



# Hyaluronsäure – ein faszinierender Wirkstoff mit vielen Anwendungsmöglichkeiten

Die günstigen hygroskopischen, viskoelastischen und rheologischen Eigenschaften der Hyaluronsäure sowie deren Biokompatibilität und gute Verfügbarkeit machen sie zu einer wertvollen und vielseitig einsetzbaren Substanz. Ihr breites Anwendungsspektrum reicht von der Therapie von Gelenkarthrosen über die Behandlung von Horndefekten am Auge bis zum Tissue-Engineering. In der Dermatologie wird Hyaluronsäure in der Wundheilung, als Feuchthaltemittel und zur Faltenbehandlung eingesetzt.

Der Name Hyaluronsäure wird vom griechischen Wort «hyaloid», gläsern, abgeleitet und bezieht sich auf das Vorkommen im Glaskörper des Auges. Hyaluronsäure ist ein linear aufgebautes, relativ langes Biopolymer. Es besteht aus einer makromolekularen Kette mit 250 bis 50 000 Disaccharideinheiten, welche sich aus N-Acetyl-Glukosamin und D-Glukuronsäure zusammensetzen (siehe *Abbildung 1*). Zur Gewinnung der Hyaluronsäure dienten früher Hahnenkämme. Die darin enthaltenen Spuren von Hühnerproteinen verursachten in einigen Fällen allergische Reaktionen. Diese sind jedoch bei den

heute gentechnisch hergestellten Hyaluronsäure-Produkten äusserst selten.

## Eigenschaften und physiologische Bedeutung

Die Hyaluronsäure ist in freier gelöster und in chemisch gebundener Form im ganzen Körper höherer Organismen vorhanden. Als Bestandteil des Glaskörpers stabilisiert die Hyaluronsäure die Form des Augapfels. Sie bestimmt auch die rheologischen Eigenschaften der Synovialflüssigkeit und der Lympheflüssigkeit. Die Hyaluronsäure ist im Gewebe auch funktionelle Schlüsselsubstanz für die Aufrechterhaltung der Wasserbalance (Homöostase). Im Bindegewebe bildet die Hyaluronsäure eine der Hauptkomponenten der extrazellulären Matrix, die als ein gelförmiges perizelluläres dreidimensionales Netzwerk ausgebildet ist (*Abbildung 2*). Sie erfüllt dort

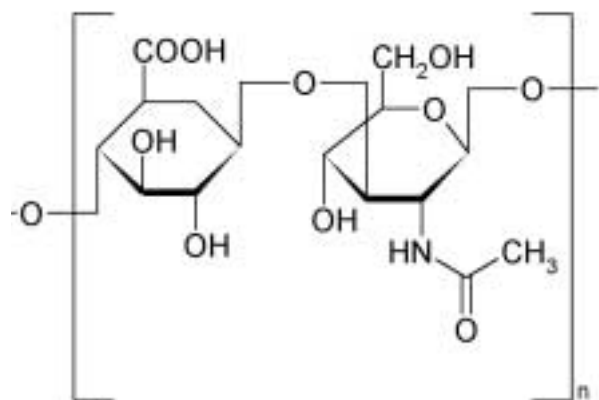


Abbildung 1: Strukturformel der Hyaluronsäure

Tabelle 1:

**Anwendungen von Hyaluronsäure oder Hyaluronsäure-Derivaten**

(ohne Rangfolge [1])

Dialyselösungen, Infusionslösungen  
 Injektionspräparate  
 Gleitmittel, Verdicker, Superadsorber, künstliche Tränen, Aerosole  
 Topische/epidermale Formulierungen  
 Wirkstoff und Wirkstoff-Kombinationen, Antiserum-Formulierungen  
 Targetisierte Wirkstoffe, Drug-Freisetzer, Transport-Enhancer durch die Haut, Carrier-Liposome  
 Biokompatible oder bioaktive Beschichtungen und Materialien  
 Implantate, Prothesen, Stents, Brustimplantatfüllungen  
 Chirurgisches Trennmateriale, Wundabdeckungen  
 Filme, Gele, Slurries, Schwämme, Membranen, Mikrosphären  
 Aufwachsmatrizen für Knorpel-, Knochen- und Hautzellen, künstliche Haut, Guides für gerichtetes Zellwachstum  
 Nahrungsergänzungsmittel  
 Kosmetika und Hautpflegemittel

mechanische und strukturelle Aufgaben. Bereits während der Ontogenese umgibt sie die sich bildenden Zellen. Die extrazelluläre Matrix dient nicht nur als Schutz der Zellen, sondern auch dem Stofftransport und der Informationsübermittlung. Durch die Wechselwirkung mit spezifischen Zellrezeptoren nimmt sie Einfluss auf zelluläre Prozesse wie die Proliferation von Fibroblasten und fördert die Invasion immunkompetenter Zellen. Über diese zellulären Prozesse ist sie an komplexen Erscheinungen wie Wundheilung, Angiogenese, Entzündungen, Fertilisation, aber auch Tumorphagenese und Metastasierung beteiligt.

