



Dermokosmetische Prävention vorzeitiger Hautalterung

An der Haut, dem grössten Organ des menschlichen Körpers, sind Alterungsprozesse gut sichtbar. Kein Wunder, hat jung und gesund aussehende Haut einen hohen Stellenwert. Mit dem Ziel, Alterungsprozessen möglichst früh und effektiv entgegenzuwirken, wurden Dermokosmetika entwickelt, die gleichzeitig verschiedene Anforderungen erfüllen. Eine gute Hautpflege schützt vor vorzeitiger Alterung, stärkt die Hautbarriere und stimuliert Reparaturprozesse.

Mit der steigenden Lebenserwartung und den wachsenden Ansprüchen unserer Gesellschaft wird dem jugendlichen und schönen Aussehen sehr viel Bedeutung geschenkt. Da das Altern ein multifaktorieller Prozess ist, gibt es kein einzelnes «Wundermittel» dagegen. Das natürliche intrinsische Altern hängt von der genetischen Prädisposition und dem Hormonstatus einer Person ab und wird vom umweltbedingten extrinsischen überlagert, sodass sich der Alterungsprozess beschleunigt. Bei diesen Zusammenhängen muss die Prävention ansetzen, um einer vorzeitigen Hautalterung vorzubeugen (1). Unter den extrinsischen Faktoren trägt die Exposition gegenüber UV-B- und UV-A-Strahlung, mit einem Anteil von 80 Prozent, am meisten zur vorzeitigen Alterung der Haut bei. Erhöhte UV-Strahlungsbelastung erzeugt oxidativen Stress. Das heisst, die zelligen antioxidativen Schutzsysteme vermögen nicht mehr zu verhindern, dass reaktive Sauerstoffspezies

Schäden sowohl an Bestandteilen des Bindegewebes wie den elastischen und kollagenen Fasern als auch an zellulären Bestandteilen wie den Lipiden, Proteinen oder an der mitochondrialen und zellulären DNA verursachen. Es kommt zum typischen Bild der lichtgealterten Haut. Diese unterscheidet sich von natürlich gealterter Haut in der starken Abnahme der Kollagensynthese und dem Untergang elastischer Fasern (Abbildung 1). Zudem werden mehr Enzyme freigesetzt, welche die Matrixproteine abbauen (2). Die verminderte Synthese von Hyaluronsäure führt zur trockenen Haut. Die Anwesenheit von entzündlichen Zellen wie Mastzellen deutet darauf hin, dass lichtgealterte Haut chronisch entzündet ist.

Eine nicht zu unterschätzende weitere Ursache für frühzeitige Altershaut ist der Tabakrauch. Das typische «smoker face» entsteht ebenso durch reaktive Sauerstoffspezies, die im Bindegewebe die Kollagenbiosynthese und die Expression der Matrix-Metalloproteinase reduzieren. Weitere extrinsische Faktoren sind Umweltbelastungen durch Noxen wie Feinstaub, Ozon sowie starker physischer und psychischer Stress, Alkohol, Mangelernährung oder Übergewicht (3).

Regeneration und Hautschutz im Vordergrund

Da sich die natürliche Hautalterung nicht rückgängig machen lässt, sollte jede gute Hautpflege präventiv gegen die Zeichen vorzeitiger Hautalterung wirken. Sie sollte also fotoprotektiv wirken, das heisst vor freien Radikalen und/oder UV-Strahlen schützen, die Hautschutzbarriere verbessern, insbesondere den Hydratationszustand und Hydrolipidfilm erhalten sowie Reparaturmechanismen unterstützen (4).

Um diesen verschiedenen Aspekten der Hautalterung gerecht zu werden, enthalten heute Antifaltenpro-

