

해양심층수가 피부장벽에 미치는 영향

조한경¹ · 김현정² · 최선영² · 이상은² · 정세규² · 최응호³ · 안성구³ · 이승현²

관동대학교 의과대학 피부과학교실¹, 연세대학교 의과대학 피부과학교실²,
연세대학교 원주의과대학 피부과학교실³

Evaluation of Deep Sea Water on Skin Barrier Function

Han Kyung Cho¹, Hyun Jung Kim², Sun Young Choi², Sangeun Lee², Se Kyoo Jeong², Eung Ho Choi³,
Sung Ku Ahn³, and Seung Hun Lee²

Department of Dermatology ¹Kwandong University Myoungi Hospital, Goyang-si, ²Yonsei University College of Medicine, Seoul, ³Wonju Cristian Hospital, Yonsei University, Wonju College of Medicine, Wonju, Korea

Ocean bathing has been considered as being ‘healthy’ for skin. Balneotherapy using spa water or Dead Sea water has been alleged to be effective for the management of inflammatory skin diseases, such as atopic dermatitis and psoriasis. Our aim was to investigate the effects of deep sea water and additional salts on skin barrier function of hairless mouse and experimentally induced irritant contact dermatitis in human. Repeated tape stripping was performed on flank skin of hairless mouse to disrupt epidermal permeability barrier. After barrier perturbation, the barrier-disrupted skin site was immersed in deep sea water or other salt solutions. Barrier recovery rate was evaluated by measuring transepidermal water loss at 3 and 6 hours after barrier disruption. Sodium dodecyl sulphate solution was used for inducing irritant contact dermatitis in healthy volunteers and epidermal permeability function and skin capacitance change was observed. The barrier recovery was accelerated in deep sea water-immersed skin, compare to distilled water-immersed skin. In experimentally induced irritant contact dermatitis, deep sea water immersion prevented increase of TEWL and decrease of skin capacitance, as compared with distilled water immersion. Deep sea water immersion has beneficial effects on epidermal permeability barrier function.

Key words: Capacitance, Deep sea water, Skin barrier, Transepidermal water loss

서 론

피부의 가장 중요한 기능 중 하나는 외부 환경에 대한 물리적, 화학적, 미생물학적인 장벽의 기능이다. 즉 피부는 외부 환경과 인체의 경계면에서 외부의 건조한 환경, 자외선, 기계적 및 화학적 자극, 미생물로부터 인체를 보호하는 기능을 수행한다. 이러한 피부의 장벽 기능은 주로 표피의 최외

각층인 각질층에 의하여 나타난다. 각질층은 단백질이 풍부한 각질세포, 각질세포 사이를 연결하는 교소체(corneodesmosome), 그리고 세라마이드, 콜레스테롤, 자유지방산과 같은 다양한 지질로 이루어진 각질세포간 지질 등 세 가지 요소로 구성되어 있다¹⁻³.

아토피피부염, 건선 등은 피부장벽 기능에 이상을 동반하는 피부질환이며, 피부장벽 기능의 저하로 인하여 외부의 항

저자연락처: 이승현, (135-720) 서울시 강남구 도곡동 146-92, 영동세브란스병원 피부과

Tel: (02) 2019-3360, Fax: (02) 3463-6136, E-mail: ydshderm@yumc.yonsei.ac.kr

* 이 연구는 2005년도 한국 해양연구원 해양심층수연구센터의 연구지원사업의 연구비로 이루어졌다.

원 등이 쉽게 침투할 수 있게 되어, 표피 내 사이토카인의 증가, 비만세포의 비후와 탈과립이 유발 또는 촉진되어 염증 반응이 악화된다. 이러한 피부질환의 치료를 위해서는 손상된 피부장벽 기능을 회복시키는 것이 필요하다⁴. 오래 전부터 경험적으로 사해수와 같은 해수나 몇 곳의 온천수 등이 아토피피부염, 건선 등의 피부질환 치료에 효과가 있다는 것이 알려져 왔는데, 몇몇 연구를 통하여 해수나 온천수 등에 포함된 특정 성분이 피부장벽의 회복을 촉진시킨다는 사실이 보고되었다⁵. 이에 저자들은 동해 해양심층수가 아토피피부염이나 건선 등의 피부질환 치료에 효과적인 하나의 방법이 될 수 있는지 알아보기 위하여 강원도 고성의 해양심층수와 여기에 magnesium chloride와 calcium chloride를 각각 다른 비율로 첨가한 수종의 해양심층수가 피부장벽에 미치는 효과를 측정하였다.

