

Dr. Hagen Trommer, Prof. Dr. Dr. Reinhard H.H. Neubert

Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg,
Institut für Pharmazie

Hyaluronsäure

Ein vielseitig pharmazeutisch einsetzbares Biomolekül

Abstrakt

Hyaluronsäure ist ein in vielen Teilen des menschlichen Organismus vorkommendes Polysaccharid. Hauptgebiete ihres Vorkommens sind das Bindegewebe, die extrazelluläre Matrix, die Synovialflüssigkeit sowie der Glaskörper des Auges. Neben den vielen bekannten und gut untersuchten Funktionen des Glykosaminoglykans (z.B. als Gelenkschmiermittel, viskoelastischer Füllstoff, allgemeiner Strukturgeber und die Wundheilung fördernde Substanz) existieren weitere Aufgaben des Makromoleküls, die bisher nur unvollständig aufgeklärt sind. Das erklärt einerseits das unvermindert rege Interesse an der vollständigen Erforschung des Polymers, andererseits das Entdecken ständig neuer Sachverhalte, in die Hyaluronsäure involviert ist. Dieser Beitrag gibt einen Überblick über neuere Erkenntnisse zu Eigenschaften und Wirkungen von Hyaluronsäure und diskutiert anhand von Ergebnissen eigener Untersuchungen die Frage nach dem Wert einer Applikation des Polymers bzw. seiner durch enzymatische Depolymerisation entstandenen Fragmente mittels halbfester topischer Formulierungen zum Zweck der Hautprotektion.

Die Entdeckung des Polymers

Hyaluronsäure wurde erstmals 1934 von Meyer und Palmer erwähnt. Sie entdeckten im Glaskörper des Rinder Auges eine durchsichtige viskose Flüssigkeit und schlugen vor, sie aufgrund ihrer physikochemischen Eigenschaften (*hyalos* [griech.-lat.] – durchscheinend, glasartig) und des Vorhandenseins einer Uronsäure als Hyaluronsäure zu bezeichnen [1]. Weiterhin konnten sie die Anwesenheit eines Aminozuckers in der von ihnen isolierten Substanz nachweisen sowie das Fehlen jeglicher Sulfatierungen. Die entsprechende Veröffentlichung im Journal of Biological Chemistry wurde zum vielzitierten Klassiker aller Hyaluronsäureforscher. Stützen konnten sie sich auf die analytischen Arbeiten von Carl Mörner, der sich bereits 1894 intensiv mit den Flüssigkeiten des Auges befasst und Elementarbestimmungen von Stickstoff und Schwefel durchgeführt hatte, jedoch nur an den Proteinen der Augenflüssigkeiten interessiert war [2].

Später wurde das Molekül auch aus vielen anderen Geweben, wie Nabelschnur, Synovialflüssigkeit, Hahnenkämmen und Affenvorhaut, isoliert [3].

Balazs und Mitarbeiter schlugen 1986 den Namen Hyaluronan für das 2-Acetamido-2-Desoxy-D-Glucano-D-Glucuronan-Makromolekül vor, wenn allgemein von ihm die Rede ist, unabhängig davon, ob Hyaluronsäure selbst oder ihre Salze (die Hyaluronate) gemeint sind [4]. Damit wurde die Schwierigkeit der Kationenidentifikation

umgangen und außerdem darauf hingewiesen, dass das Makromolekül *in vivo* als Polyanion vorliegt, nicht als undissoziierte protonierte Säure. In der neueren Literatur jedoch werden die Bezeichnungen Hyaluronsäure und Hyaluronan häufig als Synonyma verwendet.

Zur Biochemie und Pharmakologie von Hyaluronsäure

Hyaluronsäure ist ein lineares saures Polysaccharid, das aus alterierenden (1,3)-verknüpften Disaccharideinheiten besteht, welche sich aus (1,4)-verknüpften N-Acetyl- β -D-Glucosamin- und β -D-Glucuronsäure-Monomeren zusammensetzen [5]. Das dem Polymer zugrunde liegende Disaccharid ist demnach die Hyalobiuronsäure (Abbildung 1). Somit gehört die Substanz zur Klasse der Glykosaminoglykane (GAG), besitzt aber – verglichen mit anderen Polysacchariden dieser Gruppe – einige Besonderheiten. Die erste ist ihre enorme Größe, die normalerweise zwischen 10^3 und 10^4 kDa liegt – bei einer ausgedehnten Länge von 2-25 μ m. Weiterhin besitzt sie weder Sulfatgruppen noch epimere Uronsäurereste. Die dritte bemerkenswerte Eigenschaft ist ihr einzigartiger Synthesemechanismus. So wird sie vorwiegend an der inneren Seite der Plasmamembran synthetisiert (weniger im Golgi-Apparat) und während dieser Synthese meist am reduzierenden Terminus elongiert. Während ihrer Bildung ist sie nichtkovalent an ein Protein gebunden [6]. Bei physiologischem pH-Wert liegt Hyaluronsäure vor allem als

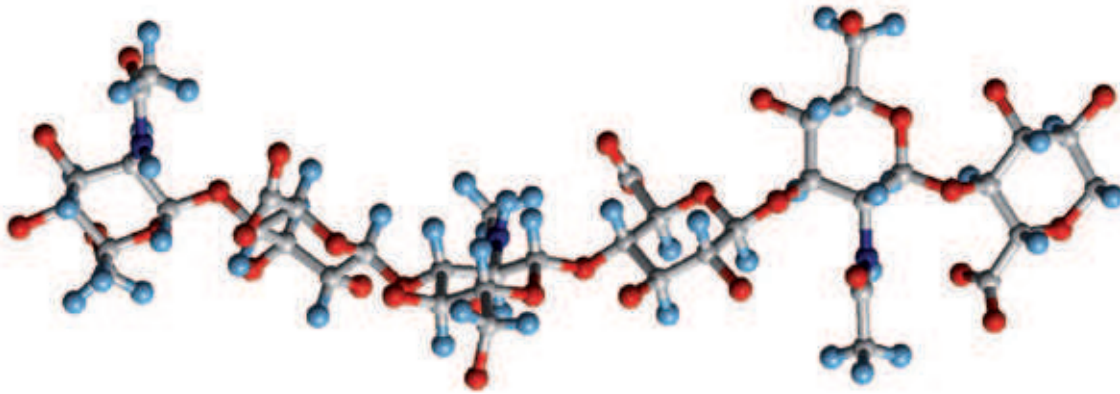


Abb. 1: Kugel-Stab-Modell eines Ausschnittes des Hyaluronsäuremoleküls (Dargestellt sind drei Hyalobiuronsäure-Einheiten); grau - Kohlenstoffatome, rot - Sauerstoffatome, blau - Wasserstoffatome, dunkelblau - Stickstoffatome