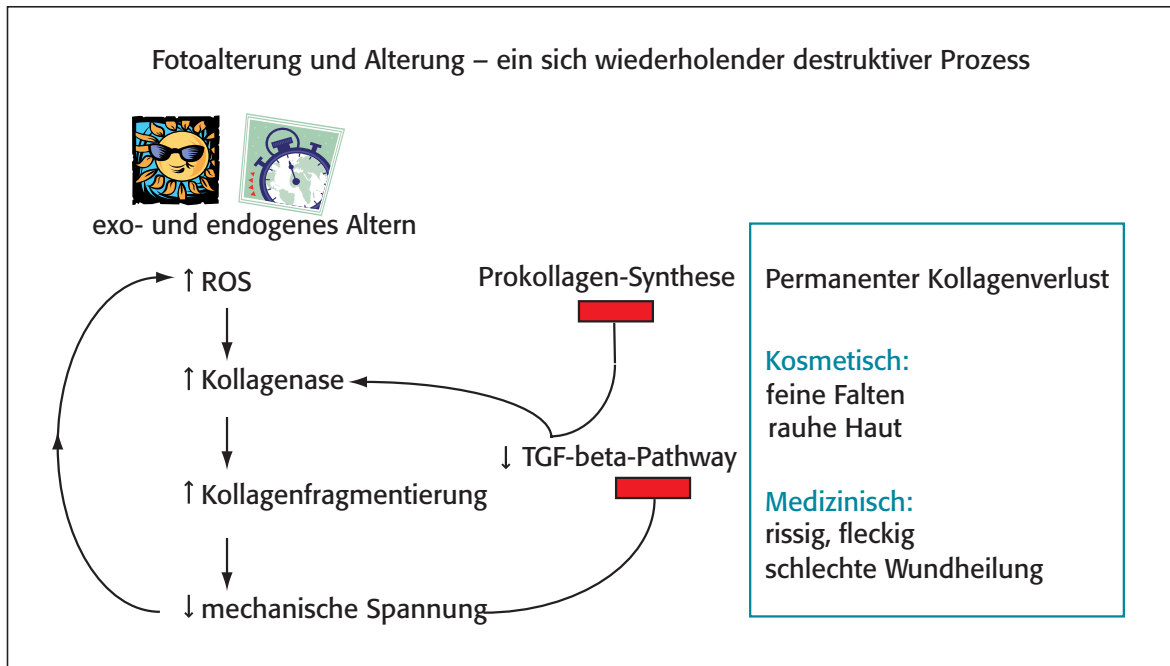


Abbildung 1: Lichtbedingter Untergang der Kollagenfasern (2)

dukte eine Kombination verschiedener Wirkstoffe, die auch synergistisch wirken und die physiologischen Besonderheiten der Haut berücksichtigen (z.B. fettarm-trocken). Dank dem verbesserten Verständnis der Alterungsprozesse der Haut stehen neben bewährten auch neue biologisch aktive Substanzen zur Verfügung. Die Kunst besteht darin, mit geeigneten galenischen Formulierungen die teilweise grossen und instabilen Moleküle durch das Stratum corneum zu schleusen, damit sie am richtigen Ort ihre Schutzfunktion entfalten können. Es werden Trägersubstanzen zum Beispiel in Form von Liposomen oder Nanopartikeln benötigt, die die Hautbarriere für Träger und Wirkstoff durchlässig machen. So lassen sich Substanzen wie die Vitamine Retinol, Tocopherol oder Linolsäure und ätherische Öle in winzige Polymerkügelchen verpacken, die sich zum richtigen Zeitpunkt und am richtigen Ort auflösen müssen. Trägersubstanzen für die sogenannte Mikroverkapselung sind typischerweise Cyclodextrine, die ring-, kugelförmige oder zylindrische Moleküle bilden. Sie sind aus Glukoseeinheiten zusammengesetzt, im inneren Hohlraum lipophil und auf der Oberfläche hydrophil (Abbildung 2).

Fotoprotektion

Da bereits 80 Prozent der Lichtschäden im Kindes- und Jugendalter erworben werden, muss die Prävention vor Lichtalterung der Haut und der Folgeerkrankungen schon in frühester Kindheit erfolgen. Die kumulativen Schäden der Haut können nur

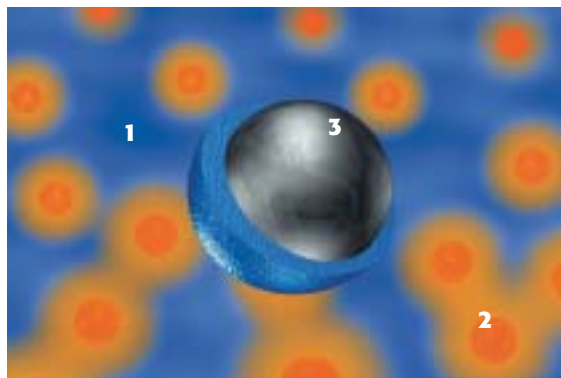


Abbildung 2: Emulsion: 1) Wasser-/Gelphase; 2) Wirkstoff A; 3) Wirkstoff B in Mikrokapselform (Foto mit freundlicher Genehmigung der Firma Cosmetique Activ [Suisse SA], Neuenhof)

