



# Bovine Udder Skin (BUS): Prüfung von Hautverträglichkeit und Hautschutz

Wolfgang F. Pittermann und Manfred Kietzmann

Düsseldorf, Deutschland

## Zusammenfassung

Neue Erkenntnisse über die Hornschicht als metabolisch aktiver Teil der epidermalen Permeabilitätsbarriere führen zu einer Überprüfung der bisherigen Hautschutzkonzepte. Hautschutzmittel wie Noxen müssen die Hornschicht penetrieren, um effektiv zu werden. Zu den Modellen, die Penetration wirklichkeitsnah wiedergeben, zählt das isoliert perfundierte Rinder-euter (Bovine Udder Skin). Es wird über eine Laborstudie mit der wasserlöslichen Modellnoxe SDS (10%, 15%), sowie einem dokumentierten Praxisfall mit einem hautirritierenden Kühlschmierstoff berichtet. Die Hautunverträglichkeit von SDS und der Prozesschemikalie werden mit der gleichen Methode geprüft wie die Wirksamkeit der Hautmittel. Dadurch ist die direkte Vergleichbarkeit der Unverträglichkeit der Noxen und der Wirksamkeit der Hautmittel gegeben. Als zelluläre Reaktion werden Zellreizung (PGE<sub>2</sub>-Gewebskonzentration) und Zellschädigung (MTT-Test) in behandelten und unbehandelten Ganzhautstanzen nach 0,5 h, 1,0 h und 5,0 h gemessen. In der Laborstudie wurden von drei Formulierungen zwei Marktprodukte als „hautschützend“ bewertet. Im Praxisfall wurde die Veränderung vom hautkompatiblen, frisch zubereiteten Kühlschmierstoff zum hautunverträglichen, gebrauchten Arbeitsstoff sowie die Wirksamkeit der angebotenen marktgängigen Hautmittel nachgewiesen.

Summary: Bovine Udder Skin (BUS): Testing of skin compatibility and skin protection

New concepts of the horny layer as a metabolically active part of the epidermal permeability barrier elicited a re-evaluation of conventional mechanisms of occupational skin protection. Both skin protection products and noxae must penetrate the horny layer of the skin to be effective. The isolated perfused bovine udder skin (BUS) model reflects the natural penetration pattern; hence skin irritation, penetration and absorption can be investigated simultaneously.

Using whole skin biopsies the degree of irritation in untreated (control), treated and pre-treated skin is measured by assessing the irritancy (PGE<sub>2</sub>-concentration) and cytotoxicity (MTT assay) after the exposure period of 0.5 h, 1.0 h and 5.0 h. Two types of skin protection studies were reported. One was a laboratory study using the water-soluble sodiumlaurylsulphate (10%, 15%) as noxa. The other study was initiated by a severely skin irritating water-soluble coolant (approx. 5%). This well documented case occurred in a metal working plant. In both studies different degrees of protective potential against the model noxae SLS and the coolant could be observed.

Keywords: BUS-model, skin protection, skin irritation, sodiumlaurylsulphate, coolant, in vitro

## 1 Einleitung

Peter Elias (Elias, 2004) vergleicht in *The Epidermal Permeability Barrier: From the Early Days at Harvard to Emerging Concepts* das neue Konzept der lebenden Hornschicht mit den bisherigen Vorstellungen einer toten, epidermalen Schutzschicht. Die metabolische Aktivität der Hornschicht sowie die Funktion als Biosensor (u.a. als Initiator von Proteolyse oder Entzündung) sind nur mit dieser neuen Sichtweise erklärbar. Alle Fragestellungen, die auf die Ermittlung von Penetrationsdaten und der

Hautirritation nach topischer Applikation ausgerichtet sind, werden unter diesen Erkenntnissen bei der Anwendung von *in vitro* Modellen zu prüfen sein. Dies gilt im besonderen Maße für die Entwicklung von Hautschutzkonzepten, deren zentrale Struktur die Hornschicht der Haut ist.

Mehr als 10 Jahre nach der ersten Vorstellung des „isoliert perfundierten Rindereuters“ (Bovine Udder Skin = BUS-Modell) als natürliches Hautmodell in ALTEX soll seine Verwendung für die Ermittlung des Gefährdungspotentials von Prozesschemikalien und der Wirk-

samkeit von Hautschutzmitteln vorgestellt werden: Als aktuelle Beispiele wurden eine Laborstudie mit der wasserlöslichen Modellnoxe Sodiumdodecylsulfat (SDS) und die Wirksamkeit gegen einen wasserlöslichen Arbeitsstoff (Kühlschmierstoff) aus einem industriellen Betrieb als Praxisfall ausgewählt.

## 2 Hautirritation und Hautschutz

Im Beitrag „Prüfung der Wirksamkeit von Hautmitteln für den beruflichen Einsatz“ des jüngst erschienenen Buches



„Alles über Hautschutz, Hautreinigung und Hautpflege“ beschreibt Wolfgang Röcher (2005) die gängigen *ex vivo* Verfahren zur Wirksamkeitsprüfung: „Bei der Testung von Hautschutzmitteln liegen vor allem Erfahrungen mit zwei Modellen vor, dem BUS-Modell und dem 3D-Hautmodell“. Während die Verwendung des 3D-Hautmodells (Hautäquivalent) für diese Indikation neu ist, wurde das zunächst in die Pharmaforschung eingeführte BUS-Modell (Kietzmann et al., 1993) ab 1995 als Ersatz- und Ergänzungsmethode für die Prüfung der topischen Verträglichkeit und Hautpenetration von Kosmetika und Chemikalien beschrieben (Pittermann et al., 1995, 1997a, b). Da

Hautpenetration und -irritation unter gleichen experimentellen Bedingungen geprüft werden, wurde auch mit der Entwicklung zum Hautschutzmodell für betriebliche Zwecke begonnen (Klotz et al., 2003; Pittermann et al., 2003a, b).

