

Topisches Anti-Aging

Topical Anti-Aging



C. Bayerl

Klinik für Dermatologie und Allergologie HSK, Wilhelm-Fresenius-Klinik Wiesbaden

Lernziele

Die ästhetische Dermatologie hat die Verbesserung der Hautstruktur und eine Verzögerung von Alterungsprozessen im Fokus. Dieser Fortbildungsbeitrag soll Kenntnisse über die Prävention frühzeitiger UV-Alterung der Haut vermitteln. Ziel ist es aber auch, die topischen Maßnahmen zur Reduktion vorzeitiger Hautalterung in ihrer Indikation, der Wirkung – soweit bekannt – und hinsichtlich der Effizienz einschätzen zu können. Dies ist Voraussetzung für eine vernünftige Beratung im Patientengespräch.

UV-Schutz – der Goldstandard in der Prävention der Hautalterung

Das Bild unserer Haut wird bestimmt durch die „normale“, die sogenannte intrinsische Hautalterung, die uns in die Wiege gelegt wurde, und den hormonellen Status. Einflussgrößen von außen (extrinsische Hautalterung) sind Umweltfaktoren, wie UV-Strahlung (Fotoalterung), Rauchen, aber auch Ernährung und Lebensstil. In histologischen, biochemischen und molekularbiologischen Untersuchungen wurde gezeigt, dass bei der UV-induzierten Hautalterung andere pathophysiologische Prozesse ablaufen als bei der „normalen“ Alterung. Dennoch summieren sich Umweltfaktoren und normale Hautalterung und formen zusammen das Bild der reifen Haut [1].

Präventiv wirkt ein vernünftiger Umgang mit der Sonne, z.B. Mittagssonne meiden, und die Anti-Aging-Wirkstoffe Nr. 1, die UV-Schutzfilter (chemische und physikalische) gegen sowohl UVB als auch UVA, mit denen eine wirksame Prophylaxe der Hautalterungssymptome erreicht wird. UV-Schutzpräparate sind der Goldstandard in der Prävention der UV-Alterung der Haut. Nach aktuellem Kenntnisstand gibt es keinen Hinweis, dass Metalloxydbestandteile aus Sonnenschutzmitteln, die über 20 nm groß sind, die gesunde Haut penetrieren und ins Gewebe gelangen. Aufgrund der dennoch laufenden Diskussion um Nanopartikel

geht die Entwicklung von Sonnenschutzpräparaten in Richtung nicht permeierender Sonnenschutzmittel (NPSUN) [2]. Der präventive Ansatz Nr. 2 besteht im Einsatz von Radikalfängern. Moderne Lichtschutzpräparate enthalten zusätzlich Moleküle, z. B. das Antioxidans Vitamin E, die vor den sekundären biochemischen UV-Effekten schützen [3].

Sind die typischen Zeichen der Hautalterung anzutreffen, wie Atrophisierung der Dermis, Verstärken der Verzahnung der Reteleisten, geringere Schichtung der Epidermislagen und reduzierter Feuchtigkeitsgehalt der Epidermis, stehen verschiedene nicht invasive, topische Möglichkeiten zur Verfügung, um das Hautbild beim Auftreten kleiner Fältchen zu verbessern. Dazu gehören topische Vitamin-A-Säurederivate, chemisches Peeling, topische Hormonpräparate und neuere Entwicklungen. Zudem kann mit schälenden und bleichenden Agenzien das Hautkolorit einer Altershaut mit Lentiginen und unregelmäßiger Pigmentierung gleichmäßiger gestaltet werden.

Die Prävention der UV-bedingten Hautalterung basiert auf einem vernünftigen Umgang mit der UV-Strahlung: Mittagssonne meiden, reduzierte Zeit in der Sonne, textiler Lichtschutz, chemischer bzw. physikalischer Lichtschutz, Radikalfänger.

Radikalfänger

Die vorzeitige extrinsische Hautalterung wird vor allem durch den ultravioletten Anteil der Sonnenstrahlung verursacht. UVA, aber auch UVB führen zur Bildung reaktiver Sauerstoffspezies (ROS), die eine Lipidoxidation verursachen, Transkriptionsfaktoren aktivieren, DNA-Strangbrüche induzieren und die Energieproduktion in den Mitochondrien der Zelle drosseln [4]. Die Aktivität der zell-eigenen enzymatischen Schutzsysteme (Superoxiddismutase, Glutathionperoxidase, Katalase) nimmt mit steigendem Alter ab. Jede Zelle ist durch physiologische Stoffwechselfvorgänge permanent oxidativem Stress ausgesetzt. Auch die

VNR

2760512010047430480

Bibliografie

DOI <http://dx.doi.org/10.1055/s-0030-1255846>
Akt Dermatol 2010; 36: 425–438 © Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York
ISSN 0340-2541

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. med.

Christiane Bayerl

Chefärztin der Klinik für Dermatologie und Allergologie HSK, Wilhelm-Fresenius-Klinik Aukammallee 39 65191 Wiesbaden
christiane.bayerl@hsk-wiesbaden.de

Tab. 1 Menschliche Zellen sind mit enzymatischen Radikalfängern ausgestattet. Die Vitamine sind essenziell und werden über die Nahrung bzw. an der Haut auch topisch zugeführt.

Radikale		Eliminierung durch
Molekularer Sauerstoff – Singulett-Sauerstoff	$^1\text{O}_2$	Betakarotin
Sauerstoffradikale – Superoxidanion	O_2^-	Superoxiddismutase α -Tocopherol
Peroxide – Wasserstoffperoxid – Fettsäureperoxid	H_2O_2 ROOH	Katalase Glutathionperoxidase
Nichtsauerstoffradikale – Hydroxylradikale – Alkoxyradikal	OH^* RO^*	α -Tocopherol/Betakarotin Ascorbinsäure

Verkürzung der Telomere wird durch oxidativen Stress beschleunigt [5]. Telomere sind repetitive DNA-Sequenzen, die sich an den Enden der Chromosomen befinden. Zellen verfügen nur über ein begrenztes Teilungspotenzial. Mit jeder Zellteilung geht ein Teil der Telomere verloren. Haben die Telomere eine bestimmte Länge unterschritten, geht die Zelle in den apoptotischen Zelltod. Sowohl UVA- als auch UVB-Strahlung können Sauerstoffradikale induzieren und tragen zur Verkürzung der Telomere bei, sodass dadurch der Alterungsprozess beschleunigt wird [6].

Auf molekularer Ebene entstehen durch die UV-Strahlung direkte Veränderungen an der DNA, aber auch freie Radikale oder reaktive Sauerstoffspezies (ROS), wie Singulett-Sauerstoff (O_2), das Hydroxylradikal (OH^*), das Superoxidanion (O_2^-) oder Peroxiradikale. ROS induzieren Oxidationsreaktionen, die vor allem ungesättigte Fettsäuren betreffen, die Bestandteile der Membranphospholipide sind. Dies führt zu Schäden an der Zellmembran und einem Verlust intrazellulärer Komponenten. Im Bindegewebe kommt es zur Depolymerisation der Hyaluronsäure und zur Oxidation des Kollagens und somit zu degenerativen, pathologischen Veränderungen im Bindegewebe. Eine Variante dieser Theorie ist die der mitochondrialen Alterung, die davon ausgeht, dass sich der DNA-Schaden in den Mitochondrien ansammelt und zu einer reduzierten Energieproduktion führt [4].

Radikale werden entweder durch „Einfangen“ (scavenging) oder durch „Knacken“ (quenching) unschädlich gemacht. Enzyme, wie Katalase, Superoxiddismutase und Glutathionperoxidase, sind die intrazellulären Verteidigungssysteme der Haut und können ROS inaktivieren. Aber auch Katalase wird durch UV-Strahlung vorübergehend inaktiviert und abhängig vom Hautalter schneller oder langsamer wiederhergestellt (► **Tab. 1**).

Zudem kommen die nicht enzymatischen Antioxidanzien zu Hilfe, z. B. Betakarotin (Provitamin A), die Vitamine L-Ascorbinsäure (Vitamin C) und Tocopherol (Vitamin E), die wir mit der Nahrung aufnehmen, oder Koenzym Q (Ubichinol), das ebenfalls als Radikalfänger tätig ist. Diese Sub-

stanzen werden durch gegenseitiges Redox-cycling aus dem NADP/NADPH-Pool regeneriert. Manche Antioxidanzien werden beim Kontakt mit ROS oxidiert und metabolisiert, andere werden durch Oxidation eines weiteren Moleküls regeneriert [7]. Daher ist es nachvollziehbar, durch Gabe von Antioxidanzien UV-bedingte Schäden zu minimieren.

