

Silber-Lipid-Zwerg

Ein neues Therapiekonzept gegen Neurodermitis

Dr. Cornelia M. Keck^{1, 2} & Prof. Dr. Rainer H. Müller¹

Ca. 2–3% der Bevölkerung leiden an Neurodermitis, eine Heilung gibt es nicht. Erforderlich ist eine mit starken Nebenwirkungen belastete symptomatische Therapie mit Arzneimitteln, z.B. Glucokortikoide. Mit der „Silber-Nanotechnologie“ wurde eine arzneimittelfreie Anwendung gegen leichte bis mittlere Neurodermitis möglich.



Was ist Neurodermitis?

Neurodermitis ist eine Erkrankung der Haut. Die Inzidenz nimmt besonders in den Industrieländern stark zu und betrifft besonders Kinder (5–20%). Da die Ursachen der Erkrankung bis heute nicht geklärt sind, gibt es keine Heilungsmöglichkeiten, lediglich die symptomatische Behandlung ist möglich. Im 19. Jahrhundert nahm man an, dass es sich bei der Krankheit um eine Entzündung der Nerven handeln würde, woraus der Name Neuro (= der Nerv) – dermitis (= Entzündung der Haut) abgeleitet wurde. Obwohl diese Annahme heute als widerlegt gilt, wird dieser Name auch weiterhin verwendet. Fachlich korrekt wird die Krankheit als atopisches (Atopia = Ortslosigkeit, nicht zuortbar) Ekzem oder atopische Dermatitis bezeichnet.

Ursachen und Symptome

Die Symptome sind zwar individuell sehr verschieden, jedoch liegt immer eine gestörte Barrierefunktion der Haut vor. Die Haut, die mit eine Fläche von ca. 1,5–2 m² und einer Masse von ca. 10 kg das größte und funktionsmäßig vielfältigste Organ des Körpers ist, schützt den Körper vor äußeren Einflüssen.

Eine nicht intakte Hautbarriere führt zu einem verstärkten Wasserverlust, d.h., die Haut trocknet aus und wird dadurch trocken und spröde. Diese Haut ist daher äußerst empfindlich gegen Reize, sie beginnt leicht zu jucken, ist oft gerötet und reißt ganz besonders schnell ein. Durch die Risse bedingte Verletzungen stellen gute Nährböden für Bakterien und auch Hefen dar, was durch Jucken noch verstärkt wird. Es kommt also zu einer lokalen und schmerzhaften Entzündung der betroffenen Hautareale. Bedingt durch die Entzündung wird der Juckreiz erhöht, wodurch wieder öfter gekratzt wird und sich die bakterielle Entzündung weiter verstärkt. Man spricht von einem Circulus vitiosus, also einem Teufelskreislauf, der von Betroffenen nur durch medikamentöse Therapie durchbrochen werden kann. Die Schwere der Erkrankung wird durch Scores (Schweregrade) quantifiziert. Derzeitige Therapiemöglichkeiten:

Je nach Score erfolgt eine entsprechende Behandlung nach Leitlinien der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft (DDG). In Phasen, in denen keine Entzündungssymptome auftreten, steht die Stärkung der gestörten Hautbarriere im Vordergrund. Dies