In einem zuverlässigen Hautschutzmodell geht es darum, die Wirksamkeit von Hautmitteln nicht nur gegen wasser- oder lipidlösliche Modellnoxen, sondern auch gegen komplexe, frische oder kontaminierte Prozesschemikalien und Arbeitsstoffe aus den industriellen oder betrieblichen Fertigungsprozessen zu dokumentieren. Eine differenzierte Wirksamkeitsprüfung ist aber nur möglich, wenn das Schädigungspotential dieser

konkreten Arbeitsstoffe charakterisiert werden kann (Kietzmann et al., 1999; Pittermann und Munz, 2003). Die Voraussetzung für die Hautschädigung wie für den Hautschutz sind die Penetration durch die äußerste Schicht des Organismus und das biologische Potential eines Wirkstoffes oder der Formulierung (Abb. 1). Die Reservoir- und Barriereleistung der Hornschicht sowie lebensfähige epidermale und dermale Strukturen sind die physiologische Bedingung, um jeweils ein wirklichkeitsnahes Schädigungs- und Schutzpotential zu messen.

### 3 Euterhautmodell (BUS-Modell)

Die natürliche Barriere und der aerobe Hautstoffwechsel bleiben im Euterhautmodell durch die Perfusion erhalten (Kietzmann et al., 1993). Die kurze Zeitspanne von der Organentnahme bis zur Perfusion im Labor (ca. 30-40 Minuten) minimiert die Gefahr einer Gewebsautolyse vor und bis zum Abschluss des Experiments (Busch et al., 1996). Dieses Risiko ist nach der „kalten“ Autolyse im gekühlten/gefrorenen Zustand sowie im anschließenden Experiment unter den veränderten Temperaturbedingungen (25°C-32°C) nach einigen Stunden zunehmend zu erwarten. Zudem wird im Eutermodell der natürliche Zusammenhang zwischen Haut (mit Haarbalgen) und Unterhaut nicht mechanisch getrennt, d.h. es werden keine künstlichen Grenzflächen im Bindegewebs- und Gefäßbereich geschaffen, die Hornschicht bleibt integraler Bestandteil der gesamten Haut (Abb. 2).

Durch den geringen zeitlichen Abstand zwischen Tötung im Schlachthof und Organentnahme bzw. -verwendung bedingt, entsprechen mechanische Festigkeit, die Hautfeuchte und der pH-Wert unter Perfusionsbedingungen der Hornschicht im lebenden Zustand. Damit bleibt dieses *in vitro* System gegenüber Emulgatoren, Konservierungsmitteln, Lösungsmitteln, Parfümöl-mischungen, Tensiden und anderen biologisch wirksamen Inhaltsstoffen (Förster et al., 1999; Hammes et al., 2001) oder komplex aufgebauten Produkten nach offener oder geschlossener Applikation so empfindlich oder unempfindlich wie vitale Säugetierhaut. In der Pharma-

Penetration	+ Potential (Hautschutz / Hautirritation)	= Wirkung
negativ	negativ	keine
positiv	negativ	keine
negativ	positiv	keine
positiv	positiv	Haut - schutz    Haut - irritation

Abb. 1: Penetration und biologisches Potential nach topischer Applikation sind für Effekte in der Haut erforderlich. Bei Wirksamkeitsnachweisen trifft dies für die Noxe und das Hautmittel gleichermaßen zu.

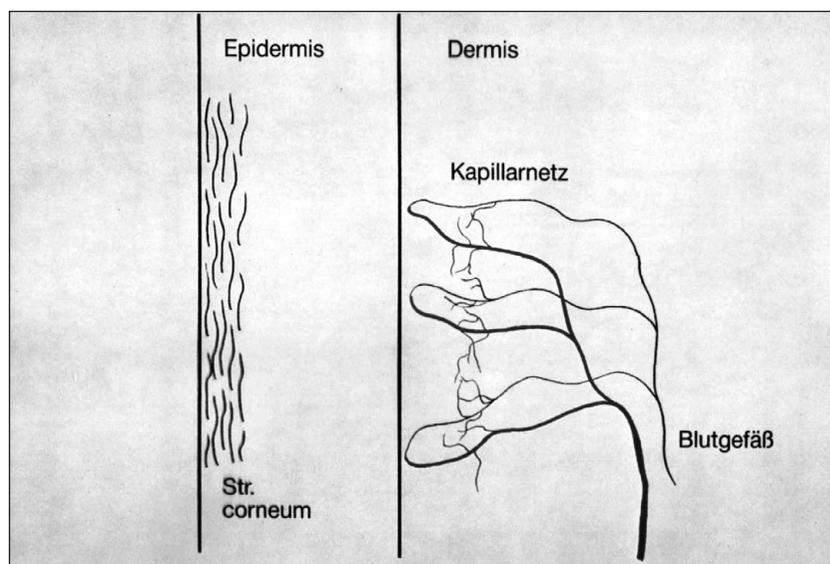


Abb. 2: Schematische Darstellung der Hautperfusion, um die Hautbarriere aktiv und den Metabolismus in der gesamten Dermis und Epidermis lebensfähig zu erhalten (Schema: Kietzmann, 1996).

forschung sind neben dem Penetrationspotential auch entzündliche Mechanismen und deren therapeutische Beeinflussung mit diesem Modell von Interesse (Bäumer und Kietzmann, 2000, 2001).