linksdrehende Doppelhelix vor. Laurent beschrieb die Überstruktur in wässriger Lösung als expandiertes Zufallsknäuel [7].

Trotz der frühen Reinigung und nachfolgenden Strukturaufklärung sind ihre biologischen Funktionen bis heute noch nicht vollends aufgeklärt, obwohl viele Sachverhalte mit dem Wirken von Hyaluronsäure in Verbindung gebracht worden sind [8]. Selbst ihre Aufgabe in ihrem Hauptvorkommensgebiet, der Synovialflüssigkeit der Gelenke, ist noch nicht bis ins Detail geklärt. Die Spekulationen reichen von der Rolle eines als molekulares Sieb wirkenden Diffusionsmodulators bis zum Schutzstoff vor entzündlichen Erkrankungen [9]. Als Hauptfunktionen des Makromoleküls können jedoch wiederum drei wesentliche Aufgaben formuliert werden: Es vergrößert den extrazellulären Raum durch Bindung von Wasser und Salzen. Es erfolgt eine Interaktion mit einer Vielzahl anderer extrazellulärer Moleküle, die zusammen mit Hyaluronsäure die so genannte extrazelluläre Matrix bilden. Außerdem wird Hyaluronsäure von vielen Oberflächenrezeptoren erkannt und aktiviert durch Interaktion mit diesen intrazellulären Signalwegen als Antwort auf den Stimulus oder wird selbst internalisiert [10]. Darüber hinaus wurde Hyaluronsäure als wundheilungsfördernde Substanz beschrieben [11]. Day und Sheehan sehen alle biologischen Funktionen der Hyaluronsäure im Zusammenhang mit ihrer linearen Einfachheit und chemischen Passgenauigkeit. Sie bezeichnen Hyaluronsäure als einfaches „ungeschmücktes“ Molekül und verweisen auf eine Ungewöhnlichkeit derartiger Verbindungen in der Biologie. Daraus wird ein evolutionär geschützter Status des Makromoleküls abgeleitet. Die Wirkungen werden dabei sowohl als Folge des Verhaltens in Lösung gesehen als auch der Bindung an verschiedene Proteine, die so genannten Hyaladherine, zugeschrieben [12].

Eine kritische Übersicht über alle bewiesenen und unbewiesenen Funktionen der Hyaluronsäure, eingeteilt in unspezifische Interaktionen mit Lösungsmitteln und Makromolekülen, Wechselwirkungen mit Hyaladherinen und Wirkungen im Gelenk, findet man bei Laurent et al. [7].

Gegenstand regen Forschungsinteresses

Es gibt kaum eine Methode der instrumentellen Analytik, die noch nicht zur Erforschung von Hyaluronsäure angewandt wurde. Durch NMR untersuchte man die Bildung von Tertiärstrukturen in wässriger Lösung [13]. Massenspektrometrie und Röntgen-Photoelektronenspektroskopie wurden genutzt, um Filme von Hyaluronsäureestern zu charakterisieren [14]. Mittels Kapillarelektrophorese gelang die Quantifizierung von Hyaluronsäure in pharmazeutischen Formulierungen [15]. Die HPLC-Analytik wurde zur Trennung von Glykosaminoglykanen aus Tiergeweben herangezogen [16]. Mittels IR-Spek-

trokopie konnten Strukturuntersuchungen durchgeführt und das Hydratationsverhalten im Knorpelgewebe näher beleuchtet werden [17]. Ramanuntersuchungen erlaubten die Zuordnung unterschiedlicher Konformationen in Abhängigkeit von Phasenübergängen [18]. Schließlich ermöglichten es AFM-Untersuchungen (Atomic force microscopy – Rasterkraft-Mikroskopie), die Wechselwirkungen von Hyaluronsäure mit Proteinen genauer zu beschreiben [19].

Neben ihrer topischen Anwendung zur Verbesserung der Wundheilung zeigte Hyaluronsäure in klinischen Prüfungen weiterhin Effektivität bei akuter Radioepithelitis sowie venösen Beingeschwüren und diabetischem Fuß [20]. In einer Gelformulierung zur Behandlung aktinischer Keratosen fungiert das Polymer als Teil eines topischen Drug-Delivery-Systems für den Arzneistoff Diclofenac [21]. Der Einsatz von Hyaluronsäure als Aerosol zur Therapie des Lungenemphysems wurde mit ihrer Fähigkeit erklärt, sich an die elastischen Lungengewebsfasern zu binden und so ihren Abbau durch Elastasen zu verhindern [22].

Mit steigendem Wissen über das Makromolekül Hyaluronsäure und mit zunehmendem Verständnis der Möglichkeiten der Manipulation ihrer physikochemischen Eigenschaften entweder durch chemische Modifikationen oder gar durch einfache Molekulargewichtseinstellung wächst folgerichtig auch die bereits heute vielfältige medizinische und pharmazeutische Nutzung des Polymers noch weiter an [23].

Hyaluronsäure als UV-Schutz in der Haut und als Radikalfänger?