Vitamin C (L-Ascorbinsäure) ist ein starkes hydrophiles Antioxidans. Der menschliche Organismus kann Vitamin C nicht eigenständig synthetisieren, daher ist die Aufnahme mit der Nahrung essenziell. Die aktive Form, L-Ascorbinsäure, ist das herausragende Antioxidans in der Haut, in der Konzentration 15-fach höher als Glutathion, 200-fach höher als Vitamin E und 10 000-fach höher als die Ubiquinol/Ubiquinon-Konzentrationen [8]. Das wasserlösliche Vitamin C wird bei Sauerstoffkontakt schnell oxidiert und damit verbraucht, noch bevor es die Haut erreicht. Daher wurden für Sonnenschutzprodukte und Kosmetika stabilisierte Vitamin-C-Derivate entwickelt, die darüber hinaus eine deutliche Verbesserung der Hautstruktur in Konzentrationen zwischen 3 und 10% zeigten, aber auch ultrastrukturell und auf molekularer Ebene eine Stimulierung der Kollagensynthese erbrachten [9]. Neben epidermalen Effekten, wie einer vermehrten Synthese von Keratin 10, konnte auch eine erhöhte proliferative Aktivität der Fibroblasten nachgewiesen werden. Vitamin C greift in die posttranslationale Hydroxylierung von Prolin und Lysin ein, darüber hinaus stimuliert Vitamin C die Genexpression in Fibroblasten für Kollagen. Für die Lipidzusammensetzung der Epidermis wurde in vitro und in vivo die Stimulation von Ceramiden in der menschlichen Haut in Anwesenheit von Vitamin C nachgewiesen. Die Serumspiegel von Ascorbat sind nach topischer Applikation höher als nach oraler Gabe.

Wirkung von Vitamin C

- Antioxidans als freier Radikalfänger, regeneriert Vitamin-E-Spiegel
- Stimulation des Kollagenstoffwechsels, erhöht mRNA für kollagensynthetisierende Enzyme
- Enzym-Kofaktor für die Prolyl-Hydroxylase und Lysylhydroxylase der Kollagenbiosynthese
- Förderung der Keratinozytendifferenzierung
- Zunahme des Glykosaminoglykangehalts
- Zunahme der Kollagenase-Inhibitor-Proteine, hemmt den Kollagen- und Elastin-Abbau
- Zytoprotektion, hemmt AP-1 (activator protein-1)
- Aufhellung von Hyperpigmentierungen

Vitamin E ist das wichtigste fettlösliche Antioxidans des Körpers und ein essenzielles Vitamin. Der Begriff Vitamin E wird als Überbegriff für 4 Tocopherole und 4 Tocotrienole verwendet. Die bedeutendste Verbindung mit der größten Aktivi-



tät für den Menschen ist das α -Tocopherol. Wird α -Tocopherol selbst oxidiert, kann es durch die Koantioxidanzien Vitamin C und Glutathion regeneriert werden. Man geht davon aus, dass die Versorgung der Haut mit Vitamin E über die Talgdrüse erfolgt [3]. Die Verteilung von α -Tocopherol in der Epidermis ist in der Tiefe am höchsten und im Stratum corneum am geringsten. Die Anreicherung des Vitamins im Sebum an der Hautoberfläche schützt die Zellmembranen vor dem Angriff freier Peroxyl- oder Alkoxyradikale.

Wirkung von Vitamin E

- ▶ Rückgang peroxidierter Phospholipide, Membranschutz
- ▶ Hemmung der Genexpression der Kollagenase über Hemmung der Proteinkinase C
- ▶ Schutz vor ROS-bedingter Hemmung der Kollagen- und Glykosaminoglykan-Biosynthese
- ▶ Blockierung der Melanogenese durch Hemmung der Tyrosinase
- ▶ Im Mausmodell Reduktion von Pyrimidindimeren um 55%

Ein Anstieg des Sebum-Tocopherols erfolgt nach oraler Gabe im Gegensatz zum Serumanstieg mit einer Latenzzeit von bis zu 3 Wochen. Oral aufgenommenes Vitamin E wird im Dünndarm resorbiert, in Chylomikronen gebunden und in die Leber transportiert. Leberzellen besitzen ein α -Tocopherol-Transportprotein. Der Transport zur Zielzelle erfolgt auf enzymatischem Weg oder durch Bindung an VLDL (very-low-density lipoprotein). Der Abbau von Tocopherol erfolgt wahrscheinlich durch Oxidation oder Ausscheidung via Fäzes. Verschiedene Tocopherole, wie α -Tocopherol, Tocopherolacetat oder -sorbat, sind in Sonnenschutzmitteln im Einsatz [8]. Kürzlich wurde gezeigt, dass die gleichzeitige orale Aufnahme von Vitamin C und E über 3 Monate die Sonnenbrandreaktion und die Entstehung von Thymidindimeren reduzieren kann. Kombinierte Gabe von Vitamin C und E zeigte einen fotoprotektiven Effekt, erreichten aber keinen hohen Lichtschutzfaktor [10]. Der kritische Faktor bei Radikalfängern ist die galenische Zubereitung. Eine 20%ige Tocopherol-Zubereitung in Aceton brachte einen Lichtschutzfaktor (LSF) von 1,34. Dagegen zeigte eine 5%ige Tocopherol-Zubereitung in einer Basiscreme einen LSF von 3,6.

Die Vitamine C und E wirken fotoprotektiv, erreichen jedoch nur einen Lichtschutzfaktor um 3. Sie ersetzen nicht den Einsatz von Sonnenschutzcremes und präventiver Maßnahmen zum UV-Schutz.

Koenzym Q10 (Ubiquinon) und seine reduzierte Form Ubiquinol sind als endogene Oxidanzien überall im Körper zu finden. Sie wirken an der inneren Mitochondrienmembran als Antioxidanzien und Elektronenüberträger. Das Koenzym findet sich aber auch im endoplasmatischen Retiku-

lum, Golgi-Apparat, in Lysosomen, Peroxisomen und Plasmamembranen. Die Substanz ist lipophil und in die Elektronentransportkette der oxidativen Phosphorylierung eingebunden. Es kann oxidiertes Vitamin E reduzieren und ist das Antioxidans, das nach oxidativem Stress als Erstes in der Haut verbraucht wird [7]. Entsprechend nehmen bei Organalterung die Koenzym-Q10-Spiegel ab. Bei Messungen der Faltentiefe in einer klinischen Anwendungsbeobachtung zeigte sich eine Reduktion der Faltentiefe um 27%. In kultivierten Keratinozyten wurden unter Ubiquinonschutz 60–70% weniger UV-provozierte oxidative DNA-Schäden sowie eine Reduktion der mRNA-Expression für Kollagenase [11] gemessen.

Niacinamid. Vitamin B3 wird in 3 Formen in der Kosmetologie eingesetzt: als Niacinamid, Nikotinsäure und Nikotinatester. Die Substanz ist ein Radikalfänger und ein essenzielles Vitamin in der Nahrung, bei Mangel kommt es zu Pellagra. Es ist Bestandteil des Nikotinamid-Adenosin-Dinukleotids (NAD) und des Nikotinamid-Adenin-Dinukleotid-Phosphats (NADP), die als Koenzyme bei einer Vielzahl biologischer Prozesse eine Rolle spielen, z. B. in der Synthese von Fettsäuren und Kollagen. Altershaut weist gegenüber junger Haut einen verminderten Gehalt an NADP/NADPH auf. In 2–5%iger Zubereitung stimuliert die Substanz die Durchblutung, die Biosynthese von Ceramiden, Sterinen und Fettsäuren, die Kollagenbildung in vivo und verringert den Transfer von Melanosomen aus Melanozyten in die Keratinozyten. Eine Reduktion des TEWL wurde bei In-vivo-Anwendung erzielt [12].

Kreatin, ein körpereigenes Aminosäurederivat, spielt möglicherweise eine Rolle im Schutz vor UV-induzierter Hautalterung durch Restabilisierung des Energiemetabolismus. Diesem Ansatz liegt das Konzept der mitochondrialen Alterung zugrunde [4]. Bei Zellerterung führen mitochondriale DNA-Mutationen zu einem reduzierten Energieniveau und zu einer Erhöhung freier Sauerstoffradikale und lösen dadurch neue mitochondriale DNA-Mutationen aus. Supplementierung der Haut mit Kreatin führt zu einer Reduktion des UV-induzierten zellulären Schadens. Die Substanz ist ein Oxidans per se [13].

Der Markt der Radikalfänger ist groß und in vitro durchaus vielversprechend. Viele der Substanzen wurden aber noch nicht in kontrollierten Studien in vivo auf ihre Anti-Aging-Wirkung überprüft.

Im Folgenden einige Beispiele:

Der synthetische Inhibitor Acetylcystein bindet an die SH-Gruppe des Metallions des Enzyms der menschlichen Makrophagen-Metalloelastase. In menschlicher Haut konnte die UV-induzierte solare Elastose durch das Antioxidans N-Acetylcystein 20% und Vitamin E 5% um 47% reduziert werden [14].



