

# WIRKUNGEN DES ULTRASCHALLS AUF DIE HAUT. WISSENSCHAFTLICHE GRUNDLAGEN.

Dr.rer.nat.habil. Ilja Kruglikov, WELLCOMET GmbH, Karlsruhe, Deutschland

## EINFÜHRUNG

Ultraschall ist eine Schallwelle mit einer Frequenz über 20.000 Hz. Schallwellen sind in der Regel Längswellen, in denen sich jedes Teilchen des Mediums in die Richtung der Wellenausbreitung bewegt. Diese Wellen breiten sich in biologischem Gewebe mit einer Geschwindigkeit von ca. 1.500 m/s aus. Bei der Ausbreitung des Ultraschalls werden die Teilchen des Mediums in Bewegung versetzt. Bei therapeutisch üblichen Frequenzen von 1 MHz und höher schwanken die Teilchen mit einer Amplitude von weniger als 0,02  $\mu\text{m}$ , was deutlich kleiner als die typische Zellengröße (ca. 10  $\mu\text{m}$ ) aber größer als die Zellmembran ist. Diese Bewegungen sind relativ langsam, ihre Geschwindigkeit liegt lediglich bei ca. 10 cm/s. Die Beschleunigung erreicht allerdings Werte von 1.000  $\text{km/s}^2$  und mehr. In solch einer Welle sind die Druckschwankungen besonders groß. Sie können die atmosphärischen Druckwerte mehrfach überschreiten.

Zu den wichtigsten Parametern einer Ultraschallwelle gehören ihre Intensität (Schallenergie, die in den Körper pro Sekunde und pro Quadratmeter eingebracht wird; Maßeinheit  $\text{W/cm}^2$ ) und Frequenz, welche unter anderem auch die Eindringtiefe des Ultraschalls im Körper bestimmt. In der Kosmetik werden Ultraschallwellen mit Frequenzen von 1 MHz und 3 MHz benutzt, welche in den Körper bis zu 3 cm bzw. 1 cm eindringen können und dadurch überwiegend nicht in der Haut, sondern deutlich tiefer absorbiert werden.

Es gibt einige gut dokumentierte Wirkungen des therapeutischen Ultraschalls auf die Zellen, unter anderem:

- Stimulation der Zellteilung /1/,
- Verstärkung der Proteinsynthese /2/,
- Veränderung von Membranstrukturen, ihrer Durchlässigkeit und Funktionen /3/.

Die große Mehrzahl dieser wissenschaftlichen Untersuchungen wurde allerdings *in vitro* (im Labor) durchgeführt. Bei dermatologischen oder kosmetischen Anwendungen muss allerdings die Frage geklärt werden, auf welche Strukturen der Epidermis und Dermis der Ultraschall wirken kann und unter welchen Umständen die mechanischen Wirkungen eine besonders wichtige Rolle spielen können.

## FIBROZYTEN UND FIBROBLASTEN

Ultraschallwellen mit therapeutisch üblicher Intensität bewirken keine bedeutenden morphologischen Veränderungen der Haut /4/. Sie können allerdings zu deutlichen Verschiebungen in den zellulären Strukturen der Haut führen.

*Fibroblasten* und *Fibrozyten* sind die wichtigsten Zellen des Bindegewebes. Fibroblasten sind für den Matrixaufbau verantwortlich und zeigen sich sehr syntheseaktiv. Sie synthetisieren nicht nur die Vorstufen von Kollagen und der Grundsubstanz, sondern auch die Kollagenase – ein Enzym, das Kollagen abbaut. Fibrozyten sind dagegen nur für den Erhaltungsstoffwechsel verantwortlich und sind viel zahlreicher im inaktiven Bindegewebe vorhanden (oft werden sie auch als ruhende Fibroblasten bezeichnet). Die Anzahl von Fibroblasten und Fibrozyten sowie ihr Verhältnis im Bindegewebe charakterisieren die synthetische Aktivität des Gewebes.