Die ihrem hohen Wasserbindungsvermögen zu verdankende Wirkung als „natural moisturizer“ in der menschlichen Haut prädestiniert das Mucopolysaccharid Hyaluronsäure dazu – wie auch Harnstoff, Elastin und Kollagen – in kosmetischen Formulierungen als Feuchthaltesubstanz verwendet zu werden [24]. Dabei sind ihre Wirkungen im Hautorgan offensichtlich weitaus komplexer und reichen von Wundheilung bis zur pathogenetischen Steuerung von Hauterkrankungen [25]. Vor einiger Zeit konnten Sakai et al. erstmals die Existenz von Hyaluronsäure auch im Stratum corneum nachweisen, ein bis dato nicht bekannter Fakt, der die Frage nach ihrer Funktion in der Hornschicht aufwarf [26]. Averbek und Mitarbeiter untersuchten kürzlich die Regulation des Hyaluronsäure-Metabolismus in der humanen Haut im Verlauf einer akuten UV-B-induzierten Entzündung [27]. Die dabei generierten Daten deuten auf einen äußerst komplexen Zusammenhang zwischen der Reaktion der Haut auf UV-B-Strahlung und der räumlichen und zeitlichen Regulation des Hyaluronsäure-Stoffwechsels hin, wobei sich unterschiedliche Befunde zeigten, je nachdem, ob epidermale oder dermale Kompartimente



Abbildung 2: Lyophilisierte Hyaluronsäure (ohne Inkubation mit Hyaluronatlyase)

der Haut untersucht wurden. Bei der beobachteten Steigerung von Hyaluronsäuresynthese und -stoffwechsel könnte es sich jedoch um einen Schlüsselschritt im Reparatur- und Regenerationsmechanismus der menschlichen Haut nach UV-Strahlung handeln. Weiterhin könnten diese Ergebnisse dazu beitragen, den Sinn der komplexen Verteilungsmuster der Hyaluronsäure im menschlichen Hautorgan besser zu verstehen [28].

Bei der Wirkung von Hyaluronsäure als antiphlogistische Substanz wird eine Rolle als Radikalfängeranalogon diskutiert, wobei das Makromolekül einer Degradation und damit Viskositätsverringern unterliegt [29]. Der Mechanismus eines derartigen Abbaus durch reaktive Sauerstoffspezies lag allerdings trotz einer Vielzahl von Publikationen lange Zeit im Dunkel. Erst 1996 konnten Hawkins und Davies mit elektronenparamagnetischer Resonanzspektroskopie (EPR) – unter Einbeziehung von Experimenten mit den Monomeren N-Acetylglucosamin und Glucuronsäure – Hyaluronsäureradikale als Intermediate der hydroxylradikalinduzierten Degradation direkt nachweisen [30].

Ein Nachweis der Endprodukte der Oxidation von Hyaluronsäure gelang mittels Massenspektrometrie (MS) nach Schädigung mit dem radikalgenerierenden Fenton-System. Dabei stellte sich heraus, dass die Degradation vor allem an den glucuronsäurehaltigen Molekül-

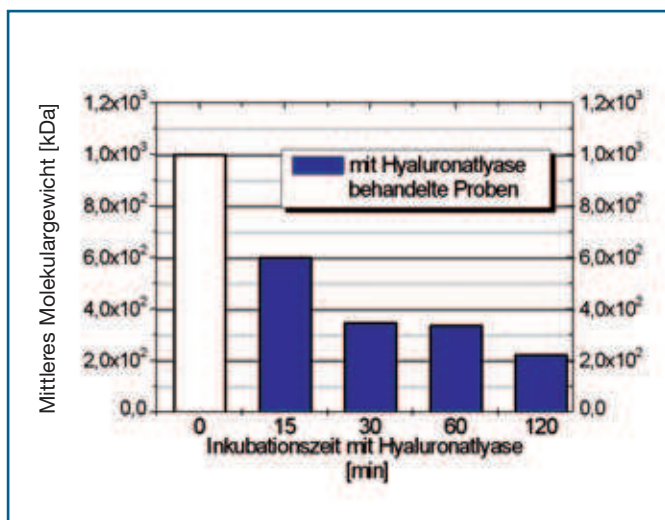


Abbildung 3: Mittlere Molekulargewichte der durch Inkubation mit Hyaluronatlyase erhaltenen Hyaluronsäurefragmente in Abhängigkeit von der Inkubationszeit mit dem Enzym

stellen ansetzt [31]. Eine mit radikalvermittelter Hyaluronsäurepolymerisation verbundene Verflüssigung des Glaskörperinhaltes des Auges wurde mit Alterung, Diabetes mellitus und der damit einhergehenden Entstehung von Maillard-Reaktionsprodukten in Verbindung gebracht [32].

Oft wird eine Verhinderung des Abbaus von Hyaluronsäure als Gradmesser der antioxidativen Potenz von Substanzen interpretiert, ja das Polymer wird sogar als *in vitro*-Testsystem für derartige Experimente eingesetzt [33].

Kann man in diesem Zusammenhang davon sprechen, dass Hyaluronsäure unter physiologischen Bedingungen neben ihren vielen anderen Aufgaben indirekt selbst die Funktion eines Radikalfängers wahrnimmt [7, 34]? Oder haben wir es nur mit einem Molekül zu tun, welches – wie andere Biomoleküle auch – durch freie Radikale angegriffen und zerstört wird?