Für die Messung der Schädigung der Noxe (Pittermann et al., 2003a) werden ebenso wie für die Wirkung des Hautschutzmittels (Pittermann et al., 2003b) Ganzhautstanzen (D = 6 mm) der behandelten und unbehandelten Haut zu drei Expositionszeitpunkten verwendet. Die Daten der unbehandelten Haut dienen auch der Vitalitäts- und Qualitätskontrolle nach der Perfusion, u.a. durch

den Vergleich mit historischen Kontrollen. Die biochemisch erfassten Parameter sind vergleichbar mit Zellkulturmethoden (Pittermann et al., 1997): Die (meist reversible) Gewebekonzentration des Prostaglandin E<sub>2</sub> gibt den Grad der präinflammatorischen Zellreizung an. Der Umfang der irreversiblen Zellschädigung, die Zytotoxizität, wird mittels des MTT-Tests ermittelt.

Die Hornschichtpenetration eines topisch applizierten Stoffes ist zeitabhängig. Daher werden mindestens drei Expositionszeitpunkte (0,5 h, 1,0 h, 5,0 h) erfasst. Die Gesamtbewertung erfolgt

über eine getrennte Scoreberechnung für beide Parameter, die auf der Differenz zur unbehandelten Hautfläche (Scorewert 0,0) basiert. Ziel dieser Bewertung ist, eine immer vergleichbare Aussage zur zellulären Reaktion zu treffen. Wird in einem der drei Expositionszeitpunkte ein Gesamtscorewert von nahe 3,0 und darüber gemessen, so ist die Wahrscheinlichkeit einer Hautirritation nach wiederholtem Kontakt sehr hoch, wobei auch betriebliche Bedingungen (Arbeitsorganisation, Hautschutzplan) in die Prognose einzubeziehen sind.

**Tab. 1: Zusammensetzung der beiden zur Zeit im Markt befindlichen Hautschutzprodukte Herwesal Acqua und HygieneCREME**

INCI (International Nomenclature Cosmetic Ingredients)	Deutsche Bezeichnung	Aufgabe
<b>Herwesal Acqua</b>		
AQUA	Wasser	Grundlage
PETROLATUM	Vaseline	Schutzkomponente
PARAFFINUM LIQUIDUM	Medizinisches Weissöl	Schutzkomponente
GLYCERIN	Glyzerin	Feuchthaltemittel, Pflegekomponente
CETEARYL ISONONANOATE	Cetearylisononanoat	Schutz- und Pflegekomponente
OZOKERITE	Erdwachs	Schutzkomponente
HYDROGENATED CASTOR OIL	gehärtetes Rhizinusöl	Konsistenzgeber, Schutzkomponente
GLYCERYL ISOSTEARATE	Glycerylisostearat	Emulgator
POLYGLYCERYL-3-OLEATE	Polyglyceryl(3)oleat	Emulgator
MAGNESIUM SULFATE	Magnesiumsulfat	Emulsionsstabilisator
PARFUM	Parfüm	Riechstoff
PHENOXYETHANOL	Phenoxyethanol	Konservierer
METHYLPARABEN	p-Hydroxybenzoesäuremethylester	Konservierer
ETHYLPARABEN	p-Hydroxybenzoesäureethylester	Konservierer
BUTYLPARABEN	p-Hydroxybenzoesäurebutylester	Konservierer
PROPYLPARABEN	p-Hydroxybenzoesäurepropylester	Konservierer
ISOBUTYLPARABEN	p-Hydroxybenzoesäureisobutylester	Konservierer
<b>HygieneCREME</b>		
AQUA	Wasser	Grundlage
HELIANTHUS ANNUUS	Sonnenblumenöl	Pflegelipid
GLYCERIN	Glyzerin (E 422)	Feuchthaltemittel, Pflegekomponente
CAPRYLIC/CAPRIC/LINOLEIC TRIGLYCERIDE	Fettglyzeride/MCT	Pflegelipid
CAPRYLIC/CAPRIC/TRIGLYCERIDE	Fettglyzeride/MCT	Pflegelipid
GLYCERYL STEARATE	E 471	Emulgator
GLYCERYL STEARATE CITRATE	E 472 b/c	Emulgator
GLYCERYL COCOATE/CITRATE/LACTATE	E 472 b/c	Emulgator
GLYCERYL RICINOLEATE	Pflanzliches Partialglycerid	Hautschutzstoff / Rückfetter
OENOTHERA BIENNIS	Nachtkerzenöl	Pflegelipid
TOCOPHEROL	Vitamin E (E 307)	Fettschutzstoff
LEZITHIN	Eiulgator (E 322)	Fettschutzstoff
ASCORBYL PALMITATE	Vitamin C-Verwandter (E 304)	Fettschutzstoff
GLYCERYL OLEATE	Hilfsemulgator (E 471)	Fettschutzstoff
CITRIC ACID	Zitronensäure (E 330)	Fettschutzstoff
LACTIC ACID	Milchsäure (E 270)	pH-Kontrolle
ETHYLPARABEN	Parabene (E 214)	Konservierer
SODIUM METHYLPARABEN	Parabene (E 219)	Konservierer
HYDROXYMETHYLCELLULOSE	Zellulose-Abkömmling	Verdicker