Eine kurzfristige Anwendung des Ultraschalls in relativ niedrigen Dosen beeinflusst die Kollagenproduktion sowie das Verhältnis Fibroblasten/Fibrozyten kaum. Dauert die Beschallung aber länger, kann eine deutliche Steigerung der Fibroblastenzahl bei einer gleichzeitigen Reduzierung der Anzahl der Fibrozyten registriert werden. Weil die gesamte Anzahl von Zellen (Fibroblasten und Fibrozyten) dabei fast konstant bleibt, deutet dies darauf hin, dass der therapeutische Ultraschall eine Differenzierung (Umwandlung) von Fibrozyten in Fibroblasten hervorruft. Diese Umwandlung spielt eine wichtige Rolle in der Hautregeneration und Wundheilung und ist auch für die straffende Wirkung des Ultraschalls auf das Bindegewebe und die Haut verantwortlich.

Relativ niedrige Dosen des angewandten Ultraschalls deuten darauf hin, dass dieser Effekt von einer mechanischen Stimulation durch die Ultraschallwellen und nicht von der Wärmeproduktion hervorgerufen wird. Eine Verstärkung der mechanischen Wirkungen des Ultraschalls durch Anwendung der neu entwickelten LDM<sup>®</sup>-Technologie sollte hiermit von wesentlichem Vorteil gegenüber dem konventionellen Ultraschall sein.

Bei solcher Stimulation spielt auch die Ultraschallfrequenz eine wichtige Rolle. Es ist z.B. bekannt, dass die Produktion von so genanntem fibroblastenstimulierenden Faktor von

Makrophagen, welcher unter anderem auch die Aktivität und die Anzahl der Fibroblasten regelt, stärker durch Ultraschall mit einer Frequenz von 3 MHz stimuliert wird. Gleichzeitig wird die Freisetzung dieses Faktors durch Ultraschall mit 1 MHz besser stimuliert [5]. Erst eine Kombination von verschiedenen Frequenzen in einer Behandlung kann beide Prozesse optimal steuern.

## REPLIKATIVE SENESZENZ

Es ist bekannt, dass *postmitotische* (die sich nicht mehr teilen) und *mitotische* (die sich teilen können) Zellen unterschiedlich altern. Bei mitotischen Zellen (wichtigste Beispiele in der Haut sind die Keratinozyten und die Fibroblasten) kann ein Effekt namens *replikative Seneszenz* von großer Bedeutung sein. Die Anzahl von Zellteilungen ist limitiert; die später entstehenden Zellen akkumulieren sich in der Haut und sind im Wesentlichen für Veränderungen in den Hautstrukturen bei der alternden Haut verantwortlich. Unter anderem produzieren diese Zellen auch spezielle Enzyme und akkumulieren Lipofuszin – ein Alterspigment. Seneszente Fibroblasten sind so schwach, dass sie nur ganz schlecht die Kollagen-Gele kontrahieren können.

Solche Ansammlungen von postmitotischen Zellen können nicht nur bei einer natürlichen Hautalterung, sondern auch nach regelmäßigen Regenerationsförderungen der Haut entstehen. Eine neue Produktion von Fibroblasten aus Fibrozyten durch Ultraschall kann dabei helfen, die negative Wirkung von seneszenten Zellen auf die Haut zu reduzieren. Dies sollte zu einer Verbesserung der Hauteigenschaften im Sinne der „Hautverjüngung“ führen.

## QUERVERNETZUNGEN IM BINDEGEWEBE

Kollagen ist ein wichtiger Bestandteil des Bindegewebes. Verschiedene Gewebstypen beinhalten unterschiedliche Kollagenmoleküle und haben dadurch unterschiedliche Strukturen. Eine quantitativ und qualitativ korrekte Zusammensetzung dieser Strukturen ist im Wesentlichen für die strukturelle und funktionelle Integrität eines Gewebes verantwortlich. Eine adäquate Ausbildung von Quervernetzungen zwischen den Kollagenmolekülen ist unter anderem für die mechanische Stabilität des Bindegewebes verantwortlich. Diese Quervernetzungen können allerdings unterschiedlich gebildet werden. Je nach Anzahl der miteinander vernetzten Kollagenmoleküle unterscheidet man di- und trifunktionelle Verbindungen. Je nach Gewebeart wird zwischen *hauttypischen* (mit überwiegend sog. Lysinresten) und *skelettypischen* (mit überwiegend sog. Hydroxylysinresten) Quervernetzungen im Kollagen unterschieden.