Hyaluronsäure und ihre Fragmente

Die Herstellung der für die vorgestellten Untersuchungen zur Beantwortung dieser Fragen verwendeten Hyaluronsäure erfolgte biotechnologisch mit Hilfe des Mikroorganismus *Streptococcus zooepidemicus* durch Fermentation nach einem zyklischen Batch-Verfahren. Für eine potentielle Anwendung der Hyaluronsäure in dermalen Zubereitungen unter dem Aspekt des Hautschutzes ist die Anwesenheit des Polysaccharids in der Epidermis erforderlich. Deshalb wurden „kleinere“ Hyaluronsäuremoleküle entwickelt, um besser permeable Verbindungen zu erhalten. Aus dem nativen Makromolekül wurden durch enzymatischen Verdau mit dem Ferment Hyaluronatlyase von *Streptococcus agalactiae* Hyaluronsäurefragmente gewonnen, die für die Experimente in lyophilisierter Form vorlagen (Abbildung 2). Beim enzymatischen Abbau mit der hier verwendeten bakteriellen Lyase entstehen durch eine β -Eliminierungsreaktion Gemische von Oligosacchariden unterschiedlicher Kettenlänge. Auch diesen Fragmenten werden Wirkungen zugeschrieben, z.B. eine Aktivierung dendritischer Zellen [35]. Außerdem sollen die entstandenen Fragmente ebenso wie die native Hyaluronsäure zur Protektion von Granulationsgewebe vor dem Angriff freier Sauerstoffradikale befähigt sein [36]. Durch Laserlichtstreuung nach Gelpermeationschromatographie gelang eine Charakterisierung der verwendeten Fragmente hinsichtlich ihrer mittleren Molekulargewichte. Abbildung 3 zeigt die Abhängigkeit der mittleren Molekulargewichte der Fragmente von der Inkubationsdauer mit dem Enzym. So wurden Polysaccharide mit mittleren Molekulargewichten von 1001 kDa (native Hyaluronsäure), 601 kDa (nach 15 min Inkubation), 349 kDa (nach 30 min), 338 kDa (nach 60 min) und 223 kDa (nach 120 min) verwendet. Zusätzlich stand für die Untersuchungen ein natives Polysaccharid mit einem Gewicht von 1200 kDa zur Verfügung sowie stärker depolymerisierte Fragmente mit 31 kDa und 22 kDa.

Antioxidative Wirkung in Hautlipidmodellsystemen

Ziel der Forschungsarbeit der Autoren ist die Untersuchung der Peroxidation humaner Hautlipide durch die Umwelteinflüsse UV-Strahlung und reaktive Sauerstoffspezies bzw. die Suche nach Möglichkeiten, diese durch Topika mit neuen Wirkstoffen herabzusetzen oder gänzlich zu verhindern.

Die dahingehende Testung von Hyaluronsäure und ihrer Fragmente wurde an Hautlipidmodellsystemen unterschiedlicher Komplexität durchgeführt [37].

Ausgehend von einfachen Systemen – in bidestilliertem Wasser dispergierten Lipiden – wurde durch Addition weiterer Komponenten der Lipidmatrix des Stratum corneum die Komplexität und somit die Similarität zum realen Vorbild des Mörtels im Ziegelstein-Mörtelmodell der Hornschicht schrittweise erhöht. Abbildung 4 gibt Aufschluss über die verwendeten Systeme, wobei die komplexen Systeme jeweils liposomaler Natur sind. Als Stressfaktor wurde die durch eine Spezial-Bestrahlungskammer erzeugte definierte UV-B-Dosis von 250 mJ/cm² verwendet.

Zur Quantifizierung des Ausmaßes der UV-B bedingten Lipidperoxidation kam die Thiobarbitursäure-Reaktion zum Einsatz [38]. Bei

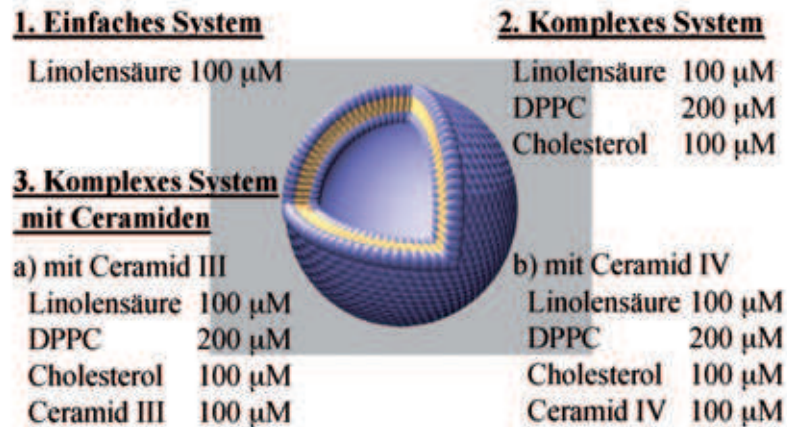


Abbildung 4: Die verwendeten Hautlipidmodellssysteme (DPPC - Dipalmitoylphosphatidylcholin) und Modelldarstellung eines Liposoms

dieser reagiert Malondialdehyd als klassisches Lipidperoxidations-Sekundärprodukt mit zwei Molekülen Thiobarbitursäure im Sinne einer Aldolkondensation, wobei ein roter Polymethinfarbstoff entsteht, der aufgrund seines konjugierten Doppelbindungssystems der Fluoreszenzmessung zugänglich ist.

Die Abbildungen 5 und 6 illustrieren repräsentativ für alle Hyaluronsäurefragmente die TBA-Ergebnisse (TBA-Reaktionsprodukte – TBA-RP), die bei den Bestrahlungsexperimenten in Anwesenheit von Hyaluronsäure und ihrer durch Hyaluronatlyase-Abbau erhaltenen Fragmente gewonnen wurden, sowohl an einfachen und komplexen Systemen (Abbildung 5) als auch an den komplexen Systemen mit Ceramiden (Abbildung 6). Alle Proben enthielten jeweils 10 µM Eisen(II)ionen. In allen Systemen ist ein protektiver Effekt sichtbar. Auf eine direkte Abhängigkeit dieses Einflusses von der Molekülgröße des Mucopolysaccharides kann jedoch anhand der abgebildeten Darstellungen nicht geschlossen werden. Bemerkenswert ist dennoch, dass offensichtlich auch Fragmente geringeren Molekulargewichts in gleicher Weise zur Protektion der Lipide befähigt sind wie das native Ausgangsmolekül.