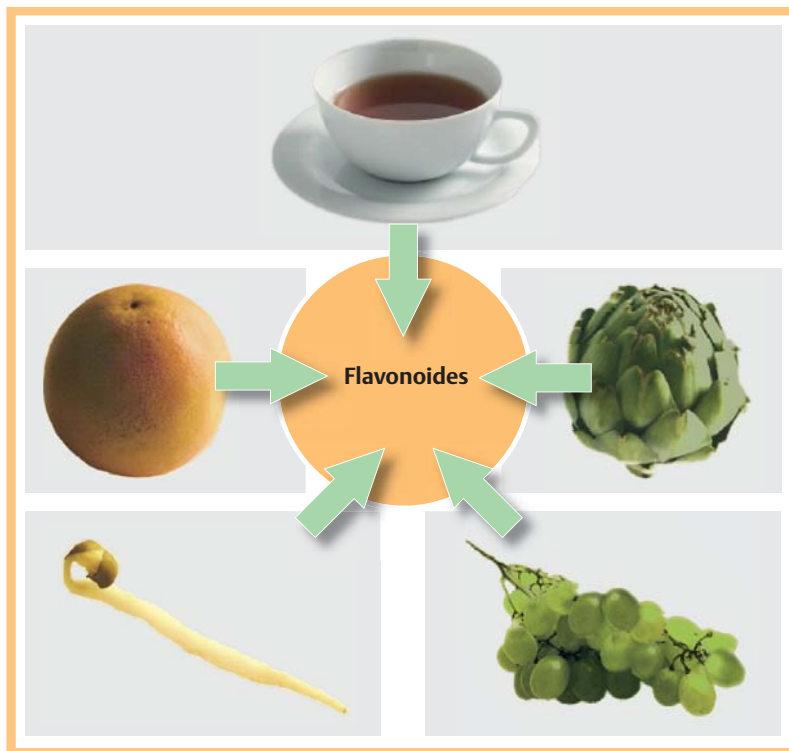


Abb. 1 Beispiele für Quellen von Flavonoiden, die sich in Tee, Obst und Gemüse finden.

Das Flavonoid α -Glukosylrutin (AGR) wird aus den Blättern des Pagodenbaums gewonnen. Zur Prävention der polymorphen Lichtdermatose war es bei 55% der Behandelten effektiv. Möglicherweise schützt es auch vor der UV-induzierten Expression der Matrixmetalloproteinase-1 und -2 in Hautfibroblasten und damit vor Bindegewebsabbau. Extrakte von *Ginkgo biloba* (u. a. Quercetin, Sciadopitysin) zeigen bei Fibroblasten in Kultur eine Zunahme der Kollagensynthese, antioxidative Effekte ähnlich der Superoxiddismutase, eine Hemmung der Lipidperoxidation, eine Reduktion der Zytotoxizität nach UVB-Bestrahlung und anti-entzündliche Eigenschaften [14]. Extrakte von Ginseng entwickeln neben einer Antitumor- und anti-entzündlichen Wirkung im Mausmodell auch Radikalfängereigenschaften [15]. Auch zahlreiche weitere Pflanzeninhaltsstoffe, wie Cumestane, Lignane, Silymarin oder pentacyklische Triterpe, wie die Boswelliasäure, und etliche andere zeigen in vitro und in vivo fotoprotektive sowie antioxidative Effekte, teils auch in Verlaufsbeobachtungen ohne Kontrollgruppe. Weitere Substanzen, auch teilweise mit Radikalfängereigenschaften, sind im folgenden Kapitel Polyphenole erwähnt.

Bei botanischen Extrakten stellen Pflanzbedingungen, Jahreszeit, Wachstums-, Ernte- und Verarbeitungsbedingungen Variablen dar, die die Wirkung der Extrakte beeinflussen. Die optimalen Konzentrationen – und bei den Vitaminen auch die ideale Stabilisierung – sind noch nicht bei allen Produkten etabliert.

Polyphenole

Polyphenole sind Antioxidanzien, die sich in Weiß- und Rotwein, schwarzem und grünem Tee und in Früchten und Gemüse finden, z. B. die Prozyanidin-dimere aus Traubensamen. Zu den Polyphenolen zählen auch Isoflavone oder Flavonoide (Abb. 1).

Ihnen werden über Antioxidanzien hinausreichende Effekte auf die Altershaut zugeschrieben. Isoflavone kommen nur in wenigen Pflanzenfamilien vor, hauptsächlich in Linsen, Sojabohnen und Rotklee. Sojaextrakte stehen zur topischen Anwendung in vielen kosmetischen Präparaten zur Verfügung [16]. Hintergrund der Entdeckungsgeschichte für die topische Anwendung sind epidemiologische Studien, die einen Zusammenhang zwischen isoflavonhaltiger Ernährung im asiatischen Raum und dem verminderten Auftreten von Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Brust- und Prostatakrebs sowie einer niedrigen Frequenz postmenopausaler Symptome in diesen Ländern zeigten. Besonders die Isoflavonabkömmlinge Genistein und Daidzein haben zahlreiche biologische Wirkungen, die besonders für die Bekämpfung von Hautalterung von Bedeutung sind.

Genistein, ein Phytoöstrogen und Bestandteil von Sojabohnenextrakten, ist ein potenter Inhibitor der Tyrosinkinase, also von Enzymen, die Tyrosine phosphorylieren. Genistein blockiert daher die UVB-vermittelte Aktivierung des EGF-Rezeptors, da die Tyrosinphosphorylierung ein initiales Ereignis in dieser Kaskade ist. Genistein verhindert in weiterer Folge die Aktivierung der MAP-Kinasen über AP-1 (activator protein-1). Die AP-1-vermittelte Unterdrückung der Kollagensynthese sowie die Induktion von MMP bleiben somit aus [17]. Die nicht steroidal Moleküle Genistein und Daidzein weisen strukturell und funktionell eine Homologie mit dem körpereigenen 17- β -Estradiol auf. Aus diesem Grund werden diese Substanzen auch Phytoöstrogene genannt. Sie haben eine starke Affinität gegenüber Östrogenrezeptoren, aber eine sehr geringe östrogene Potenz. Neben ihrem kollagenstimulierenden östrogenartigen Effekt zeigen oral verabreichte Isoflavone einen inhibitorischen Effekt auf MMP-1 und folglich auf die Kollagendegradation.

In einer multizentrischen Studie wurde ein topisch appliziertes Präparat mit Sojaextrakten an 234 postmenopausalen Frauen über einen Zeitraum von 3 Monaten untersucht. Die instrumentalen Messungen mit dem Densi-Score zeigten eine statistisch signifikante Verbesserung der Hautdicke auch gegenüber dem Kontrollarm bei Anwendung an der Haut des Gesichts, Halses und der Arme [18]. Eigenschaften der Isoflavone, die als Begründung für diese Wirkung diskutiert werden, sind pigmentregulierende, antioxidative Eigenschaften und die Anregung der Hyaluronsäurebildung. Im Mausmodell zeigten sich darü-



ber hinaus eine Verhinderung von DNA-Schäden nach UVA- und UVB-Exposition und eine Hemmung der Tyrosinkinase [19].

Blätter und Blüten der Pflanze *Camellia sinensis* werden verwendet, um Tees wie grünen Tee, Schwarztee und Oolong-Tee herzustellen. Tee-polyphenole sind die Grüntee-polyphenole Epigallocatechin, Epigallocatechin-3-Gallat, Epikatechin-Gallat, Epikatechin, Gallokatechin, Katechin und die Schwarztee-polyphenole Thearubiginin und Theaflavin. Am besten untersucht sind bisher die Grüntee-polyphenole. Bei Applikation der Grüntee-polyphenole vor UV-Exposition zeigte sich eine Verhinderung zellulärer DNA-Schäden, Reduktion der Tumorentstehung, Hemmung der Immunsuppression und vermutlicher Schutz vor vorzeitiger Hautalterung [20]. Der Wirkungsmechanismus läuft möglicherweise über Beeinflussung eines inhibierenden Transkriptions-Faktors. Sowohl die topische als auch systemische Aufnahme des Hauptwirkstoffs Epigallocatechin-Gallat zeigt eine Reduktion von lichtinduzierten Tumoren in Ausdehnung und Zahl in vitro.

Der Trend beim Anti-Aging durch Getränke wird angeführt vom Resveratrol im Rotwein. Die Problematik besteht in der Stabilisierung des Wirkstoffs und der Farbe [21].

In-vitro-Studien haben die Bestandteile des Granatapfels untersucht: Frucht, Samen und Schale. Insbesondere die Polyphenole in der Schale zeigten in vitro einen Schutz vor MMP-1-induziertem Kollagenabbau in Modellen mit UV-Bestrahlung von Hautzellen [22].

