wundflüssigkeit an Matrix-Metalloproteinase regulierend eingreifen [60,61].

E = Edge of wound

Der Wundrand kann unterminiert (wie beim Pyoderma gangraenosum), hyperplastisch (wie bei neuropathischen Plantarulkus) oder auf das Wundbett hin auswachsend sein (heilende Wunden). Der so genannte Edge-Effekt wird auch bei Hauttransplantationen (Reverdin-Plastik o.ä.) beobachtet. Plättchen-abhängiger Wachstumsfaktor (PDGF-BB) führt bei diabetischen und varikösen Ulzera zu einer beschleunigten Re-Epithelisierung. Dies wird wahrscheinlich durch Förderung der Neoangiogenese und

der Fibroblastenaktivität durch PDGF unterstützt [62]. Vermittelt wird die Keratinozytenproliferation und -migration auch durch Matrixkomponenten wie Hyaluronsäure, den Sauerstoffpartialdruck und weitere Wachstumsfaktoren [63,64]. Hyaluronsäure wird in vernetzter Form zur Wundtherapie eingesetzt und dient auch als Trägermatrix für die autologe Keratinozyten-Transplantation [65].

Literatur

- 1 Loomis CA, Birge MB. Fetal skin development. In: Eichenfield LF, Frieden IJ, Esterly NB (eds). *Textbook of Neonatal Dermatology*. Philadelphia: WB Saunders, 2001: 1 – 17
- 2 Elias PM. Epidermal lipids, barrier function, and desquamation. *J Invest Dermatol* 1993; 80 (Suppl.): 44S – 49S
- 3 Feingold KR. The regulation and role of epidermal lipid synthesis. *Adv Lipid Res* 1991; 24: 57 – 82
- 4 Forslind B. A domain mosaic model of the skin barrier. *Acta Derm Venereol* 1999; 74: 72 – 77
- 5 Behne MJ, Barry NP, Hanson KM, Aronchik I, Clegg RW, Gratton E, Feingold K, Molleran WM, Elias PM, Mauro TM. Neonatal development of the stratum corneum pH gradient: localization and mechanisms leading to emergence of optimal barrier function. *J Invest Dermatol* 2003; 120: 998 – 1006
- 6 Fluhr JW, Behne MJ, Brown BE, Moskowitz DG, Selden C, Mao-Qiang M, Mauro TM, Elias PM, Feingold KR. Stratum corneum acidification in neonatal skin: secretory phospholipase A2 and the sodium/hydrogen antiporter-1 acidify neonatal rat stratum corneum. *J Invest Dermatol* 2004; 122: 320 – 329
- 7 Chapman SJ, Walsh A. Membrane-coating granules are acidic organelles which possess proton pumps. *J Invest Dermatol* 1989; 93: 466 – 470
- 8 Hachem JP, Crumrine D, Fluhr J, Brown BE, Feingold KR, Elias PM. pH directly regulates epidermal barrier homeostasis, and stratum corneum integrity/cohesion. *J Invest Dermatol* 2003; 121: 345 – 353
- 9 Yoipovitch G. Dry skin and impairment of barrier function associated with itch – new insights. *Int J Cosmetic Sci* 2004; 26: 1 – 7
- 10 Hildebrandt D, Ziegler K, Wollina U. Electrical impedance and transepidermal water loss of healthy human skin under different conditions. *Skin Res Technol* 1998; 4: 130 – 134
- 11 Kligman AM. Hydration injury to human skin: a view from the horny layer. In: Kanerva L, Elsner P, Wahlberg JE, Maibach HI (Hrsg). *Handbook of Occupational Contact Dermatitis*. Berlin, Heidelberg, New York: Springer, 2000: 76 – 80
- 12 Grubauer G, Elias PM, Feingold KR. Transepidermal water loss: The signal for recovery of barrier structure and function. *J Lipid Res* 1989; 30: 323 – 333
- 13 Draelos Z. Therapeutic moisturisers. *Dermatol Clin* 2000; 18: 597 – 606