Der Mechanismus der Protektion

Erklärbar sind die an den Hautlipidmodellen gemessenen Resultate folgendermaßen: Es erfolgt eine Chelierung der in den Systemen stets anwesenden Fe²⁺-Ionen durch das Makromolekül Hyaluronsäure. Die Eigenschaft von Übergangsmetallionen-Chelatoren, je nach Versuchsbedingungen entweder pro- oder antioxidative Effekte zu zeigen, ist in der Literatur vielfach beschrieben [39].

In den von den Autoren verwendeten Lipidmodellssystemen zeigt sich diese Eisenionenkomplexierung als protektiv und geht mit einer Verminderung der Lipidperoxidation einher – eine Theorie zur Erklärung des Protektionsmechanismus, die schon für andere Glykosaminoglykane und Proteoglykane geäußert wurde [40]. Mit Hilfe dieser Interpretation lässt sich weiterhin die Ähnlichkeit der Effekte für alle Hyaluronsäurefragmente im TBA-Assay erklären. Betrachtet man die Eisenchelierung als Hauptkomponente der antioxidativen Wirkung der Hyaluronsäure und die Übergangsmetallionen-Katalyse als Schlüsselschritt der Lipidperoxidation, ist das nahezu gleiche Niveau der Protektion leicht verständlich, da alle im Rahmen dieser Studie untersuchten Proben die gleiche Konzentration an Eisen(II)ionen

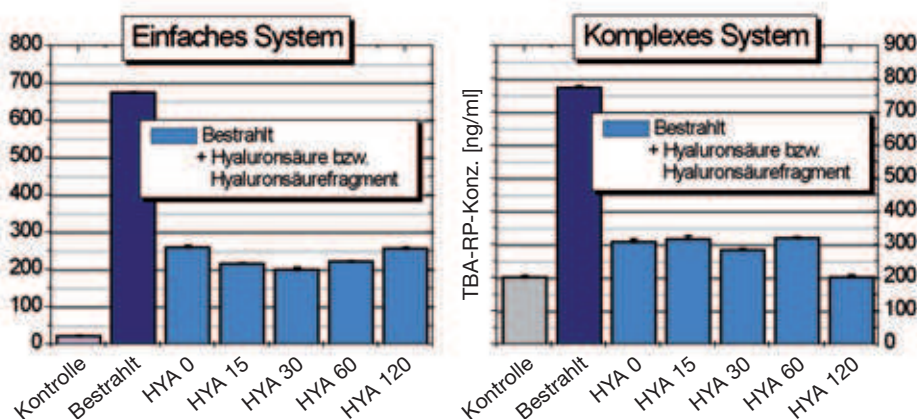


Abbildung 5: Einfluss von Hyaluronsäure und Hyaluronsäurefragmenten auf die TBA-RP-Konzentration nach UV-B-Bestrahlung im einfachen System (linkes Bild) und im komplexen System (rechtes Bild)

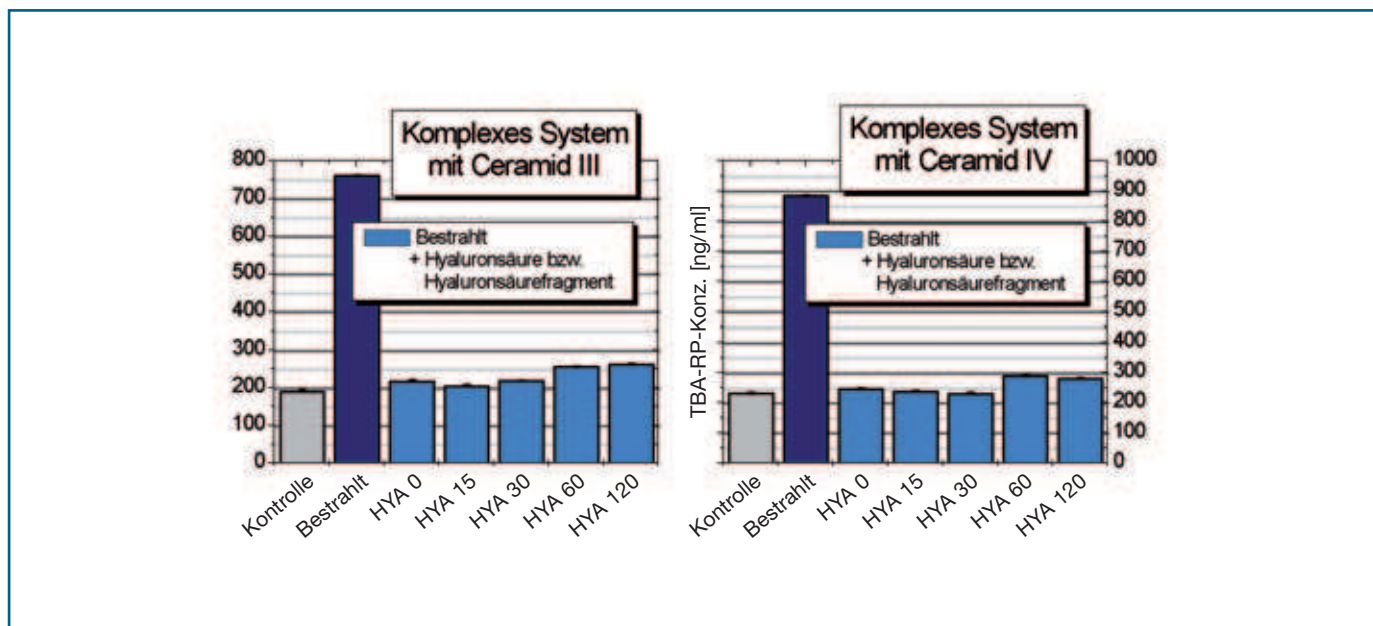


Abbildung 6: Einfluss von Hyaluronsäure und Hyaluronsäurefragmenten auf die TBA-RP-Konzentration nach UV-B-Bestrahlung im komplexen System mit Ceramid III (linkes Bild) und im komplexen System mit Ceramid IV (rechtes Bild)

enthielten. Die Ergebnisse weitergehender Forschungsarbeiten der Autoren unter Verwendung der analytischen Methode der elektronenparamagnetischen Resonanzspektroskopie (EPR) zur Quantifizierung freier Sauerstoffradikale und eines weiteren *in vitro*-Modellsystems konnten die Richtigkeit der oben beschriebenen Theorie zum Mechanismus der Protektion vor schädigenden oxidativen Einflüssen durch Hyaluronsäure bzw. ihre Fragmente weiter bestärken [41].

