

1

Δομή και λειτουργία του ανθρώπινου δέρματος

1.1 Εισαγωγή

Το ανθρώπινο δέρμα είναι ένα όργανο μοναδικά κατασκευασμένο εις τρόπον ώστε να επιτρέπει τη ζωή στη γη ρυθμίζοντας τη θερμότητα του σώματος καθώς και την ποσότητα ύδατος που αποβάλλεται απ' αυτό ενώ ταυτόχρονα αποτρέπει την είσοδο επιβλαβών χημικών ουσιών ή μικροοργανισμών. Επίσης είναι το μεγαλύτερο σε έκταση όργανο του ανθρώπινου σώματος, αντιπροσωπεύοντας περίπου το 10% της συνολικής μάζας του μέσου ανθρώπου, καλύπτοντας παράλληλα μία μέση επιφάνεια 1.7 m². Επειδή ένα τόσο μεγάλο και εύκολα προσβάσιμο όργανο προφανώς προσφέρει ιδανικά και πολλαπλά σημεία για τη χορήγηση θεραπευτικών παραγόντων, τόσο για τοπικές όσο και για συστηματικές δράσεις, το ανθρώπινο δέρμα αποτελεί έναν ιδιαίτερο αποτελεσματικό αυτοαναπλαστικό φραγμό που είναι σχεδιασμένος να κρατά «τα έσω εντός και τα έξω εκτός».

Οι μεμβράνες του δέρματος μπορούν να εξεταστούν στα διάφορα επίπεδα της πολυπλοκότητάς τους. Σε ορισμένα μαθηματικά πρότυπα που επεξηγούν τη διαδερμική μεταφορά του φαρμάκου (Κεφάλαιο 2), η μεμβράνη μπορεί να θεωρηθεί ως ένας απλός φυσικός φραγμός· εξετάζοντας το θέμα με μεγαλύτερο βαθμό πολυπλοκότητας μπορούμε να θεωρήσουμε ότι το δέρμα είναι διάφοροι φραγμοί σε παράλληλη διάταξη. Σε αυτή την περίπτωση θεωρούμε ότι οι φαρμακευτικές ουσίες διέρχονται διαμέσου των πόρων του ιστού. Μεγαλύτερη πολυπλοκότητα προκύπτει επίσης από την εξέταση των βασικών δομικών και λειτουργικών χαρακτηριστικών της μεμβράνης. Σε μερικές ακραίες περιπτώσεις η αποτελεσματικότητα της διαδερμικής χορήγησης των φαρμάκων περιορίζεται από τη μεταβολική δραστηριότητα στο εσωτερικό της μεμβράνης. Εναλλα-

κτικά, η ανοσολογική απάντηση μπορεί να αποτρέπει την κλινική χρήση ενός σκευάσματος το οποίο έχει αποδειχτεί ότι είναι το άριστο σε *in vitro* μελέτες. Στην κλινική πράξη παρουσιάζεται μία επιπρόσθετη επιπλοκή όταν η τοπική χορήγηση αφορά στην αντιμετώπιση καταστάσεων στις οποίες πάσχει το ίδιο το δέρμα· εδώ, η φύση του φραγμού της μεμβράνης μπορεί να διαταραχθεί και γι' αυτό το λόγο τα πειραματικά δεδομένα που εξάγονται από τις *in vitro* μελέτες που γίνονται σε υγιή ιστό κρίνονται ίσως ακατάλληλα.

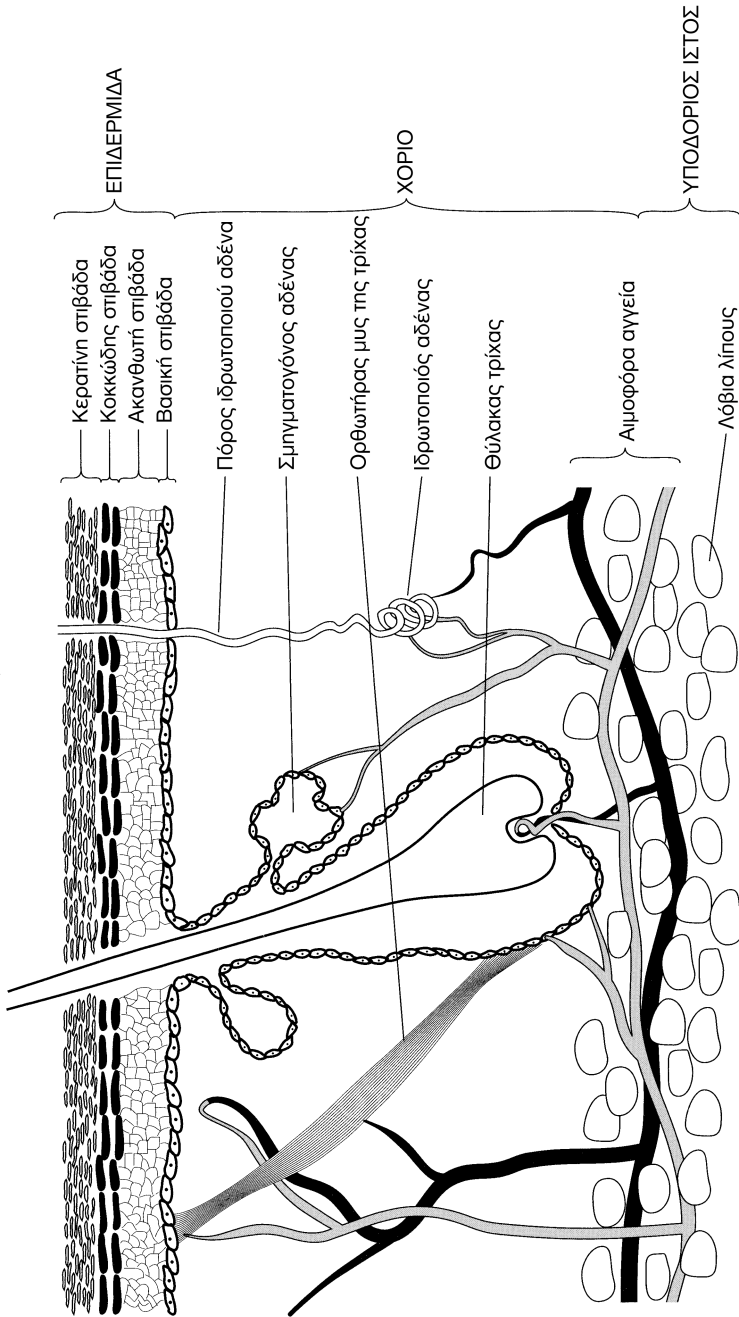
Το κεφάλαιο αυτό παρέχει μία γενική θεώρηση της δομής και της λειτουργίας του υγιούς ανθρώπινου δέρματος, που ακολουθείται από μία ανασκόπηση ορισμένων φυσιολογικών παραγόντων οι οποίοι μπορεί να επηρεάσουν τη διαδερμική και την τοπική χορήγηση των φαρμάκων, όπως είναι οι διαταραχές του δέρματος και οι μεταβολές της μεμβράνης οι σχετιζόμενες με την ηλικία.