In der Haut nimmt sie ganz ähnliche Funktionen wahr. Die Konzentration an Hyaluronsäure ist in der papillaren Dermis und in der Basalschicht der Epidermis besonders hoch. In der Dermis übernimmt die Substanz dank ihrem hohen Wasserbindungsvermögen die Regulierung des Wasserhaushaltes und den daran gebundenen extrazellulären Stofftransport. Ebenso trägt sie zur Ausprägung des individuellen Erscheinungsbildes unserer Haut bei. Auch in der Epidermis sorgt sie für die Aufrechterhaltung der extrazellulären Bereiche. Damit erleichtert sie die Diffusion von Nährstoffen zu den

Zellen hin und den Abtransport von Abbauprodukten des zellulären Stoffwechsels.

Die Hyaluronsäure nimmt aber auch eine Schlüsselfunktion bei Reparaturmechanismen der Haut ein. Hinweise für die Bedeutung in der Wundheilung ergaben Untersuchungen an Beuteltieren, die ihre Nachkommen im Embryonalstadium gebären. Dank hohen Konzentrationen an Hyaluronsäure heilen Hautdefekte in der Embryonalentwicklung bis zum zweiten Trimester narbenfrei ab. Zudem gibt es Hinweise, dass Hyaluronsäure als Radikalfänger in den hauteigenen Schutzmechanismen gegenüber externen Noxen involviert ist (1).

**Anwendungsgebiete**

Dank den rheologischen und viskoelastischen Eigenschaften und der erstaunlichen Biokompatibilität kann die Hyaluronsäure in vielen therapeutischen Bereichen eingesetzt werden, wie zum Beispiel als Injektionslösung in der Ophthalmologie und Orthopädie, als Aufwachssupport bei Zellkultivierung, als Trägermedium für Wirkstoffe und in der Wundheilung. Zudem wird sie als feuchtigkeitspeichernde Komponente zum Beispiel in Kosmetika, Nasensprays oder Augentropfen verwendet. Bei Letzteren sorgt ihre viskoelastische Eigenschaft für einen stabilen und lang anhaltenden Tränenfilm. Die Hyaluronsäure kann weiter in der Anti-Aging-Medizin zur Faltenbehandlung eingesetzt werden (Tabelle 1 [1]).

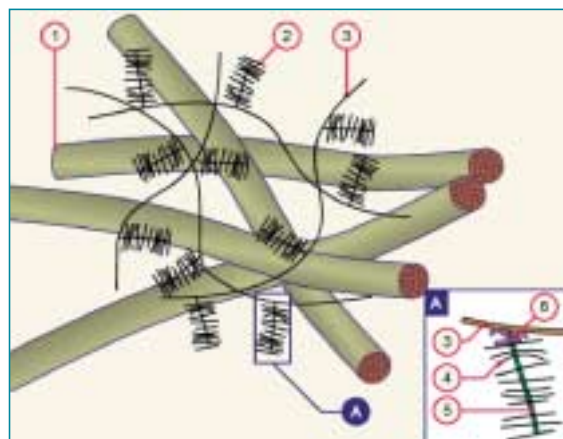


Abbildung 2:

1. Kollagene Fibrillen
2. Proteoglykane
3. Hyaluronsäure
4. Glykosaminglykane
5. Core-Protein
6. Link-Proteine

Die Hyaluronsäure-Moleküle bilden lineare Aggregate mit vielen Proteoglykanen, welche mit kollagenen Fibrillen ein Netzwerk bilden. Im Ausschnitt A sieht man, wie die Glykosaminglykane mit den Hyaluronsäure-Molekülen durch Link-Proteine verbunden sind. (Quelle: [www.unifr.ch/anatomy/elearningfree/allemand/binde-gewebe/sfa/grundsubstanz/d-grundsubstanz.php](http://www.unifr.ch/anatomy/elearningfree/allemand/binde-gewebe/sfa/grundsubstanz/d-grundsubstanz.php))

Tabelle 2:

**Biologische Prozesse während der Wundheilung, an denen Hyaluronsäure beteiligt ist**

(nach Chen und Abatangelo 1999)