Hyaluronsäure – mehr als nur ein Gelenkschmiermittel

In den zur Bestimmung des Lipidperoxidationsgrades verwendeten Modellsystemen konnte mittels der Thiobarbitursäure-Reaktion eine protektive Wirkung sowohl der Hyaluronsäure als auch ihrer Fragmente auf die untersuchten Hautlipide vor Schädigung durch UV-Licht festgestellt werden.

Diese Ergebnisse wurden mit einer Eisenchelierung durch das Glycosaminoglycan erklärt. Folgt man der Einteilung der antioxidativen Verbindungen in Radikalfänger, Elektronendonatoren, antioxidative Enzyme und Übergangsmetallionen-Chelatoren, ist Hyaluronsäure also letzterer Gruppe zuzuordnen.

Die beobachteten protektiven Effekte der Hyaluronsäure und ihrer Fragmente lassen demnach im Sinne der Aufgabenstellung der Autoren eine Einarbeitung in halb feste topische Formulierungen zum Zweck der Verhinderung vorzeitiger Hautalterung, des Sonnenschutzes und der Hautpflege als sinnvoll erscheinen. Dies umso mehr, da Hyaluronsäure als Bestandteil der natürlichen Feuchthaltefaktoren im Hautorgan physiologisch präsent und mit einer Schäd- oder Reizwirkung durch das Makromolekül nicht zu rechnen ist. Als besonders vorteilhaft dabei könnte sich die ebenfalls vorhandene antioxidative Potenz der Hyaluronsäure-Fragmente erweisen, die aufgrund ihrer geringeren mittleren Molekulargewichte pharmazeutisch-technologisch besser zu handhaben sein dürften. Zudem zeigten sich bei Inkorporierung in halb feste Grundlagen günstigere Freisetzungsprofile für die niedermolekularen Hyaluronsäure-Derivate [42]. Das wiederum ist die Voraussetzung für eine ausreichende Penetration in die zu schützenden Hautschichten.

Hyaluronsäure ist somit ein vielseitig pharmazeutisch einsetzbares Makromolekül und deutlich mehr als nur eine viskoelastische Gelenkschmier substanz mit hohem Wasserbindungsvermögen.

Literatur

[1] Meyer K, Palmer JW The polysaccharide of the vitreous humour. J Biol Chem 1934;107:629-634

[2] Mörner CT Untersuchung der Proteinsubstanzen in den lichtbrechenden Medien des Auges. Z Physiol Chem 1894;18:233-256

[3] Balazs EA (ed): Chemistry and molecular biology of the intercellular matrix, Vol. 2. London, Academic Press, 1970

[4] Balazs EA, Laurent TC, Jeanloz RW Nomenclature of hyaluronic acid. Biochem J 1986;235:903

[5] Brimacombe JS, Webber JM: Mucopolysaccharides: Chemical structure, distribution and isolation, Vol. 6. Amsterdam, Elsevier, 1964

[6] Toole BP Hyaluronan is not just a goo! J Clin Invest 2000;106:335-336

[7] Laurent TC, Laurent UB, Fraser JR The structure and function of hyaluronan: An overview. Immunol Cell Biol 1996;74:A1-A7

[8] Lee JY, Spicer AP Hyaluronan: a multifunctional, megaDalton, stealth molecule. Curr Opin Cell Biol 2000;12:581-586

[9] Saari H: Reactive oxygen species as mediators of tissue destruction events in inflammatory joint diseases. Depolymerization of synovial fluid hyaluronate and activation of human neutrophil collagenase. University of Helsinki, Department of Medicine, Diss., 1992

[10] Camenisch TD, McDonald JA Hyaluronan: is bigger better? Am J Respir Cell Mol Biol 2000;23:431-433

[11] Presti D, Scott JE Hyaluronan-mediated protective effect against cell damage caused by enzymatically produced hydroxyl (OH \cdot) radicals is dependent on hyaluronan molecular mass. Cell Biochem Funct 1994;12:281-288

[12] Day AJ, Sheehan JK Hyaluronan: polysaccharide chaos to protein organisation. Curr Opin Struct Biol 2001;11:617-622

[13] Scott JE, Heatley F Hyaluronan forms specific stable tertiary structures in aqueous solution: a ^{13}C NMR study. Proc Natl Acad Sci USA 1999;96:4850-4855

[14] Shard AG, Davies MC, Tendler SJB, Bennedetti L, Purbrick MD, Paul AJ, Beamson G X-ray photoelectron spectroscopy and time-of-flight SIMS investigations of hyaluronic acid derivatives. Langmuir 1997;13:2807-2814

[15] Plätzer M, Ozegowski JH, Neubert RH Quantification of hyaluronan in pharmaceutical formulations using high performance capillary electrophoresis and the modified uronic acid carbazole reaction. J Pharm Biomed Anal 1999;21:491-496

[16] Takagaki K, Takeda Y, Nakamura T, Daidouji K, Narita H, Endo M Analysis of glycosaminoglycans by high-performance liquid chromatography. J Biochem Biophys Methods 1994;28:313-320

[17] Servaty R, Schiller J, Binder H, Arnold K Hydration of polymeric

components of cartilage - an infrared spectroscopic study on hyaluronic acid and chondroitin sulfate. *Int J Biol Macromol* 2001;28:121-127

[18] Lee SA, Myers LC, Powell JW, Suleski TJ, Rupprecht A Raman and infrared studies of wet-spun films of Na-hyaluronate. *J Biomol Struct Dyn* 1993;11:191-201