1.2 Η δομή και η λειτουργία του υγιούς δέρματος

Το ανθρώπινο δέρμα αποτελεί ένα ιδιαίτερα περίπλοκο όργανο, παρά το γεγονός ότι σε πολλές μελέτες που σχετίζονται με τη διαδερμική χορήγηση των φαρμάκων, αντιμετωπίζεται κατά κάποιον τρόπο απλοϊκά και αποκλειστικά ως ένας φυσικός φραγμός. *In vivo*, το δέρμα υπόκειται σε μία διαδικασία συνεχούς ανανέωσης, ανταποκρίνεται ανοσολογικά και ιστολογικά σε κάθε βλαπτικό παράγοντα (θα μπορούσε να είναι η περίπτωση μίας εξωγενούς χημικής ουσίας όπως είναι ένα φάρμακο που εφαρμόζεται στην επιφάνειά του) και εμφανίζει μεταβολική δραστικότητα. Εξ' αιτίας πειραματικών και ηθικών δυσκολιών, οι περισσότερες μελέτες που αφορούν τη διαδερμική χορήγηση των φαρμάκων χρησιμοποιούν δέρμα *ex vivo* (*in vitro*) γεγονός το οποίο αναπόφευκτα μειώνει κατά ένα μέρος την προαναφερθείσα πολυπλοκότητα, ενώ ταυτόχρονα στις μελέτες αυτές παύει η ανανεωτική ικανότητα, ελαττώνονται οι ανοσολογικές απαντήσεις και συνήθως χάνεται η μεταβολική δραστικότητα. Ωστόσο, θα πρέπει πάντα να λαμβάνεται υπ' όψιν το γεγονός ότι τα δεδομένα που προέρχονται από μελέτες σε δέρμα που έχει διαταμεί δεν αντιστοιχούν άμεσα με την κατάσταση που επικρατεί *in vivo*.

Για τη διαδερμική χορήγηση των φαρμάκων, μπορούμε να εξετάσουμε τη δομή και τη λειτουργία του δέρματος με βάση την διάκρισή του σε τέσσερις στιβάδες (Εικόνα 1.1):

- την εσωτερική υποδόρια στιβάδα λίπους (υποδερμίδα)
- το υπερκείμενο χόριο
- την βιώσιμη επιδερμίδα και
- την εξώτατη στιβάδα του ιστού (μία επιδερμική στιβάδα νεκρών κυττάρων), την ονομαζόμενη κερατίνη στιβάδα.



Εικόνα 1.1 Σχηματική απεικόνιση εγκάρσιας διατομής του ανθρώπινου δέρματος.

1.2.1. Η υποδόρια στιβάδα λίπους

Η υποδόρια στιβάδα λίπους, ή υποδερμίδα, συνδέει το υπερκείμενο χόριο με τα υποκείμενα συστατικά του σώματος. Στις περισσότερες περιοχές του σώματος, η στιβάδα αυτή είναι σχετικά παχιά, συνήθως της τάξης των μερικών χιλιοστών. Ωστόσο, υπάρχουν περιοχές του σώματος στις οποίες η υποδόρια στιβάδα λίπους απουσιάζει, όπως π.χ. στα βλέφαρα. Αυτό το στρώμα λιπώδους ιστού πρωτίστως έχει μονωτικό και προστατευτικό ρόλο απέναντι σε μηχανική πλήξη του σώματος. Η υποδόρια λιπώδης στιβάδα μπορεί ανά πάσα στιγμή να παρέχει μόρια υψηλής ενέργειας, ενώ τα κύρια αιμοφόρα αγγεία και νεύρα πορεύονται μέσα σε αυτή τη στιβάδα.

1.2.2. Το χόριο

Η δερμίδα (ή χόριο) έχει κατά κανόνα πάχος 3-5 mm και είναι το μείζον συστατικό του ανθρώπινου δέρματος. Αποτελείται από ένα δίκτυο συνδετικού ιστού, κυρίως ινιδίων κολλαγόνου που παρέχουν υποστήριξη και από ελαστικό ιστό που παρέχει ελαστικότητα, ενσωματωμένο σε μία βλεννοπολυσακχαριδική γέλη (Wilkes και συν., 1973). Σχετικά με την διαδερμική χορήγηση των φαρμάκων, η στιβάδα αυτή συχνά θεωρείται κυρίως ως ζελατινοειδές υγρό, και συνεπώς αποτελεί ασθενή φραγμό στη χορήγηση των περισσότερων πολικών φαρμάκων, ενώ τα εμπόδια που προβάλλει στη χορήγηση ιδιαίτερα υψηλών λιποφιλικών μορίων ίσως είναι σημαντικά. Το χόριο φέρει πολυάριθμες δομές στο εσωτερικό του· αιμοφόρα και λεμφοφόρα αγγεία, νευρικές απολήξεις, μονάδες αδένων των τριχών αλλά και των σμηγματογόνων αδένων (θύλακες τριχών και σμηγματογόνοι αδένες) και ιδρωτοποιούς αδένες (απεκκριτικοί και αποκρινείς).

Η εκτεταμένη αγγείωση του δέρματος είναι ουσιώδης στη ρύθμιση της θερμοκρασίας του σώματος, ενώ ταυτόχρονα προμηθεύει με οξυγόνο και θρεπτικά συστατικά τον ιστό, απομακρύνοντας παράλληλα τις τοξίνες και τις άχρηστες ουσίες. Η αγγείωση είναι σημαντική και για την επούλωση των τραυμάτων. Η πλούσια αιματική ροή, περίπου 0.05 mL/min ανά mg δέρματος, είναι πολύ αποτελεσματική για την απομάκρυνση των μορίων που έχουν περάσει τις εξωτερικές στιβάδες του δέρματος. Τα τριχοειδή φθάνουν σε απόσταση έως και 0.2 mm από την επιφάνεια του δέρματος, και βρίσκονται συνυφασμένα με την στιβάδα του Malpighi της βιώσιμης επιδερμίδας. Έτσι, τα μόρια απομακρύνονται, *in vivo*, από την δερμο-επιδερμική στιβάδα, διασφαλίζοντας ότι η δερματική συγκέντρωση των περισσότερων ουσιών που έχουν διέλθει είναι πολύ χαμηλή. Ως προς τη διαδερμική χορήγηση των περισσότερων φαρμάκων, η αιματική κυκλοφορία διατηρεί μία βαθμίδωση συγκέντρωσης μεταξύ της ποσότητας που εφαρμόζεται στην επιφάνεια του δέρματος και της ποσότητας που υπάρχει στα

αγγεία διαμέσου της μεμβράνης του δέρματος. Είναι αυτή η βαθμίδωση της συγκέντρωσης που παρέχει την κινητήρια δύναμη για τη διείσδυση των φαρμάκων. Το λεμφικό σύστημα επίσης ανέρχεται έως την δερμο-επιδερμική στιβάδα και διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στη ρύθμιση της πίεσης του διάμεσου υγρού των ιστών, διευκολύνοντας παράλληλα τις ανοσολογικές απαντήσεις σε περιπτώσεις μικροβιακής εισβολής και την αποβολή άχρηστων ουσιών. Επιπλέον, μπορεί να απομακρύνει από το χόριο μόρια που διείσδυσαν στο δέρμα διατηρώντας κατ' αυτόν τον τρόπο την απαραίτητη κινητήρια δύναμη για τη είσοδο και άλλων μορίων. Οι Cross και Roberts (1993) έδειξαν ότι ενώ η δερματική αιματική ροή επηρεάζει την κάθαρση των σχετικά μικρών σε μέγεθος μορίων, όπως η λιδοκαΐνη, η λεμφική ροή αποτελεί σημαντικό καθοριστικό παράγοντα για την κάθαρση μεγαλύτερων μορίων όπως η ιντερφερόνη.