### 3.1 Beispiel I (Praxisfall)

In einem süddeutschen, metallbearbeitenden Großbetrieb traten ungewöhnlich häufig dokumentierte Hautschäden wie Brennen, Juckreiz und massive Rötungen in Zusammenhang mit der Verwendung eines bestimmten Kühlschmierstoffes auf und führten unter den Mitarbeitern zu hohem Arbeitsausfall (Pittermann und Munz, 2003). Bei berufsbedingten Hautbeschwerden wird zunächst die Frage nach der Verträglichkeit der eingesetzten Arbeitsstoffe zu stellen sein. Die Verantwortlichen müssen sich überdies vergewissern, ob dem Hautschutzplan entsprechend verfahren wurde und/oder die Wirksamkeit der verfügbaren Hautschutzprodukte (HSP) unter den spezifischen Betriebsbedingungen ausreichend ist.

Für die Fragestellung der Verträglichkeit wurden das Konzentrat des Kühlschmierstoffes (KSS), eine frisch angesetzte Emulsion (5,0%) und die der Auslösung von Hautschäden verdächtige Emulsion (gebraucht, ca. 5,0%) mit dem BUS-Modell (n=8) untersucht. Nach einmaliger offener, topischer Applikation (2g/100cm<sup>2</sup>) wurden Ganzhautstanzen nach 0,5 h, 1,0 h und 5,0 h entnommen, in Trockeneis gelagert und anschließend biochemisch aufgearbeitet.

Die Wirksamkeit der angebotenen HSP (Herwesal Acqua (Tab. 1); Hersteller: Herwe – chem. techn. Erzeugnisse GmbH, 74889 Sinsheim, www.herwe.de) wurde durch die Vorbehandlung 15 Minuten vor Applikation der frischen und gebrauchten Kühlschmierstoffemulsion ermittelt. Nach der Einwirkung der Noxe über 15 Minuten wurde die erste Biopsie entnommen (0,5 h), nach 1,0 h und 5,0 h die 2. bzw. die 3. Biopsie.

#### Ergebnis von Beispiel I (Praxisfall)

Das Ergebnis der Verträglichkeitsprüfung zeigt, dass das Konzentrat, wie zu erwarten, als „hautunverträglich“ einzustufen ist (Abb. 3). Der Gesamtscorewert liegt mit 4,0 deutlich über der hautkritischen Grenzen von etwa 3,0. Die frisch angesetzte 5,0% Emulsion war jedoch hautkompatibel mit Gesamtscorewerten von bis zu 2,0 nach der Expositionszeit von 1,0 h bzw. 5,0 h.

Unter den Bedingungen der Metallbearbeitung (Drehen, Fräsen, Bohren usw.)

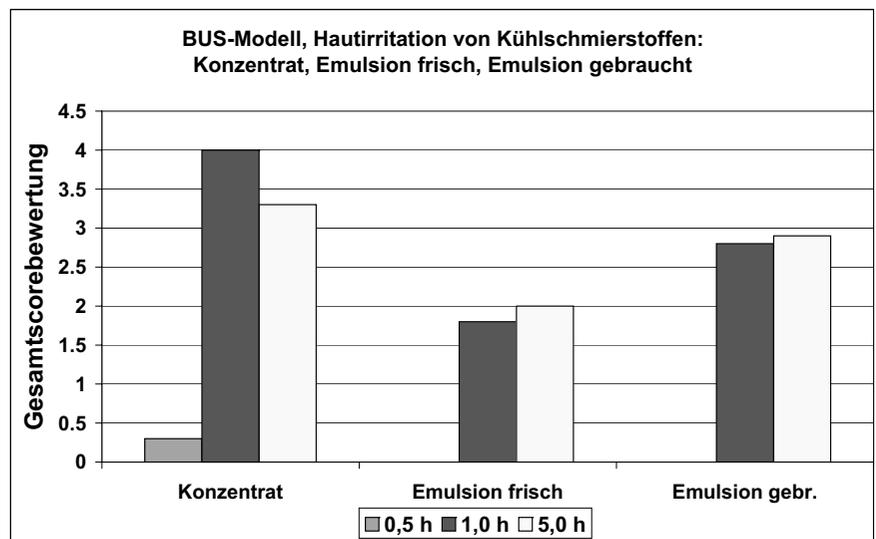
und möglichen Kontaminationen veränderten sich offensichtlich die Hauteigenschaften (Pittermann und Munz, 2003). Die „gebrauchte“ Emulsion wurde „hautinkompatibel“ und verursachte die erwähnten Hautreaktionen bei den Mitarbeitern. Im Vergleich zur Frischemulsion ist ein Anstieg beider Parameter zu beobachten, wobei das entzündliche Potential für den klinischen Verlauf wirkungsvoller ist. Die Scorewerte erreichen sowohl nach 1,0 h wie nach der verlängerten Expositionszeit von 5,0 h die unmittelbare Nähe der hautkritischen Marke von 3,0. Auffällig ist, dass dieser Kühlschmierstoff, „frisch“ wie „gebraucht“ nur relativ langsam in die Epidermis eindringt, d.h. die Hornschicht penetriert. Nach 30 Minuten waren noch keine wesentlichen zellulären Reaktionen zu messen. Der auffallend geringe Unterschied zwischen Konzentrat und hohen Verdünnung der Emulsion liegt darin begründet, dass erst die Zugabe von Wasser die für die Kühlschmierstoffleistung und die Hautpenetration bedeutsame konzentrationsabhängige Emulgatorwirkung auslöst. Dazu zählt z.B. die überproportionale Zunahme des Parameters „Zellschädigung“.