<b>Stadium</b>	<b>Prozess</b>	<b>Mechanismen</b>
Entzündungsphase	Aktivierung der Entzündungsreaktion	Erhöhte Zellinfiltration Zunahme entzündungsfördernder Zytokine
	Moderation der Entzündungsreaktion	Hemmung der Produktion von entzündungsfördernden Zytokinen
Granulationsphase	Zellproliferation	Förderung der Mitose und Ablösung von Zellen
	Zellmigration	Zunahme der Hyaluronsäure-Synthese Hyaluronsäurereiche, hydratisierte Matrix fördert die Zellmigration
	Neoangiogenese	Niedermolekulare Hyaluronsäure regt die Neubildung von Blutgefäßen an
Epithelisierungsphase	Keratinozytenfunktionen	Hyaluronsäurereiche Matrix ist assoziiert mit der Proliferation der basalen Keratinozyten
		Erleichterung der Migration von Keratinozyten
Remodellierungsphase	Vernarbung	Hyaluronsäurereiche Matrix reduziert die Einlagerung von Kollagen und führt zu einer geringeren Narbenbildung

**Wund(er)mittel Hyaluronsäure**

Während aller Stadien der Wundheilung, das heisst von der Blutgerinnung über die Entzündungsphase, Proliferation, Epithelisierung bis zur Remodellierung, ist die Hyaluronsäure aktiv (siehe *Tabelle 2*). Chronische Wunden können die Folge einer gestörten körpereigenen Hyaluronsäure-Synthese sein. Bereits kurz nach der Verletzung ist eine erhöhte Konzentration an Hyaluronsäure im Gewebe feststellbar. Hyaluronsäure-Rezeptoren vermitteln zu Beginn die Zunahme entzündungsfördernder Mediatoren, welche die Makrophagenaktivität bei der Wundreinigung unterstützen. Im Verlauf der nachfolgenden Granulationsphase fördert Hyaluronsäure die Proliferation und Migration von Fibroblasten und die Bildung kollagener Fasern. Zudem induziert sie die Angiogenese des verletzten Gewebes. Während der Reepithelisierungsphase stimuliert sie die Proliferation der Keratinozyten. Dank der hyaluronsäurereichen Matrix wird die Einlagerung von Kollagen so reduziert, dass es zu einer möglichst geringen Narbenbildung kommt (2, 3). Der Einsatz von Hyaluronsäure zur topischen Behandlung schlecht heilender Wunden, zum Beispiel bei Verbrennungen oder Dekubitus, sind gut dokumentiert (4). Erhältlich sind hyaluronsäurehal-

tige Produkte in Form einer Creme (z.B. Ialugen Plus®) oder als Mikrogranulat, Faser und Spray.

**Hyaluronsäure gegen Hautalterung**

Mit zunehmendem Alter findet sich immer weniger Hyaluronsäure in der Epidermis. Die Haut verliert an Elastizität und Spannkraft. Sie wird rauer, trockener und faltiger. Ziel der ästhetischen Dermatologie, der Altersforschung und der Kosmetik ist das (Wieder-)Auffüllen des «Hyaluronsäure-Pools». Der Anti-Aging-Effekt der Hyaluronsäure beruht unter anderem auf dem enormen Wasserbindungsvermögen. Die Substanz ist Bestandteil der natürlichen Feuchthaltefaktoren der Haut (Natural

Tabelle 3:

**Resorbierbare, injizierbare Implantatmaterialien auf Hyaluronsäure-Basis**

- Belotero®, Hyaloform®, Hyal-System®
- Juvéderm® 18, Juvéderm® 24 HV, Juvederm® 30 HV, Juvélifit®
- Restylane® touch, Restylane®, Perlane®, Restylane SubQ®
- Hyaluronsäure mit Dextranen: Reviderm®, Matridex®

Moisturing Factor) und kann das Tausend- bis Viertausendfache ihres Molekulargewichtes an Wasser binden. 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. Dadurch wird die Elastizität der Haut gewährleistet. Zudem unterstützt sie die Versorgung der Haut mit Nährstoffen. Neue Studien weisen auch auf eine zytoprotektive Wirkung nach UV-Strahlung hin. Hyaluronsäure und ihre Fragmente zeigen eine antioxidative Wirkung bei oxidativem Stress, das heisst, sie können durch Abfangen freier Radikale schädliche Umwelteinflüsse auf die Haut reduzieren (1).