Υπάρχουν τρία κύρια εξαρτήματα στην επιφάνεια του ανθρώπινου δέρματος που προέρχονται από το χόριο, και τα οποία έχουν περιγραφεί λεπτομερώς από τους Katz και Roulson (1971). Οι θύλακοι των τριχών εντοπίζονται σε όλη την επιφάνεια του δέρματος εκτός από τις περιοχές στις οποίες ασκείται έντονη πίεση (πέλματα των άκρων ποδών, παλάμες των άκρων χειρών) και τα χείλη. Οι σμηγματογόνοι αδένες που συνδέονται με τους θυλάκους των τριχών εκκρίνουν σμήγμα το οποίο αποτελείται από λιπαρά οξέα, κηρία και τριγλυκερίδια τα οποία λιπαίνουν την επιφάνεια του δέρματος και συμβάλλουν στη διατήρηση του pH της σε τιμές κοντά στο 5. Οι απεκκριτικοί (ή ιδρωτοποιοί) και οι αποκρινείς αδένες προέρχονται και αυτοί από το δερματικό ιστό. Οι ιδρωτοποιοί αδένες εντοπίζονται σχεδόν σε όλη την έκταση της επιφάνειας του σώματος, κατά κανόνα με πυκνότητα 100-200 ανά cm^2 δέρματος. Σε απάντηση προς τη θερμότητα και το συναισθηματικό stress εκκρίνουν ιδρώτα, ένα υδατικό διάλυμα αλάτων με pH κοντά στο 5. Οι αποκρινείς αδένες εντοπίζονται κοντά στη δερμο-επιδερμική στιβάδα και περιορίζονται σε συγκεκριμένες περιοχές του δέρματος όπως οι μασχάλες, οι θηλές των μαστών και η πρωκτογεννητική περιοχή. Οι λιπώδεις και οι «γαλακτώδεις» πρωτεϊνικές εκκρίσεις ευθύνονται κατά μεγάλο μέρος για τη χαρακτηριστική οσμή του «ιδρώτα».

Όσον αφορά τη διαδερμική χορήγηση φαρμάκων, τα εξαρτήματα αυτά (θύλακοι των τριχών, εκφορητικοί πόροι) αποτελούν τις δυναμικές οδούς από τις οποίες τα μόρια μπορούν να εισέλθουν στις κατώτερες στιβάδες του δέρματος παρακάμπτοντας έτσι τον «ακέραιο» φραγμό που ορθώνει η κερατίνη στιβάδα. Αυτές οι οδοί που αποκαλούνται «αναστομωτικές οδοί» πιθανώς να παίζουν ρόλο στις πρώιμες φάσεις της διαδικασίας της διείσδυσης των μορίων, και για τα μεγάλα πολικά μόρια καθώς επίσης και για την ηλεκτρική ενίσχυση της διαδερμικής χορήγησης φαρμάκων. Ωστόσο, για τα περισσότερα μόρια που διέρχονται από το δέρμα, η επιφάνεια που προσφέρεται από αυτές τις αναστομωτικές

οδούς είναι τόσο μικρή, που κυρίαρχη οδός για τα μόρια να διαπεράσουν τον ιστού παραμένει αυτή διαμέσου της υπόλοιπης επιφάνειας του δέρματος. Οι μηχανισμοί μέσω των οποίων τα μόρια διέρχονται από το ανθρώπινο δέρμα, συμπεριλαμβανομένης και της αναστομωτικής οδού, συζητώνται στο Κεφάλαιο 2 (Υποδιαίρεση 2.3).

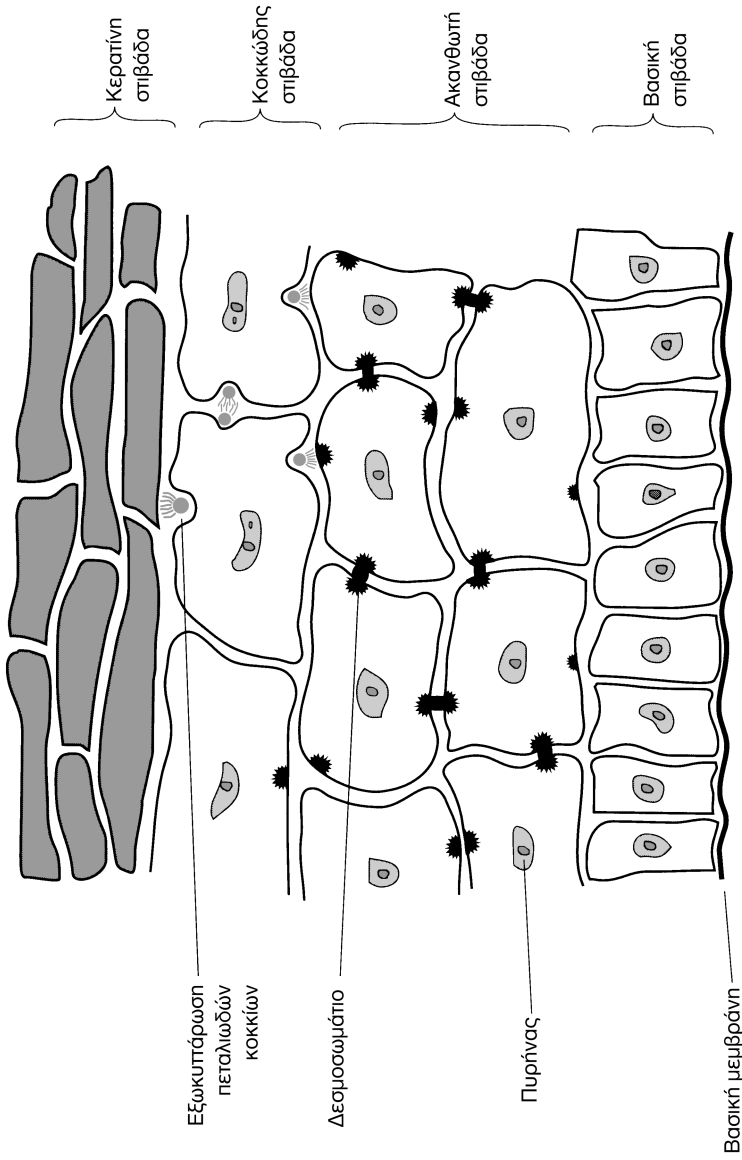
1.2.3. Η επιδερμίδα

Η επιδερμίδα είναι μία περίπλοκη και πολύστιβη μεμβράνη με πάχος που ποικίλλει και κυμαίνεται από 0.06 mm στα βλέφαρα έως 0.8 mm στα πέλματα και τις παλάμες, περιοχές στις οποίες ασκείται έντονη πίεση. Η επιδερμίδα δεν περιέχει αιμοφόρα αγγεία και γι' αυτό το λόγο τα θρεπτικά στοιχεία καθώς και τα άχρηστα προϊόντα πρέπει να διαχυθούν μέσω της δερμο-επιδερμικής στιβάδας ώστε να διατηρηθεί η ακεραιότητα του ιστού. Για τον ίδιο λόγο, μόρια που διαπερνούν την επιδερμίδα πρέπει να διασχίσουν τη δερμο-επιδερμική στιβάδα ώστε να εισέλθουν στη συστηματική κυκλοφορία.