Topische Vitamin-A-Säure-Derivate – der Goldstandard in der topischen Behandlung der Altershaut



Eine große Gruppe von Anti-Aging-Substanzen sind die Retinoide. Sie sind entweder Derivate des Vitamins A (Retinol) oder synthetische Liganden der nukleären Retinoid-Rezeptoren, wie das Retinal (Retinaldehyd) sowie die Vitamin-A-Säure (Tretinoin). Ein diätetischer Mangel an Retinoiden führt zu Trockenheit der Haut, Hyperkeratose und Schleimhautveränderungen. Menschliche Keratinozyten transformieren Retinol in Retinaldehyd und dann in Tretinoin über enzymatische Schritte. Alle Derivate des Vitamin A binden an spezifische Kernrezeptoren und lösen eine Gentranskription aus. Die zelluläre Wirkung der Retinoide führt zur Induktion der mRNA für das zelluläre retinsäurebindende Protein. So konnte die biologische Aktivität gemessen werden als Induktion des Proteins, das einer Rangordnung folgt:

Tretinoin (Vitamin-A-Säure) > Retinaldehyd > 9-cis-Retinoic Acid > Retinol > β -Caroten [23]. Ein wesentlicher Vorgang der UV-induzierten Hautalterung ist die Reduktion von kollagenem Bindegewebe. UV-Strahlung induziert MMP in Fibroblasten. Diese Proteasen bauen Bindegewe-

be ab. Die Expression von Kollagen wird durch Transkriptionsfaktoren kontrolliert, die die Promotoren der jeweiligen Gene entweder aktivieren oder unterdrücken. AP-1 ist ein ubiquitärer Transkriptionsfaktor, der aus 2 Untereinheiten, c-jun und c-fos, besteht. Bindet AP-1 an seine spezifischen Bindungsstellen im Kollagenpromoter, wird die Transkription des Kollagens unterdrückt. Bindet AP-1 hingegen an ein Element im Promoter des Kollagenasegens, wird die Transkription induziert. Die Aktivierung von AP-1 hat daher die Unterdrückung der Kollagenproduktion und die Induktion von Kollagenase zur Folge, was letztendlich beides zur Reduktion des Kollagengehalts führt. UVB aktiviert AP-1, wodurch einerseits die Unterdrückung der Kollagensynthese und andererseits die Proteaseinduktion durch UV-Strahlung erklärt werden kann [5].

Vehikelkontrollierte, doppelblinde Studien belegen positive Effekte von Retinol bei intrinsisch und extrinsisch gealterter Haut. Neben einer sichtbaren klinischen Verbesserung des Hautzustands zeigt sich histologisch eine Zunahme der epidermalen Dicke; molekularbiologische Untersuchungen belegen eine Induktion der Prokollagen-Synthese sowie eine verminderte Expression von MMP-1. Der klinische Effekt der Vitamin-A-Säure-Derivate ist eine Reduktion von Krähenfüßen und Fältchen, der Blässe der Haut und der Rückgang von solaren Lentiginen. 0,001–0,05%iges Tretinoin zeigt histologisch gesichert Kollagenneubildung. Eine 0,025%ige Tretinoin-Konzentration ist genauso effektiv wie eine 0,1%ige [24]. Es ist diskutiert worden, ob eine Irritation durch diese Präparate ein günstiger Zusatzeffekt der Substanzwirkung ist, einerseits seitens der Zytokinfreisetzung, andererseits seitens eines diskreten Ödems. Aber offensichtlich ist auch mit niedrig konzentriertem Tretinoin und damit möglichst geringer Irritation ein glättender Effekt auf Fältchen zu erzielen. Tretinoin ist ein verschreibungspflichtiger Arzneistoff (Cave: Schwangerschaft!) und darf in kosmetischen Mitteln nicht eingesetzt werden. Ähnlich wie Tretinoin zeigt auch Retinol günstige Wirkung auf Alterungssymptome der Haut, ist jedoch weniger irritativ. Topisches Retinol erhöht die Dicke der Epidermis, aber es ist dennoch 20-fach geringer wirksam als Tretinoin. Retinol darf auch in kosmetischen Präparaten eingesetzt werden.

Effekte von Tretinoin (rezeptpflichtig) und Retinol (kosmetischer Wirkstoff) auf die UV-gealterte Haut

- ▶ Stimulation des Zellwachstums
- ▶ Hemmung der Expression und Aktivität von Matrixmetalloproteinasen
- ▶ Stimulation der Kollagensynthese
- ▶ Induktion der Typ-I-Prokollagen-Synthese
- ▶ Auffüllen der durch UV-Strahlung depletierten Vitamin-A-Reservoirs



Ähnlich günstige Effekte wie Retinol zeigen auch Retinaldehyd und Retinyl-Propionat, die frei käuflich sind. Sie haben geringere irritative Eigenschaften als Retinol und werden daher besser vertragen. Auch Tazarotene und Adapalene konnten in einer randomisierten und kontrollierten Multi-zenterstudie Effekte auf Hautalterung zeigen [25].

Die Vitamin-A-Säure-Präparate sind die bestuntersuchten und effektivsten topischen Wirksubstanzen im Anti-Aging und können unabhängig vom Hormonstatus eingesetzt werden.

Hormonelle topische Therapie

Die Haut und das subkutane Fettgewebe sind nicht nur Zielorgane für zahlreiche Hormone, sondern stellen auch ein selbstständiges endokrines Organ dar [26].

Der intrinsische Alterungsprozess geht mit einer verminderten Sekretion von hypophysären, adrenalen und gonadalen Hormonen einher. Die Östrogenkonzentration nimmt bei Frauen nach der Menopause drastisch ab und bleibt ab dem 60. Lebensjahr auf einem niedrigen Niveau. Die hormonell bedingte Hautalterung ist gekennzeichnet durch eine geringere Neubildung von Hautzellen und eine Verschlechterung des Fremdstoffmetabolismus, der Thermoregulation und der Wundheilung, eine geringere mechanische Belastbarkeit der atrophischen Haut mit weniger Elastizität. Für die Interaktion von Sexualhormonen und Hautalterungsvorgängen spielen sowohl Androgene, vor allem aber Östrogene eine wesentliche Rolle.

Kürzlich wurde zusätzlich zum bereits bekannten Östrogenrezeptor (ER α , Vorkommen u. a. in Brustgewebe und Uterus) ein 2. Östrogenrezeptor mit unterschiedlichen zellspezifischen Aufgaben beschrieben (ER β , Vorkommen u. a. in Ovarien). Aber auch basale Keratinozyten, Fibroblasten, Melanozyten, Gefäßendothelien, Talgdrüsen der Haarfollikel, ekkrine und apokrine Drüsen sind allesamt positiv für Östrogenrezeptoren. Einigkeit besteht mittlerweile darüber, dass die menschliche Haut neben intrazellulären Östrogenrezeptoren an den Zelloberflächen Östrogenrezeptoren aufweist. Beide Rezeptoren binden 17 β -Estradiol gleich stark, könnten aber aufgrund der Eigenschaft, in vitro Heterodimere zu bilden, synergistisch, aber auch inhibitorisch wirken [27].

17 β -Estradiol hat Wirkungen auf verschiedene Zellen der Haut. 17 β -Estradiol erhöht die Zahl der IGF-I-Rezeptoren der basalen epidermalen Keratinozyten. IGF-I wird in den Fibroblasten produziert. Somit entstehen vermehrt IGF-I/IGF-I-Rezeptorkomplexe [28]. Ein Absinken des 17 β -Östrogenspiegels führt zu einer Reduktion der sebozytären Differenzierung und der Lipidsynthese. Es entsteht die typischerweise trockene Haut in und nach den Wechseljahren. Umgekehrt kommt

es durch topisches 17 β -Estradiol, z. B. appliziert an der Gesichtshaut, bei menopausalen Frauen zu einer Anregung der Talgdrüsensekretion und Zunahme der Hautdicke. Zudem führen sinkende Östrogenspiegel in der Menopause zu einer Dichtereduktion der Kollagenfasern und einer Reduktion der Hyaluronsäure. Eine große amerikanische Studie mit 3800 Frauen zeigte, dass hormonsubstituierte Frauen zu einem Drittel weniger Falten aufweisen als nicht substituierte Frauen. Trotz dieses nachgewiesenen Nutzens auf klimakterische Symptome und die Hautalterung wird die Hormonersatztherapie kontrovers diskutiert. Die aktuelle Studienlage (Daten aus der Women's Health Initiative) zur Hormonersatztherapie bei Frauen nach der Menopause zeigte ein potenzielles Risiko hinsichtlich Ovarialkarzinomen, Myokardinfarkt, Thrombosen und Apoplex. Daher ist die topische Hormonsubstitution vermehrt ins Zentrum des Interesses gerückt.

Topisch aufgetragen sind Östrogene wirksam gegen Hautalterung und führten zu einem Anstieg von Kollagen Typ III.