Die Prävention d.h. die Vorbehandlung (15 Minuten) durch das Hautschutzmittel (Auslobung: „Wirksam gegen wasserlös-

liche Noxen“) ist geeignet, sowohl das Eindringen der hautunverträglichen Inhaltsstoffe der „frischen“ wie der „gebrauchten“ KSS-Emulsion signifikant zu hemmen (Abb. 4). In der Detailanalyse (Pittermann und Munz, 2003) konnte festgestellt werden, dass das Entzündungspotential statistisch signifikant vermindert wird, woraus die überzeugende Schutzwirkung resultiert. Wird die entzündliche Reaktion der epidermalen Zellen eingeschränkt, bleibt auch die darüber liegende Barriere der Hornschicht stabil und länger intakt. Nach diesen Ergebnissen, die auch nach längerer Expositionszeit (5,0 h) erreicht wurden, ist davon auszugehen, dass bei der im Hautschutzplan empfohlenen Anwendung von Hautschutz (Herwesal Acqua), adäquater Hautreinigung und -pflege auch nach wiederholtem Kontakt mit diesem Kühlschmierstoff Hautschäden nicht zu erwarten sind.

### 3.2 Beispiel II (Laborstudie mit Modellnoxe SDS)

Dem betrieblichen Einsatz gehen im Labor die Prüfung der Wirksamkeit gegen Modellnoxe (wasserlöslich/fettlöslich) und die Wahl der zweckmäßigsten Formulierung voraus. Die folgende Fragestellung für den standardisierten Wirksamkeitstest (n=4) betrifft die Auswahl



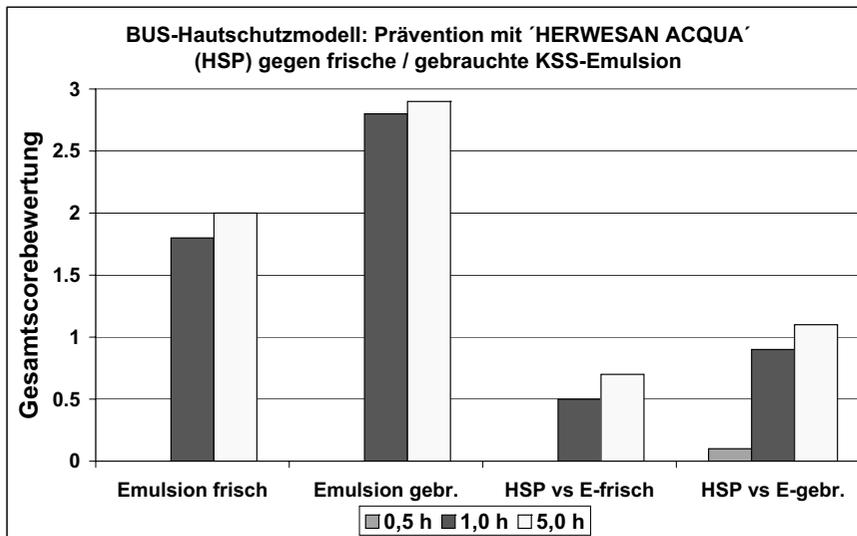
**Abb. 3: Die Hautverträglichkeit (Gesamtscorebewertung) für das Kühlschmierstoffkonzentrat, die frische Emulsion (5,0%) und die gebrauchte, der Auslösung der Hautschäden verdächtige Emulsion (am Arbeitsplatz entnommen, ca. 5,0%).** Der geringe Abfall der Scorewerte nach 5,0 h (Konzentrat) resultiert aus dem Rückgang der Gewebskonzentration von PGE<sub>2</sub>.

des wirksamsten Hautschutzmittels eines Herstellers gegen die wasserlösliche Modellnoxe SDS in 10% und 15% Konzentration (Sigma Chemicals Ltd. Bestellnummer L-4509). Das anionische Tensid SDS (Natriumlaurylsulfat) wird als Modellnoxe für wassermischbare Schad-

stoffe wie z.B. wassermischbare Kühlschmierstoffe, tensidische Reinigungslösungen, wassermischbare Lebensmittelstoffe wie Fleischsaft usw. geführt.