Η επιδερμίδα περιέχει τέσσερις ιστολογικά διακριτές στιβάδες οι οποίες, από μέσα προς τα έξω, είναι η βασική, η ακανθωτή, η κοκκώδης και η κερατίνη στιβάδα (Εικόνα 1.2). Μία πέμπτη στιβάδα, η διαφανής, περιγράφεται ορισμένες φορές αλλά περισσότερο θεωρείται ως το κατώτερο τμήμα της κερατίνης στιβάδας. Η κερατίνη στιβάδα, που αποτελείται από απύρηννα (νεκρά) κύτταρα, παρέχει τον κύριο φραγμό στη διαδερμική χορήγηση των φαρμάκων και συνεπώς, συχνά αντιμετωπίζεται ως μία ξεχωριστή μεμβράνη από ειδικούς αυτού του πεδίου. Ο όρος «βιώσιμη επιδερμίδα» χρησιμοποιείται συχνά για να περιγράψει τις υποκείμενες στιβάδες, παρά το γεγονός ότι μέσα σε αυτές, όπως για παράδειγμα στην κοκκώδη στιβάδα, η βιωσιμότητα των κυττάρων τίθεται υπό αμφισβήτηση καθώς τα κυτταρικά συστατικά αποδομούνται κατά τη διάρκεια της διαφοροποίησης.

1.2.3.1 Η βασική στιβάδα

Τα κύτταρα της βασικής στιβάδας προσομοιάζουν με αυτά άλλων ιστών του σώματος· περιέχουν τα τυπικά οργανίδια όπως τα μιτοχόνδρια και τα ριβοσωμάτια και είναι μεταβολικώς ενεργά. Η στιβάδα αυτή περιέχει τα κερατινοκύτταρα, που είναι τα μόνα κύτταρα της επιδερμίδας που έχουν τη δυνατότητα να διαιρεθούν (με μίτωση). Κατά μέσο όρο, τα κύτταρα της στιβάδας αυτής αναπαράγονται κάθε 200 με 400 ώρες. Μετά από κάθε διαίρεση, το ένα από τα δύο θυγατρικά κύτταρα παραμένει στη βασική στιβάδα ενώ το άλλο μεταναστεύει διαμέσου της επιδερμίδας προς την επιφάνεια του δέρματος. Τα κερατινοκύτταρα της βασικής στιβάδας προσκολλώνται στη βασική μεμβράνη (δερμο-επιδερμική μεμβράνη) χάρη στα ημιδεσμοσωμάτια, τα οποία λειτουργούν περισσότερο



Εικόνα 1.2 Αναπαράσταση της κυτταρικής διαφοροποίησης στην ανθρώπινη επιδερμίδα.

ως πρωτεϊνικές «άγκυρες» γι' αυτά τα κύτταρα της κατώτερης στιβάδας. Η απώλεια της προσκόλλησης μεταξύ των βασικών αυτών κυττάρων και της βασικής μεμβράνης οδηγεί σε αποκόλληση του δέρματος, όπως παρατηρείται σε μερικές φλυκταινώδεις καταστάσεις. Μέσα στη βασική στιβάδα και το παρακείμενο στρώμα κυττάρων, την ακανθωτή στιβάδα, τα κερατινοκύτταρα συνδέονται μέσω δεσμοσωματίων, τα οποία είναι και αυτά εξειδικευμένες πρωτεϊνικές κυτταρικές γέφυρες.

Εκτός από τα κερατινοκύτταρα, η βασική στιβάδα περιέχει και άλλα εξειδικευμένα είδη κυττάρων. Τα μελανοκύτταρα συνθέτουν τη χρωστική μελανίνη από την τυροσίνη. Ανευρίσκονται δύο είδη μελανίνης: η ευμελανίνη, η οποία αποτελεί την πιο κοινή μορφή με χρώμα καφέ/μαύρο, και η φαιομελανίνη η οποία έχει χρώμα ερυθρό ή κίτρινο. Τα κοκκία μελανίνης που σχηματίζονται στα μελανοκύτταρα συνήθως είναι μείγμα και των δύο τύπων. Τα μελανοκύτταρα έρχονται σε επαφή με παρακείμενα κερατινοκύτταρα μέσω δενδριτικών συνδέσεων και έτσι είναι δυνατή η μεταφορά των κοκκίων χρωστικής από αυτά προς τα κερατινοκύτταρα. Στο δέρμα του προσώπου, μπορεί να αντιστοιχεί μέχρι ένα μελανοκύτταρο ανά πέντε κερατινοκύτταρα της βασικής στιβάδας, αλλά σε λιγότερο εκτιθέμενες επιφάνειες (όπως ο κορμός) αυτή η αντιστοιχία είναι κατά πολύ μικρότερη, δηλαδή ένα μελανοκύτταρο ανά είκοσι κερατινοκύτταρα. Η παρουσία μελανοκυττάρων επάγεται από τη χρόνια έκθεση στο φως, αυξάνοντας τη σχετική αναλογία των κυττάρων που παράγουν χρωστικές στη βασική στιβάδα. Η μελανίνη αποτελεί τον ενεργειακό «αποδέκτη» του δέρματος, υπό την έννοια της απορρόφησης της υπεριώδους (UV) ακτινοβολίας και της αποδόμησης των ελεύθερων ριζών. Ο αριθμός των μελανοκυττάρων σε μία δεδομένη περιοχή του δέρματος είναι ίσος σε άτομα με ανοιχτόχρωμο και σε άτομα με σκουρόχρωμο δερματότυπο, αλλά η διαφορά μεταξύ αυτών των ατόμων έγκειται στο ότι οι τελευταίοι φέρουν πιο ενεργά και αποτελεσματικά μελανοκύτταρα.

Στη βασική στιβάδα ανευρίσκονται επίσης και κύτταρα του Langerhans. Ενώ ανακαλύφθηκαν και ονομάστηκαν έτσι από ένα φοιτητή Ιατρικής το 1860, ο ρόλος τους άρχισε να εξακριβώνεται τα τελευταία 40 χρόνια. Είναι δενδριτικά κύτταρα και μέσω των αποφύσεων τους συνδέονται με τα κερατινοκύτταρα. Τα κύτταρα του Langerhans προέρχονται από το μυελό των οστών και αναγνωρίζονται ως τα κύρια αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα του δέρματος. Τα αντιγόνα προσδένονται στη κυτταρική επιφάνεια και, παρά το ότι τα κύτταρα του Langerhans δεν έχουν τα ίδια σημαντική φαγοκυτταρική ικανότητα, μπορούν να παρουσιάζουν αντιγόνα στα λεμφοκύτταρα που βρίσκονται στους λεμφαδένες. Συγκρινόμενο με άλλες μεμβράνες του σώματος, το δέρμα έρχεται σε επαφή με μεγάλο αριθμό αντιγόνων και γι' αυτό το λόγο τα κύτταρα του

Langerhans διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο σε καταστάσεις όπως η αλλεργική δερματίτιδα εξ' επαφής.

Ένας άλλος εξειδικευμένος κυτταρικός τύπος που συναντάται στη βασική στιβάδα του δέρματος είναι τα κύτταρα του Merkel. Τα κύτταρα αυτά ανευρίσκονται σε μεγαλύτερους αριθμούς γύρω από τις περιοχές που είναι ευαίσθητες στην αφή, όπως τα χείλη και οι άκρες των δακτύλων. Συνδέονται με τις νευρικές απολήξεις που βρίσκονται προς την δερματική πλευρά της βασικής μεμβράνης και φαίνεται ότι έχουν κάποιο ρόλο στην δερματική αισθητικότητα.