Effekte von β -Estradiolhaltigen Rezepturen

- ▶ bessere Organisation der elastischen Fasern
- ▶ erhöhtes Kollagen Typ III
- ▶ zunehmende Dicke der Haut
- ▶ verbesserte Elastizität
- ▶ verminderte Trockenheit
- ▶ reduzierte Faltenintensität
- ▶ möglicher unerwünschter Effekt: vermehrte Seborrhö

Die Fertigpräparate und Individualrezepturen fallen nicht unter die Kosmetikverordnung und sind rezeptpflichtig. Welche Konzentration bei einer Anti-Aging-Creme für die Gesichtshaut eingesetzt werden darf, ohne Blutspiegel zu erzielen, ist untersucht. Selbst eine 0,01%ige Östradiolsalbe, die 3-mal täglich aufgetragen wird, erbrachte keine messbaren Spiegel im Serum.

Für einige Zellsysteme wurde gezeigt, dass Östrogene die Zellteilung fördern. Auch Androgene sind in den Hautalterungsprozess involviert. Sie aktivieren die Fibroblasten in der Dermis. Aufgrund ihrer negativen Wechselwirkungen an der Haut (Talgdrüsenstimulation und Haarausfall) kommen sie als Therapie an der Gesichtshaut nicht infrage. Eine topische Applikation von Östrogenen erscheint hinsichtlich der positiven Wirkung auf die Hautalterung vielversprechend. Belegt ist in einer Studie mit Gewebebiopsien, dass nach topischem 17 β -Estradiol über 3 Monate Hydroxyprolin um 38% gestiegen ist und eine Zunahme der Propeptide von Typ-I- und Typ-III-Kollagen gefunden wurde. Hydroxyprolin ist eine der Hauptkomponenten des Kollagens und findet sich im Körper sonst nur in Elastin [29].



Umso mehr verblüfften die Ergebnisse einer Studie, die bei postmenopausalen Frauen und „altersgematchten“ Männern (Durchschnittsalter 75 Jahre in beiden Gruppen) 14 Tage nach topischer Applikation einer Östradiol-Zubereitung mittels quantitativer PCR, immunhistochemisch und mit ELISA in Stanzbiopsien Markierungen bzw. Kollagenmessungen durchführte [30]. Es fand sich erhöhte Prokollagen-I und -III-mRNA und Kollagen-I-Protein in den UV-geschützten Hautpartien der Hüfte nach Anwendung der Östradiolcreme. Der Effekt war bei Frauen größer als bei Männern. Dagegen fand sich dieser Effekt am Unterarm streckseits und an der Gesichtshaut nicht. Die Autoren postulieren, dass in UV-gelalterten Hautarealen die topische Hormontherapie keine Wirkung hat – eine interessante Beobachtung, die natürlich noch kritisch überprüft werden muss. Der Altersdurchschnitt in dieser Studie lag sehr hoch. Erfahrungsgemäß verspricht man sich von einer topischen hormonellen Anti-Aging-Therapie vor allem in den ersten 10 Jahren nach der Menopause eine Wirkung, später eher nicht mehr. Eine neue Chance für die topische Hormontherapie werden sicherlich die selektiven Östrogen-Rezeptor-Modulatoren (SERM) darstellen. Für die Osteoporose werden bereits Substanzen eingesetzt, die einen stärker stimulierenden Effekt auf die Kollagensynthese haben als Östrogenen.

Hormonhaltige topische Präparate müssen rezeptiert werden. Die Therapie mit β -Estradiol sollte, um bei Frauen effektiv zu sein, frühzeitig in der Postmenopause starten.

Die Hormontherapie beim alternden Menschen basiert auf der Hypothese, dass zwischen der altersassoziierten Reduktion zirkulierender Hormone und einer Funktionseinbuße ein kausaler Zusammenhang besteht. Neben der Therapie mit Sexualhormonen nimmt in der Anti-Aging-Medizin das Wachstumshormon (GH) wegen seiner anabolen Potenz einen besonderen Stellenwert ein, gefolgt von Dehydroepiandrosteron (DHEA) und Melatonin. Kürzlich wurde für die topische Applikation von 5%igem DHEA an menschlicher Haut in vivo gezeigt, dass sie die UV-induzierten Veränderungen in den kollagenabbauenden MMP antagonisiert und die Prokollagenbildung fördert. Melatonin (N-Acetyl-5-methoxytryptamin) ist ein von der Glandula pinealis in zirkadianer Rhythmik sezerniertes, lipophiles Neurohormon, ein Peptidhormon mit Wirkung auf den Schlaf-Wach-Rhythmus, auf die Immunobiologie, den Alterungsprozess und das Haarwachstum. Melatonin wird oral z.B. beim Jetlag eingenommen. Es besitzt aber auch antioxidative Eigenschaften, die bei der UV-induzierten Radikalbildung von Bedeutung sein könnten. Es fängt das stark schädigende Hydroxylradikal ab. Bei der topischen Applikation eines 0,5%igen Melatonin-Nanokolloidgels scheint der Plasmaspiegel lang anhaltend be-

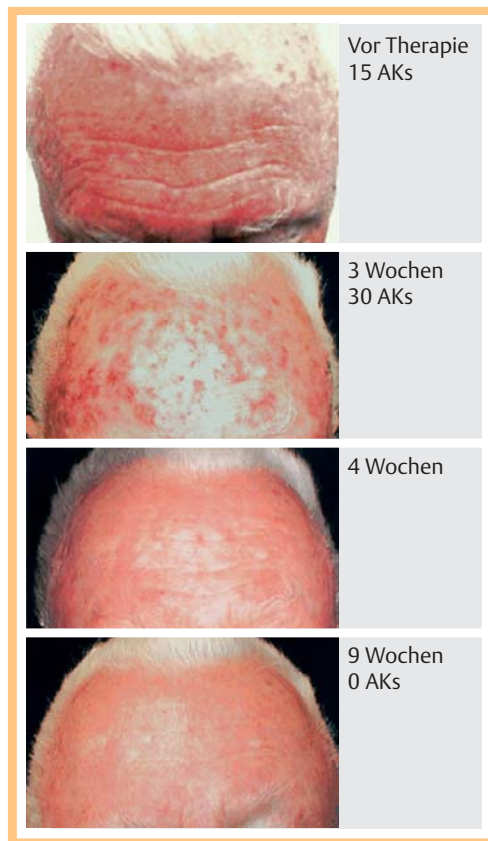
einflusst zu werden. Ein gewisser Schutz vor dem UVB-Erythem entwickelte sich [31]. Es wird biotechnologisch rekombinant hergestellt und kann auch bei den Signalpeptiden klassifiziert werden, ebenso als Antioxidans. Es erhöht die Beweglichkeit der Fibroblasten. Potenzial hat Melatonin als topische Anti-Aging-Substanz für die Haut, es ist aber dahingehend noch nicht zufriedenstellend untersucht.

Aminosäure-Peptide als Signal- und Carrierpeptide

Aminosäure-Peptide werden als Signalpeptide zur Kollagenanregung eingesetzt. Die ersten Entwicklungen stammen aus Knospen und Samen der Zuckerrohrpflanze und werden mit Vitamin C kombiniert. Abgesehen von einer 3-fachen Erhöhung der Feuchtigkeit in der Haut neutralisieren sie aufgrund ihrer Wasserstoffatome freie Radikale. Auf dem Markt sind Produkte mit synthetisch hergestellten Kollagenfragmenten aus einer Abfolge bestimmter Aminosäuren (Di-, Tri- oder Pentapeptiden), die Teilstücke des Kollagens darstellen und die Kollagensynthese anregen sollen. Signalpeptide sind z.B. das Palmitoylpentapeptid, das über die Zufuhr von für Kollagen- oder Prokollagenfragmente typische Aminosäuresequenzen die Fibroblastenaktivität erhöhen soll. In der Kosmetikindustrie tragen Produkte dieser Gruppe z.B. die Bezeichnung Palmitoyl-Lysin-Threonin-Threonin-Lysin-Serin (pal-KTTS). Dieses Palmitoyl-Pentapeptid zeigte einen statistisch signifikanten Anstieg der Kollagene I, III, VI, von Fibronectin, Elastin und der Glykosaminoglykanbildung. Mehrere doppelblinde, vehikelkontrollierte Studien an über 200 Probandinnen erbrachten bei sehr guter Verträglichkeit des Wirkstoffs eine deutliche Verbesserung der Hautglätte, der Faltentiefe sowie eine Zunahme von Hautdicke und -dichte in der 20-MHz-Sonografie [32]. Kupferhaltige Präparate werden als Anti-Aging-Wirkstoffe eingesetzt gemäß des Konzepts, dass das Spurenelement Kupfer gut in die Haut eingeschleust werden kann und den Fibroblasten- und Bindegewebsstoffwechsel stimuliert, da Kupfer ein notwendiger Faktor für die Lysyloxidase ist, ein Enzym, das im Kollagenstoffwechsel eine Rolle spielt [36]. Das Kupfertripeptid GHK (Glycyl-L-histidyl-L-lysin) verknüpft Kupfer mit einem Tripeptid und ist damit ein Beispiel für ein Carrierpeptid. Es hilft Kupfer zu stabilisieren und zu transportieren. Die Substanz ist aber auch ein Signalpeptid, da sie die Kollagenbildung anregt. Das Kupfertripeptid GHK führte zu guter Hautglättung, einer Zunahme der Hautdicke in der Sonografie und einer verbesserten Hydratation. Doppelblinde, vehikelkontrollierte Studien zu einem mit Kupfer verbundenen Tripeptidkomplex als Carrier belegen eine klinische Verbesserung von Hautalterungserscheinungen [33, 34].



