



Simulation der
Diffusion durch die
Haut

Torbjörn Klatt

Motivation

Modellübersicht

Einfache Modelle

Stationär

Zeitabhängig

Komplexere

Parameter

Verteilungskoeffizient

Diffusionskoeffizient

Weglänge und
-krümmung

Lösungsansätze

Analytisch

Numerisch

Ausblick

Ende

Quellen

Modelle zur Simulierung der Diffusion durch die Haut

Review eines Papers von MITRAGOTRI et al.

von Torbjörn Klatt

Frankfurt a.M., 10. Juli 2012

Im Seminar: *Transport und Diffusion im Biogewebe*



Am Anfang stehen Fragen ...

Simulation der
Diffusion durch die
Haut

Torbjörn Klatt

■ Wie funktionieren Salben?

Motivation

Modellübersicht

- Einfache Modelle
 - Stationär
 - Zeitabhängig
- Komplexere

Parameter

- Verteilungskoeffizient
- Diffusionskoeffizient
- Weglänge und
-krümmung

Lösungsansätze

- Analytisch
- Numerisch

Ausblick

Ende

Quellen

Am Anfang stehen Fragen ...

Simulation der
Diffusion durch die
Haut

Torbjörn Klatt

■ Wie funktionieren Salben?

■ Wie genau ist das Aufquellen der Fingerkuppen unter Wasser zu erklären?

Motivation

Modellübersicht

Einfache Modelle

Stationär

Zeitabhängig

Komplexere

Parameter

Verteilungskoeffizient

Diffusionskoeffizient

Weglänge und
-krümmung

Lösungsansätze

Analytisch

Numerisch

Ausblick

Ende

Quellen

Am Anfang stehen Fragen ...

Simulation der
Diffusion durch die
Haut

Torbjörn Klatt

Motivation

Modellübersicht

Einfache Modelle
Stationär
Zeitabhängig
Komplexere

Parameter

Verteilungskoeffizient
Diffusionskoeffizient
Weglänge und
-krümmung

Lösungsansätze

Analytisch
Numerisch

Ausblick

Ende

Quellen

- Wie funktionieren Salben?
- Wie genau ist das Aufquellen der Fingerkuppen unter Wasser zu erklären?
- Wie schützt die Haut den Körper vor Schadstoffen?

Am Anfang stehen Fragen ...

Simulation der
Diffusion durch die
Haut

Torbjörn Klatt

Motivation

Modellübersicht

Einfache Modelle
Stationär
Zeitabhängig
Komplexere

Parameter

Verteilungskoeffizient
Diffusionskoeffizient
Weglänge und
-krümmung

Lösungsansätze

Analytisch
Numerisch

Ausblick

Ende

Quellen

- Wie funktionieren Salben?
- Wie genau ist das Aufquellen der Fingerkuppen unter Wasser zu erklären?
- Wie schützt die Haut den Körper vor Schadstoffen?
- Wie lassen sich Medikamente schonend transdermal verabreichen?

Am Anfang stehen Fragen ...

Simulation der
Diffusion durch die
Haut

Torbjörn Klatt

Motivation

Modellübersicht

Einfache Modelle

Stationär

Zeitabhängig

Komplexere

Parameter

Verteilungskoeffizient

Diffusionskoeffizient

Weglänge und
-krümmung

Lösungsansätze

Analytisch

Numerisch

Ausblick

Ende

Quellen

- Wie funktionieren Salben?
- Wie genau ist das Aufquellen der Fingerkuppen unter Wasser zu erklären?
- Wie schützt die Haut den Körper vor Schadstoffen?
- Wie lassen sich Medikamente schonend transdermal verabreichen?
- ...

Simulation der
Diffusion durch die
Haut

Torbjörn Klatt

Motivation

Modellübersicht

Einfache Modelle

Stationär

Zeitabhängig

Komplexere

Parameter

Verteilungskoeffizient

Diffusionskoeffizient

Weglänge und
-krümmung

Lösungsansätze

Analytisch

Numerisch

Ausblick

Ende

Quellen

- mehr-schichter Aufbau
 - *Epidermis*, Oberhaut
 - **Stratum Corneum, Hornschicht (SC)**
 - ...
 - *Dermis*, Lederhaut
 - *Subcutis*, Unterhaut
- nicht gleichmäßig, da mit Poren und Haarwurzeln überzogen

Die Grundlagen

Simulation der
Diffusion durch die
Haut

Torbjörn Klatt

- Wissen und Ausnutzung der Hauteigenschaften bereits in der frühen Antike

Motivation

Modellübersicht

Einfache Modelle

Stationär

Zeitabhängig

Komplexere

Parameter

Verteilungskoeffizient

Diffusionskoeffizient

Weglänge und
-krümmung

Lösungsansätze

Analytisch

Numerisch

Ausblick

Ende

Quellen

Die Grundlagen

Simulation der
Diffusion durch die
Haut

Torbjörn Klatt

Motivation

Modellübersicht

Einfache Modelle

Stationär

Zeitabhängig

Komplexere

Parameter

Verteilungskoeffizient

Diffusionskoeffizient

Weglänge und
-krümmung

Lösungsansätze

Analytisch

Numerisch

Ausblick

Ende

Quellen

- Wissen und Ausnutzung der Hauteigenschaften bereits in der frühen Antike
- größte Entwicklungen und Fortschritte in den letzten 70 Jahren