In einer gesunden Haut gibt es lediglich 10 % Quervernetzungen auf Hydroxylysin-Basis. Diese Prozentzahl kann aber bei verschiedenen Hautveränderungen dramatisch ansteigen, z.B. bei Sklerodermie, Narbenbildung, Dermatoliposklerose, usw. Dabei entsteht eine Verhärtung des Gewebes. In der gesunden Haut gibt es nur wenige difunktionelle (unreife) Verbindungen; in der Überzahl sind dagegen die reifen

trifunktionellen und lysintypischen Quervernetzungen zu finden [6].

Kollagenmoleküle bestehen normalerweise aus 3 Polypeptidketten, die miteinander durch *intramolekulare* Querverbindungen vernetzt sind. In einer gesunden Haut sind es die schwachen und leicht reduzierbaren kovalenten Verbindungen, welche in einer alternden Haut durch multivalente und nicht leicht reduzierbare Verbindungen ersetzt werden. Fünf solcher Kollagenmoleküle bilden Parallelstrukturen, die als Mikrofibrillen bezeichnet werden. Diese Bildung erfolgt durch intermolekulare Quervernetzungen, die letztendlich auch die mechanischen Eigenschaften des Gewebes definiert. Mikrofibrillen werden weiter zu Fibrillen und diese zu Kollagenfasern organisiert. Diese gut organisierten hierarchischen Strukturen von Kollagen, welche durch chemische Verbindungen innerhalb und zwischen verschiedenen Stufen der Organisation des Gewebes unterstützt werden, definieren die Reaktionen der Haut auf mechanische, thermische und chemische Einflüsse.

Labile intramolekulare Verbindungen können unter Einwirkung von Wärme oder eines mechanischen Drucks gebrochen werden. Dabei kommt es zu einer Umwandlung von hoch organisierten Strukturen in gel-ähnliche und damit wenig geordnete Strukturen. Dies führt zu einer „Schrumpfung“ des Kollagens in Richtung der Hauptachse der Kollagenfaserorientierung im Gewebe und zu einer gleichzeitigen Schwellung in senkrechter Richtung. Dies alles zeigt makroskopisch eine „hautstraffende“ Wirkung. Der Wirkungsgrad ist von vielen verschiedenen Parametern wie z.B. Gewebeart, Alter, pH-Wert und Feuchtigkeit des Gewebes, mechanische Kraft, usw. abhängig. Besonders wichtig kann dabei die Art und Weise sein, wie die Wärme und die mechanischen Kräfte appliziert werden [7].

Die LDM<sup>®</sup>-Technologie mit ihrer starken Mikromassage-Wirkung bringt zusätzliche mechanische Kräfte ins Spiel, welche die intramolekularen Querverbindungen in Kollagenmolekülen noch stärker erschüttern und zerreißen können. Daraus resultiert eine stärkere straffende Wirkung der LDM<sup>®</sup>-Technologie im Vergleich zu einer konventionellen Ultraschall-Anwendung. Die Verwendung dieser Technologie in Kombination mit einer 10 MHz Frequenz führt dazu, dass diese Kräfte wesentlich besser in der Haut konzentriert werden.

## EXTRAZELLULÄRE MATRIX

Die extrazelluläre Matrix spielt eine wesentliche Rolle im Bindegewebe und ist nicht nur für die Funktion dieses Gewebes, sondern auch für die Stabilität seiner Strukturen verantwortlich. Zu den wichtigsten Komponenten der Matrix gehören die Glykosaminoglycane (GAG). GAGs können eine große Wassermenge anziehen und dadurch Gele mit einem nicht unerheblichen Turgor (innerem Druck) bilden, der die zwischenzellulären Räume offen hält und dadurch den Transport von Stoffwechselprodukten ermöglicht. Weil diese Grundsubstanz nicht fest ist, kann sie auf eine Änderung in der Umgebung durch Wassereinträge oder Wasserabgabe schnell reagieren.