1.2.3.2 Η ακανθωτή στιβάδα

Η ακανθωτή στιβάδα ανευρίσκεται στην άνω πλευρά της βασικής στιβάδας, με την οποία από κοινού σχηματίζουν τη στιβάδα του Malpighi. Η ακανθωτή στιβάδα αποτελείται από δύο έως έξι στρώματα κερατινοκυττάρων με μεταβαλλόμενη μορφολογία από σπηλιδωτά κύτταρα σε πολυγωνικά. Μέσα στη στιβάδα αυτή τα κερατινοκύτταρα αρχίζουν να διαφοροποιούνται και να συνθέτουν κερατίνη που συσσωρεύεται και σχηματίζει τασεο-ινίδια. Τα δεσμοσωμάτια που συνδέουν τις κυτταρικές μεμβράνες παρακείμενων κερατινοκυττάρων σχηματίζονται από πυκνώσεις τασεο-ινιδίων και σε αυτά οφείλεται η διατήρηση της απόστασης των 20 nm περίπου μεταξύ των κυττάρων.

1.2.3.3 Η κοκκώδης στιβάδα

Κατά τη μετάβαση από την ακανθωτή στιβάδα στην κοκκώδη, τα κερατινοκύτταρα συνεχίζουν να διαφοροποιούνται, να συνθέτουν κερατίνη και να αποκτούν πιο επίπεδο σχήμα. Η στιβάδα αυτή έχει πάχος ένα με τρία στρώματα κυττάρων, και περιέχει ένζυμα που ξεκινούν την αποδόμηση των συστατικών των βιώσιμων κυττάρων, όπως τον πυρήνα και τα οργανίδια. Τα κοκκώδη κύτταρα ονομάζονται έτσι επειδή φέρουν επίκτητες κοκκώδεις δομές. Τα κοκκία κερατοϋαλίνης προκαλούν την ωρίμανση της κερατίνης στο κύτταρο. Ιδιαίτερη σημασία για τη διαδερμική και τοπική χορήγηση των φαρμάκων έχει το γεγονός ότι συντίθενται επίσης κοκκία επικαλυμμένα με μεμβράνη, πιθανότατα στο ενδοπλασματικό δίκτυο και το σύστημα Golgi, και περιέχουν πρόδρομα μόρια για τη σύνθεση των μεσοκυττάρων ελασμάτων λίπους που συνταντώνται στην κερατίνη στιβάδα. Τα πεταλιώδη αυτά κοκκία εξέρχονται από τα κύτταρα στον μεσοκυττάριο χώρο, καθώς τα κύτταρα προσεγγίζουν το ανώτατο τμήμα της κοκκώδους στιβάδας.

1.2.3.4 Η διαυγής στιβάδα

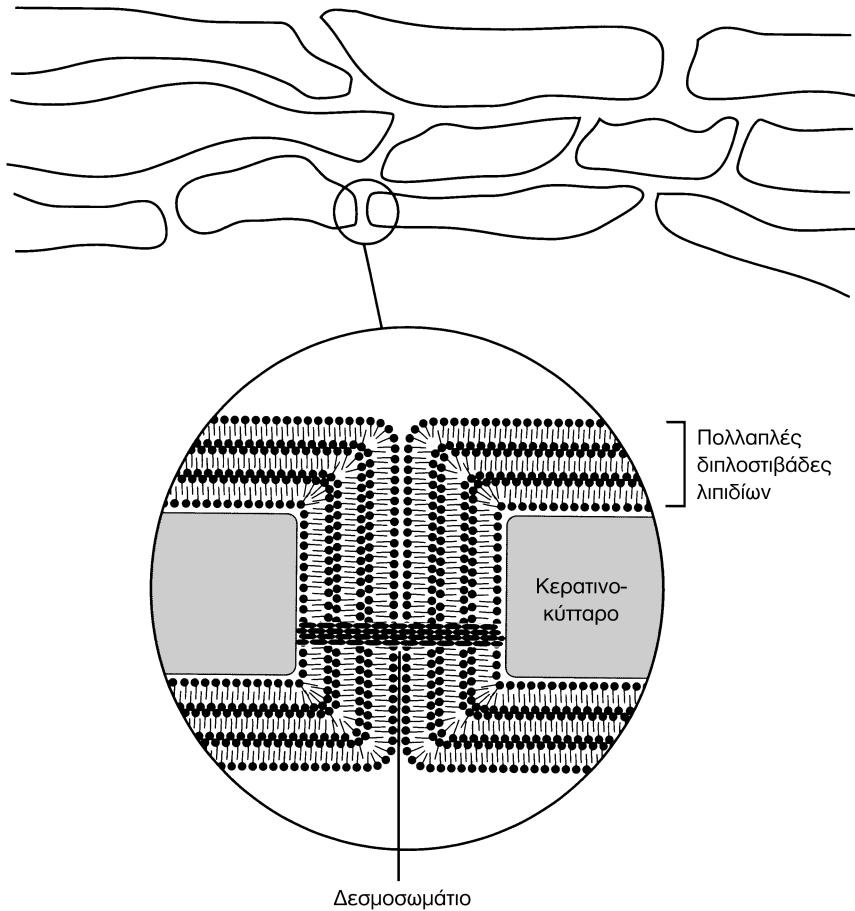
Η διαυγής στιβάδα είναι αυτή στην οποία οι πυρήνες των κυττάρων αποδομούνται ενώ ταυτόχρονα αυξάνεται η κερατινοποίηση των κυττάρων με απο-

τέλεσμα να μεταβάλλεται η μορφολογία τους, η οποία καθίσταται επίπεδη. Περιστασιακά, σταγονίδια ελαιώδους ουσίας παρατηρούνται στη στιβάδα αυτή, προερχόμενα πιθανότατα από την αποδόμηση των λυσοσωματιών. Η διαυγής στιβάδα είναι καλύτερα ορατή σε σημεία όπου το δέρμα είναι πιο παχύ, όπως στα πέλματα των άκρων ποδών και τις παλάμες. Ορισμένοι δερματολόγοι θέτουν το ερώτημα εάν αυτή η στιβάδα είναι πράγματι μία διακριτή λειτουργικά δομή ή αν εμφανίζεται τεχνητά κατά την παρασκευή του ιστού. Οι περισσότεροι ερευνητές τείνουν να θεωρούν ότι η διαυγής στιβάδα είναι το κατώτατο τμήμα της κερατίνης στιβάδας, και ως εκ τούτου τις ταξινομούν ως μία ενιαία στιβάδα.

1.2.3.5 Η κερατίνη στιβάδα

Η κερατίνη στιβάδα είναι το τελικό προϊόν της διαφοροποίησης των κυττάρων της επιδερμίδας και παρ' ότι συγκαταλέγεται στις στιβάδες του δέρματος, συχνά θεωρείται ως ξεχωριστή μεμβράνη σε μελέτες που αφορούν τη διαδερμική και τοπική χορήγηση φαρμάκων. Η τυπική μορφή της κερατίνης στιβάδας αποτελείται από 10-15 στρώματα κυττάρων με πάχος περίπου 10 μm όταν είναι σε ξηρά κατάσταση· αντιθέτως, όταν είναι νωπή, το πάχος της μπορεί να διογκωθεί αρκετές φορές. Όπως και η βιώσιμη επιδερμίδα, η κερατίνη στιβάδα είναι παχύτερη στα πέλματα και τις παλάμες και λεπτότερη στα χείλη. Αυτή η λεπτή μεμβράνη, που αποτελείται από νεκρά, απύρρηνα, κερατινοποιημένα κύτταρα, «τοποθετημένα» ανάμεσα σε λιπίδια της μεσοκυττάριας ουσίας, επιτρέπει την επιβίωση των επίγειων όντων αποτρέποντας την αφυδάτωση του δέρματος. Η κερατίνη στιβάδα συμβάλλει στη ρύθμιση της απώλειας ύδατος από το σώμα ενώ προστατεύει από την είσοδο επιβλαβών ουσιών, συμπεριλαμβανομένων και μικροοργανισμών. Η κερατίνη στιβάδα προσομοιάζεται με ένα πρότυπο «πλίνθων με κονίαμα» (Michaels και συν., 1975· Elias, 1981) στο οποίο τα κερατινοποιημένα κύτταρα (πλίνθοι) είναι τοποθετημένα ανάμεσα σε διπλοστιβάδες λιπιδίων (κονίαμα) (Εικόνα 1.3). Ωστόσο, θα πρέπει να λαμβάνει κανείς υπ' όψιν ότι τα κερατινοκύτταρα είναι πολυγωνικά, επιμήκη κύτταρα και σχετικά επίπεδα-με κατά προσέγγιση 0.2 έως 1.5 μm πάχος και διάμετρο 34 έως 46 μm. Τυπικά, ένα θυγατρικό κύτταρο από τη βασική στιβάδα χρειάζεται 14 ημέρες για να διαφοροποιηθεί προς ένα κύτταρο της κερατίνης στιβάδας, και ένα τέτοιο κύτταρο διατηρείται κατά κανόνα ακόμη 14 ημέρες πριν υποστεί απόπτωση. Από τη στιγμή που τα κύτταρα της κερατίνης στιβάδας του δέρματος κερατινοποιηθούν, καλούνται και «κερατινοκύτταρα».