Die Grundlagen

Simulation der
Diffusion durch die
Haut

Torbjörn Klatt

Motivation

Modellübersicht

Einfache Modelle

Stationär

Zeitabhängig

Komplexere

Parameter

Verteilungskoeffizient

Diffusionskoeffizient

Weglänge und

-krümmung

Lösungsansätze

Analytisch

Numerisch

Ausblick

Ende

Quellen

- Wissen und Ausnutzung der Hauteigenschaften bereits in der frühen Antike
- größte Entwicklungen und Fortschritte in den letzten 70 Jahren
 - in den 60ern formulierte HIGUCHI erste mathematische Modelle auf Basis von FICKs erstem Gesetz

$$J = -D \frac{\partial c}{\partial x} \quad (1)$$

Einfachste Modelle

Simulation der
Diffusion durch die
Haut

Torbjörn Klatt

Motivation

Modellübersicht

Einfache Modelle

Stationär

Zeitabhängig

Komplexere

Parameter

Verteilungskoeffizient

Diffusionskoeffizient

Weglänge und
-krümmung

Lösungsansätze

Analytisch

Numerisch

Ausblick

Ende

Quellen

Am Anfang steht immer ein einfaches Modell, so auch hier.

Annahmen:

- SC ist homogen (mikro- und makroskopisch)
- SC ist überall gleich dick
- Eigenschaften der SC sind zeit- und ortsunabhängig

Fluss gelöster Teilchen durch die Haut

Simulation der
Diffusion durch die
Haut

Torbjörn Klatt

Motivation

Modellübersicht

Einfache Modelle

Stationär

Zeitabhängig

Komplexere

Parameter

Verteilungskoeffizient

Diffusionskoeffizient

Weglänge und
-krümmung

Lösungsansätze

Analytisch

Numerisch

Ausblick

Ende

Quellen

Unter Annahme, dass die Haut eine quasi-homogene Membran ist, lässt sich der Fluss gelöster Teilchen durch die Haut im Flussgleichgewicht schreiben als

$$J_{ss} = \frac{\frac{C_s}{C_v} D \Delta C_v}{h} \quad (2)$$

mit Konzentration der Lösung (C_s), Konzentration in den Hautzellen (C_v), dem Diffusionskoeffizienten des SC mit Dicke h und dem Konzentrationsgradienten (ΔC_v) durch die Haut.

Wie durchlässig ist denn die Haut?

Simulation der
Diffusion durch die
Haut

Torbjörn Klatt

Motivation

Modellübersicht

Einfache Modelle

Stationär

Zeitabhängig

Komplexere

Parameter

Verteilungskoeffizient

Diffusionskoeffizient

Weglänge und
-krümmung

Lösungsansätze

Analytisch

Numerisch

Ausblick

Ende

Quellen

Das *Stratum Corneum* ist die am wenigsten durchlässige Schicht und der limitierende Faktor.

Die Flussgeschwindigkeit J_{ss} hängt von der Art der gelösten Teilchen sowie dem Konzentrationsverhältnis zwischen Lösung und Hautzellen ($K = \frac{C_s}{C_v}$) ab.

Daraus lässt sich ein Durchlässigkeitskoeffizient berechnen:

$$\kappa_p = \frac{KD}{h} \quad (3)$$

Bessere Modelle für κ_p (QSPR)

- In den 90er entwickelten hauptsächlich POTTS und GUY ausgefeiltere Modelle für κ_p und J_{max}

$$\log(\kappa_p) = \log\left(\frac{D_0}{h}\right) + \log(K) - \left[\frac{\beta V}{2.303}\right]$$

Simulation der
Diffusion durch die
Haut

Torbjörn Klatt

Motivation

Modellübersicht

Einfache Modelle

Stationär

Zeitabhängig

Komplexere

Parameter

Verteilungskoeffizient

Diffusionskoeffizient

Weglänge und
-krümmung

Lösungsansätze

Analytisch

Numerisch

Ausblick

Ende

Quellen

Bessere Modelle für κ_p (QSPR)

Simulation der
Diffusion durch die
Haut

Torbjörn Klatt

Motivation

Modellübersicht

Einfache Modelle

Stationär

Zeitabhängig

Komplexere

Parameter

Verteilungskoeffizient

Diffusionskoeffizient

Weglänge und
-krümmung

Lösungsansätze

Analytisch

Numerisch

Ausblick

Ende

Quellen

- In den 90er entwickelten hauptsächlich POTTS und GUY ausgefeiltere Modelle für κ_p und J_{max}

$$\log(\kappa_p) = \log\left(\frac{D_0}{h}\right) + \log(K) - \left[\frac{\beta V}{2.303}\right]$$

- Die sogenannten Modelle zur quantitativen Bestimmung des *Struktur-Durchlässigkeits-Verhältnisses* (QSPR) bilden experimentelle Werte sehr gut ab.