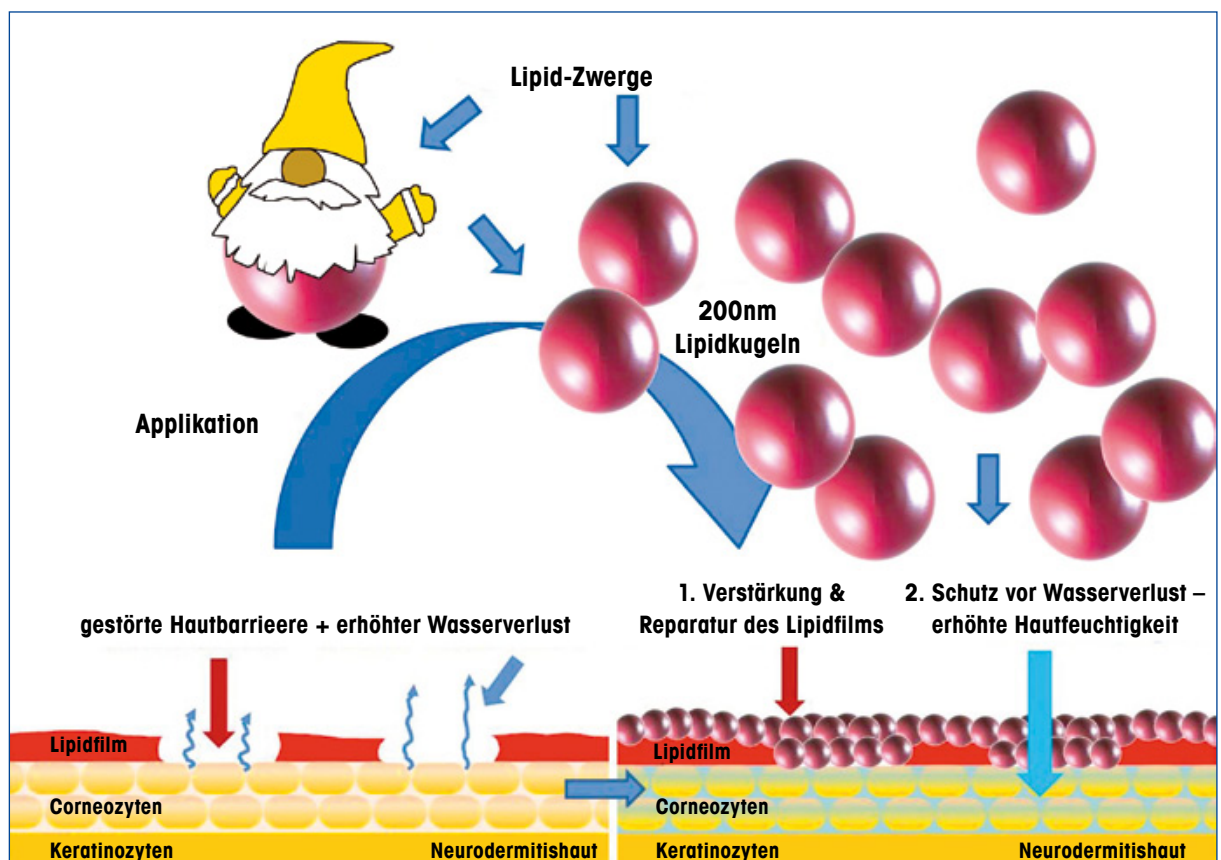


Abb. 1 Wirkprinzip der Lipid-Zwerge auf der Haut



Abb. 2 Veränderung des Hautzustandes bei täglich 2-facher Anwendung der Silber-Lipid-Zwerges. Nach 14 Tagen ist der Hautzustand mit dem gesunder Haut vergleichbar (mit freundlicher Genehmigung von K. Schwabe, Dr. Rimpler GmbH)

erfolgt mit stark rückfettenden Salben, die einen Film auf der Haut bilden. Verdunsten von Wasser wird so verhindert und die Feuchtigkeit der Haut erhöht. Im Falle von höheren Scores, insbesondere in der Schubphase, müssen Glukokortikoide oder andere immunsuppressive Medikamente eingesetzt werden. Diese verhindern durch einen komplexen Wirkmechanismus die Entzündungsreaktion sehr effektiv, sodass eine Verbesserung oft schon nach kurzer Zeit erfolgt. Beide derzeitigen Behandlungskonzepte haben Nebenwirkungen. Das Auftragen von fettreichen Salben auf die Haut kann z.B. selbst eine Entzündung hervorrufen, sodass manche Cremes selbst Neurodermitis-Schübe hervorrufen können. Die Behandlung mit Glukokortikoiden hat schwer wiegendere Nebenwirkungen. Nach längerer Applikation kommt es zur irreversiblen Verdünnung der Hautschichten, wodurch sich die Anwendung der Glukokortikoide streng limitiert. Zusammengefasst kann man also sagen, dass bis dato noch keine optimale Therapie ohne unerwünschte Nebenwirkungen vorhanden ist.