Ultraschall mit seinen starken und schnellen Druckschwankungen bewirkt eine dramatische Senkung der Gel-Viskosität durch eine Zerstörung von Verklebungen im Bindegewebe. Solche Gel-Sol Umwandlungen nennt man Thixotropie. Sollte jetzt das Bindegewebe für eine gewisse Zeit in Ruhe gelassen werden, bilden sich die Gel-Strukturen zurück. Diese Eigenschaft des Gels wird oft in der Technik benutzt, z.B. bei Farben: Beim Malen müssen die Farben flüssig sein, wird aber Druck vom Pinsel weggenommen, muss sich die Farbe sofort verhärtet. Ähnliche Effekte sind auch bei der Gelatine unter Wärmeeinwirkung zu beobachten: Bei höheren Temperaturen wird die Gelatine flüssig und befindet sich damit in der Sol-Phase, nach der Abkühlung kommt es zu einer Rückbildung der festeren Gel-Phase.

Mit zunehmendem Alter und in einer sonnenbeschädigten Haut wird die Konzentration von GAGs sowie ihre Verteilung in der Matrix stark verändert. Die wichtigste Änderung liegt darin, dass die GAGs nicht mehr zwischen kollagenen und elastischen Fasern wie in einer normalen Haut, sondern direkt an den elastischen Fasern in den oberen Dermis-Schichten gelagert sind. Dies führt dazu, dass wesentlich weniger Wasser angezogen werden kann. Zwischenzelluläre Räume bleiben dabei klein, es fehlt der innere Druck, der die Haut frisch aussehen lässt, und der Stoffwechsel, welcher in diesen Räumen verläuft, kann deutlich reduziert werden.

Starke mechanische Erschütterung durch eine *Lokale Dynamische Mikromassage* sollte von großem Vorteil für die Wiederherstellung der normalen Matrixstrukturen sein. Sie führt zu einer Umverteilung von GAGs im Gewebe, einer Verbesserung des Wassergehaltes und folglich zu einer Vergrößerung von zwischenzellulären Räumen mit einer erheblichen Stoffwechselförderung.

## FALTEN

Falten sind strukturelle Modifizierungen des Hautreliefs. Zu den wichtigsten Ursachen gehören die Hautalterung sowie eine übermäßige UV-Bestrahlung. Falten können auf Veränderungen in unterschiedlichen Schichten der Haut hindeuten. Es werden folgende 4 Typen von Hautdepressionen unterschieden /8/:

- Tiefe Falten (z.B. nasolabiale Falte)
- Permanente Falten (z.B. Stirnfalte, Zornfalte)
- Reduzierbare Falten (z.B. Krähenfüße)
- Mikrorelief der Haut.

Tiefe Falten (z.B. nasolabiale Falte) sind Hautdepressionen von ca. 250-400 µm Tiefe. An solchen Stellen ist die Epidermis dünner und besteht normalerweise aus 3-4 Zellschichten. Solche Falten sind mit degenerativen Veränderungen im Kollagen und einer Ablagerung von anormalen elastischen Fasern, welche sich mit zunehmendem Alter stark morphologisch verändern, verbunden. Darüber hinaus sind sie mit der Funktion der darunter liegenden Muskeln verbunden – die Muskeln müssen mit zunehmendem Alter stärker kontrahieren, um die eintretenden Volumenverluste zu kompensieren.

Permanente Falten haben eine Tiefe von ca. 100 µm und existieren nicht nur *in vivo*, sondern auch *in vitro* (z.B. Stirnfalten). Reduzierbare Falten sind *in vivo* deutlich zu

sehen, verschwinden aber nach dem Ausschneiden und der histologischen Bearbeitung. Permanente Falten entstehen aus reduzierbaren Falten. Solche Falten treten u.a. durch Ansammlung von seneszenten Fibroblasten in der Haut auf. Diese Fibroblasten sind viel weniger aktiv, was zu einer deutlichen Reduzierung des Kollagengehalts und einer Senkung der Dermis-Dichte führen kann. Veränderungen des Mikroreliefs der Haut sind oberflächliche, 10-30 µm tiefe epidermale Veränderungen. Sie können das Erscheinungsbild der Haut stark beeinflussen.