Bessere Modelle für κ_p (QSPR)

Simulation der
Diffusion durch die
Haut

Torbjörn Klatt

Motivation

Modellübersicht

Einfache Modelle

Stationär

Zeitabhängig

Komplexere

Parameter

Verteilungskoeffizient

Diffusionskoeffizient

Weglänge und
-krümmung

Lösungsansätze

Analytisch

Numerisch

Ausblick

Ende

Quellen

- In den 90er entwickelten hauptsächlich POTTS und GUY ausgefeiltere Modelle für κ_p und J_{max}

$$\log(\kappa_p) = \log\left(\frac{D_0}{h}\right) + \log(K) - \left[\frac{\beta V}{2.303}\right]$$

- Die sogenannten Modelle zur quantitativen Bestimmung des *Struktur-Durchlässigkeits-Verhältnisses* (QSPR) bilden experimentelle Werte sehr gut ab.
- **Nachteil:** Funktionieren nur unter bestimmten vereinfachenden Annahmen und ohne biochemischer Interaktion der Teilchen mit dem SC.

Ziegel-Mörtel-Modell

Simulation der
Diffusion durch die
Haut

Torbjörn Klatt

- SC besteht aus einzelnen Corneozyten, die über Lipiddoppelschichten untereinander verbunden sind.

Motivation

Modellübersicht

Einfache Modelle

Stationär

Zeitabhängig

Komplexere

Parameter

Verteilungskoeffizient

Diffusionskoeffizient

Weglänge und
-krümmung

Lösungsansätze

Analytisch

Numerisch

Ausblick

Ende

Quellen

Ziegel-Mörtel-Modell

Simulation der
Diffusion durch die
Haut

Torbjörn Klatt

Motivation

Modellübersicht

Einfache Modelle

Stationär

Zeitabhängig

Komplexere

Parameter

Verteilungskoeffizient

Diffusionskoeffizient

Weglänge und
-krümmung

Lösungsansätze

Analytisch

Numerisch

Ausblick

Ende

Quellen

- SC besteht aus einzelnen Corneozyten, die über Lipiddoppelschichten untereinander verbunden sind.

- **Annahme:** Diffusion **nur** durch Lipidschicht, nicht durch Zellen

- Dann wird die Durchlässigkeit definiert durch:

$$\kappa_p = \frac{\alpha D_{lip} K_{lip}}{h_{lip}} \quad (4)$$

mit h_{lip} als effektiver Länge des Diffusionswegs.

Erweiterungen des *Ziegel-Mörtel-Modells*

Simulation der
Diffusion durch die
Haut

Torbjörn Klatt

Motivation

Modellübersicht

Einfache Modelle

Stationär

Zeitabhängig

Komplexere

Parameter

Verteilungskoeffizient

Diffusionskoeffizient

Weglänge und
-krümmung

Lösungsansätze

Analytisch

Numerisch

Ausblick

Ende

Quellen

- **Nachteil des vorherigen Modells:**
Anteil der Diffusion *durch* die Corneozyten wurde ignoriert.

Erweiterungen des *Ziegel-Mörtel-Modells*

Simulation der
Diffusion durch die
Haut

Torbjörn Klatt

Motivation

Modellübersicht

Einfache Modelle

Stationär

Zeitabhängig

Komplexere

Parameter

Verteilungskoeffizient

Diffusionskoeffizient

Weglänge und
-krümmung

Lösungsansätze

Analytisch

Numerisch

Ausblick

Ende

Quellen

■ **Nachteil des vorherigen Modells:**

Anteil der Diffusion *durch* die Corneozyten wurde ignoriert.

■ **Hinzunahme der anteiligen Diffusion erhöht Komplexität des Modells gewaltig.**

Erweiterungen des *Ziegel-Mörtel-Modells*

Simulation der
Diffusion durch die
Haut

Torbjörn Klatt

- Motivation
- Modellübersicht
 - Einfache Modelle
 - Stationär
 - Zeitabhängig
 - Komplexere
- Parameter
 - Verteilungskoeffizient
 - Diffusionskoeffizient
 - Weglänge und -krümmung
- Lösungsansätze
 - Analytisch
 - Numerisch
- Ausblick
- Ende
- Quellen

- **Nachteil des vorherigen Modells:**
Anteil der Diffusion *durch* die Corneozyten wurde ignoriert.
- Hinzunahme der anteiligen Diffusion erhöht Komplexität des Modells gewaltig.
- Als Kompromiss werden die Diffusions- und Durchlässigkeitskoeffizienten sowie die Länge des Diffusionswegs über das gesamte SC gemittelt.