Silber-Lipid-Zwerges (Lipidnanopartikel) als neues Therapiekonzept

Wenn eine Situation aussichtslos bzw. nicht optimal erscheint, dann ist es manchmal sinnvoll, den Blick über den Tellerrand hinaus zu wagen, das heißt, über

völlig andere alternative Ansätze nachzudenken. So ist es z.B. auch sinnvoll, antibakterielle Substanzen zu verwenden. Bei herkömmlichen Antibiotika entstehen schnell Resistenzen, daher eignen sich diese Substanzen nicht für eine langfristige Anwendung. Silber zeigt dagegen antibiotische Eigenschaften ohne Resistenzentwicklung. Diese machte sich sogar der persische Herrscher Kyros II schon 5000 Jahre vor unserer Zeitrechnung zu Nutze, indem er Wasser aus Silberbechern trank. Dadurch wurden Bakterien abgetötet. Der Abtötungsmechanismus beruht auf einer Wechselwirkung von Silberionen mit Bakterienmembranen, dadurch werden diese durchlässig und die Bakterienzelle „blutet“ aus. Der Effekt wurde wissenschaftlich das erste Mal von Carl von Nägeli um 1900 beschrieben und ist als oligodynamischer Effekt benannt. Eine Möglichkeit besteht daher darin, Silber in Salben einzuarbeiten und gezielt antimikrobiell auf der Haut anzuwenden.

Eine gestörte Hautbarriere kann mit „Lipid-Zwergen“ deutlich verbessert werden. Lipid-Zwerges wurden im Jahr 2000 von Prof. Rainer Müller erfunden. Es handelt sich um winzige Kugeln aus Lipiden mit einer Größe von ca. 200 nm. Diese Nanokugeln (nanos = Zwerg), die 10.000 mal kleiner als ein Stecknadelkopf sind, können sich besonders gut auf der Hautoberfläche anlagern und verbleiben dort viel länger als größere Partikel, da sie eine erhöhte Haftungsfähigkeit (Adhäsionskraft) aufweisen. Auf

der Haut bilden sie einen unsichtbaren Nanofilm, der die Haut vor Austrocknung schützt und einen zu dünnen körpereigenen Lipidfilm verstärkt bzw. sogar ausbessert. Der Film schützt nun vor Austrocknung, sodass die Hautfeuchtigkeit steigt und sich das Hautbild verbessert [1,2]. Diese Reparaturmechanismen sind in Abbildung 1 dargestellt.

Basierend auf diesem Wissen wurde 2008 beschlossen, die positiven Wirkungen von Silber und Lipid-Zwergen in einem Produkt zur Anwendung bei sehr trockener und irritierter Haut zu kombinieren. Unerwarteter-

weise stellte sich heraus, dass die Kombination nicht nur additiv, sondern scheinbar synergistisch wirkt. Das heißt, dass die Behandlung mit Glukokortikoiden bei Individuen mit leichter bis mittlerer Ausprägung der Neurodermitis ausgesetzt werden konnte und sich das Hautbild innerhalb von 14 Tagen bei täglich 2-facher Applikation wieder normalisierte [3]. Abbildung 2 zeigt an einem der Probanden die beobachtete Wirkung.