durch konsequentes Einhalten der Sonnenschutzmassnahmen verhindert werden. Im Vordergrund steht dabei das Aufsuchen von Schatten vor allem über die Mittagszeit, das Tragen geeigneter Bekleidung (Hut, Sonnenbrille) und das rechtzeitige und korrekte Auftragen (einer etwa gehäuften Handvoll) eines für den Hauttyp geeigneten Sonnenschutzprodukts, das zuverlässig im UV-B- und UV-A-Bereich schützt. Bei einer gleichmässigen und korrekten Anwendung (2 mg pro cm² Haut) müsste für Hauttyp II und III ein Lichtschutzfaktor von 15 ausreichen. In der Regel wird aber viel zu wenig Sonnenschutzmittel aufgetragen: Bei den effektiven Anwendungsdicken (0,5 bis 1,3 mg pro cm² Haut) beträgt der reale Schutzeffekt nur 25 bis 50 Prozent des auf dem Produkt ausgewiesenen Schutzfaktors. Neben physi-

kalischen UV-Filtern wie Titanoxid und chemischen UV-Filtern wie Tinosorb enthalten heute viele Sonnenschutzprodukte auch fotoprotektive Substanzen. Zu diesen gehören antioxidativ wirkende Vitamine und Polyphenole wie zum Beispiel Grünteeextrakte oder Flavanoide. Vitamin E ist ein guter Radikalfänger und vermindert unter anderem die Erythembildung. Seine zellschützende Wirkung kann durch die Kombination zum Beispiel mit Flavonoiden wie Alpha-Glukosyl-Rutin oder Licochalcone A verstärkt werden.

Es gibt Hinweise dafür, dass auch gewisse Nahrungsmittel eine fotoprotektive Wirkung haben. Karotinoide, Flavanoide, Vitamine und ungesättigte Fettsäuren sind dank ihrer antioxidativen Wirkung in der Lage, die menschliche Haut weniger empfindlich gegenüber UV-Strahlung zu machen, wobei sie aber nicht die Schutzwirkung von Sonnenschutzmitteln ersetzen können (1).

Vitamine und weitere Antioxidanzien

Zu den bestuntersuchten Gruppen der Wirkstoffe gegen Falten gehört das fettlösliche Vitamin A und seine Derivate Vitamin-A-Säure (Tretinoin) und Retinaldehyd. Vitamin-A-Derivate induzieren die Kollagenbiosynthese und hemmen zugleich die UV-induzierte Synthese kollagenabbauender Enzyme der Matrix-Metalloproteinase. Sie werden gegen die typischen Zeichen fotogeschädigter Haut, also Falten, Elastizitätsverlust, Pigmentverschiebungen und Keratosen, verwendet.

Vitamin C ist ein hochwirksames Antioxidans, das über die Nahrung aufgenommen werden muss. Es stimuliert die Kollagen- und Elastinsynthese sowie die epidermale Differenzierung. Es wirkt zudem auch als prooxidierendes Agens gegenüber Vitamin E, indem es den durch oxidativen Stress entstandenen lipidlöslichen Radikalfänger *Vitamin E* wieder regeneriert. Postmenopausale Frauen mit tiefer Vitamin-C-Supplementierung können davon profitieren. Studien zeigen einen präventiven Einfluss von Vitamin C in Cremezubereitungen gegenüber UV-Immunsuppression und DNA-Mutation. Vitamin E scheint seinerseits die Kollagenbildung anzuregen, Hautfältchen zu vermindern und das Wasserbindungsvermögen der Hautbarriere zu verbessern.

In Pflanzen weitverbreitete Radikalfänger sind phenolische Verbindungen und *Polyphenole*. Dazu gehören die Phenolcarbonsäuren, Tannine und Flavanoide, die zum Beispiel in rotem Wein, Grüntee oder Ginkgo enthalten sind. Für topisch verwendbaren Grünteeextrakt, welcher hauptsächlich das Polyphenol Epigallocatechin-Gallat enthält, konnten fotochemopräventive Eigenschaften nachgewiesen werden.

Des Weiteren wirken Ubiquinone wie zum Beispiel das *Coenzym Q10* antioxidativ. Für das Coenzym Q10, dessen Gehalt in der Epidermis mit steigendem Lebensalter abnimmt, konnte die Reduktion des oxidativen Stresses, die Verminderung der Kollagenaseaktivität und eine Verminderung von Falten nachgewiesen werden. Wie das Vitamin C kann auch das Coenzym Q10 Vitamin-E-Radikale wieder in die aktive Form zurückbringen und somit regenerieren (4, 5).