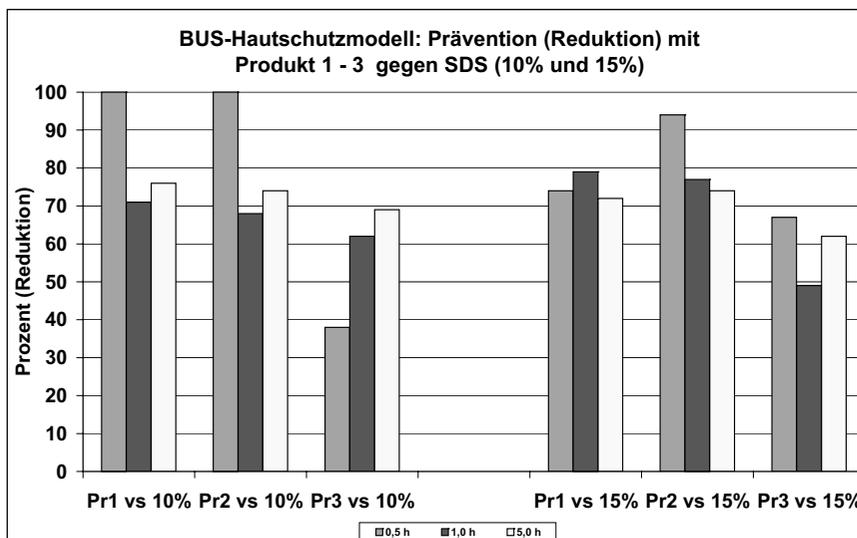
Zu prüfen waren drei Produkte (HygieneCREME (Tab. 1); MelkFETT lebensmittelsicher; KSS-protect Nr. 03.05

(Entwicklungsprodukt), Hersteller DR. LANGE HAUT + HYGIENE, 65187 Wiesbaden, www.hautschutzprofi.com). Wie im Beispiel I wurden das Irritationspotential der Noxen und anschließend die Wirksamkeit der drei Hautmittel geprüft, wiederum nach einer Einwirkzeit von 15 Minuten und anschließender Noxenapplikation.



**Abb. 4:** Die Hautverträglichkeit (Gesamtscorebewertung) für die frische und die gebrauchte, der Auslösung der Hautschäden verdächtige KSS-Emulsion.

Der Anstieg der Werte nach 5,0 h ist verursacht durch den überproportionalen Anstieg der „Zellschädigung“. Die Prävention durch das HSP (Herwesan Acqua) vermindert sicher die zelluläre Reaktion auf den KSS-Kontakt (frisch und gebrauchte). Die vorbehandelte Haut bleibt über wenigsten 5 Stunden geschützt (Score 1.0).



**Abb. 5:** Standardisierte Wirksamkeitsprüfung von drei Produkten (Pr1 = HygieneCREME, Pr2 = MelkFETT lebensmittelsicher, Pr3 = KSS-protect Nr. 03.05) gegen die Modellnoxe SDS in 10% und 15% Konzentration nach 30, 60 und 300 Minuten. Deutlich ist das unterschiedliche Präventionspotential (Reduktion) der Formulierungen in Abhängigkeit der Einwirkzeit der tensidischen Noxe.

## Ergebnis von Beispiel II (Modellnoxe SDS)

Die Produkte Nr. 1 und 2 („HygieneCREME“ und „MelkFETT lebensmittelsicher“) sind gegen den hautschädigenden Einfluß des Tensids SDS (10% und 15%) sehr wirksam (Abb. 5). Die durch die Vorbehandlung erreichte Reduktion des zu erwartenden Schadens (100%) durch die Noxe (SDS 10%) liegt im Mittel der drei Expositionszeiten (0,5 h, 1,0 h, 5,0 h) bei 80%, und auch nach fünfständiger Einwirkzeit bei über 70%. Das Produkt „KSS-protect Nr. 03.05“ hingegen bleibt bei einer durchschnittlichen Reduktionsleistung von deutlich unter 60%. Auffällig ist das Schutzverhalten nach 30 Minuten. Während die Prävention durch die beiden ersten Produkte die anfänglich (0,5 h) eher schwache Hautschädigung durch SDS (Abb. 5) vollständig verhindert, ist die Schutzleistung des dritten Produkts als minimal (<40%) einzustufen. Die beiden ersten Produkte sind somit in der Lage, die wirksamen Hautschutzkomponenten sehr schnell (15 Minuten) in der Hornschicht zu verankern. Ein ähnlich eindeutiges Bild ergibt die Prüfung gegen SDS 15% mit ungleich höherem tensidischem Schadenspotential. Während hier die Produkte „HygieneCREME“ und „MelkFETT lebensmittelsicher“ ein etwa gleichwertiges Schutzpotential aufweisen, ist auch hier das dritte Produkt „KSS-protect Nr. 03.05“ bei einer durchschnittlichen Schutzleistung von unter 60% als wenig wirksam zu bewerten.

Nach diesem klaren Ergebnis des Labortests wird sich der Hersteller nach betrieblichen Gesichtspunkten sowie nach der kosmetischen Akzeptanz zwischen den beiden ersten Produkten und gegen die weitere Bearbeitung des Entwicklungsprodukts „KSS-protect Nr. 03.05“ entscheiden.



#### 4 Diskussion

Wurde das Eutermodell als Ersatz- und Ergänzungsmethode zu Tierversuchen früher fast ausschließlich für Penetrations- und Irritationsstudien im Pharma-, Kosmetik- und Chemiebereich eingesetzt, so hat sich in den letzten Jahren die vielfältige Anwendung im betrieblichen Hautschutz entwickelt. Hierbei ist der Bedarf sehr groß, führen doch die berufsbedingten Hautkrankheiten nach wie vor die Liste der Berufskrankheiten an (Pittermann und Munz, 2003). Hautmittel (HSP) unterliegen der Kosmetik-Verordnung und können als Teil der Persönlichen Schutzausrüstung (PSA) am Arbeitsplatz verordnet werden.