Cornelia M. Keck ist Pharmazeutin, studierte und promovierte 2006 an der Freien Universität Berlin. Rund ein Jahr arbeitete sie dabei an der Otago University in Neuseeland. Nach Industrietätigkeit als Forschungsleiterin hat sie seit 2009 eine Vertretungsprofessur für Nanotechnologie und Toxikologie an der FH Kaiserslautern, Studiengänge „Angewandte Logistik- und Polymerwissenschaften“ und „Applied Life Sciences“. Neben „Nanocarriern“ für die dermale Applikation entwickelt sie Nano-Nutraceuticals. Parallel ist sie Honorarprofessorin (Adjunct Professor) für „Pharmaceutical & Nutritional Nanotechnology“ am Institute of Bioscience der Universität Putra Malaysia (UPM) in Serdang-Kuala Lumpur.

Rainer H. Müller studierte und promovierte in Pharmazie in Kiel. Anschließend arbeitete er in der Nanotechnologie 5 Jahre an den Universitäten Nottingham und Paris-Süd. Seit 1992 ist er Professor für Pharmazeutische Technologie an der Freien Universität Berlin. Prof. Müller ist Miterfinder von Lipidnanopartikeln (SLN[®] und NLC[®]/Nanopearls[®]) und von Nanokristallen (Disso-Cubes[®], Nanopure[®], smartCrystals[®]) und Erfinder von rund 20 Patenten/Patentanmeldungen. Er gründete die Firma Pharma-Sol GmbH in Berlin, die diese Nanosysteme in den Markt eingeführt hat. Seine Entwicklungen wurden u.a. mit dem Innovationspreis Berlin-Brandenburg 2008 ausgezeichnet.

Wie wirken die Silber-Lipid-Zwerge?

Um den Mechanismus zu verstehen, werden derzeit zahlreiche in-vitro- und in-vivo-Untersuchungen durchgeführt. Die Ergebnisse lassen vermuten, dass Silberpartikel – ähnlich wie eine Elektrode – positiv geladene Silberionen freisetzen. Da die Lipid-Zwerge negativ geladen sind, ziehen sie die frei gesetzten positiven Ionen an und es bildet sich ein Silber-Lipid-Zwerg, d.h. Silberionen und Lipid-Zwerge sind nun miteinander verbunden. Da Lipidzwerge wie in Abbildung 1 beschrieben nach der Applikation auf der Haut einen festen und besonders beständigen Film bilden, kann angenommen werden, dass auch die Silberionen dort sehr lange verbleiben [4].

Ebenfalls wird aus Abbildung 1 ersichtlich, dass die meisten Lipid-Zwerge und demzufolge auch die Silber-Lipid-Zwerge sich dort anlagern, wo der Lipidfilm der Haut zu reparieren war. Dieser Effekt ist mit dem Befüllen von Formen vergleichbar: je tiefer die Aussparung ist, desto mehr kann eingefüllt werden. Das bedeutet also, dass die Menge an Silber in den zu reparierenden Stellen am höchsten ist. Da die Bakterien und Hefen, die die Entzündungen entfachen, sich genau in diesen Fehlstellen ansiedeln (vgl. Absatz 2), werden sie so besonders effizient bekämpft. Das heißt, es ist zum einen die hohe Adhäsionskraft der Lipid-Zwerge und die damit verlängerte Verweildauer am Applikationsort und zum anderen die erhöhte Konzentration der Silberionen genau an dem Ort, wo sie benötigt werden, die diese effiziente Wirkung begründen. Abbildung 3 fasst den erklärten Mechanismus grafisch zusammen.

Von der akademischen Idee zum Markt

Die entwickelte Formulierung wurde vom Unternehmen Dr. Rimpler GmbH (www.Rimpler.de) in zwei Produkten zur Pflege sensibler Haut wie bei Neurodermitis auf den Markt gebracht. Es sind Hautpflegeprodukte, die durch Reparatur der Schutzbarriere und gleichzeitig antimikrobielle Eigenschaft eine medizinische Hauttherapie unterstützen bzw. sie auf natürlichem Weg überflüssig machen. Die nanosensitive Creme enthält 0,15 % Silber und ist für die Anfangsbehandlung gedacht. Nach Normalisierung des Hautbildes dient die nanosensitive Lotion (0,1 % Silber) zur Langzeitanwendung für den Erhalt des erzielten normalen Hautzustandes.