Abb. 2 Als „Nebeneffekt“ der Studien mit Imiquimod für die Indikation aktinischer Keratosen fiel eine Reduktion der Hautfalten auf (vergleiche die Stirn vor Therapie bis hin zu 9 Wochen). (Bild: Nachdruck aus Salasche et al. Cycle therapy of actinic keratoses of the face and scalp with 5% topical imiquimod cream: An open-label trial. *J Am Acad Dermatol* 2002; 47: 571–577. Mit freundlicher Genehmigung von Elsevier.)



Neurotransmitterinhibierende Peptide

Die Deutsche Gesellschaft für Dermatopharmazie hat eine Klassifikation der rein kosmetischen topischen Anti-Aging-Substanzen vorgeschlagen. Sie fordert möglichst evidenzbasierte, doppelblinde, vehikelkontrollierte In-vivo-Studien. Drei unterschiedliche Kategorien werden als Einteilung vorgeschlagen:

1. Vitamine und Koenzyme, die überwiegend antioxidative Wirkungen entfalten.
2. Polypeptide und Wachstumsfaktoren, die direkt in den Kollagenstoffwechsel eingreifen und zu einer gesteigerten Neusynthese von Kollagen und Glycosaminoglykanen führen.
3. Neurotransmitterinhibierende Peptide, die die Muskelbewegung herabsetzen sollen.

Dabei werden unter Polypeptiden Signal- oder Carrierpeptide oder die vergleichsweise noch wenig untersuchten neurotransmitterinhibierenden Peptide verstanden.

Neurotransmitterinhibierende Peptide sollen mit der neuromuskulären Synapse interferieren und dadurch die Muskelaktivität herabsetzen. Jedoch wurde die klinische Wirkung dieser Peptide (z. B. Acetyl-Hexapeptid-3) bis jetzt nur in einer nicht vehikelkontrollierten Studie belegt. Beschrieben ist das synthetische Hexapeptid Ac-EEMQRR (Argireline®) als Botox in Cremeform. Es wird postuliert, dass die Substanz die Neurotransmitterfreisetzung beeinflusst und daher zu einer Entspan-

nung der Muskulatur führt, was in eine Reduktion der Faltenbildung münde.

Dimethylaminoethanol (DMAE, Deanol) ist ein Vorläufer des Neurotransmitters Acetylcholin, verantwortlich für den Muskeltonus. Es soll aber auch bei Keratinozyten über eine vakuoläre Zell-expansion die Kontraktivität erhöhen [35]. Nachgewiesen ist der antioxidative Effekt. Ein hautstraffender Effekt wurde in Halbseitenversuchen bereits kurz nach der ersten Anwendung gezeigt [36].

Imiquimod

Es ist ein Nebeneffekt der Zulassungsstudien von Imiquimod zur Therapie aktinischer Keratosen und ein klinisch bekanntes Phänomen, dass das Small Molecule Imiquimod einen positiven Effekt auf die Hauttextur hat und das Faltenbild verbessert (Abb. 2).

Dieser Frage hat sich erfreulicherweise eine histologisch kontrollierte Studie angenommen [37]. In dieser Studie wurde Imiquimod 5% bei aktinischen Keratosen aufgetragen. Dennoch wurden Parameter untersucht, die auch für Hautalterung bedeutsam sind. Biopsien wurden zum Studienstart und nach 4 Wochen durchgeführt. Es zeigte sich weniger Hyperkeratose, eine Besserung der Rete Ridges, eine geordnetere Proliferation, weniger UV-geschädigte Melanozyten, vermehrte Fibroblasten und eine Reduktion von p53 und c-Kit. Zu bemängeln ist die kleine Studienpopulation von 12 Probanden; kritisch zu sehen ist natürlich das mögliche Nebenwirkungsspektrum bei großflächiger Anwendung – aber dennoch ein interessanter Ansatz.

Wachstumsfaktoren

Kinetin (N6-Furfuryladenin) ist ein Beispiel aus der Gruppe der Pflanzenwachstumsfaktoren. Es ist ein Wachstumshormon aus grünblättrigen Pflanzen. Kinetin ist ein stabiles Antioxidans, das in Zellkultur Effekte auf die Zellalterung gezeigt hat, wie weniger vielkernige Zellen, bessere Organisation der Mikrotubuli und weniger Lipofuscin-Entstehung [38]. Für Kinetin und für die Wachstumshormone Zeatin und Pyratin-6 ist eine Wirkung auf Hautfalten beschrieben [39,40].

TGF-β1, üblicherweise aus Bakterien gewonnen, ist das am besten untersuchte Wachstumshormon in der Wundheilung und wird nun aufgrund von wenigen Studien zur Hautalterung vermarktet [41]. Auch topische Zubereitungen mit mehreren, auf rekombinanter DNA-Technologie basierenden Wachstumshormonen sind zu erwerben. Es werden Studiendaten zum Beleg der Faltenreduktion beim Menschen vorgelegt mit subjektiver Beurteilung, Replikatechniken oder komplexen computerisierten Oberflächenstrukturanaly-



sen. Die klinischen Effekte sind mit „signifikant“ oder einer „Tendenz zur Signifikanz“ gewertet, wobei eine Anwendung in Kombination mit Lichtschutzpräparaten erfolgte [42]. Eine Mischung aus Wachstumshormonen, einer Zytokinmischung gewonnen aus kultivierten fetalen menschlichen dermalen Fibroblasten des ersten Trimesters, Koffein, Bisabolol und Glycyrrhetinsäure hatte bei quantitativen Messungen mit PRIMAS, einem Gerät zur optischen 3-dimensionalen Beurteilung der Falten, eine Faltenreduktion in der Augen Umgebung gezeigt [43]. Dabei ist zu beachten, dass rekombinante menschliche Wachstumsfaktoren mitogene Effekte auf Keratinozyten haben, IGF-1 erhöhen und zu vermehrter Sebumproduktion führen.

Chemisches Peeling

Chemisches Peeling ist eine minimal-invasive Therapiemodalität. Peeling-Maßnahmen werden unterteilt in mechanisches Peeling (z.B. durch Rubbelpartikel) oder chemisches Peeling (z.B. Fruchtsäurepeeling = AHA-Peelings, Glykolsäuren, Salicylsäure oder Trichloressigsäure [TCE]), die ein Abschälen der Haut bewirken. Das chemische Peeling ist eine invasive Maßnahme, mit dem Ziel, über den Zwischenschritt einer Zerstörung bestimmter Partien der Epidermis oder Dermis eine Regeneration von Dermis und Epidermis zu erreichen. Die Invasivität der Methoden wird charakterisiert durch das Synonym „chemische Chirurgie“ (Chemosurgery). Über das Übergangsstadium einer kontrollierten Wundheilung kann Folgendes erreicht werden: das Verschwinden von Pigmentstörungen, aktinischen Schädigungen und Keratosen, Falten oder oberflächlichen Narben und im dermato-kosmetischen Bereich ein jüngeres Erscheinungsbild der Haut. Adjuvant dermatologisch eingesetzt, ergänzt es die Behandlungsoptionen bei der Komedonenakne und der oberflächlichen Aknenarbe [44].

Einsatz des chemischen Peelings

Häufigste Indikationen für ein chemisches Peeling in der Dermatologie

- ▶ aktinische Keratosen und Präkanzerosen
- ▶ Falten bei Hautalterung
- ▶ unregelmäßige Pigmentierung
- ▶ Akne vulgaris, adjuvant
- ▶ oberflächliche Narben

Mimische Falten sind keine Indikation für eine Monotherapie mit chemischem Peeling. Sie sollten in Kombination mit Botulinumtoxin behandelt werden.

Mit all den oben beschriebenen Peeling-Maßnahmen ist keine Wirkung auf tiefe Narben, stark der Mimik unterlegenen Falten und schlaffe Hautpar-

Tab. 2 Tiefe des chemischen Peelings.