Die breite Verwendung seit über 10 Jahren hat gezeigt, dass die Reservoir- und Barrierekapazität der natürlichen Hornschicht des Eutermodells (BUS) geeignet ist, auch Schutzpotentiale in kosmetischen Formulierungen (= Hautschutzprodukte) wenige Minuten nach dem Auftragen bis hin zur Expositionsdauer von 5,0 h zu definieren. Dabei reicht bei wirksamen Hautmitteln die Einwirkzeit von 15 Minuten aus, um in die Hornschicht zu penetrieren und bei geeigneter Formulierung Schadwirkungen gleichfalls eindringender Noxen über mehrere Stunden wirksam zu hemmen. Gerade im betrieblichen Alltag ist ein schnell einsetzender Hautschutz am Arbeitsbeginn und nach jeder Händereinigung gefordert.

Da, wie dargelegt, das Schädigungsprofil der Noxen mit der gleichen Methode und gleichen Expositionszeiten erfasst wird und verglichen werden kann, ist es den Herstellern zukünftig möglich, die Wirksamkeit von HSP nicht nur gegenüber Modellnoxen zu beweisen, sondern auch betrieblich spezifische Schutzprodukte anzubieten oder zu optimieren. Nicht immer ist die mit Modellnoxen laborgeprüfte Wirksamkeit mit der Wirksamkeit unter Betriebsbedingungen gleich zusetzen. Zuständige Berufsgenossenschaften und betriebliche Anwender (z.B. Werksärzte, Sicherheitsingenieure) von HSP werden somit in die Lage versetzt, die Wirksamkeit unter den ihnen bekannten Bedingungen (gebrauchte Prozesschemikalien) zu prüfen (Pittermann, 2005). Diese Vorgehenswei-

se ist oft erforderlich, da die Zahl der möglichen betrieblichen Noxen durch ständigen technologischen Fortschritt, aber auch durch sehr verschiedene Kontaminationsmöglichkeiten während der oft mehrmonatigen Standzeiten unüberschaubar ist.

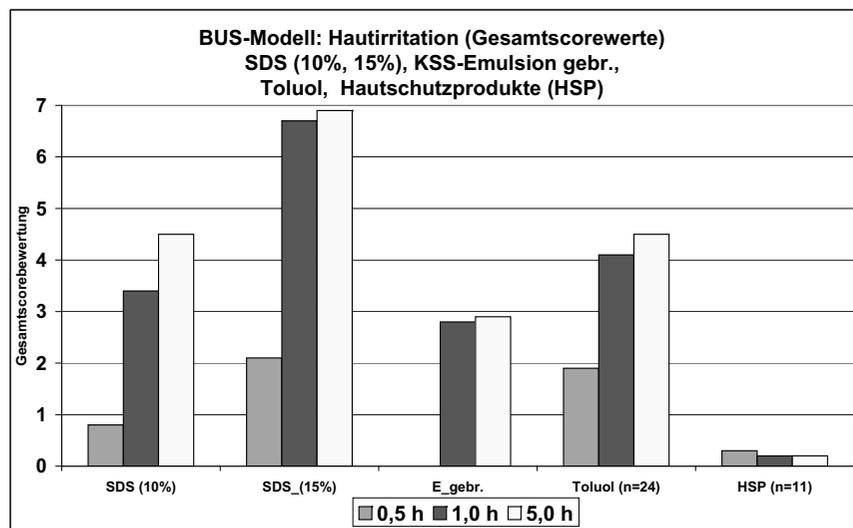
Daher ist Vergleichbarkeit aller Ergebnisse eines standardisierten Prüfverfahrens von Vorteil. Abbildung 6 zeigt vergleichend die Gesamtscoreergebnisse der in Beispiel I und II beschriebenen Noxen (SDS 10%, SDS 15%, Emulsion gebraucht) und der lipidlöslichen Modellnoxe „Toluol“ (Pittermann et al., 2003b). Zusätzlich sind in der Abbildung vergleichend die Gesamtscoreergebnisse (Mittelwert) von 11 marktüblichen Hautschutzprodukten gegen lipidlösliche Noxen mit der erwarteten hervorragenden Hautverträglichkeit dargestellt (Pittermann et al., 2003b). Aus den Hautschutzprodukten penetrieren keine Inhaltsstoffe in die Haut, die zelluläre Reaktion entzündlicher oder degenerativer Art auslösen. Dennoch sind diese Produkte sehr unterschiedlich wirksam gegen die lipophile Noxe „Toluol“. Von den erfolgreichen Entwicklungsarbeiten für die Kühlschmierstoffmarke MULTAN (Henkel KGaA, Surface Technolo-

gies) liegen weitere, publizierte und direkt vergleichbare, z.T. auch mit Human-tests abgeglichene Ergebnisse vor (Pittermann et al., 2003a).

Die Frage, wie die natürlichen Schutzeigenschaften der Haut durch kosmetische Formulierungen bewahrt und gefördert werden können, ist über die gewerbliche Anwendung hinaus von grundsätzlichem Interesse. Unter dem Eindruck des von Peter Elias (Elias, 2004) vertretenen neuen Konzepts findet die Lehrmeinung, die schützende Formulierung liege der „toten“ Hornschicht einfach auf und hemme so das Eindringen der Noxe, immer weniger Argumente. Dies ist mit der Grund, weswegen die bisherigen, konventionellen Hautschutzkonzepte wieder neu mit modernen Emulsionstechnologien und Testmodellen (Hautschutz, Hautirritation, Hornschichtpenetration) auf ihre Wirksamkeit überprüft werden – ohne Tierversuche.