재료 및 방법

1. 동물실험

동일한 표준 사료로 사육한 생후 8-12주령의 암컷 무모생쥐 (Hr-Hr) 20마리를 이용하여 동물실험을 수행하였다. 실험에 사용한 해양심층수는 동해 해양심층수 연구단(강원도 고성)에서 제공한 심층수를 사용하였으며, 효능 평가를 위하여 이차 증류수를 대조군으로 사용하였으며, 실험에 사용한 모든 물은 pH를 7.4로 맞추었다. 해양심층수의 Magnesium과 Calcium의 농도는 Magnesium chloride와 Calcium chloride를 첨가하여 맞추어 주었다.

모든 동물실험은 25°C, 50-60% 상대습도 하에서 수행하였으며, 무모 생쥐를 4% chloral hydrate 용액을 이용하여 마취한 후, 반복적인 tape stripping (3M cellophane tape)을 통하여 피부장벽을 손상시켰다. 경표피수분손실 (transepidermal water loss, 이하 TEWL)을 Tewameter TM 210 (Courage & Khazaka, Cologne, Germany)를 이용하여 측정하고, 이를 통하여 피부장벽의 손상 후 회복률을 계산하였다.

피부장벽 손상 직후 30 - 32°C의 해양심층수 (Mg : 54 mM, Ca : 10 mM), 이차증류수, Mg : Ca=1 : 1 (Mg : 54 mM, Ca : 54 mM), Mg : Ca=2 : 1 (Mg : 108 mM, Ca : 54 mM), Mg : Ca=5 : 1 (Mg : 270 mM, Ca : 54 mM) 등에 각각 30분간 침수시켰다. 피부장벽 손상 3시간 및 6시간 후 TEWL을 측정하였다.

2. 임상실험

인체실험은 기존의 피부병력이 없고 알레르기성 비염이나 천식병력이 없는 건강한 여성 6명을 대상으로 서면 동의서를 받은 후 시행하였다. 실험 전 피시험자를 위하여 25°C, 50-

60% 상대습도의 환경 하에서 30분 이상 안정을 취하게 한 후 TEWL은 Tewameter로, 피부 수분량은 Corneometer CM 820 (Courage & Khazaka, Cologne, Germany)로 측정하였다. 매 일 2%의 sodium dodecyl sulfate (SDS, Sigma Chemicals, St. Louis, MO, USA) 용액 120 μL를 여과지를 이용하여 10분간 도포한 후, 여과지를 제거하고 이차 증류수로 처리 부위를 충분히 헹구어 주었다. 그리고 동물실험에서 사용하였던 것과 동일한 용액을 각각 120 μL를 여과지를 이용하여 20분간 도포하였다. 이와 같은 처리는 2주 동안 진행하였으며 처리 전에 측정한 TEWL과 피부 수분량을 기준으로 변화를 비교하였다.

3. 통계

통계적 유의성은 two-tailed Student's t-test를 이용하여 검증하였으며, 유의수준은 각각 p < 0.05 미만으로 설정하였다.

결과

1. 마그네슘과 칼슘 농도 변화에 따른 해양심층수가 피부장벽 회복에 미치는 영향

무모 생쥐를 이용한 동물실험 모델을 통하여 급성 피부장벽 손상 후 회복에 있어 해양심층수가 미치는 영향을 측정하였다. TEWL 측정을 통한 피부장벽 회복률을 측정한 결과, 장벽손상 후 각각 3시간, 6시간에서 해양심층수를 처리한 군에서 이차 증류수를 처리한 군에 비하여 높은 장벽 회복률을 보였으며, 특히 6시간에서 통계적으로 유의한 차이를 나타내었다. 해양심층수에 Magnesium chloride와 Calcium chloride를 첨가한 군에서는 오히려 해양심층수보다 회복률이 낮았으며, Mg : Ca=1 : 1과 Mg : Ca=2 : 1을 해양심층수와 비교하였을 때 3시간, 6시간에서 통계적으로 유의한 차이를 나타내었다 (Fig. 1).

2. 마그네슘과 칼슘 농도를 변화시킨 해양심층수가 계면활성제에 의한 피부자극에 미치는 영향

해양심층수가 마그네슘, 칼슘 농도 변화에 의해 인체 피부장벽에 미치는 영향을 관찰하기 위하여 자원자를 대상으로 하여 연구를 수행하였다. 실험결과 해양심층수를 처리한 군에서 이차 증류수를 처리한 군에 비하여 TEWL이 낮게 나타났으며, 해양심층수에 Magnesium chloride와 Calcium chloride를 첨가한 군에서는 이차 증류수를 처리한 군보다 TEWL 수치가 높게 나타났다. 또한 해양심층수의 Magnesium 농도가 높을수록 TEWL 수치가 높아지는 것을 관찰할 수 있었다 (Fig. 2).