Poröse Diffusionswege für hydrophile Teilchen

Simulation der
Diffusion durch die
Haut

Torbjörn Klatt

Motivation

Modellübersicht

Einfache Modelle

Stationär

Zeitabhängig

Komplexere

Parameter

Verteilungskoeffizient

Diffusionskoeffizient

Weglänge und
-krümmung

Lösungsansätze

Analytisch

Numerisch

Ausblick

Ende

Quellen

- Vorherige Modelle ignorieren den Effekt von Poren und Haarfollikel, die einen nennenswerten Anteil der Hautoberfläche einnehmen.

Poröse Diffusionswege für hydrophile Teilchen

Simulation der
Diffusion durch die
Haut

Torbjörn Klatt

Motivation

Modellübersicht

Einfache Modelle

Stationär

Zeitabhängig
Komplexere

Parameter

Verteilungskoeffizient
Diffusionskoeffizient
Weglänge und
-krümmung

Lösungsansätze

Analytisch
Numerisch

Ausblick

Ende

Quellen

- Vorherige Modelle ignorieren den Effekt von Poren und Haarfollikel, die einen nennenswerten Anteil der Hautoberfläche einnehmen.
- Koeffizienten für *Porösität*, *Tortousität* und Durchmesser der Poren/Follikel sowie der diffundierenden Teilchen können hinzugenommen werden.

Poröse Diffusionswege für hydrophile Teilchen

Simulation der
Diffusion durch die
Haut

Torbjörn Klatt

Motivation

Modellübersicht

Einfache Modelle

Stationär

Zeitabhängig
Komplexere

Parameter

Verteilungskoeffizient
Diffusionskoeffizient
Weglänge und
-krümmung

Lösungsansätze

Analytisch
Numerisch

Ausblick

Ende

Quellen

- Vorherige Modelle ignorieren den Effekt von Poren und Haarfollikel, die einen nennenswerten Anteil der Hautoberfläche einnehmen.
- Koeffizienten für *Porösität*, *Tortousität* und Durchmesser der Poren/Follikel sowie der diffundierenden Teilchen können hinzugenommen werden.
- **Nachteil:** Funktioniert fast ausschließlich nur für stark hydrophile Teilchen.

Pharmakokinetische Modelle (1)

Simulation der
Diffusion durch die
Haut

Torbjörn Klatt

Motivation

Modellübersicht

Einfache Modelle

Stationär

Zeitabhängig

Komplexere

Parameter

Verteilungskoeffizient

Diffusionskoeffizient

Weglänge und
-krümmung

Lösungsansätze

Analytisch

Numerisch

Ausblick

Ende

Quellen

- **Annahme:** Körper und Haut sind voneinander getrennte Reservoirs für Wirkstoffe
- **Vorteil:** Gewöhnliche DGLen beschreiben Flussraten zwischen verschiedenen Kompartments

$$V_{SC} \frac{d[C_{skin}]}{dt} = k_1 C_v - k_{-1} [C_{SC}] - k_2 [C_{SC}] + k_{-2} [C_{VE}] \quad (5)$$

$$V_{VE} \frac{d[C_{VE}]}{dt} = k_2 [C_{SC}] - k_{-2} [C_{VE}] - k_3 [C_{VE}] + k_{-3} C_b \quad (6)$$

Pharmakokinetische Modelle (2)

Simulation der Diffusion durch die Haut

Torbjörn Klatt

Motivation

Modellübersicht

Einfache Modelle

Stationär

Zeitabhängig

Komplexere

Parameter

Verteilungskoeffizient

Diffusionskoeffizient

Weglänge und
-krümmung

Lösungsansätze

Analytisch

Numerisch

Ausblick

Ende

Quellen

- Experimentelle Daten werden ohne Berücksichtigung wichtiger Hautparameter angeglichen: κ_p , D , K , h
- Außerdem werden nicht alle Aspekte des FICK'schen ersten Gesetz abgebildet.

Wirkstoffe interagieren mit SC

Simulation der
Diffusion durch die
Haut

Torbjörn Klatt

- Bisherige Modelle ignorieren bekannten Effekt der bio-chemischen Bindung von diffundierenden Teilchen in den SC-Zellen.

Motivation

Modellübersicht

Einfache Modelle

Stationär

Zeitabhängig

Komplexere

Parameter

Verteilungskoeffizient

Diffusionskoeffizient

Weglänge und
-krümmung

Lösungsansätze

Analytisch

Numerisch

Ausblick

Ende

Quellen

Wirkstoffe interagieren mit SC

Simulation der
Diffusion durch die
Haut

Torbjörn Klatt

Motivation

Modellübersicht

Einfache Modelle

Stationär

Zeitabhängig

Komplexere

Parameter

Verteilungskoeffizient

Diffusionskoeffizient

Weglänge und
-krümmung

Lösungsansätze

Analytisch

Numerisch

Ausblick

Ende

Quellen

- Bisherige Modelle ignorieren bekannten Effekt der bio-chemischen Bindung von diffundierenden Teilchen in den SC-Zellen.
- Bindung verlangsamt Diffusion und lässt sich als System gekoppelter PDEs beschreiben:

$$\frac{\partial C_u}{\partial t} = D \frac{\partial^2 C_u}{\partial x^2} - k_{on} C_u + k_{off} C_b \quad (7)$$

$$\frac{\partial C_b}{\partial t} = k_{on} C_u - k_{off} C_b \quad (8)$$

Simulation der Diffusion durch die Haut

Torbjörn Klatt

Motivation

Modellübersicht

Einfache Modelle

Stationär

Zeitabhängig

Komplexere

Parameter

Verteilungskoeffizient

Diffusionskoeffizient

Weglänge und
-krümmung

Lösungsansätze

Analytisch

Numerisch

Ausblick

Ende

Quellen

- Ausgefeiltere Modelle basierend auf den genannten und beschreiben zusätzlich:

Simulation der Diffusion durch die Haut

Torbjörn Klatt

Motivation

Modellübersicht

Einfache Modelle

Stationär

Zeitabhängig

Komplexere

Parameter

Verteilungskoeffizient

Diffusionskoeffizient

Weglänge und
-krümmung

Lösungsansätze

Analytisch

Numerisch

Ausblick

Ende

Quellen

- Ausgefeiltere Modelle basierend auf den genannten und beschreiben zusätzlich:
 - Transport und Verstoffwechselung von Wirkstoffen durch/in SC

Simulation der Diffusion durch die Haut

Torbjörn Klatt

Motivation

Modellübersicht

Einfache Modelle

Stationär

Zeitabhängig

Komplexere

Parameter

Verteilungskoeffizient

Diffusionskoeffizient

Weglänge und
-krümmung

Lösungsansätze

Analytisch

Numerisch

Ausblick

Ende

Quellen

- Ausgefeiltere Modelle basierend auf den genannten und beschreiben zusätzlich:
 - Transport und Verstoffwechselung von Wirkstoffen durch/in SC
 - Gekoppelter Transport mehrerer Stoffe, die einander verstärken/hindern

Simulation der Diffusion durch die Haut

Torbjörn Klatt

Motivation

Modellübersicht

Einfache Modelle

Stationär

Zeitabhängig

Komplexere

Parameter

Verteilungskoeffizient

Diffusionskoeffizient

Weglänge und
-krümmung

Lösungsansätze

Analytisch

Numerisch

Ausblick

Ende

Quellen

- Ausgefeiltere Modelle basierend auf den genannten und beschreiben zusätzlich:
 - Transport und Verstoffwechselung von Wirkstoffen durch/in SC
 - Gekoppelter Transport mehrerer Stoffe, die einander verstärken/hindern
 - zusätzliche kapillare Kräfte in SC

Simulation der Diffusion durch die Haut

Torbjörn Klatt

Motivation

Modellübersicht

Einfache Modelle

Stationär

Zeitabhängig

Komplexere

Parameter

Verteilungskoeffizient

Diffusionskoeffizient

Weglänge und
-krümmung

Lösungsansätze

Analytisch

Numerisch

Ausblick

Ende

Quellen

Größte Herausforderung in Lösung vorheriger Modelle ist
Ermittlung der Hau(p)tparameter:

K D h

Ermittlung des Verteilungskoeffizienten K

Simulation der
Diffusion durch die
Haut

Torbjörn Klatt

Motivation

Modellübersicht

Einfache Modelle

Stationär

Zeitabhängig

Komplexere

Parameter

Verteilungskoeffizient

Diffusionskoeffizient

Weglänge und
-krümmung

Lösungsansätze

Analytisch

Numerisch

Ausblick

Ende

Quellen

- Diffusion durch SC beinhaltet auch Wechsel zwischen verschiedenen Kompartments (Lipidschicht, Corneozyt, umgebendes Medium etc.)

- Für SC zu umgebendem Medium gilt:

$$K_{SC/V} = \Phi_{lip} K_{lip/V} + \Phi_{cor} K_{cor/V}$$

mit Φ als Volumenanteile von Lipiden und Corneozyten.

- Letzteres lässt sich weiter in Anteile aus Wasser und Proteinen aufspalten.

Ermittlung des Diffusionskoeffizienten D (1)

Simulation der
Diffusion durch die
Haut

Torbjörn Klatt

Motivation

Modellübersicht

Einfache Modelle

Stationär

Zeitabhängig

Komplexere

Parameter

Verteilungskoeffizient

Diffusionskoeffizient

Weglänge und
-krümmung

Lösungsansätze

Analytisch

Numerisch

Ausblick

Ende

Quellen

- I.d.R. abhängig von Ort, Zeit, Konzentrationen und Diffusionsrichtung
- Üblicherweise wird D aus experimentellen Daten gewonnen

Ermittlung des Diffusionskoeffizienten D (1)

Simulation der
Diffusion durch die
Haut

Torbjörn Klatt

Motivation

Modellübersicht

Einfache Modelle

Stationär

Zeitabhängig

Komplexere

Parameter

Verteilungskoeffizient

Diffusionskoeffizient

Weglänge und
-krümmung

Lösungsansätze

Analytisch

Numerisch

Ausblick

Ende

Quellen

- I.d.R. abhängig von Ort, Zeit, Konzentrationen und Diffusionsrichtung
- Üblicherweise wird D aus experimentellen Daten gewonnen
- **Nachteil:**
 - Experimentelle Daten sind oft sehr ungenau
 - Derartige D können nur mit den gleichen Stoffen verwendet werden, für die sie ermittelt wurden.