- 14 Motta S, Monti M, Rigano L. Polydecene oligomers versus mineral oils: The rationale of use in dermatological preparations. In: Yazan Y (ed). *Skin Care and Aesthetics in the Millenium*. Istanbul: ESCAD & TCOS, 2003: 101 – 104
- 15 Gabard B, Chantelain E. Concentration of urea in the stratum corneum and moisturizing effect. *Trends Clin Exp Dermatol* 2003; 2: 27 – 36
- 16 Loftsson T. Cyclodextrins in skin delivery. *Cosmet Toilet* 2000; 115: 59 – 66
- 17 Chiu A, Kimball AB. Topical vitamins, minerals and botanical ingredients as modulators of environmental and chronological skin damage. *Br J Dermatol* 2003; 149: 681 – 691
- 18 Ebner F, Heller A, Rippke F, Tausch I. Topical use of dexpanthenol in skin disorders. *Am J Clin Dermatol* 2002; 3: 427 – 433
- 19 Girard P, Berand A, Goujou C, Sirvent A, Foyatier J-L, Alleaume B, de Bony R. Effect of Bepanthen® Ointment on the graft-donor site wound-healing model: double-blind biometrical and clinical study, with assessment by the patient, versus the vehicle. *Nouv Dermatol* 1998; 17: 559 – 570
- 20 Girard P, Goujou C, Violin L, de Bony R, Foyatier JL. A double-blind biometrical, histological, clinical and patient evaluation pilot study of the effect of Bepanthen® Ointment versus excipient using a skin graft donor site as a wound healing model. *Nouv Dermatol* 1997; 16: 266 – 275
- 21 Gehring W, Gloor M. Die Bedeutung von topisch appliziertem Dexpanthenol für die epidermale Barrierefunktion und die Hydratation des Stratum corneum. *Arzneim-Forsch/Drug Res* 2000; 50(II): 659 – 663
- 22 Gehring W, Gloor M. Der Effekt von Dexpanthenol bei experimentell geschädigter Haut. *Z Hautkrankh* 2001; 76: 212 – 218
- 23 Wollina U, Nissen H-P, Kubicki J. Antientzündliche Wirkungen von Dexpanthenol. *Akt Dermatol* 2004; 30: 478 – 482
- 24 Schmuth M, Sztankay A, Weinlich G, Linder DM, Wimmer MA, Fritsch PO, Fritsch E. Permeability barrier function of skin exposed to ionizing radiation. *Arch Dermatol* 2001; 137: 1019 – 1023
- 25 Ratliff C. Impaired skin integrity related to radiation therapy. *J Entero-stomal Ther* 1990; 17: 193 – 198
- 26 Zimmermann JS, Budach W, Dörr W. Individual skin care during radiation therapy. *Strahlenther Onkol* 1998; 174 [Suppl 3]: 74 – 77
- 27 Porock D, Kristjanson L. Skin reactions during radiotherapy for breast cancer: the use and impact of topical agents and dressings. *Eur J Cancer Care (Engl)* 1999; 8: 143 – 153
- 28 Szumacher E, Wighton A, Franssen E, Chow E, Tsao M, Ackerman I, Andersson L, Kim J, Wojcicka A, Ung Y, Sixel K, Hayter C. Phase II study assessing the effectiveness of Bifine cream as prophylactic agent for radiation-induced acute skin toxicity to the breast in women undergoing radiotherapy with concomitant CMF chemotherapy. *Int J Radiol Oncol Biol Phys* 2001; 51: 81 – 86
- 29 Fisher J, Scott C, Stevens R, Marconi B, Champion L, Freedman GM, Asrari F, Pilepich MV, Gagnon JD, Wong G. Randomized phase III study comparing best supportive care to binafine as a prophylactic agent for radiation-induced skin toxicity for women undergoing breast irradiation: Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) 97 – 13. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 48: 1307 – 1310
- 30 Roy I, Fortin A, Larochelle M. The impact of skin washing with water and soap during breast irradiation: a randomized study. *Radiother Oncol* 2001; 58: 333 – 339