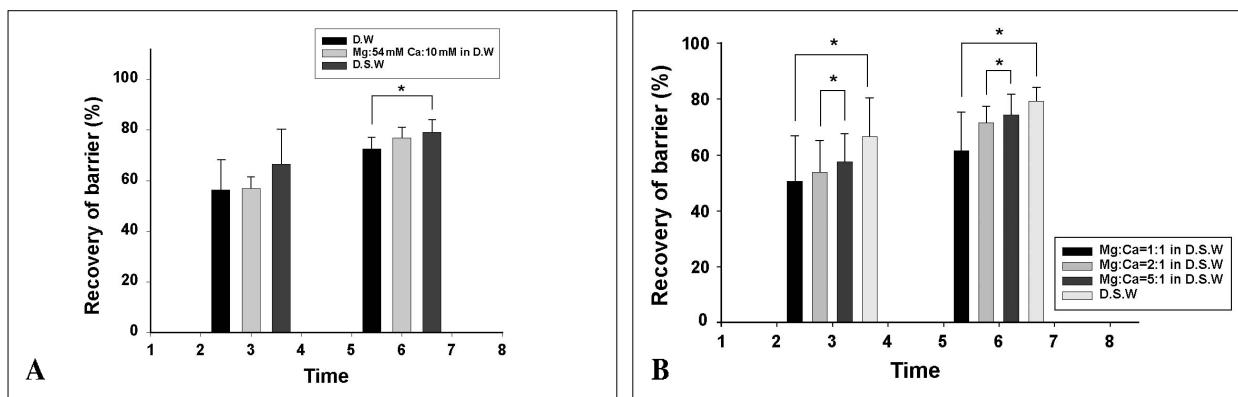


Fig. 1. (A) The deep sea water treatment group showed the higher barrier recovery rate than the distilled water treatment group after 3 hour and 6 hour. (B) The barrier recovery was delayed when various calcium and magnesium ion were added to deep sea water.