Η λειτουργία της κερατίνης στιβάδας ως φραγμού εξαρτάται σε σημαντικό βαθμό από τα μοναδικά συστατικά του: 75-80% πρωτεΐνη, 5-15% λιπίδια και 5-10% άλλα, μη-ταυτοποιημένα συστατικά σε ξηρά ως προς το βάρος κατάσταση (Wilkes και συν., 1973). Η πρωτεΐνη βρίσκεται κυρίως μέσα στα κερατινο-



Εικόνα 1.3 Αναπαράσταση του μοντέλου «πλίνθων με κονίαμα» της ανθρώπινης κερατίνης στιβάδας.

κύτταρα και είναι πρωτίστως α-κερατίνη (περίπου 70%), μαζί με μικρή ποσότητα β-κερατίνης (περίπου 10%) και ένα πρωτεϊνικό κυτταρικό περίβλημα (περίπου 5%). Τα ένζυμα και οι άλλες πρωτεΐνες αποτελούν κατά προσέγγιση το 15% του πρωτεϊνικού συστατικού. Το πρωτεϊνικό περίβλημα του κυττάρου είναι ιδιαίτερα αδιάλυτο και πολύ ανθεκτικό σε χημικές επιδράσεις. Αυτή η εξωτερική πρωτεΐνη των κερατινοκυττάρων έχει ρόλο-κλειδί στη δόμηση και την διάταξη των μεσοκυττάρων λιπιδικών πεταλίων της κερατίνης στιβάδας: το κερατινοκύτταρο συνδέεται με το λιπιδικό περίβλημα μέσω μορίων του γλουταμινικού οξέος του πρωτεϊνικού περιβλήματος. Το λιπιδικό περίβλημα παρέχει κατ' αυτόν τον τρόπο ένα μέσο στήριξης στα κερατινοκύτταρα και συνδέει τις

πρωτεϊνικές περιοχές των κερατινοκυττάρων με τις μεσοκυττάριας λιπιδικές περιοχές.

Η ανθρώπινη κερατίνη στιβάδα περιέχει ένα μοναδικό μείγμα λιπιδίων και για τα περισσότερα μόρια που πρόκειται να διεισδύσουν, οι πολλαπλές και συνεχείς διπλοστιβάδες που σχηματίζουν τα λιπίδια αποτελούν στοιχείο-«κλειδί» για τη ρύθμιση της ροής του φαρμάκου διαμέσου του ιστού (Κεφάλαιο 2). Γι' αυτό το λόγο, αφιερώθηκε μεγάλη προσπάθεια για την μελέτη της λιπιδικής σύστασης της μεσοκυττάριας ουσίας της κερατίνης στιβάδας, ιδιαίτερα από τους Downing, Wertz, Elias και συν. (Elias, 1983· Wertz και συν., 1985). Είναι ξεκάθαρο ότι το λιπιδικό περιεχόμενο της στιβάδας αυτής ποικίλλει από άτομο σε άτομο μεταξύ των διαφορετικών περιοχών του σώματος (Lampe και συν., 1983a), ενώ τα κύρια συστατικά του περιλαμβάνουν σφιγγολιπίδια (ceramides), λιπαρά οξέα, χοληστερόλη, θειϊκή χοληστερόλη και εστέρες στερόλης/ κηρού (βλέπε Πίνακα 1.1). Τα λιπίδια της κερατίνης στιβάδας είναι διατεταγμένα σε πολλαπλές διπλοστιβάδες αλλά, σε αντίθεση με όλες τις άλλες διπλοστιβάδες λιπιδίων του σώματος, απουσιάζουν τα φωσφολιπίδια. Ωστόσο, στη λιπιδική μεσοκυττάρια ουσία εντοπίζονται οκτώ κατηγορίες σφιγγολιπιδίων με μοναδική δομή (χαρακτηριζόμενα ως σφιγγολιπίδια 1 έως 5, 6.1, 6.2 και 8) (βλέπε Εικόνα 1.4) τα οποία, μαζί με τα λιπαρά οξέα, τη χοληστερόλη και τη θειϊκή χοληστερόλη, παρέχουν τις αμφίφιλες ιδιότητες που είναι απαραίτητες για το σχηματισμό λιπιδικών διπλοστιβάδων. Οι διαφορετικές κατηγορίες σφιγγολιπιδίων συνεισφέρουν ποικιλοτρόπως στη σταθεροποίηση των διπλοστιβάδων αυτών-για παράδειγμα, το σφιγγολιπίδιο 1 μπορεί να σταθεροποιήσει τη διπλοστιβάδα και να δράσει ως μοριακός «ήλος» μεταξύ των διπλοστιβάδων. Ωστόσο, είναι ξεκάθαρο ότι υπάρχει μία παράταξη από μικρο-περιοχές εντός των λιπιδίων της κερατίνης στιβάδας· η διάθλαση με ακτίνες X, φασματοσκοπικές καθώς και θερμικές μελέτες δείχνουν ότι τα λιπίδια εμφανίζουν συμπεριφορά ετερογενούς φάσης, γεγονός το οποίο οδηγεί στο συμπέρασμα ότι στις διπλοστιβάδες συνυπάρχουν πολλαπλά επίπεδα οργάνωσης. Επιπλέον, οι λιπιδικές διπλοστιβάδες της κερατίνης στιβάδας περιλαμβάνουν ορισμένες πρωτεΐνες ενδογενούς ή εξωγενούς προέλευσης, όπως ένζυμα, τα οποία επηρεάζουν την τακτοποίηση των πεταλίων.