Eine Ultraschall-Stimulation von Fibroblasten sowie die thixotropischen Veränderungen im Bindegewebe bilden die Grundlage für eine erfolgreiche Ultraschallbehandlung von Falten. Die besten Ergebnisse sind dabei bei optischen Hautbildveränderungen (durch eine Verbesserung des Mikroreliefs) sowie bei reduzierbaren Falten zu erwarten. Hier ist besonders die Anwendung des Ultraschalls mit höheren Frequenzen (10 MHz) vorteilhaft, weil ein Großteil der einbeschallten Energie direkt in der Haut absorbiert werden kann.

Auch mechanische Eigenschaften der Haut ändern sich mit zunehmendem Alter: Die Haut wird steifer und verliert die Eigenschaft, sich reversibel auszudehnen. Schuld daran ist

- steigende Anzahl von Querverbindungen im Kollagen,
- Desorganisation von faserförmigen Netzwerkstrukturen im Bindegewebe,
- Ansammlung von freiem Wasser in der Dermis.

Bei solchen Behandlungszielen wie *Falten* oder *Bindegewebsstraffung* sind mechanische Wirkungen des Ultraschalls besonders wichtig, weil die strukturellen Veränderungen im Wesentlichen durch gigantische Druckschwankungen bzw. Mikroströmungen hervorgerufen werden. Akustische Mikroströmungen sind unidirektionale Bewegungen der Flüssigkeit entlang der Zellmembranen, die durch Schwankungen des mechanischen Drucks im Ultraschallfeld zustande kommen. Solche Mikroströmungen können unter anderem die Strukturen, Funktion und Durchlässigkeit von Zellmembranen verändern /3/. Gleichzeitig können dadurch die Druckverhältnisse im Gewebe sowie die Transportkapazitäten der extrazellulären Matrix modifiziert werden. Dies alles bildet die Grundlage für eine erfolgreiche Anwendung der LDM®-Technologie bei Faltenbehandlungen.

Bei solchen Anwendungen spielt die Wirkzeit des Ultraschalls eine große Rolle. Es ist z.B. bekannt, dass um stabile mechanische Effekte beim Ultraschall mit einer Frequenz von 1 MHz erreichen zu können, ca. 1000 Zyklen der Ultraschallwelle gebraucht werden, was einer Wirkzeit von mind. 1 ms entspricht /9/. Dies stellt für solche Anwendungen die unterste Grenze für die Frequenz-Umschaltung bei der LDM®-Technologie dar.

## NARBEN

Narben sind Hautveränderungen, die aufgrund von Verletzungen, chirurgischen Eingriffen oder Verbrennungen auftreten können. Man unterscheidet folgende Narbentypen /10/:

- Hypertrophe Narben,
- Atrophe (depressive) Narben,
- Keloiden.

*Depressive* oder *atrophe Narben* sind durch einen Verlust von Strukturen unter der Epidermis gekennzeichnet. Die Bildung neuer Bindegewebsfasern reicht nicht aus, um einen Volumenausgleich zu erreichen. Daraus entsteht eine „eingesunkene“ Narbe, die unter dem Hautniveau liegt. *Hypertrophe Narben* beinhalten eine überschüssige Menge von Kollagenfasern, welche sich innerhalb der Narbengrenzen bildet, d.h. diese Narben haben geometrisch gesehen nur eine anormale Tiefe. Solche hypertrophischen Narbenentwicklungen fangen 4-6 Wochen nach der Verletzung an, laufen über 3-7 Monate und nach 1 Jahr kommt es normalerweise zu einer Rückbildung des Volumens und der Farbe. Diese Narben sind oft an Körperstellen wie Brust und Bauch, Hals, Armen und Beinen zu finden. *Keloiden* sind hypertrophische Narben, die sich progressiv über die Narbenränder hinaus entwickeln.

Ein wesentliches Merkmal von Narben sind die skeletttypischen Querverbindungen zwischen den Kollagenmolekülen, welche eine typische Verhärtung des Narbengewebes hervorrufen.

Gigantische Druckschwankungen im Ultraschallfeld bei der LDM®-Technologie und die daraus resultierenden strukturellen Änderungen im Bindegewebe können die Narbenstruktur sehr stark beeinflussen. Wegen der

oberflächlichen Organisation muss die gesamte Wirkung im Narben-Gewebe innerhalb von wenigen Millimetern stattfinden. Bis heute wurde für diese Zwecke eine Ultraschallfrequenz von 3 MHz benutzt. Mit der neuen LDM®-Technologie kann hier eine Frequenz von 10 MHz abwechselnd mit LDM® 3-10 MHz eingesetzt werden.