#### Literatur

- Bäumer, W. and Kietzmann, M. (2000). The isolated Perfused Bovine Udder as a Model of Dermal Eicosanoid Releaser. *ATLA* 28, 643-649.
- Bäumer, W. and Kietzmann, M. (2001). Effects of steroidal and non-steroidal



**Abb. 6: Hautirritation von drei wasserlöslichen Noxen (SDS 10% und 15%, KSS-Emulsion gebraucht aus Beispiel I) und der lipidlöslichen Modellnoxe Toluol (Pittermann et al., 2003b).**

Vergleichend dazu die Hautverträglichkeit von 11 marktgängigen Hautschutzprodukten/ Formulierungen mit der ausgelobten Wirksamkeit gegen lipophile Noxen (Pittermann et al., 2003b).

- antiphlogistic drugs on eicosanoid synthesis in irritated skin: studies with the isolated perfused bovine udder. *J. Pharm Pharmacol* 53, 743-747.
- Busch, P., Müller, R. and Pittermann, W. (1996). Use and limitations of the porcine skin model in cosmetic research. *Parfümerie und Kosmetik* 77, 20-27.
- Elias, P. (2004). The Epidermal Permeability Barrier: From the Early Days at Harvard to Emerging Concepts. *JID* 122 (2), xxxvi-xxxix.
- Förster, Th., Pittermann, W., Schmitt, M. and Kietzmann, M. (1999). Skin penetration properties of cosmetic formulations using a perfused bovine udder model. *J. Cosmet. Sci.* 50, 147-157.
- Hammes, C., Schmitt, M., Förster, Th. und Pittermann, W. (2001). Bioaktive Wirkstoffe in der Kosmetik - Nachweis der Penetration. In *Proceedings: 14. DGK-Symposium*, 1-93.
- Kietzmann, M., Bäumer, W., Bien, E. und Lubach, D. (1999). Anmerkungen zu hautirritierenden Wirkungen von Zement. *Dermatosen* 47, 184-189.
- Kietzmann, M., Löscher, W., Arens D. et al. (1993). The Isolated Perfused Bovine Udder as an in Vitro Model of Percutaneous Drug Absorption. Skin Viability and Percutaneous Absorption of Dexamethasone, Benzoyl Peroxide and Etofenamate. *J. Pharm.Toxicol. Meth.* 30, 75-84.
- Klotz, A., Zur Mühlen, A., Thörner, B. et al. (2003). Testing the Efficacy of Skin Protection Products In-Vivo and In-Vitro. *SÖFW-Journal*, 129, 10-16.
- Pittermann, W. (2005). Methoden zum Wirksamkeitsnachweis von Hautschutzmitteln. In A. Harwerth (Hrsg.), *Tagungsberichte 2004, Verband Deutscher Betriebs- und Werksärzte, Berufsverband Deutscher Arbeitnehmer*, (255-268). Stuttgart: Gentner Verlag.
- Pittermann, W. und Munz, O. (2003). *Kühlschmierstoffe und Hautschutz. Innovative Modelle zur Bewertung der Wirksamkeit in der Entwicklung und Praxis*. (Herausgeber: Henkel KGaA/Herwe GmbH; Seiten 46).
- Pittermann, W., Holtmann, W. and Kietzmann, M. (2003a). Systematic in-vitro Studies about skin compatibility of lubricants. *Occupational and Environmental Dermatology* 51/2 D56-D66.
- Pittermann, W., Holtmann, W. und Kietzmann, M. (2003b). Prävention gegen lipophile Noxen durch Hautschutzprodukte. *Arbeitmed. Sozialmed. Umweltmed.* 38, 435-442.
- Pittermann, W., Hörner, V., Förster, Th. and Kietzmann M. (1997a). Use of natural and artificial skin models in cosmetic research. *SÖFW-Journal* 123, 666-670.
- Pittermann, W., Jackwerth, B. and Schmitt, M. (1997b). The Isolated Perfused Bovine Udder Skin Model: A New In-Vitro Model for the Assessment of Skin Penetration and Irritation. *In Vitro Toxicology* 10, 17-21.
- Pittermann, W., Kietzmann, M. und Jackwerth, B. (1995). Das isoliert perfundierte Rindereuter (Bovine Udder Skin-BUS Modell): Ein integriertes in vitro Modell zur Untersuchung von Hautpenetration und -irritation. *ALTEX* 12/4, 196-200.
- Röcher, W. (2005). Prüfung der Wirksamkeit von Hautmitteln für den beruflichen Einsatz. In W. Dicke, I. Funk-Stendel, B. Marschner und F. Zuther (Hrsg), *Alles über Hautschutz, Hautreinigung, Hautpflege* (159-171). Bremerhafen: Wirtschaftsverlag NW, Verlag für neue Wissenschaft GmbH.

### Korrespondenzadressen

Dr. Wolfgang F. Pittermann  
Fachtierarzt für Pathologie  
Schwarzbachstrasse 33  
D-40625 Düsseldorf  
E-Mail: drpittermann@myfaz.net

Prof. Dr. Manfred Kietzmann  
Institut für Pharmakologie, Toxikologie  
und Pharmazie  
Tierärztliche Hochschule Hannover  
Bünteweg 17  
D-30559 Hannover