- 31 Olsen DL, Raub Jr W, Bradley C, Johnson M, Macias JL, Love V, Markoe A. The effect of aloe vera gel/mild soap versus mild soap alone in preventing skin reactions in patients undergoing radiation therapy. *Oncol Nurs Forum* 2001; 28: 543 – 547
- 32 Slyshenkov VS, Omelyanchik SN, Moiseenok AG, Petushok NE, Wojtczak L. Protection by panthothenol and beta-carotene against liver damage produced by low-gamma radiation. *Acta Biochim Pol* 1999; 46: 239 – 248
- 33 Schratte-Hehn AU, Brinda K, Kahrer M, Novak M. Improvement of skin care during radiotherapy. *Onkologie* 2001; 24: 44 – 46
- 34 Lokkevik E, Skovlund E, Reitan JB, Hannisdal E, Tanum G. Skin treatment with bepanten cream versus no cream during radiotherapy – a randomized controlled trial. *Acta Oncol* 1996; 35: 1021 – 1026
- 35 Bostrom A, Lindman H, Swartling C, Berne B, Bergh J. Potent corticosteroid cream (mometasone furoate) significantly reduces radiation dermatitis: results from a double-blind, randomized study. *Radiother Oncol* 2001; 59: 257 – 265
- 36 Panizzon RG, Mirimanoff R-O. Hautpflege bei Tiefenbestrahlung. *Hautarzt* 2001; 52: 150
- 37 Roth RR, James WD. Microbial ecology of the skin. *Annu Rev Microbiol* 1988; 42: 441 – 464
- 38 Soll RF, Edwards WH. Emollient ointment for preventing infection in preterm infants. *Cochrane Database* 2000; Syst Rev CD 001150
- 39 Rhody C. Bacterial infections of the skin. *Prim Care* 2000; 27: 459 – 473
- 40 Wollina U. Contact allergy associated with topical treatment. In: Gebhardt M, Elsner P, Marks Jr JG (eds). *Handbook of Contact Dermatitis*. London: Martin Dunitz, 2000: 71 – 81
- 41 Lazarus MC, Kerdell FA. Topical tacrolimus Protopic. *Drugs Today (Barc)* 2002; 38: 7 – 15
- 42 Wolff K, Stuetz A. Pimecrolimus for the treatment of inflammatory skin disease. *Expert Opin Pharmacother* 2004; 5: 643 – 655
- 43 Nicolas P, Vanhoye D, Amiche M. Molecular strategies in biological evolution of antimicrobial peptides. *Peptides* 2003; 24: 1669 – 1680
- 44 Zanetti M. Cathelicidins, multifunctional peptides of the innate immunity. *J Leukoc Biol* 2004; 75: 39 – 48
- 45 Mangoni ML, Papo N, Mignogna G, Andreu D, Shai Y, Barra D, Simmaco M. Ranacyclins, a new family of short cyclic antimicrobial peptides: biological function, mode of action, and parameters involved in target specificity. *Biochemistry* 2003; 42: 14023 – 14035
- 46 Murakami M, Ohtake T, Dorschner RA, Schitteck B, Garbe C, Gallo RL. Cathelicidin anti-microbial peptide expression in sweat, an innate defense system for the skin. *J Invest Dermatol* 2002; 119: 1090 – 1095
- 47 Oren A, Ganz T, Liu L, Meerloo T. In human epidermis, beta-defensin 2 is packed in lamellar bodies. *Exp Mol Pathol* 2003; 74: 180 – 182
- 48 Schitteck B, Hipfel R, Sauer B, Bauer J, Kallenbacher H, Stevanovic S, Schirle M, Schroeder K, Blin N, Meier F, Rassner G, Garbe C. Dermicidin: a novel human antibiotic peptide secreted by sweat glands. *Nat Immunol* 2001; 2: 1133 – 1137
- 49 Dorschner RA, Lin KH, Murakami M, Gallo RL. Neonatal skin in mice and humans expresses increased levels of antimicrobial peptides: innate immunity during development of the adaptive response. *Pediatr Res* 2003; 53: 566 – 572