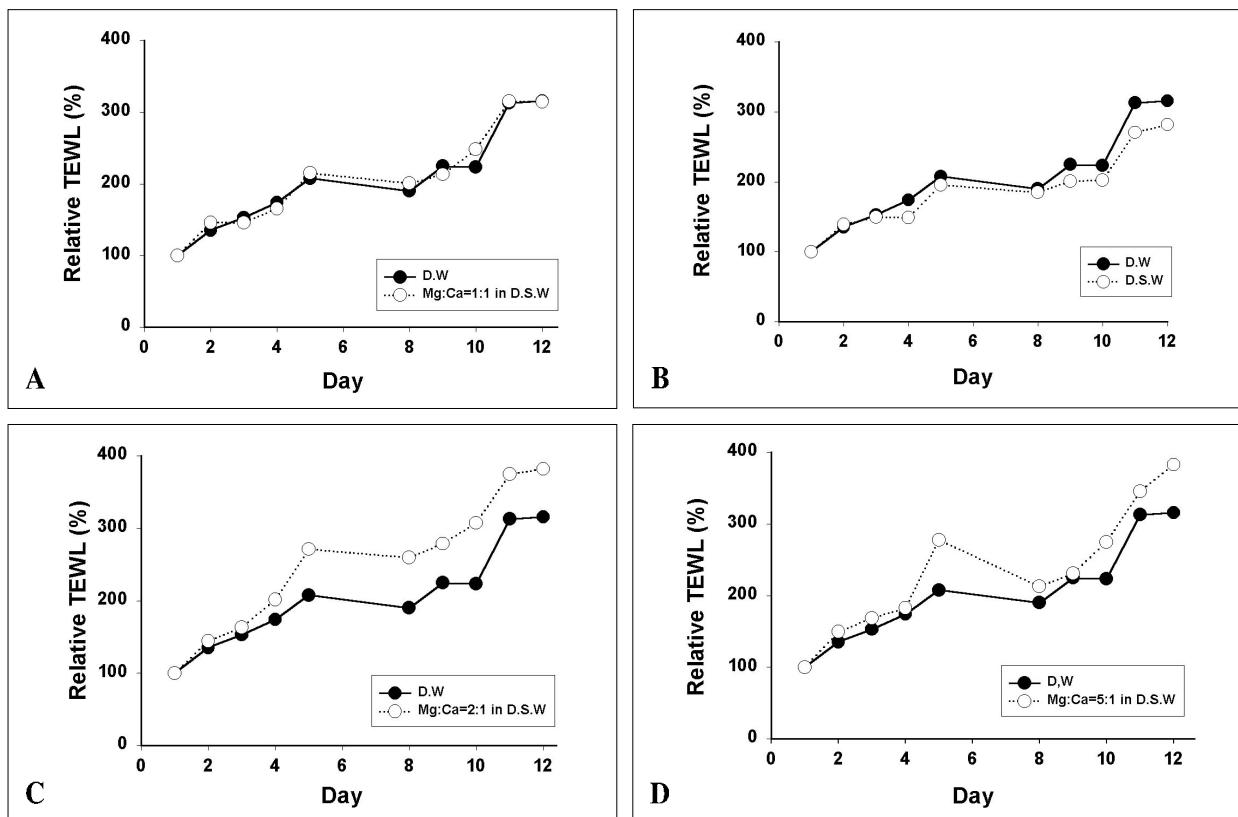


Fig. 2. (A) After treatment of SDS, The deep sea water treatment group showed the lower TEWL than the distilled water treatment group. The TEWL was more elevated when various calcium and magnesium ion are added to deep sea water than the distilled water treatment group (B-D) The TEWL varied as the concentration of Magnesium concentration in deep sea water.

3. 해양심층수가 피부함습에 미치는 영향

각질층 내 수분량의 변화를 Corneometer를 이용하여 측정하였다. SDS를 1회 치치한 후 피부각질층 내 수분량이 감소하였으며, 이후 치치 횟수가 증가함에 따라 지속적인 감소가

나타났다. TEWL의 변화와 동일하게, 각질층 내 수분량도 해양심층수를 치치한 군에서 그 감소량이 이차 증류수를 치치한 군에 비하여 낮게 나타났다. 해양심층수에 Magnesium chloride와 Calcium chloride를 첨가한 군에서는 이차 증류수와 비교하여 각질층 내 수분량의 감소량이 더 높았으며, 해