[19] Cowman MK, Li M, Balazs EA Tapping mode atomic force microscopy of the hyaluronan derivative, hylan A. *Carbohydrate Polymers* 2000;41:229-235

[20] 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

[21] Brown MB, Jones SA Hyaluronic acid: a unique topical vehicle for the localized delivery of drugs to the skin. *J EADV* 2005;19:308-318

[22] Cantor, J.O., Nadkarni, P.P., Hyaluronan: the Jekyll and Hyde molecule. *Inflamm. Allergy Drug Targets* 5 (2006) 257-260

[23] Liao YH, Jones SA, Forbes B, Martin GP, Brown MB Hyaluronan: pharmaceutical characterization and drug delivery. *Drug Deliv* 2005;12:327-342

[24] Raab W, Kindl U: *Pflegekosmetik, Ein Leitfadens, 2. überarb. u. erw. Auflage.* Stuttgart, G. Fischer, Frankfurt (Main), Govi-Verlag, 1997

[25] Tammi R, Agren UM, Tuhkanen AL, Tammi M Hyaluronan metabolism in skin. *Prog Histochem Cytochem* 1994;29:1-81

[26] Sakai S, Yasuda R, Sayo T, Ishikawa O, Inoue S Hyaluronan exists in the normal stratum corneum. *J Invest Dermatol* 2000;114:1184-1187

[27] Averbeck M, Gebhardt CA, Voigt S, Beilharz S, Anderegg U, Termeer CC, Sleeman JP, Simon JC Differential regulation of hyaluronan metabolism in the epidermal and dermal compartments of human skin by UVB irradiation. *J Invest Dermatol* 2007;127:687-697

[28] Stern R Complicated hyaluronan patterns in skin: enlightenment by UVB? *J Invest Dermatol* 2007;127:512-513

[29] Kreisl C: *Die Rolle aktivierter Sauerstoffspezies bei der Hyaluronsäure-Depolymerisation.* Technische Universität München, Fakultät für Chemie, Biologie und Geowissenschaften, Diss., 1982

[30] Hawkins CL, Davies MJ Direct detection and identification of radicals generated during the hydroxyl radical-induced degradation of hyaluronic acid and related materials. *Free Radic Biol Med* 1996;21:275-290

[31] Jahn M, Baynes JW, Spiteller G The reaction of hyaluronic acid and its monomers, glucuronic acid and N-acetylglucosamine, with reactive oxygen species. *Carbohydr Res* 1999;321:228-234

[32] Deguine V, Menasche M, Ferrari P, Fraisse L, Pouliquen Y, Robert L Free radical depolymerization of hyaluronan by Maillard reaction products: role in liquefaction of aging vitreous. *Int J Biol Macromol* 1998;22:17-22

[33] Orvisky E, Soltes L, Stancikova M High-molecular-weight hyaluronan - a valuable tool in testing the antioxidative activity of amphiphilic drugs stobadine and vinpocetine. *J Pharm Biomed Anal* 1997;16:419-424

[34] Myint P, Deeble DJ, Beaumont PC, Blake SM, Phillips GO The reactivity of various free radicals with hyaluronic acid: steady-state and pulse radiolysis studies. *Biochim Biophys Acta* 1987;925:194-202

[35] Termeer CC, Hennies J, Voith U, Ahrens T, Weiss JM, Prehm P, Simon JC Oligosaccharides of Hyaluronan are potent activators of dendritic cells. *J Immunol* 2000;165:1863-1870

[36] Trabucchi E, Pallotta S, Morini M, Corsi F, Franceschini R, Casiraghi A, Pravettoni A, Foschi D, Minghetti P Low molecular weight hyaluronic acid prevents oxygen free radical damage to granulation tissue during wound healing. *Int J Tissue React* 2002;24:65-71

[37] Trommer H, Wagner J, Graener H, Neubert RH The examination of skin lipid model systems stressed by ultraviolet irradiation in the presence of transition metal ions. *Eur J Pharm Biopharm* 2001;51:207-214

[38] Janero DR Malondialdehyde and thiobarbituric acid-reactivity as diagnostic indices of lipid peroxidation and peroxidative tissue injury. *Free Radic Biol Med* 1990;9:515-540

[39] Elstner EF: *Der Sauerstoff: Biochemie, Biologie, Medizin.* Mannheim, BI-Wiss.-Verlag, 1990

[40] Albertini R, Passi A, Abuja PM, De Luca G The effect of glycosaminoglycans on lipid peroxidation. *Int J Mol Med* 2000;6:129-136

[41] Trommer H, Wartewig S, Böttcher R, Pöpl A, Hoentsch J, Ozegowski JH, Neubert RH The effects of hyaluronan and its fragments on lipid models exposed to UV irradiation. *Int J Pharm* 2003;254:223-234

[42] Alkrad JA, Mrestani Y, Stroehl D, Wartewig S, Neubert R Characterization of enzymatically digested hyaluronic acid using NMR, Raman, IR, and UV-Vis spectroscopies. *J Pharm Biomed Anal* 2003;31:545-550

Die Autoren

Dr. Hagen Trommer

studierte in Halle/Saale Pharmazie. Nach Approbation und Diplom wurde er dort 2002 zum Dr. rer. nat. promoviert. Von 1998 bis 2002 war er wissenschaftlicher Mitarbeiter am Institut für Pharmazeutische Technologie und Biopharmazie der Martin-Luther-Universität mit Forschungsschwerpunkt „Biomolekülschädigungen der Humanhaut durch UV-induzierten oxidativen Stress“, zu dem zahlreiche Veröffentlichungen vorliegen. Von 2002 bis 2006 war Dr. Trommer bei Bayer Healthcare tätig. Seit Januar 2007 ist er als Galeniker und Herstellungsleiter für die Fertigung klinischer Prüfmuster in der Entwicklungsabteilung von Hermal beschäftigt. Der ausgebildete Fachapotheker für Pharmazeutische Technologie sowie für Pharmazeutische Analytik engagiert sich als Referent in der Fachapotheker-Weiterbildung und als Gastdozent in der universitären Pharmazeuten-Ausbildung.