Πέρα από τα κερατινοκύτταρα και τα πετάλια λιπιδίων, το ύδωρ διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στη διατήρηση της ακεραιότητας της κερατίνης στιβάδας. Ρυθμίζει τη δραστηριότητα ορισμένων υδρολυτικών ενζύμων μέσα στην κερατίνη στιβάδα ενώ η υγρασία του περιβάλλοντος επηρεάζει τη δραστηριότητα των ενζύμων που εμπλέκονται στη διαδικασία της αποφολιδώσης. Ακόμη, η δραστηριότητα του ύδατος των κερατινοκυττάρων ρυθμίζει τα ένζυμα που εμπλέκονται στην παραγωγή του Φυσικού Ενυδατικού Παράγοντα (ΦΕΠ). Λειτουργεί επιπλέον και ως προστατευτική ουσία προλαμβάνοντας τη ρήξη της κερα-

Πίνακας 1.1 Λιπιδική σύσταση της ανθρώπινης κερατίνης στιβάδας εκφραζόμενη ως ποσοστό του συνολικού λιπιδικού περιεχομένου

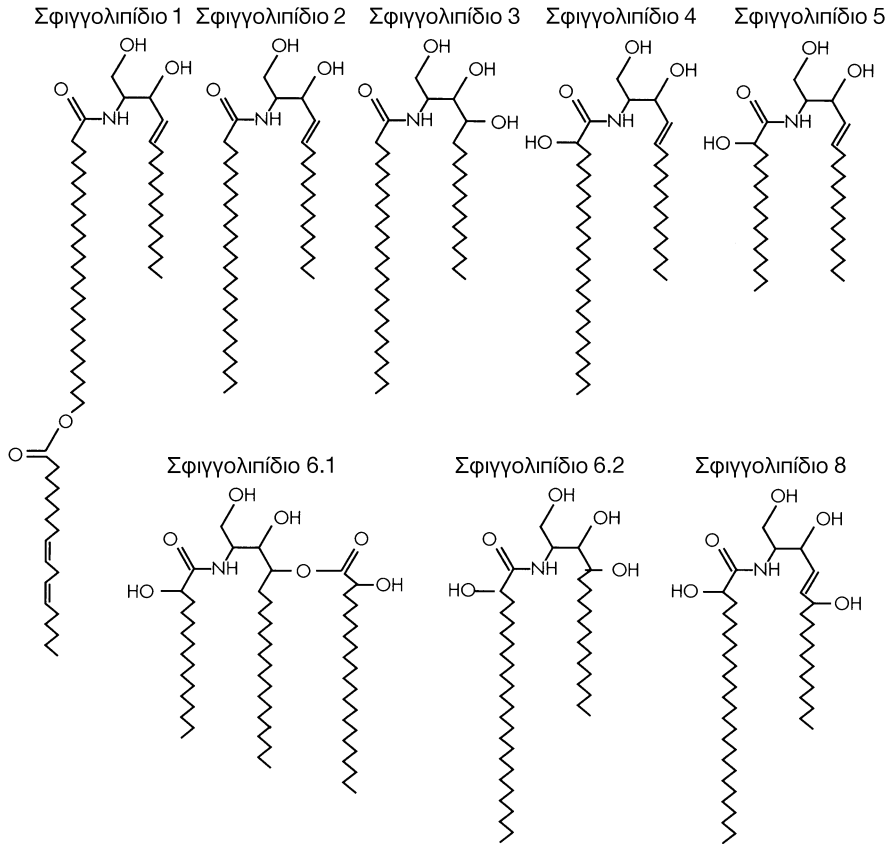
Λιπιδικό συστατικό	Περιοχή δέρματος		
	Κοιλιακή χώρα ^a	Πέλμα ^b	Απροσδιόριστο ^c
Σφιγγολιπίδια	18	35	41
Σφιγγολιπίδιο 1	14	–	3.2
Σφιγγολιπίδιο 2	4.3	–	8.9
Σφιγγολιπίδιο 3	–	–	4.9
Σφιγγολιπίδιο 4	–	–	6.1
Σφιγγολιπίδιο 5	–	–	5.7
Σφιγγολιπίδιο 6	–	–	12
Γλυκοσυλσφιγγολιπίδια	Ίχνη	–	0.0
Λιπαρά οξέα	19	19	9.1
Στεαρικό οξύ	1.9	–	–
Παλμτικό οξύ	7.0	–	–
Μυριστικό οξύ	0.7	–	–
Ολεϊκό οξύ	6.3	–	–
Λινολεϊκό οξύ	2.4	–	–
Παλμιτολεϊκό οξύ	0.7	–	–
Άλλα οξέα	<0.1	–	–
Χοληστερόλη	14	29	27
Θειϊκή χοληστερόλη	1.5	1.8	1.9
Εστέρες στερόλης/κηρού	5.4	6.5	10
Δι-και τριγλυκερίδια	25	3.5	0.0
Σκουαλένιο	4.8	0.2	–
n-Αλκάνια	6.1	1.7	–
Φωσφολιπίδια	4.9	3.2	–

^aLampe και συν. (1983a,b), ^bMelnik και συν. (1989), ^cWertz και Downing (1989).

Σημείωση: Η παρουσία των αλκανίων πιθανόν να αναφέρεται εσφαλμένα, καθώς δεν υπάρχουν αναφορές στη βιβλιογραφία για την ύπαρξη μεταβολικών οδών για την παραγωγή τους στο δέρμα. Η παρουσία τους είναι μάλλον το αποτέλεσμα εξωτερικής επιμόλυνσης. Επιπλέον, ο Lampe και συν. υπέθεσαν ότι η υψηλή περιεκτικότητα των δειγμάτων κερατίνης στιβάδας που διέθεταν σε τριγλυκερίδια, οφειλόταν σε επιμόλυνση από τριγλυκερίδια υποδορίου ιστού.

τίνης στιβάδας σε συνθήκες μηχανικού χτυπήματος.

Ο ΦΕΠ αποτελεί μία ιδιαίτερα αποτελεσματική ενυδατική ουσία που συντίθεται και εντοπίζεται στην κερατίνη στιβάδα. Παράγεται από την πρωτεόλυση της φιλαγκρίνης και στην πραγματικότητα είναι μείγμα ελεύθερων αμινοξέων, παραγώγων αμινοξέων και αλάτων· η σερίνη, η γλυκίνη, η πυρολική ένωση του καρβοξυλικού οξέος, η κιτρουλίνη, η αλανίνη και η ιστιδίνη αποτελούν τα κύρια συστατικά ενώ υπάρχουν και μικρότερες ποσότητες αργινίνης, ορνιθίνης, ουροκανικού οξέος και προλίνης. Αυτό το υγροσκοπικό μείγμα διατηρεί ενυδατωμένο το εσωτερικό της κερατίνης στιβάδας και συνεισφέρει στη διατήρηση της ευλυγισίας της.



Εικόνα 1.4 Η δομή των σημαντικότερων σφιγγολιπιδίων που συναντώνται στην κερατίνη στιβάδα.

1.2.4 Επιδερμικά ενζυμικά συστήματα

Εκτός από τα κυτταρικά στοιχεία της επιδερμίδας, στον ιστό αυτό εντοπίζονται και πολλά ένζυμα μεταβολισμού των φαρμάκων. Ιστοχημικές και ανοσοϊστοχημικές μέθοδοι δείχνουν ότι η πλειονότητα αυτών βρίσκεται στην επιδερμίδα, τους σημηματογόνους αδένες και τους θυλάκους των τριχών. Παρά το γεγονός ότι συναντώνται σε πολύ μικρότερες συγκεντρώσεις απ' ό,τι στο ήπαρ, η μεταβολική τους δραστηριότητα μπορεί να μειώσει τη βιοδιαθεσιμότητα των τοπικά εφαρμοζόμενων σκευασμάτων. Το ότι το δέρμα είναι ένας «αδρανής» ιστός είναι μία κοινώς εσφαλμένη αντίληψη. Πράγματι, οι περισσότερες αντιδράσεις τύπου I (π.χ. οξείδωση, αναγωγή, υδρόλυση) και τύπου II (π.χ. μεθυλίωση, σύνδεση με γλυκουρονίδια) μπορούν να λάβουν χώρα στο δέρμα, αν και έχουν λι-