Hormone und Phytohormone

Hormone sind wesentlich am Prozess der Hautalterung beteiligt. *Östrogene* bewahren die Homöostase der Haut durch ihren Einfluss auf die Proliferation der Keratinozyten, die Differenzierung der Sebozyten, die Förderung der Lipidsynthese und die Neubildung von Kollagen und elastischen Fasern in der Dermis. Neben der Atrophie, Atonie und Blässe führt hormonelle Alterung auch zu Trockenheit der Haut. Bei einer Hormonsubstitution in der Menopause kann die Epidermisdicke, Hautfestigkeit, -elastizität und -feuchtigkeit verbessert werden. Da heute viele perimenopausale Patientinnen eine systemische Östrogensubstitution wegen der Nebenwirkungen fürchten, können als Alternative *Phytohormone* eingesetzt werden. Es handelt sich hierbei um Isoflavone, Cumestane und Lignane, die in Soja, Grüntee und Ginseng vorkommen. Die topische Applikation zum Beispiel von Sojaisoflavonen auf die postmenopausale Haut, welche zusätzlich antioxidativ, antiinflammatorisch und hydratisierend wirken, erhöht die Proliferation der Epidermis sowie die Synthese von Kollagen und schützt vor dem enzymatischen Kollagenabbau (4, 5).

Peptide

Peptide bestehen aus Ketten von Aminosäuren. Je nach ihrer spezifischen Kettenlänge und der Aminosäuresequenz können sie unter anderem die Fibroblastenproduktion anregen oder auch die Freisetzung von Neurotransmittern hemmen. Man unterscheidet aufgrund der unterschiedlichen Funktionen drei Peptidtypen:

Signalpeptide mit bestimmten Peptidsequenzen zeigten in Untersuchungen der Wundheilungsforschung, dass sie das Fibroblastenwachstum und die Syntheseleistung der Fibroblasten verbessern können. Das Pentapeptid Lysin-Threonin-Threonin-Lysin-Serin zum Beispiel kann die Neusynthese sowohl von Kollagen als auch von Proteinen der extrazellulären Matrix stimulieren. Gebunden an Palmitinsäure, wird das Peptid stabilisiert und kann die epidermale Barriere penetrieren. Klinische Stu-

dien mit einer Palmitoylpentapeptid enthaltenden Cremegrundlage zeigten nach zwölfwöchiger täglicher Applikation einen erhöhten Kollagengehalt der Dermis sowie eine Zunahme der Hautdicke, -dichte und Elastizität der Haut. Zudem zeigte der Vergleich dieser Creme mit der gleichen Cremegrundlage, die jedoch Retinol enthielt, nach vier Monaten eine bessere Verträglichkeit und eine um 9 Prozent erhöhte Hautdicke.

Transportpeptide können Komplexe mit Metallionen bilden. Dies ermöglicht ihnen, essenzielle Spurenelemente wie Kupfer, Eisen und Zink zu stabilisieren und nach Bedarf freizusetzen. Kupfer-Peptid-Komplexe spielen eine Rolle bei der Synthese von Kollagen in den Fibroblasten, aber auch der Synthese von Glykosaminoglykanen und weiteren Molekülen der extrazellulären Matrix. Der Kupferkomplex mit dem Tripeptid Glycin-Histin-Lysin zeigt nicht nur in der Wundheilung positive Effekte, sondern wirkt in lipophiler Form auch gegen vorzeitige Hautalterung.

Neurotransmitterhemmende Peptide haben einen Einfluss auf die Muskelaktivität, da sie die Erregungsübertragung an der neuromuskulären Synapse vermindern. Ähnlich wie Botox sollen sie die mimische und altersbedingte Faltenbildung verbessern, indem sie auf die Muskeln eine relaxierende Wirkung ausüben. Solche Peptide sind zum Beispiel das Schlangentoxin Waglerin und dessen biomimetisches Diptepid Diaminobutyryl-Benzylamid-Diazetat oder das Hexapeptid Argirelin (4, 5).