Klassifikation der Verletzung	Tiefe des Peelings	Beispiele für Substanzen
oberflächliches Peeling	Stratum corneum bis zur mittleren Epidermis	mechanische oder Mikro-Abrasion Glykolsäure 20 – 40 % TCA 35 %
mitteltiefes chemisches Peeling	Papillarschicht der Dermis bis obere retikuläre Dermis	Glykolsäure 50 – 70 % TCA 50 %, einmalig
tiefes chemisches Peeling	bis zur mittleren retikulären Dermis	Glykolsäure 70 % TCA 50 – 70 %, mehrmals Phenolzubereitungen

ten zu erzielen. Hier müssen andere Maßnahmen der ästhetisch-rekonstruktiven Dermatologie ergriffen werden, wie die Gewebeaugmentation mit Kollagen oder Hyaluronsäure, autologe Fetttransplantation oder Botulinumtoxin-Injektionen. Bei Anwendung eines leichten bis mittleren chemischen Peelings ist durchaus eine Verbesserung der Hautqualität ohne Störungen der Hautarchitektur und mit erhaltener Bräunung gegeben, bei tieferen Peelings wird die Haut heller und kann bei zu früher Besonnung fleckig pigmentieren. Im Normalfall tritt eine Verbesserung der aktinischen Hautschädigung, ein Abflachen leichter Falten und Krähenfüße, die Beseitigung unregelmäßiger Pigmentierung und der gewünschte Schälereffekt bei Acne comedonica, ein.

Relative Kontraindikationen eines chemischen Peelings sind ein dunkler Hauttyp, Keloidneigung, vorausgegangene Radiatio in der Kopfregeion, Isotretinoin-Therapie, eine schwere Erkrankung kardialer oder renaler Genese oder eine HIV-Infektion.

In der Nachbehandlung chemischer Peelings ist bei oberflächlichen Peelings lediglich die Restriktion intensiver Sonnenbestrahlung von Bedeutung, bei tieferen Peelings kommt der Schutz vor Superinfektionen hinzu, insbesondere vor Herpes-simplex-Infektionen.

Peeling ist eine invasive Methode mit dem Ziel, eine Regeneration von Dermis und Epidermis zu erreichen, was über den Zwischenschritt einer physikalischen, mechanischen oder chemisch unterstützten Abtragung bestimmter Partien der Epidermis bis hin zur papillären Dermis erfolgt.

Die Tiefe des Peelings hängt ab von der Peeling-Substanz (pH-Wert, freie Säure, teils neutralisiert), der Vorbehandlung, der Konzentration und Einwirkzeit der die Verätzung setzenden Substanz, der Menge, die auf die Haut appliziert wird, der Technik des Auftragens, der Okklusion oder offenen Applikation, der Häufigkeit der Anwendung, der Dicke der Haut, der Lokalisation, der Vorbehandlung und der Hauterkrankung bzw. dem Zustand der Haut [45] (▶ Tab. 2).

Die Abstände zwischen den Behandlungen hängen von der Peelingtiefe ab. Sie sollten beim oberflächigen Peeling 14 Tage nicht unterschreiten.



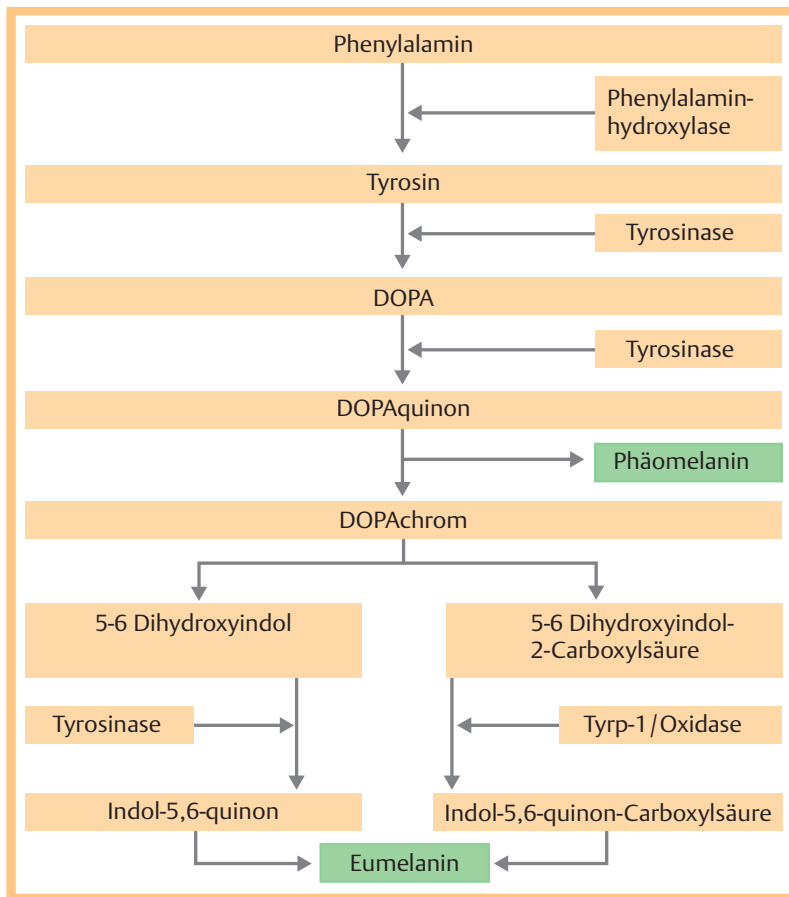


Abb. 3 Stoffwechselweg der Pigmentsynthese.

Ein tiefes Peeling (z.B. Phenolpeeling) wird erst nach 10 Jahren wieder nötig. Ein einmaliges Phenolpeeling führt nicht zu einer bleibenden Hypopigmentierung, jedoch wird die Haut deutlich heller [46]. Aufgrund der Toxizität des Phenols wird diese Formulierung nur selten eingesetzt, da ein kardiales Monitoring bei potenzieller Kardi- und Nephrotoxizität durchgeführt werden muss. Weitere Komplikationen sind Atrophie der Haut, laryngeales Ödem (bei 1,2% nach 24 Stunden) und toxisches Schocksyndrom.

Die Planung der Peelingtiefe richtet sich nach dem Behandlungsziel. Das oberflächige chemische Peeling kann Hautschüppchen entfernen, Hornpföpfe lösen und bei mehrmaliger Anwendung oberflächliche Pigmentierungen entfernen. Erst das mitteltiefe chemische Peeling ist geeignet, aktinische Keratosen, oberflächliche Fältchen, Melasmen, postinflammatorische Hyperpigmentierungen, Sommersprossen, Lentigines oder Narben zu behandeln. Das tiefe Peeling ist geeignet für die UV-bedingte Hautalterung mit Faltenbildung und die Behandlung fortgeschrittener aktinischer Keratosen [45].

Auch wenn bisher keine überzeugenden biochemischen Ergebnisse zum Wirkprinzip des Fruchtsäurepeelings vorliegen, zeigen mehrere histologisch kontrollierte Studien auch beim lediglich mitteltiefen Peeling ([47–49], Übersicht bei [45])

nach mehreren Peelinganwendungen eine Zunahme der Dicke von Epidermis und Dermis, eine Zunahme von Mukopolysacchariden und Kollagen und eine Verbesserung der Anordnung der elastischen Fasern.

Hypothesen zur Erklärung dieser Effekte sind: Möglicherweise werden die Zelldesmosomen zwischen den Keratinozyten pH-abhängig zerstört. TGF- α wird durch niedrige pH-Werte aktiviert, was Proliferation und Differenzierung beeinflusst. Eine Komplexbildung mit intrazellulären Kalziumionen wird diskutiert. AHA hemmen möglicherweise in der Dermis kompetitiv Enzyme wie die Phosphofruktokinase, was zu einer Vermehrung von Mukopolysacchariden und Glucuronaten führt.

Der Effekt des chemischen Peelings auf die Kollagenneogenese hängt von der Tiefe des Peelings ab. Es gilt nicht: viel hilft viel, sondern: tief hilft viel.

Pigmentmodulierende Substanzen

Mithilfe fotografischer Atlanten konnte gezeigt werden, dass die Alterseinschätzung von der Regelmäßigkeit der Pigmentierung abhängt. Ein gleichmäßig pigmentiertes Gesicht wurde jung geschätzt, ein unregelmäßig, fleckig pigmentiertes älter, unabhängig vom Faltenbild der Haut. In der Altershaut finden sich selten Melasmen, bei über 90% der 70-Jährigen aber häufiger eine postinflammatorische Hyperpigmentierung und solare Lentigines. Im Alter entsteht zudem die idiopathische Form der Guttata-Hypomelanose. Teils sprechen die Melanozyten unterschiedlich auf das UV-Licht an und teils erfolgt die Weitergabe des synthetisierten Melanins an die Keratinozyten unregelmäßig. Alle 10 Jahre reduziert sich die Zahl der Melanozyten um 10%. Dennoch finden sich an lichtexponierten Stellen doppelt so viele Melanozyten wie an nicht lichtexponierten. Therapieoptionen sind bleichende Substanzen und Substanzen, die den Turn-over der Haut steigern, wie Retinoide, Salizylsäure oder deren Derivate oder Chemoexfoliation mit TCE. Die Wirkung der schälenden Substanzen beruht auf der Eliminierung des Pigments mit und in den Keratinozyten. Retinoide wirken zudem über eine Herunterregulation der Tyrosinase (Abb. 3).