γότερο από το 10% της δραστηριότητας των αντίστοιχων αντιδράσεων που λαμβάνουν χώρα στο ήπαρ (Hotchkiss, 1998). Ωστόσο, οι εστεράσες έχουν σχετικά υψηλή δραστηριότητα στο δέρμα και, συνυπολογίζοντας τη μεγάλη έκταση της επιφάνειάς του, ο μεταβολισμός ορισμένων φαρμάκων μπορεί να είναι σημαντικός. Για παράδειγμα, το τοπικά χορηγούμενο υπεροξειδίο του βενζοϋλίου μεταβολίζεται πλήρως σε βενζοϊκό οξύ από το ανθρώπινο δέρμα (Nacht και συν., 1981). Η μεταβολική αυτή δραστηριότητα μπορεί επίσης να αποδειχθεί επωφελής: πολλά προφάρμακα, ιδίως οι στεροειδείς εστέρες όπως η 17-βαλερική βηταμεθαζόνη, σχεδιάζονται κατ' αυτόν τον τρόπο ώστε η χορήγησή τους να παρουσιάζει βελτιωμένα χαρακτηριστικά (όπως αυξημένη λιποφιλικότητα), αξιοποιώντας έτσι το ελεύθερο φάρμακο που απελευθερώνεται μέσα στο δέρμα υπό την επίδραση των εστερασών του ιστού (βλέπε Υποδιαίρεση 4.5.1). Μικροοργανισμοί οι οποίοι είναι παρόντες στην επιφάνεια του δέρματος, όπως ο *Staphylococcus epidermidis*, μπορούν να μεταβολίσουν τοπικά εφαρμοζόμενες φαρμακευτικές ουσίες.

Για πιο λεπτομερή περιγραφή της δομής, της λειτουργίας και της διαφοροποίησης του ανθρώπινου δέρματος, ο αναγνώστης παραπέμπεται στα κείμενα των Orland (1983), Marks και συν. (1988), Bissett (1987) και Roberts και Walters (1998).

1.3 Φυσιολογικοί παράγοντες που επηρεάζουν τη διαδερμική και τοπική χορήγηση φαρμάκων

Η παραδοχή ότι οι διαταραχές του δέρματος επιδρούν στη φύση του δερματικού φραγμού και ως εκ τούτου επηρεάζουν την τοπική και διαδερμική χορήγηση φαρμάκων λειτουργεί ως αξίωμα της Ιατρικής επιστήμης· γι' αυτό το λόγο πολλές από αυτές τις παθολογικές καταστάσεις περιγράφονται στην Υποδιαίρεση 1.4. Ωστόσο, υπάρχουν και φυσιολογικοί παράγοντες που δύναται να επηρεάσουν το ρυθμό της χορήγησης φαρμάκων προς και διαμέσου του υγιούς δέρματος, όπως περιγράφεται στη συνέχεια.

1.3.1 Η ηλικία του δέρματος

Η ηλικία του δέρματος αποτελεί τον εκτενέστερα μελετημένο φυσιολογικό παράγοντα που επηρεάζει τη διαδερμική χορήγηση των φαρμάκων. Υπάρχουν ξεκάθαρες δομικές και λειτουργικές μεταβολές που λαμβάνουν χώρα καθώς προχωρά η γήρανση του δέρματος (Fenske και Lober, 1986), αν και είναι δύσκολο να αποδοθούν στη διαδικασία της γήρανσης αυτής καθαυτής, ή σε βλάβες του ιστού που συσσωρεύθηκαν με την πάροδο του χρόνου. Για παράδειγμα, η βλάβη μπορεί να προκύψει από επαναλαμβανόμενους χημικούς ερεθισμούς (π.χ.

από σάπυνες ή κοσμητικές ουσίες) ή από τη μακροχρόνια έκθεση στην ακτινοβολία UV του ηλιακού φωτός. Η βιβλιογραφία περιέχει αντικρουόμενα στοιχεία σχετικά με τις ελάχιστονες αλλαγές που επισυμβαίνουν στη βιώσιμη επιδερμίδα κατά τη γήρανση, αλλά είναι γενικά αποδεκτό ότι η κερατίνη στιβάδα παραμένει ουσιαστικά αμετάβλητη σε όλη τη διάρκεια της ζωής του ατόμου. Αυτό είναι αναμενόμενο, καθώς οποιαδήποτε διαταραχή της κερατίνης στιβάδας δεν θα ήταν συμβατή με τη ζωή.

Ο Potts και συν. (1984) απέδειξαν ότι η υγρασία του δέρματος μειώνεται με την πάροδο της ηλικίας· και επειδή η διαδερμική μεταφορά επηρεάζεται από την ενυδάτωση του ιστού, ο παράγοντας αυτός θα μπορούσε να επηρεάσει τη διείσδυση του φαρμάκου. Ωστόσο, και άλλοι παράγοντες μεταβάλλουν την ενυδάτωση του δέρματος και πιθανώς σε μεγαλύτερο βαθμό από ότι η σχετιζόμενη με την ηλικία μείωση της ενυδάτωσης.

Πέρα από τη δερματική μεμβράνη, υπάρχουν μεταβολές σε σχέση με την ηλικία που θεωρητικά μπορούν να επηρεάσουν την ποσότητα των τοπικά εφαρμοζόμενων φαρμάκων που εισέρχονται στη συστηματική κυκλοφορία. Η αιματική ροή (δερματική κάθαρση των μορίων που διαπερνούν τον ιστό) τείνει να μειώνεται με την ηλικία και, *in vivo*, αυτό θα μπορούσε να μειώσει τη διαδερμική ροή των φαρμάκων. Παρ' όλα αυτά, για την πλειοψηφία των μορίων, η δερματική κάθαρση δεν αποτελεί σημαντικό περιοριστικό παράγοντα στη διαδερμική θεραπεία.

Υπάρχουν πολλές ενδείξεις στη βιβλιογραφία για μικρές ή αμελητέες διαφορές στη διαδερμική χορήγηση των φαρμάκων που εμφανίζονται κατά τη γήρανση του φυσιολογικού δέρματος, αν και οι περισσότερες από αυτές τις μελέτες έχουν πραγματοποιηθεί *in vitro* και ως εκ τούτου ξετάζουν κυρίως παραλλαγές στο φραγμό της κερατίνης στιβάδας, μη λαμβάνοντας υπ' όψιν την αιματική ροή κ.τ.λ. Η γήρανση δεν έχει καμιά επίδραση στη διαδερμική διείσδυση του ύδατος, της οιστραδιόλης, της καφεΐνης, του μεθυλ-νικοτινικού οξέος ή της ασπιρίνης (Fenske και Lober, 1986· Roskos και συν., 1989, 1990) και γι' αυτό δε θα περίμενε κανείς να επηρεάσει σε σημαντικό βαθμό τη διείσδυση άλλων μορίων. Ωστόσο, προτείνεται, οι μελέτες επικινδυνότητας των σκευασμάτων που εφαρμόζονται σε παιδιά (συμπεριλαμβανομένων και των καλλυντικών) να διαχωρίζονται από αυτές των ενηλίκων, καθώς στα παιδιά ο λόγος του εμβαδού της επιφάνειας του δέρματος προς το βάρος είναι μεγαλύτερος και πιθανόν να έχουν διαφορετικές μεταβολικές δραστηριότητες των ενζύμων (Plunkett και συν, 1992).

Ενώ η επίδραση της ηλικίας επί του φυσιολογικού δέρματος στην χορήγηση φαρμάκων είναι ελάχιστη, υπάρχουν σημαντικές διαφορές στη μορφολογία και τη διαπερατότητα μεταξύ του φυσιολογικού (ώριμου) δέρματος και του δέρ-