Hydratation der Dermis und des Stratum corneum

Ein weiterer Grund für den Verlust von Feuchtigkeit, Spannkraft und Elastizität der Haut ist die sinkende Hyaluronsäurekonzentration in der Dermis. Hyaluronsäure weist ein enormes Wasserbindungsvermögen, das Tausend- bis Viertausendfache ihres Molekulargewichts, auf. Als wichtigste Komponente der extrazellulären Matrix, in welcher die kollagenen und elastischen Fasern im Bindegewebe eingebettet sind, regt sie die Bindegewebszellen in der Haut an, Kollagen und Elastin zu bilden. Zudem unterstützt sie die Versorgung der Haut mit Nährstoffen. Neben der Zunahme der Hautdicke weisen neue Studien auch auf eine zytoprotektive Wirkung der Hyaluronsäure und ihrer Fragmente (HAF) nach UV-Strahlenexposition hin, dank der Fähigkeit, oxidativen Stress zu reduzieren.

Wenn sich im Alter die Aktivität der Lipid- und Zellproduktion der Keratinozyten und die Talg- und Schweißdrüsenfunktion vermindert, verliert die epidermale Barrierschicht ihre Schutzfunktion. Fremdstoffe können schneller eindringen, und die

Haut trocknet vermehrt aus. Die verminderte Wasserbindungskapazität des Stratum corneum und der erhöhte transepidermale Wasserverlust (TEWL) sind auf die veränderte Lipidzusammensetzung zurückzuführen. Für die Barrierefunktion der Haut wichtig sind die interzellulären, lamellar angeordneten Lipiddoppelschichten, die hauptsächlich aus Ceramiden (ca. 40%), Sterolen (ca. 25%) und freien Fettsäuren (ca. 20%) bestehen. Die Undurchlässigkeit der Barrierschicht entsteht vor allem durch die hydrophilen Ceramide, welche über Fettsäuren (Linolsäure) vertikal die Doppelschichten zusammenhalten. Entscheidend für die Anordnung und Stabilisierung der interzellulären Lipidlamellen sind die aussergewöhnliche Kettenlänge und die Position der Doppelbindung der Linolsäure (bei Kohlenstoff C6 und C9). In der Epidermis existieren neun unterschiedliche Ceramidtypen, wobei das langkettigste Ceramid I der wichtigste Typ und Vertreter dieser Stoffklasse ist und massgeblich zu einer funktions-tüchtigen Hautbarriere beiträgt. Zum Beispiel ist bei Ekzemerkrankheiten der Gehalt an Ceramiden vermindert, was mit einem erhöhten transepidermalen Wasserverlust und sehr trockener Haut einhergeht. Deshalb ist es sinnvoll, die Lipidschicht durch *Fettsäuren* wie Linol-, Linolensäure oder durch *Phytosterole* zu regenerieren oder die Bildung von Ceramiden oder anderen Lipiden zum Beispiel durch *Dexpanthenol* oder Ceramidvorläufersubstanzen zu unterstützen. Auf der Hautoberfläche haben *Ceramide* gute Pflegeeigenschaften.

Feuchtigkeit ist nicht nur intrazellulär im Stratum corneum gebunden, sondern auch intrazellulär in den Kerneozyten, welche in den Lipiddoppelschichten eingelagert sind und im Inneren sogenannte natürlich wasserbindende Substanzen NMF (natural moisturizing factors) enthalten. Natürliche Feuchthaltefaktoren wie Harnstoff, Karbonsäuren, Aminosäuren und Milchsäure tragen zur Geschmeidigkeit der Hornschicht bei. Dementsprechend sind zum Schutz vor trockener Altershaut Feuchthaltemittel sehr hilfreich. ●

Gisela Stauber

Interessenkonflikte: keine

Literatur:

1. Krutmann J., Diepgen T., Billmann-Krutmann C.: Hautalterung: Grundlagen – Prävention – Therapie, Springer-Verlag, Berlin 2008
2. Fisher G.J., Quan T., Purohit T., Shao Y., Cho M.K., He T., Varani J., Kang S., Voorhees J.J.: Collagen fragmentation promotes oxidative stress and elevates matrix metalloproteinase-1 in fibroblasts in aged human skin, *Am J Pathol.* 2009 Jan; 174 (1): 101–142.
3. Ellsäcker S.: Körperpflege und Kosmetik, Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2000.
4. Trüeb R.M.: Wirksam gegen Falten vorgehen: Wundheilungsforschung trifft auf Anti-Aging-Medizin, *Dermatologie Praxis* 2008; 4: 16–18.
5. Kerscher M., Williams S.: Dermatocosmetik, Steinkopff Verlag Darmstadt, 2004.