### Anti-Aging-Produkte

Durch Modifikationen der Polymerstruktur der Hyaluronsäure können Verbesserungen der funktionellen Eigenschaften erzielt und dadurch neue Möglichkeiten für spezielle medizinische und kosmetische Anwendungen eröffnet werden.

Da das native Hyaluronsäure-Polymer nach einer Injektion in der Dermis zu schnell abgebaut wird (Halbwertszeit im Gewebe ungefähr 20 h), wurde dieses zur Erhöhung der Stabilität durch Quervernetzung chemisch so verändert, dass es als Material

zur Unterspritzung von Falten oder Auffüllung subkutaner Gewebedefekte verwendet werden kann. Filler gehören zu den gering invasiven Behandlungsmöglichkeiten gegen Hautalterung (5, 6). Durch Einspritzungen resorbierbarer Hyaluronsäure-Filler (Tabelle 3) kann für eine begrenzte Zeit (realistischerweise 6–12 Monate) eine glattere Haut erreicht werden. Bei richtiger Anwendung treten nur sehr selten Nebenwirkungen auf.

Beispiele für kosmetische Zubereitungen, welche einen hohen Gehalt an Hyaluronsäure – meist in Kombination mit weiteren Pflegewirkstoffen – enthalten, sind Eucerin® Hyaluronfiller, Louis Widmer Extrait Liposomal oder Eluage® und so weiter. ●

**Gisela Stauber**

*Interessenkonflikte: keine*

Literatur:

1. Wohlrab W., Neubert R., Wohlrab J. (eds): Hyaluronsäure und Haut. In: Trends Clin Exp Dermatol, Aachen, Shaker, 2004; 3.
2. Chen W.Y.J., Abatangelo G.: Functions of hyaluronan in wound repair. Wound Rep Reg 1999; 7: 79–89.
3. Hoppe H.S.: Wund(er)mittel Hyaluronsäure. Die Schwester Der Pfleger 2005; 5: 6–31.
4. Koller J.: Topical treatment of partial thickness burns by silver sulfadiazine with the addition of hyaluronic acid compared to silver sulfadiazine alone. A double blind clinical study.
5. Eppley B.L., Dadvand B.: Injectable soft-tissue fillers: clinical overview. Plast Reconstr Surg 2006 Sep 15;118(4): 98e–106e.
6. Monheit G.D., Coleman K.M.: Hyaluronic acid fillers. Dermatol Ther 2006; 19(3): 141–150.

## INFO INFO INFO INFO INFO INFO INFO INFO INFO INFO INFO INFO INFO INFO

NORMADERM von Laboratoires VICHY

### Das intensive Pflegeprogramm für reinere Haut

Verstopfte Poren, ein unregelmässiges Hautbild und glänzende Stellen: Darunter leiden nicht nur Teenager. Hautunreinheiten können auch bei Frauen um die 30 auftreten. Das neue Intensivpflegeprogramm von NORMADERM ist in Zusammenarbeit mit Dermatologen von Laboratoires VICHY entwickelt worden. Innert drei Wochen wird die oberste Hautschicht erneuert, und der Teint wirkt strahlend frisch.

Chemisches Peeling oder Mikro-Dermabrasion: Was früher nur beim Dermatologen oder der Kosmetikerin möglich war, geht heute auch zu Hause. Allerdings ist der Respekt vor Peelingsets für zu Hause gross: Was, wenn die Haut empfindlich oder allergisch reagiert? Das hauterneuernde Pflegeprogramm von NORMADERM ist mit Dermatologen entwickelt und an sensibler Haut

getestet worden. Durch die Kombination von Peeling (Dermabrasion) und Reinigung (Extraktion) in zwei Schritten wird maximale Wirksamkeit mit optimaler Verträglichkeit erreicht. Das auf Unreinheiten spezialisierte Peeling-Set von Laboratoires VICHY hilft, die obere Hautschicht innert drei Wochen zu erneuern. Dabei kommen bewährte Aktivstoffe wie Kaolin und Salicylsäure zum Einsatz. Das Peelingprogramm wird einmal pro Woche angewendet. Damit die empfindlichere Haut ausreichend geschützt ist, wird zusätzlich eine Tagespflege mit SPF 15 aufgetragen.

Preis und Grösse:  
VICHY NORMADERM, Hauterneuerndes Pflegeprogramm für reinere Haut  
Fr. 59.–, exklusiv in Apotheken erhältlich.



Ohne Konservierungs- und Duftstoffe, von Dermatologen empfohlen, hypoallergen für eine noch bessere Verträglichkeit. Unter dermatologischer Kontrolle getestet. Hergestellt mit Thermalwasser aus Vichy.