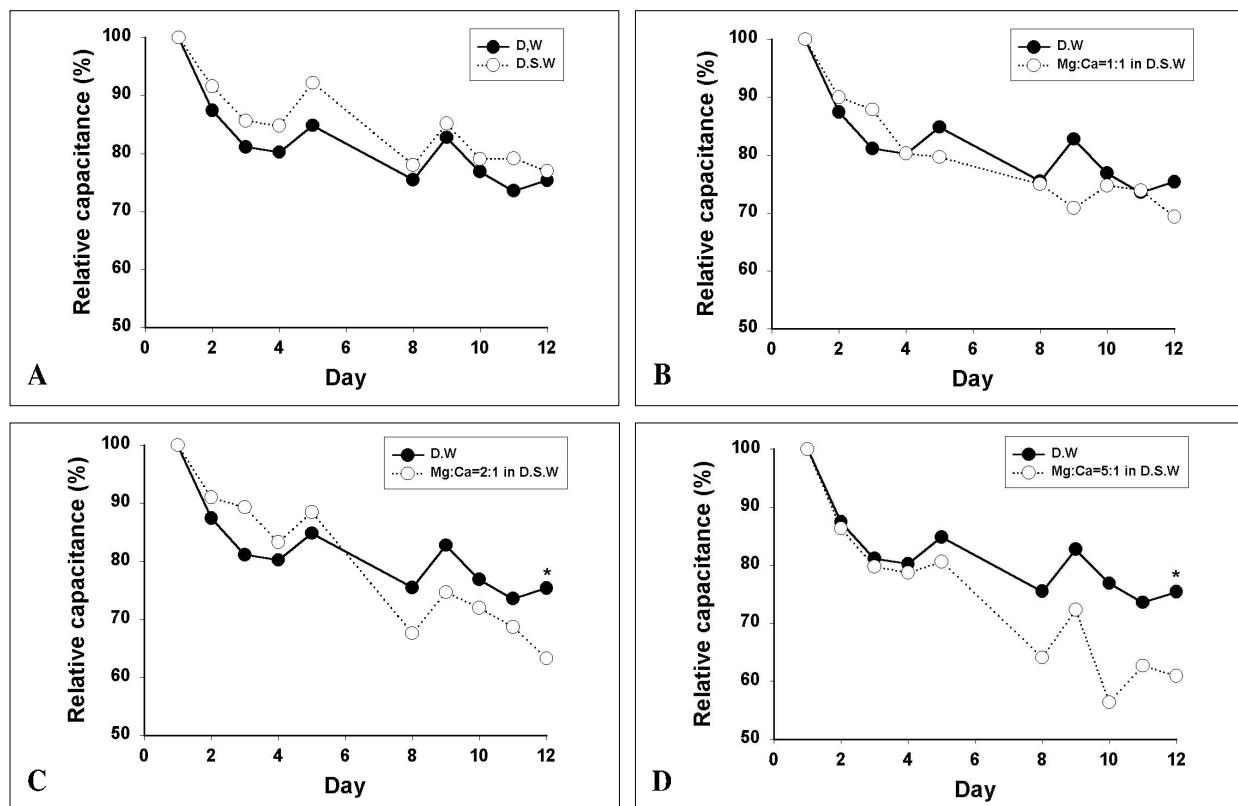


Fig. 3. (A) After treatment of SDS, The deep sea water treatment group showed the lower water capacity decreasing than the distilled water treatment group. (B-D) The water capacity varied inversely as the concentration of Magnesium concentration in deep sea water.

양심증수의 Magnesium과 Calcium의 농도가 높아짐에 따라 각질층 내 수분량이 더 낮아지는 것을 관찰할 수 있었다 (Fig. 3).

고찰

피부장벽의 기능을 주로 담당하는 각질층은 피부의 최외각에 존재하며 편평한 모양의 각질세포가 여러 층으로 이루어진 것으로서, 수분 증발을 억제하며, 외부 환경으로부터 인체를 보호하는 기능을 수행한다. 각질층은 약 40%의 단백질, 40%의 수분, 그리고 10 - 20%의 지질로 구성되어 있고, 단백질이 풍부한 각질세포와 각질세포사이를 연결하는 교소체 (corneodesmosome) 및 세라마이드, 자유 지방산, 콜레스테롤과 같은 다양한 지질로 이루어진 연속적인 매질의 세 가지 요소로 구성되어 있다. 즉, 피부장벽은 각질세포가 세포간지질에 묻혀 있는 형태를 보인다. Elias 등은 이러한 각질층의 구조를 두 구획 모델 (two compartment model)로 설명하였다. 즉 집을 지울 때 쓰이는 벽돌구조(각질세포)와 그 사이사이에 들어가는 회반죽(각질세포간지질)에 비교해서

'bricks and mortar model'이라고 명명하였다. 피부장벽은 각질층 내 여러 층의 친지성 막구조를 보이는 각질세포간지질이 담당하게 되는데, 이 각질세포간 지질은 주로 세라마이드, 콜레스테롤, 자유 지방산으로 구성되며, 각질층과 과립층 사이에서 분비되는 충판소체의 지질에서 유래된다¹⁻³.

한편 피부장벽의 항상성에 관계되는 많은 인자들이 밝혀져 있는데 그 중 대표적인 것이 표피의 칼슘 이온기울기 (epidermal calcium gradient)와^{6,7} IL-1 α , IL-1 β , TNF- α 등과 같은 사이토카인의 발현이다^{8,9}. 또한 피부장벽은 여러 가지 요소에 의하여 영향을 받는데 그 중 상관성이 있는 것이 온도, 스트레스, 노화 등이다.

아토피피부염 환자의 피부 표면은 거칠고, 깊고 낮은 주름으로 불규칙하게 덮여 있다. 정상 피부에 비하여 각질층의 두께도 두껍고 각질세포의 크기는 작고 상호결합도 단단하나 turnover time은 짧다. 각질층은 건조하고 함습성분인 자연함습인자 (natural moisturizing factor)가 감소되어 있으며 상대적으로 수분 결합능력도 낮다. 피부장벽 형성에 지질대사에 관여하는 효소들의 작용이 비정상적으로 작용하여 세라마이드의 생합성 능력이 저하되어 있고 피부 표면에서는

S. aureus 같은 세균의 증식이 종종 동반된다.

건선 병변은 정상피부보다 TEWL이 20배 정도 증가할 정도로 피부장벽이 손상되어 있다. 비정상적인 칼슘농도 기울기로 인하여 각질형성세포의 분화가 비정상적으로 일어나며 비정상적인 지질막 형태로 인한 손상된 피부장벽 때문에 자극에 대한 피부감수성이 증가한다¹⁰.