Ermittlung des Diffusionskoeffizienten D (1)

Simulation der
Diffusion durch die
Haut

Torbjörn Klatt

Motivation

Modellübersicht

Einfache Modelle

Stationär

Zeitabhängig

Komplexere

Parameter

Verteilungskoeffizient

Diffusionskoeffizient

Weglänge und
-krümmung

Lösungsansätze

Analytisch

Numerisch

Ausblick

Ende

Quellen

- I.d.R. abhängig von Ort, Zeit, Konzentrationen und Diffusionsrichtung
- Üblicherweise wird D aus experimentellen Daten gewonnen
- **Nachteil:**
 - Experimentelle Daten sind oft sehr ungenau
 - Derartige D können nur mit den gleichen Stoffen verwendet werden, für die sie ermittelt wurden.
- **Alternative:** Modellbasierte Errechnung von D

Ermittlung des Diffusionskoeffizienten D (2)

Simulation der
Diffusion durch die
Haut

Torbjörn Klatt

■ POTTS-GUY-Modell:

$$\frac{D_{SC}}{h_{SC}} = \left(\frac{D^0}{h_{SC}} \right) e^{-\beta'' \cdot MW} \quad (9)$$

Motivation

Modellübersicht

Einfache Modelle

Stationär

Zeitabhängig

Komplexere

Parameter

Verteilungskoeffizient

Diffusionskoeffizient

Weglänge und
-krümmung

Lösungsansätze

Analytisch

Numerisch

Ausblick

Ende

Quellen

Ermittlung des Diffusionskoeffizienten D (2)

Simulation der
Diffusion durch die
Haut

Torbjörn Klatt

■ POTTS-GUY-Modell:

$$\frac{D_{SC}}{h_{SC}} = \left(\frac{D^0}{h_{SC}} \right) e^{-\beta'' \cdot MW} \quad (9)$$

■ WANG-KASTING-NITSCHKE-Modell: Berücksichtigung mikroskopischer Partitionierung und durchqueren dieser

Motivation

Modellübersicht

Einfache Modelle

Stationär

Zeitabhängig

Komplexere

Parameter

Verteilungskoeffizient

Diffusionskoeffizient

Weglänge und
-krümmung

Lösungsansätze

Analytisch

Numerisch

Ausblick

Ende

Quellen

Ermittlung des Diffusionskoeffizienten D (2)

Simulation der
Diffusion durch die
Haut

Torbjörn Klatt

Motivation

Modellübersicht

Einfache Modelle

Stationär

Zeitabhängig

Komplexere

Parameter

Verteilungskoeffizient

Diffusionskoeffizient

Weglänge und
-krümmung

Lösungsansätze

Analytisch

Numerisch

Ausblick

Ende

Quellen

■ POTTS-GUY-Modell:

$$\frac{D_{SC}}{h_{SC}} = \left(\frac{D^0}{h_{SC}} \right) e^{-\beta'' \cdot MW} \quad (9)$$

- WANG-KASTING-NITSCHKE-Modell: Berücksichtigung mikroskopischer Partitionierung und durchqueren dieser
- MITRAGOTRI-Modell: Basierend auf mechanischer Statistik und benötigter Energie eines diffundierenden Teilchens

Ermittlung der Diffusionsweglänge

Simulation der
Diffusion durch die
Haut

Torbjörn Klatt

Motivation

Modellübersicht

Einfache Modelle

Stationär

Zeitabhängig

Komplexere

Parameter

Verteilungskoeffizient

Diffusionskoeffizient

**Weglänge und
-krümmung**

Lösungsansätze

Analytisch

Numerisch

Ausblick

Ende

Quellen

- Weglänge ist Abhängig von Annahme, ob Corneozyten durchlässig sind oder nicht.

Ermittlung der Diffusionsweglänge

Simulation der
Diffusion durch die
Haut

Torbjörn Klatt

Motivation

Modellübersicht

Einfache Modelle

Stationär

Zeitabhängig

Komplexere

Parameter

Verteilungskoeffizient

Diffusionskoeffizient

Weglänge und
-krümmung

Lösungsansätze

Analytisch

Numerisch

Ausblick

Ende

Quellen

- Weglänge ist Abhängig von Annahme, ob Corneozyten durchlässig sind oder nicht.
- Bei **durchlässigen** Corneozyten ist der Weg **kürzer** und die Krümmung **zu vernachlässigen**.