- ⁵⁰ Yoshio H, Tollin M, Gudmundsson GH, Lagercrantz H, Jornvall H, Marchini G, Agerberth B. Antimicrobial polypeptides of human vernix caseosa and amniotic fluid: implications for newborn innate defense. *Pediatr Res* 2003; 53: 211–216
- ⁵¹ Sorensen OE, Cowland JB, Theilgaard-Mönch K, Liu L, Ganz T, Borregaard N. Wound healing and expression of antimicrobial peptides/polypeptides in human keratinocytes, a consequence of common growth factors. *J Immunol* 2003; 170: 5583–5589
- ⁵² Donnarumma G, Paoletti I, Biommino E, Orlando M, Tufano MA, Baroni A. *Malassezia furfur* induces the expression of beta-defensin-2 in human keratinocytes in a protein C-dependent manner. *Arch Dermatol Res* 2004; 295: 474–481
- ⁵³ Chung WO, Dale BA. Innate immune response of oral and foreskin keratinocytes: utilization of different signalling pathways by various bacterial species. *Infect Immun* 2004; 72: 352–358
- ⁵⁴ European Wound Management Association (EWMA). Position Document: Wound Bed Preparation in Practice. London: MEP Ltd, 2004
- ⁵⁵ Brehm H, Jacobs T, Vileikyte L, Weinberger S, Gibber M, Gill K, Tarnovskaya A, Entero H, Boulton AJ. Wound-healing protocols for diabetic foot and pressure ulcers. *Surg Technol Int* 2003; 11: 85–92
- ⁵⁶ Verdú Soriano J, Rueda López J, Martínez Cuervo F, Soldevilla Agreda J. Effect of an activated charcoal silver dressing on chronic wounds with no clinical signs of infection. *J Wound Care* 2004; 13: 419–423
- ⁵⁷ Thomas S, McCubbin P. A comparison of the antimicrobial effects of 10 silver-containing dressings. *J Wound Care* 2003; 12: 305–308
- ⁵⁸ Meaume S, Téot L, Lazareth I, Martini J, Bohbot S. The importance of pain reduction through dressing selection in routine wound management: the MAPP study. *J Wound Care* 2004; 13: 409–413
- ⁵⁹ Wollina U. A hydropolymer dressing for chronic wounds: clinical experiences with 478 patients in an open multicenter trial. *Anais Brasil Dermatol (Rio de Janeiro)* 1997; 72: 527–532
- ⁶⁰ Cullen B, Watt PW, Lundqvist C, Silcock D, Schmidt RJ, Bogan D, Light ND. The role of oxidized regenerated cellulose/collagen in chronic wound repair and its potential mechanism of action. *Int J Biochem Cell Biol* 2002; 34: 1544–1556
- ⁶¹ Veves A, Sheehan P, Pham HT. A randomized, controlled trial of Promogran (a collagen/oxidized regenerated cellulose dressing) vs standard treatment in the management of diabetic foot ulcers. *Arch Surg* 2002; 137: 822–827
- ⁶² Agren MS, Steenfors HH, Dabelsteen S, Hansen JB, Dabelsteen E. Proliferation and mitogenic response to PDGF-BB of fibroblasts isolated from chronic venous leg ulcers is ulcer-age dependent. *J Invest Dermatol* 1999; 112: 463–469
- ⁶³ Weindl G, Schaller M, Schäfer-Korting M, Korting HC. Hyaluronic acid in the treatment and prevention of skin diseases: molecular biological, pharmaceutical and clinical aspects. *Skin Pharmacol Physiol* 2004; 17: 207–213
- ⁶⁴ Wollina U, Konrad H, Karamfilov T. Recessive epidermolysis bullosa dystrophicans (Hallopeau-Siemens) – improvement of wound healing by autologous epidermal grafts on an esterified hyaluronic acid membrane. *J Dermatol (Tokyo)* 2001; 28: 217–220
- ⁶⁵ Wollina U, Heinig B, Uhlemann C. Transdermal CO₂ application in chronic wounds. *Int J Lower Extremity Wounds* 2004; 3: 103–106