오래 전부터 경험적으로 사해수 등의 해수나 온천수 등이 아토피피부염, 건선 등의 피부염 치료에 효과가 있다는 것이 알려지면서 온천물이나 사해수(dead sea water)를 이용하는 온천치료법이 시도되어 왔다^{11,12}. 일부 온천수에 높은 농도로 함유되어 있는 selenium, strontium이 각질형성세포의 염증성 사이토카인을 억제하는 작용을 나타내는 것으로 생각되어지고 있다¹³. 사해수는 보통 바닷물과 비교하여 magnesium, calcium, potassium, bromide가 풍부하나 sodium, sulfate, carbonate ion 등이 적다. 사해수에 포함된 bromide, potassium, magnesium 등이 세포배양 시 가역적으로 섬유모세포의 증식을 억제하는 것으로 알려졌다^{14,15}. 이러한 사실은 온천치료법이 아토피피부염, 건선 등의 피부질환의 증상을 완화해 줄 수 있는 기전을 부족하나마 설명한다¹¹.

해수를 이용한 제품이 여러 만성 염증성 피부염의 치료나 증상완화에 도움이 된다는 사실을 바탕으로 해수 성분 중 어느 성분이 만성 피부염의 호전에 유용한 것인지를 밝히기 위하여 연구가 이루어졌다. Zglimicki 등은 magnesium salts가 표피의 다른 층보다 각질층에 높은 농도로 존재함을 밝혔다¹⁶. 그러나 정확한 역할에 대해서는 연구가 이루어지지 않았다. Lee 등은 목욕물 내의 칼슘이온은 피부장벽의 회복을 지연시킨다고 보고하였으며, 또한 potassium, phosphate, magnesium 등도 피부장벽 회복을 억제한다고 하였다¹⁷. Denda 등은 무모생쥐를 10 mM calcium chloride와 10 mM의 다양한 magnesium salts 용액을 피부에 도포하여 피부장벽의 손상 후 회복을 측정한 결과 10 mM calcium chloride는 피부장벽 회복을 지연시킨다고 보고하였다. 그러나 10 mM magnesium chloride 피부장벽 회복을 의미 있게 증가시키는 것을 관찰하였으며 연구자들은 그 이유를 도포방법의 차이로 생각하였다. 즉, magnesium chloride 용액만 고농도로 사용하였으며 2.5시간 동안 실험동물의 피부를 담구었던 Lee 등의 실험방법과는 달리 20분 동안 실험동물의 피부를 밀폐시켰던 실험방법의 차이로 두 실험의 결과가 다르게 나온 것을 설명하였다.

Denda 등은 magnesium salts의 종류에 따라 피부장벽 회복이 다르다는 것을 관찰하였다. 즉 magnesium bis (dihydrogen phosphate)와 magnesium chloride는 피부장벽 회복을 지연시킨다는 것을 관찰하였다. 그리고 magnesium chloride와

calcium chloride의 농도를 10 mM로 같이 처리하면 단독으로 하는 것보다 피부장벽 회복이 빨라진다는 것을 관찰하였다. 또한 두 용액의 비율을 달리하여 실험하여 본 결과(총 농도는 10 mM로 맞춤) magnesium chloride와 calcium chloride의 농도 비율이 1보다 높을 경우가 대조군보다 의미 있게 피부장벽 회복이 빨랐다.

Yoshizawa 등은 건강한 사람의 피부를 sodium lauryl sulphate를 이용하여 무증상의 자극성 접촉피부염을 유발한 후 500 mM의 NaCl, 10 mM의 KCl, 55 mM의 MgCl₂를 처리한 후 TEWL를 측정하여 NaCl과 KCl이 장벽파괴를 억제하고 장벽기능 회복을 촉진시키는 것을 관찰하였다¹¹. 이후 Yoshizawa 등은 NaCl과 KCl의 농도를 각각 500 mM NaCl + 10 mM KCl, 250 mM NaCl + 10 mM KCl, 250 mM NaCl + 50 mM KCl의 3가지로 나누어서 건강한 사람의 피부를 SLS (sodium lauryl sulfate)로 자극하여 무증상의 자극성 접촉피부염을 유도하여 TEWL과 상대적 capacitance를 측정하였다. 3가지 NaCl과 KCl 농도 조합 중 250 mM NaCl + 50 mM KCl를 혼합한 mineral water가 가장 장벽회복에 유용하고 외부자극에 의한 피부건조를 억제함을 밝혔다¹⁸. 각질층의 핵심 능력은 각질층에 존재하는 자연함습인자(natural moisturizing factor, NMF)와 sphingolipid 같은 극성지질 성분에 의존한다¹⁹. 따라서 연구자들은 NaCl의 흡습성이 NMF와 sphingolipid에 의한 각질층의 물보유 능력을 증가시켜 주는 것으로 생각하였다. 해수에 가까운 500 mM의 NaCl 대신 250 mM의 농도를 사용한 것은 피부자극을 줄이기 위함이며 50 mM의 KCl은 감소된 만큼의 흡습성을 보충하기 위함이다. 연구자들은 250 mM NaCl + 50 mM KCl이 아토피피부염이나 다른 만성 피부질환의 치료에 유용함을 나타내는 결과임을 관찰하였으며 비록 250 mM NaCl + 50 mM KCl이 단독으로 치료제로는 부족하지만 충분히 보조적인 치료법이 될 수 있음을 관찰하였다.