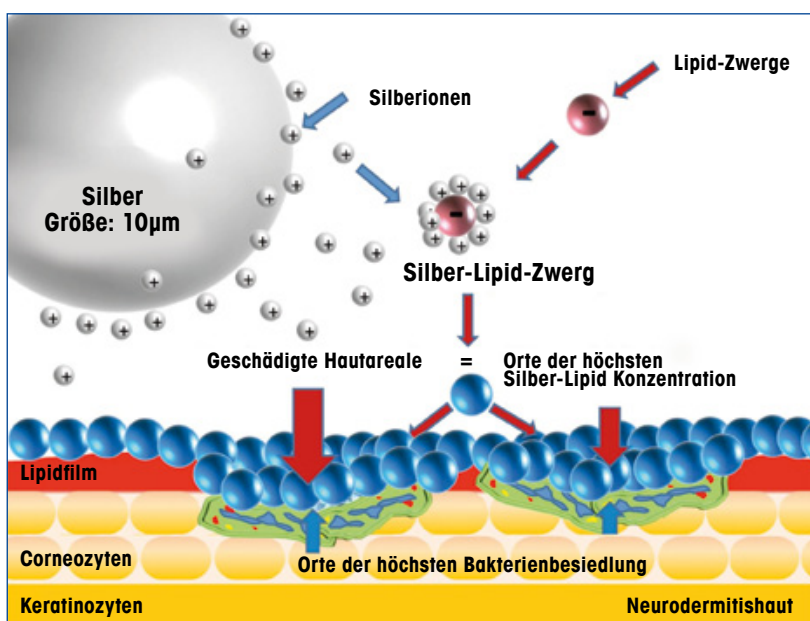


Abb. 3 Wirkmechanismus der Silber-Lipid-Zwerge

Die Kombination aus Silber und Lipid-Zwergen stellt ein neues und hoffnungsvolles Theraphiesystem für die Behandlung leichter bis mittelschwerer Neurodermitis dar. Weitere Studien werden zeigen, ob damit der Teufelskreislauf durchbrochen werden kann. Der Zusatz von Arzneistoffen ist die Perspektive, die Formulierung auch bei schwerer Neurodermitis einsetzbar zu machen.

■ ck@ckc-berlin.de
 ■ nanoteam@gmx.com

¹ Freie Universität Berlin, Institut für Pharmazeutische Technologie, Biopharmazie & NutriCosmetics

² Fachhochschule Kaiserslautern, Angewandte Logistik- und Polymerwissenschaften & Applied Life Sciences

Literatur

- [1] Müller, R.H., M. Radtke und S.A. Wissing, Solid lipid nanoparticles (SLN) and nanostructured lipid carriers (NLC) in cosmetic and dermatological preparations. *Adv Drug Deliv Rev.* 2002. 54 Suppl 1: p. S131–55.
- [2] Pardeike, J., A. Homoss und R.H. Muller, Lipid nanoparticles (SLN, NLC) in cosmetic and pharmaceutical dermal products. *Int J Pharm.* 2009. 366(1–2): p. 170–84.
- [3] Keck, C.M., K. Schwabe und C. Rimpler, Lipid Nanoparticles for the Enhancement of the dermal action of solid particles, European Patent Application No. 08 019 306.3. 2008
- [4] Keck, C.M. und K. Schwabe, Silver-nanolipid complex for application to atopic dermatitis skin: rheological characterization, in vivo efficiency and theory of action. *J Biomed Nanotechnol.* 2009. 5(4): p. 428–36.