Prof. Dr. Dr. Reinhard Neubert

studierte in Halle/Saale Pharmazie. Nach Promotion 1978 und Habilitation 1987 erhielt er 1992 den Ruf auf die Professur Arzneiformenlehre/Biopharmazie an der Universität Halle. Von 1992 bis 1998 war Professor Neubert Dekan des Fachbereiches Pharmazie und von 2000 bis 2006 Prorektor für Forschung, wissenschaftlichen Nachwuchs und internationale Beziehungen. 2004 wurde ihm die Ehrendoktorwürde durch die Universität Poznan verliehen. Seit 2006 ist Prof. Neubert Direktor des Instituts für Pharmazie der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg. Bisher hat er über 300 wissenschaftliche Arbeiten publiziert und 45 Dissertationen betreut. Seine Hauptarbeitsgebiete sind die Optimierung der Wirkstoffpenetration und -permeation bei dermalen Applikation, die biopharmazeutische Analytik sowie die Untersuchung von Transportmechanismen von Arzneistoffen an Zellkulturen.



Korrespondenz:

Dr. Hagen Trommer,
B.-Kellermann-Str. 16,
04279 Leipzig
E-Mail: trommer@pharmazie.uni-halle.de

Fortbildungs-Fragebogen 12/2007

Hier finden Sie die Fortbildungsfragen zum Hauptartikel. Bei Beantwortung und Faxantwort erhalten Sie einen Fortbildungspunkt auf dem Postweg. Sie erhalten den Fortbildungspunkt für die Kategorie „Bearbeiten von Lektionen“ (rezertifiziert durch die Bundesapothekerkammer, Veranstaltungs-Nr.: BAK 2006/36). Es ist pro Aufgabe nur eine Antwort richtig. Die Lösungen werden Ihnen zusammen mit dem Fortbildungspunkt mitgeteilt. Bitte tragen Sie unbedingt Ihre Postanschrift und Ihre Telefon-Nummer (für evtl. Rückfragen) in das Faxformblatt ein!

Faxnummer: 02 08 / 6 20 57 41

1. Wem verdankt die Hyaluronsäure ihren Namen?

- A) Ihrem Vorkommen in Laubfröschen (*Hyla arborea*).
- B) Dem griech.-lat. Wort *hyalos* und dem Vorhandensein einer Urnsäure im Molekül.
- C) Ihrer Entdeckung durch Sir Richard Yaluron.
- D) Hyas, dem Sohn des Atlas und der Aithra aus der griechischen Mythologie.

2. Was stellt Hyaluronsäure chemisch dar?

- A) Ein Polysaccharid, bestehend aus N-Acetyl-Glucosamin und Glucuronsäure.
- B) Ein Triglycerid, gebildet aus Glycerol, Stearinsäure und Palmitinsäure.
- C) Ein Protein mit vier hydrophoben Taschen und drei intramolekularen Disulfidbrücken.
- D) Ein Nonapeptid mit Beta-Faltblatt-Struktur.

3. Welche der nachfolgend genannten Funktionen erfüllt Hyaluronsäure physiologisch nicht?

- A) Vergrößerung des extrazellulären Raumes durch Wasser- und Salzbindung.
- B) Bildung von Erythrozyten.
- C) Aktivierung intrazellulärer Signalwege durch Interaktion mit Rezeptoren.
- D) Förderung der Wundheilung.

4. Welches ist das Hauptvorkommensgebiet von Hyaluronsäure im menschlichen Körper?

- A) Das Nervenplexus des Solarplexus.
- B) Die Trikuspidalklappe zwischen rechter Herzkammer und rechtem Vorhof.
- C) Die Synovialflüssigkeit der Gelenke.
- D) Die Substantia nigra im Mesencephalon.

5. Welche auch bei ihrer Verwendung in Kosmetika genutzte Funktion hat Hyaluronsäure in der humanen Haut vor allem?

- A) Korneozyten-Differenzierung
- B) Kollagenbiosynthese
- C) Posttranslationale Modifikation
- D) Feuchthaltesubstanz

6. Welches Enzym wurde genutzt, um aus nativer Hyaluronsäure enzymatisch Hyaluronsäurefragmente geringeren Molekulargewichts zu gewinnen?

- A) Hyaluronatlyase
- B) Hyaluronsäuresynthetase
- C) L-Gulonolacton-Oxidase
- D) β -HMG-CoA-Reductase

7. Welche Effekte wurden mittels der Thiobarbitursäure-Reaktion von den Autoren an verschiedenen liposomalen Lipidmodellsystemen für Hyaluronsäure gemessen?

- A) Penetrationsfördernde Effekte
- B) Zellschädigende Effekte
- C) Konservierende Effekte
- D) Protektive Effekte

8. Mit welchem Mechanismus konnten die von den Autoren gemessenen Effekte erklärt werden?

- A) Eliminierung von Bromwasserstoff
- B) Inaktivierung von Ferroportin
- C) Komplexierung von Übergangsmetallionen
- D) Induktion von optischer Aktivität

Berufsbezeichnung: Apotheker/in PTA

FZR | | | | | | |

Bitte eintragen: Apotheken-Magazin Abo-Nummer

Ja, ich möchte das Apotheken-Magazin regelmäßig erhalten!

Bitte ankreuzen

Ich abonniere das Apotheken-Magazin zum Jahresvorzugspreis von 25,- EUR (10 Ausgaben inkl. MwSt. und Versand, Inland). Das Abonnement gilt für ein Jahr und kann danach jederzeit gekündigt werden. Wichtig: Dieses Angebot gilt nur in der Bundesrepublik Deutschland. Gebr. Storck GmbH & Co. Verlags-oHG · Bebelstraße 102
46049 Oberhausen · Telefon 02 08-8 48 02 24 · Fax 02 08-8 48 02 42

**BITTE UNBEDINGT IHRE POSTANSCHRIFT
HIER EINTRAGEN!**

Apothekenstempel