Proksch 등은 사해수 성분으로 상품화된 제품을 이용하여 아토피피부염이 있는 환자를 대상으로 실험한 결과 magnesium이 풍부한 사해수 성분 상품화 제품이 피부장벽의 회복, 피부수화의 증가, 염증의 감소에 효과가 있음을 관찰하였다⁵.

이러한 기존의 연구들을 바탕으로 연구자들은 강원도 고성의 해양심층수가 피부장벽의 기능과 자극성 접촉피부염의 완화에 도움이 되는지를 규명하고 이 연구를 바탕으로 아토피피부염이나 건선 등의 피부질환 치료에 도움이 되는 보조치료방법 개발의 기초를 마련하고자 실험을 시행하였다.

본 실험에서 해양심층수 원수를 처치한 군에서 피부장벽 회복률이 높아지는 것은 해양심층수에 포함되어 있는 다양한 이온들에 의한 것으로 볼 수 있다. 기존의 연구에 따르면

피부장벽 손상 후 칼슘 이온만을 함유하고 있는 수용액에 침수하는 경우 피부장벽 회복률이 저하되나, 칼슘 이온과 마그네슘 이온이 일정한 비율로 혼합되어 있는 수용액에 침수하는 경우에는 피부장벽의 회복이 촉진되는 것으로 보고된 바 있다²⁰. 본 실험에서는 다양한 농도로 칼슘이온과 마그네슘 이온이 일정한 비율(해양심층수 원수에 포함된 이온의 비율과 동일)로 혼합되어 있는 수용액보다는 해양심층수 원수에 침수하는 경우가 가장 피부장벽의 회복을 촉진시켰다. 즉, 종류수에 마그네슘 이온과 칼슘이온을 혼합한 경우 기존의 연구결과와 같이 피부장벽의 손상을 촉진시키는 역할을 하게 되고 이러한 기전과 유사하게 해양심층수 원수에 포함되어 있는 이온들로 충분히 장벽손상을 촉진시킨다는 것을 알 수 있다. 이는 해양심층수 원수에 다양한 비율로 칼슘 이온과 마그네슘 이온을 혼합한 실험에서 확인 할 수 있었다(Fig. 1B). 즉, 이미 존재하는 이온들에 추가된 이온들은 오히려 피부장벽의 회복을 더디게 한다고 생각된다. 이러한 과도한 마그네슘 이온의 효과는 접촉성 피부염을 유발한 군에서 원수의 마그네슘 농도를 높일수록 원수의 장벽 기능을 보강하는 효과가 떨어지는 것에서도 생각할 수 있다.

해양심층수가 마그네슘, 칼슘농도 변화에 의해 손상된 피부장벽에 미치는 영향을 관찰하기 위하여 무증상의 접촉피부염을 유발시킨 실험에서는 해양심층수를 처치한 군에서 종류수를 처치한 군에 비하여 TEWL가 낮게 나타났다.

피부 표면의 수분변화는 SDS를 1회 처치한 후 수분량이 감소하였으며, 이후 처치 횟수가 증가함에 따라 지속적인 감소가 나타났다. 수분량의 변화에서도 TEWL의 변화와 동일하게 해양심층수를 처치한 군에서 그 감소량이 종류수를 처치한 군에 비하여 낮게 나타났다. 따라서 해양심층수가 SDS에 의한 피부 각질층 내 수분 손실을 억제하는 효과가 있는 것으로 보인다. SDS의 경우 각질세포간 지질의 구조를 변형하며, 각질세포의 구조에도 영향을 미쳐 피부장벽의 손상을 유도한다²¹. 반복적인 SDS 처치는 피부장벽의 손상과 함께 피부 각질층 내 수분 함량을 감소시킨다. 각질층 내 수분 함량의 감소는 각질층에 존재하는 다양한 효소의 활성을 변화시켜 피부장벽의 항상성을 저해하며, 건조피부를 유발한다. 해양심층수에 함유된 다양한 이온이 피부 각질층에서 함습 효과를 나타낼 수 있을 것으로 기대해 볼 수 있다.