Ermittlung der Diffusionsweglänge

Simulation der
Diffusion durch die
Haut

Torbjörn Klatt

Motivation

Modellübersicht

Einfache Modelle

Stationär

Zeitabhängig

Komplexere

Parameter

Verteilungskoeffizient

Diffusionskoeffizient

Weglänge und
-krümmung

Lösungsansätze

Analytisch

Numerisch

Ausblick

Ende

Quellen

- Weglänge ist Abhängig von Annahme, ob Corneozyten durchlässig sind oder nicht.
- Bei **durchlässigen** Corneozyten ist der Weg **kürzer** und die Krümmung **zu vernachlässigen**.
- Bei **undurchlässigen** Corneozyten ist Weg **dramatisch länger** und Tortousität nimmt **entscheidenden Einfluss**.

Wie die Berechnungen durchführen?

Simulation der
Diffusion durch die
Haut

Torbjörn Klatt

Motivation

Modellübersicht

Einfache Modelle

Stationär

Zeitabhängig

Komplexere

Parameter

Verteilungskoeffizient

Diffusionskoeffizient

Weglänge und
-krümmung

Lösungsansätze

Analytisch

Numerisch

Ausblick

Ende

Quellen

- Mit welchen mathematischen Methoden können die beschriebenen Modelle berechnet werden?

Wie die Berechnungen durchführen?

Simulation der
Diffusion durch die
Haut

Torbjörn Klatt

Motivation

Modellübersicht

Einfache Modelle

Stationär

Zeitabhängig

Komplexere

Parameter

Verteilungskoeffizient

Diffusionskoeffizient

Weglänge und
-krümmung

Lösungsansätze

Analytisch

Numerisch

Ausblick

Ende

Quellen

- Mit welchen mathematischen Methoden können die beschriebenen Modelle berechnet werden?
- Welche Vor- bzw. Nachteile ergeben sich aus der mathematischen Betrachtung der Modelle?

Simulation der Diffusion durch die Haut

Torbjörn Klatt

Motivation

Modellübersicht

Einfache Modelle

Stationär

Zeitabhängig

Komplexere

Parameter

Verteilungskoeffizient

Diffusionskoeffizient

Weglänge und
-krümmung

Lösungsansätze

Analytisch

Numerisch

Ausblick

Ende

Quellen

- Einfache Modelle können oft mit LAPLACE-Transformationen annähernd analytisch gelöst werden.
- Wird meist zur Berechnung der Konzentrationen in Abhängigkeit von Ort und Zeit verwendet.

LAPLACE-Transformation

Simulation der
Diffusion durch die
Haut

Torbjörn Klatt

Motivation

Modellübersicht

Einfache Modelle

Stationär

Zeitabhängig

Komplexere

Parameter

Verteilungskoeffizient

Diffusionskoeffizient

Weglänge und
-krümmung

Lösungsansätze

Analytisch

Numerisch

Ausblick

Ende

Quellen

- Einfache Modelle können oft mit LAPLACE-Transformationen annähernd analytisch gelöst werden.
- Wird meist zur Berechnung der Konzentrationen in Abhängigkeit von Ort und Zeit verwendet.
- **Nachteil:** Können nur bei konzentrationsunabhängigen Koeffizienten und zeitunabhängigen Diffusionskoeffizienten verwendet werden.

Simulation der Diffusion durch die Haut

Torbjörn Klatt

Motivation

Modellübersicht

Einfache Modelle

Stationär

Zeitabhängig

Komplexere

Parameter

Verteilungskoeffizient

Diffusionskoeffizient

Weglänge und
-krümmung

Lösungsansätze

Analytisch

Numerisch

Ausblick

Ende

Quellen

- Was FD sind, benötige ich in diesem Haus hier nicht zu erklären.
- Angewendet auf zeitabhängiges Modell, bei dem der Diffusionskoeffizient D von der Konzentration C und diese wiederum vom Ort abhängen.

Simulation der Diffusion durch die Haut

Torbjörn Klatt

Motivation

Modellübersicht

Einfache Modelle

Stationär

Zeitabhängig

Komplexere

Parameter

Verteilungskoeffizient

Diffusionskoeffizient

Weglänge und
-krümmung

Lösungsansätze

Analytisch

Numerisch

Ausblick

Ende

Quellen

- Was FD sind, benötige ich in diesem Haus hier nicht zu erklären.
- Angewendet auf zeitabhängiges Modell, bei dem der Diffusionskoeffizient D von der Konzentration C und diese wiederum vom Ort abhängen.
- KASTING verwendete ein gestaffeltes Gitter zur Diskretisierung.