## PHONOPHORESE

Das Einschleusen von Präparaten durch die Haut spielt eine große Rolle sowohl in der Medizin als auch in der Kosmetik. Es ist bekannt, dass bei Phonophorese die Kavitation eine wichtige Rolle spielt /13/. Je niedriger die Ultraschallfrequenz, desto stärker die Kavitation. Dies erklärt, warum man mit niedrigeren Frequenzen ein besseres Einschleusen von Präparaten erzielen kann.

Mechanische Effekte durch Druckvariationen in der Haut sollten beim konventionellen Ultraschall keine große Rolle spielen. Tatsächlich liegt die Dicke des *Stratum corneums* bei ca. 15 µm und ist deutlich kleiner als die typische Halbwellenlänge des Ultraschalls bei 1 MHz (750 µm) oder bei 3 MHz (250 µm). Dies kann sich bei höheren Frequenzen ändern. Für 10 MHz beträgt die Halbwellenlänge lediglich 75 µm, was die Gewichtung der mechanischen Effekte bei der Phonophorese deutlich erhöht und die Effektivität der Phonophorese bei diesen Frequenzen deutlich steigern kann /11/.

## LITERATUR

- /1/. Rantanen J., Thorsson O., Wollmer P., Hurme T., Kalimo H. Effects of Therapeutic Ultrasound on the Regeneration of Skeletal Myofibers After Experimental Muscle Injury Am. J. Sports Med. Vol.27, pp. 54-59 (1999).
- /2/. Deyne P., Kirsch-Volders M. In Vitro Effects of Therapeutic Ultrasound on the Nucleus of Human Fibroblasts. Phys. Ther. Vol.75, N.7, pp. 629-634 (1995).
- /3/. Williams A.R. Production and Transmission of Ultrasound. Physiotherapy, V.73, pp. 113-116 (1987).
- /4/. Capelo L.P., Lopes C., Zorn T.M.T. Effect of Therapeutic Ultrasound on Normal Mouse Dermis and Epidermis: A Qualitative and Quantitative Evaluation. Acta Microscopica, Vol. 12, Suppl. B, pp. 325-326 (2003).
- /5/. Dinno M.A., Dyson M., Young S.R., Mortimer A.J., Hart J., Crum L.A. The Significance of Membrane Changes in the Safe and Effective Use of Therapeutic and Diagnostic Ultrasound. Phys. Med. Biol., Vol.34, N. 11, pp. 1543-1552 (1989).
- /6/. Gaber Y., Tiedemann K., Reinhard D.P., Brinckmann J. Veränderungen der Quervernetzungen im kollagenen Bindegewebe bei Dermatoliposklerose. Phlebologie, V. 33, N. 1, pp. 8-11 (2004).
- /7/. Arnoczky S.P., Aksan A. Thermal Modification of Connective Tissues: Basic Science Considerations and Clinical Implications. J. Am. Acad. Orthop. Surg. V. 8, N. 5, pp. 305-313 (2000).
- /8/. Bosset S., Barre P., Chalon A., Kurfurst R., Bonte F., Andre P., Perrier P., Disant F., Le Varlet B., Nicolas J.-F. Skin Ageing: Clinical and Histopathologic Study of Permanent and Reducible Wrinkles. Eur. J. Dermatology, V.12, N.3, p. 247-252 (2002).
- /9/. Wells P.N.T. Biomedical Ultrasonics. London: Academic Press, 1977.
- /10/. Teot L. Clinical Evaluation of Scars. Wound Repair & Regeneration, V. 10, N. 2, pp. 93-97 (2002).
- /11/. Mitragotri S., Edwards D.A., Blankstein D., Langer R. A Mechanical Study of Ultrasonically-Enhanced Transdermal Drug Delivery. J. Pharmaceutical Sci. V. 84, N. 6, pp. 697-706 (1995).



WELLCOMET GmbH  
 Durlacher Allee 109  
 D-76137 Karlsruhe  
 Telefon: 0721/82 44 92-100  
 Fax: 0721/82 44 92-190  
 E-mail: info@wellcomet.de  
 www.wellcomet.de