향후 동해 고성 해양심층수 성분 중 피부장벽 기능을 가장 효과적으로 증가시킬 수 있고 자극성 피부염의 완화에도움이 되는 이온의 종류와 농도를 측정하여 아토피피부염이나 건선 등의 만성 피부염 치료에 효과적인 방법이 될 수 있도록 추가 연구가 필요하리라 생각된다.

참 고 문 헌

- Schaefer H, Redelmeier TE. Structure and dynamics of the skin barrier. In: Schaefer H, Redelmeier TE eds. Skin barrier: Principles of percutaneous absorption. Basel: Karger, 1996:1-42
- Feingold KR. Permeability barrier homeostasis: its biochemical basis and regulation. Cosmet Toilet 1997;112:49-59
- Elias PM. Epidermal lipids, barrier function, and desquamation. J Invest Dermatol 1983;80:44-9
- Denda M, Kitamura K, Elias PM, et al. Trans-4 (aminomethyl) cyclohexane carboxylic acid (T-AMCHA), an anti-fibrolytic agent, accelerates barrier recovery and prevents the epidermal hyperplasia induced by epidermal injury in hairless mice and humans. Arch Dermatol Res 1997;109:84-90
- Proksch E, Nissen HP, Brengartner M. Bathing in a magnesium-rich Dead Sea salt solution improves skin barrier function, enhances skin hydration and reduces inflammation in atopic dry skin. Int J Dermatol 2005;44:151-7
- Choi EH, Kim MJ, Yeh BI, et al. Iontophoresis and sonophoresis stimulate epidermal cytokine expression at energies that do not provoke a barrier abnormality: lamellar body secretion and cytokine expression are linked to altered epidermal calcium levels. J Invest Dermatol 2003;121:675-1138-44
- Menon GK, Elias PM, Lee SH, et al. Localization of calcium in murine epidermis following disruption and repair of the permeability barrier. Cell Tissue Res 1992;270:503-12
- Proksch E, Feingold KR, Man MQ, et al. Barrier function regulates epidermal DNA synthesis. J Clin Invest 1991;87: 1668-73
- Wood LC, Elias PM, Calhoun C, et al. Barrier disruption stimulates interleukin-1 alpha expression and release from pre-formed pool in murine epidermis. J Invest Dermatol 1996; 106:397-403
- Hwang SM, Ahn SK, Menon GK, et al. Basis of occlusive therapy in psoriasis: correcting defects in permeability barrier and calcium gradient. Int J Dermatol 2001;40:223-1
- Yoshizawa Y, Tanojo H, Kim SJ, Maibach HI. Sea water or its components alter experimental irritant dermatitis in man. Skin Res Technol 2001;7:36-9
- Even-Paz Z, Shani J. The dead sea and psoriasis. Historical and geographic background. Int J Dermatol 1989;28:1-9
- Celerier P, Richard A, Litoux P, et al. Modulatory effects of selenium and strontium salts on keratinocyte-derived inflammatory cytokines. Arch Dermatol Res 1995;287:680-2
- Shani J, Sharon R, Koren R, et al. Effect of dead sea bromine and its main salts on cell growth in culture. Pharmacology 1987;35:339-47
- Levi-Schaffer F, Shani J, Politi Y, et al. Inhibition of proliferation of psoriatic and healthy fibroblasts in cell culture by

- selected Dead-Sea salts. *Pharmacology* 1998;52:321-8
16. Zglimicki T, Lindberg M, Roomans GM, et al. Water and ion distribution profiles in human skin. *Acta Derm Venereol (Stockh)* 1993;73:340-3
 17. Lee SH, Elias PM, Proksch E, et al. Calcium and potassium are important regulators of barrier homeostasis in murine epidermis. *J Clin Invest* 1992;89:530-8
 18. Yoshizawa Y, Kitamura K, Kawana S, et al. Water, salts and skin barrier of normal skin. *Skin Res Technol* 2003;9:31-3
 19. Yamamura T, Tezuka T. The water-holding capacity of the stratum corneum measured by $^1\text{H-NMR}$. *J Invest Dermatol* 1989;93:160-4
 20. Denda T, Katagiri C, Hirao T, et al. Some magnesium salts and a mixture of magnesium and calcium salts accelerate skin barrier recovery. *Arch Dermatol Res* 1999;291:560-3
 21. Ahn SK, Jiang SJ, Hwang SM, et al. Functional and structural changes of the epidermal barrier induced by various types of insults in hairless mice. *Arch Dermatol Res* 2001;293:308-18