Simulation der
Diffusion durch die
Haut

Torbjörn Klatt

Motivation

Modellübersicht

Einfache Modelle

Stationär

Zeitabhängig

Komplexere

Parameter

Verteilungskoeffizient

Diffusionskoeffizient

Weglänge und
-krümmung

Lösungsansätze

Analytisch

Numerisch

Ausblick

Ende

Quellen

- 2-Komponenten-Modell mit Fluss durch die Grenzfläche und unterschiedlichen Diffusionskoeffizienten (RIM)

Simulation der Diffusion durch die Haut

Torbjörn Klatt

Motivation

Modellübersicht

Einfache Modelle

Stationär

Zeitabhängig

Komplexere

Parameter

Verteilungskoeffizient

Diffusionskoeffizient

Weglänge und
-krümmung

Lösungsansätze

Analytisch

Numerisch

Ausblick

Ende

Quellen

- 2-Komponenten-Modell mit Fluss durch die Grenzfläche und unterschiedlichen Diffusionskoeffizienten (RIM)
- 2-Phasen Ziegel-Mörtel-Modell und Wirkstofffluss durch SC (HEISIG)

Simulation der Diffusion durch die Haut

Torbjörn Klatt

Motivation

Modellübersicht

Einfache Modelle

Stationär

Zeitabhängig

Komplexere

Parameter

Verteilungskoeffizient

Diffusionskoeffizient

Weglänge und
-krümmung

Lösungsansätze

Analytisch

Numerisch

Ausblick

Ende

Quellen

- 2-Komponenten-Modell mit Fluss durch die Grenzfläche und unterschiedlichen Diffusionskoeffizienten (RIM)
- 2-Phasen Ziegel-Mörtel-Modell und Wirkstofffluss durch SC (HEISIG)
- FE Simulationen legen nahe, ein einfaches Ziegel-Mörtel-Modell an Stelle komplexer Geometrien zu verwenden. (BARBERO)

Derzeitige Anwendung und Planungen

Simulation der
Diffusion durch die
Haut

Torbjörn Klatt

Motivation

Modellübersicht

Einfache Modelle

Stationär

Zeitabhängig

Komplexere

Parameter

Verteilungskoeffizient

Diffusionskoeffizient

Weglänge und
-krümmung

Lösungsansätze

Analytisch

Numerisch

Ausblick

Ende

Quellen

- Heutzutage werden hauptsächlich die QSPR-Modelle verwendet.
- Hauptanwendung ist Berechnung von Aufnahme von Schadstoffen über die Haut bei unterschiedlich langer Exposition.
- Zahlreiche Grenzwerte von Gesundheitsbehörden sind so berechnet worden (z.B. Zeitbegrenzung fürs Schwimmen in mit Pestiziden belastetem Wasser)

Was bleibt zu tun?

Simulation der Diffusion durch die Haut

Torbjörn Klatt

Motivation

Modellübersicht

Einfache Modelle

Stationär

Zeitabhängig

Komplexere

Parameter

Verteilungskoeffizient

Diffusionskoeffizient

Weglänge und
-krümmung

Lösungsansätze

Analytisch

Numerisch

Ausblick

Ende

Quellen

- Wahl des Modells ist sehr stark abhängig von der Fragestellung.

Was bleibt zu tun?

Simulation der Diffusion durch die Haut

Torbjörn Klatt

Motivation

Modellübersicht

Einfache Modelle

Stationär

Zeitabhängig

Komplexere

Parameter

Verteilungskoeffizient

Diffusionskoeffizient

Weglänge und
-krümmung

Lösungsansätze

Analytisch

Numerisch

Ausblick

Ende

Quellen

- Wahl des Modells ist sehr stark abhängig von der Fragestellung.
- Komplexe Modelle mögen die Realität besser widerspiegeln, doch fehlt hierfür die experimentelle Datengrundlage.

Was bleibt zu tun?

Simulation der
Diffusion durch die
Haut

Torbjörn Klatt

Motivation

Modellübersicht

Einfache Modelle

Stationär

Zeitabhängig

Komplexere

Parameter

Verteilungskoeffizient

Diffusionskoeffizient

Weglänge und
-krümmung

Lösungsansätze

Analytisch

Numerisch

Ausblick

Ende

Quellen

- Wahl des Modells ist sehr stark abhängig von der Fragestellung.
- Komplexe Modelle mögen die Realität besser widerspiegeln, doch fehlt hierfür die experimentelle Datengrundlage.
- Daher müssen die Zahl und Art freier Modellparameter an diese Datenlage angepasst werden, um Validierung zu ermöglichen.

Simulation der Diffusion durch die Haut

Torbjörn Klatt

Motivation

Modellübersicht

Einfache Modelle

Stationär

Zeitabhängig

Komplexere

Parameter

Verteilungskoeffizient

Diffusionskoeffizient

Weglänge und
-krümmung

Lösungsansätze

Analytisch

Numerisch

Ausblick

Ende

Quellen

Vielen Dank für die Aufmerksamkeit

Fragen ? !

Simulation der Diffusion durch die Haut

Torbjörn Klatt

Motivation

Modellübersicht

Einfache Modelle

Stationär

Zeitabhängig

Komplexere

Parameter

Verteilungskoeffizient

Diffusionskoeffizient

Weglänge und
-krümmung

Lösungsansätze

Analytisch

Numerisch

Ausblick

Ende

Quellen

- MITRAGOTRI ET AL., *Mathematical Models of Skin Permeability: An Overview*, Int. J. Pharm., 418(2011)115-29, doi:10.1016/j.ijpharm.2011.02.023.