Hydrochinon ist eine bleichende Substanz und enthält eine Phenolgruppe. Die Substanz hemmt die enzymatische Oxidierung von Tyrosin zu DOPA (Dioxyphenylalanin), ein früher Schritt auf dem Weg der Melanogenese. Hydrochinon ist seit dem Jahr 2000 wieder rezeptpflichtig, da bei großflächiger Anwendung seltene Nebenwirkungen wie Ochronose, Leukomelanodermie und Zyanose beobachtet wurden. Eine Sensibilisierung auf Hydrochinon wurde bei 0,4% der Behandelten beobachtet. Kojisäure ist das Stoffwechselprodukt eines Pilzes und blockiert Tyrosinase



über Chelatbildung am Kupfer des Enzyms. Auch über ihre Wirkung als Antioxidans blockiert die Säure Umwandlungen in der Melaninsynthese. Kojicsäure wird in der Zulassung wechselhaft gehandhabt und sollte, wenn < 2%, in Kosmetika rezeptiert werden, da es irritativ wirken kann. Azelainsäure (Nonandisäure) hemmt Propionibacterium acnes, wirkt komedolytisch und hemmt kompetitiv die Tyrosinase, die DNA-Synthese und die mitochondriale Oxidoreduktase. Es wirkt jedoch nur auf hyperreaktive oder abnorme Pigmentzellen, z. B. 15%ig auf Melasmen. Niacinamid bewirkt als Proteaseinhibitor eine Reduktion des Melanosomentransfers.

Glycyrrhetin-Extrakte kommen natürlich in Lakritze und Süßholzwurzel vor. Sie enthalten Glabridin, ein Flavonoid. Ähnlich wie Phytosterolen, z. B. Soja- und Kamillenextrakten, wird ihnen eine antientzündliche Wirkung zugeschrieben [50].

Vitamin C (L-Ascorbinsäure) und Vitamin E bleichen vorhandenes Pigment und wirken als Antioxidanzien.

Acetylcystein führt zu einem intrazellulären Anstieg des Glutathiongehalts, was zu einem Anstieg der Phäomelanin- statt der Eumelaninsynthese führt und insgesamt ein helleres Hautbild erzeugt.

Bei Rezepturen ist zu beachten, dass Hydrochinon und Tretinoin sich gegenseitig hemmen können. Ein Zusatz von Hydrokortison ist aus Gründen der Pigmentangleichung nicht unbedingt nötig und wird eher eingesetzt, um postentzündliche Hyperpigmentierungen zu erreichen. Bekannt ist die Westerhof-Rezeptur: N-Acetylcystein 3%, Hydrochinon 2%, Hydrokortisonacetat 1%, Basis-salbe [51].

Fotodynamische Therapie

Die fotodynamische Therapie (PDT) wird vermehrt in klinischen Studien zur Fotorejuvenation untersucht. Bisher ging man von einer Stimulierung der Kollagenneusynthese aus, wenn auch das Wirkprinzip nicht verstanden wurde. Das Wirkprinzip zur PDT mit 5-Aminolävulinsäure (5-ALA) gefolgt von gepulstem Farbstofflaser wurde mittlerweile biochemisch und immunhistochemisch untersucht. Es zeigte sich eine statistisch signifikante Zunahme von Kollagen I und III und der Hautdicke, aber auch eine Zunahme der Proliferation beim Marker Ki67. Wohl aufgrund der gesetzten epidermalen Verletzung waren auch die CK-16-Spiegel erhöht [52]. Diese Studie sagt jedoch nichts über den Effekt der PDT alleine aus. Die Studiendaten zum Methylester von 5-ALA, zur MAL-PDT stimmen skeptischer [53].

Bei 20 Probanden und 2-maliger Therapie im Monat zeigte sich zwar eine Dickenzunahme der Haut im hochauflösenden Ultraschall und eine Verbesserung der Hauttextur, aber kein Effekt auf

tiefe Falten, Teleangiektasien oder Talgdrüsenhyperplasien.

Zusammenfassung

Anti-Aging in der Dermatologie umfasst sowohl die Prävention (Lichtschutz, Radikalfänger) als auch die Korrektur, d. h. Verlangsamung von Alterserscheinungen der Haut (Vitamin-A-Säure-Derivate, topische Hormonzubereitungen). Hierzu liegen histologisch kontrollierte Studien vor, die eine Zunahme kollagener Fasern, eine Reorganisation der elastischen Fasern und eine Verbesserung der Reteleisten zeigen. Abhängig von der Tiefe, d. h. der Invasivität eines chemischen Peelings wird auch mit dieser minimal-invasiven Maßnahme eine Kollagenneubildung erzielt. Die Wirkstoffe in topischen Zubereitungen können oberflächliche Falten reduzieren (Polyphenole, Aminosäure-Polypeptide). Bei Wachstumsfaktoren (pflanzlich, rekombinant) ist die Nutzen-, Aufwand/Kosten- und Risiko-Bewertung nicht abgeschlossen. Pigmentregulierende Agenzien gehören in das Armentarium einer Therapie gegen vorzeitige Hautalterung. Letztlich haben auch dermatologisch bekannte Therapeutika wie Imiquimod oder komplexe Behandlungsmodalitäten wie PDT Effekte auf das Bild der Haut. Dagegen hat das topische Anti-Aging keine Wirkung auf stark der Mimik unterlegene Falten und schlaffe Hautpartien. Maßnahmen der ästhetisch rekonstruktiven Dermatologie, wie Unterspritzungen mit Fillern, autologe Fetttransplantation, Botulinumtoxin-Injektionen oder Laser-Rejuvenation, sind dann zu diskutieren.

Interessenkonflikt

Die Autorin hat Forschungsprojekte, klinische Studien und Projektberatung durchgeführt, u. a. für Galderma, L'Oreal, Vichy, Roche Posay, Johnson & Johnson, Procter & Gamble, Beiersdorf, San-do, Wella, Henkel, Sebapharma und Allergan.



Literatur

- 1 Bayerl C. Topical treatment of skin aging. *Hautarzt* 2005; 56: 330–334; 336–339
- 2 Touitou E, Godin B. Skin nonpenetrating sunscreens for cosmetic and pharmaceutical formulations. *Clin Dermatol* 2008; 26: 375–379
- 3 Ekanayake-Mudiyanselage S, Thiele J. Die Talgdrüse als Transporter für Vitamin E. *Hautarzt* 2006; 57: 291–296
- 4 Berneburg M, Kamenisch Y, Krutmann I et al. To repair or not to repair – no longer a question: repair of mitochondrial DNA shielding against age and cancer. *Exp Dermatol* 2006; 15: 1005–1015
- 5 Fisher GJ, Kang S, Varani J et al. Mechanisms of photoaging and chronological skin aging. *Arch Dermatol* 2002; 138: 1462–1470
- 6 Boukamp P. Ageing mechanisms: the role of telomere loss. *Clin Exp Dermatol* 2001; 26: 562–565
- 7 Podda M, Traber MG, Weber C et al. UV-irradiation depletes antioxidants and causes oxidative damage in a model of human skin. *Free Rad Biol Med* 1998; 24: 55–65
- 8 Lin JY, Selim MA, Shea CR et al. UV photoprotection by combination topical antioxidants vitamin C and vitamin E. *J Am Acad Dermatol* 2003; 48: 866–874
- 9 Nusgens BV, Humbert P, Rougier A et al. Topically applied Vitamin C enhances the mRNA level of collagen I and III, their processing enzymes and tissue inhibitors of matrix metalloproteinase I in the human dermis. *J Invest Dermatol* 2001; 116: 853–859
- 10 Placzek M, Gaube S, Kerkmann U et al. Ultraviolet B-Induced DNA damage in human epidermis is modified by the antioxidants ascorbic acid and d-945; tocopherol. *J Invest Dermatol* 2005; 124: 304–307
- 11 Hoppe U, Bergemann J, Diembeck W et al. Coenzyme Q10, a cutaneous antioxidant and energizer. *Biofactors* 2000; 9: 371–378
- 12 Bissett DL, Miyamoto K, Sun P et al. Topical niacinamide reduces yellowing, wrinkling, red blotchiness, and hyperpigmented spots in aging facial skin. *Int J Cosmet Eci* 2004; 26: 231–238
- 13 Lenz H, Schmidt M, Welge V et al. the creatine kinase system in human skin: protective effects of creatine against oxidative and UV damage in vitro and in vivo. *J Invest Dermatol* 2005; 124: 443–452
- 14 Kim SJ, Lim MH, Chun IK et al. Effects of flavonoids of Ginkgo biloba on proliferation of human skin fibroblast. *Skin Pharmacol* 1997; 10: 200–205
- 15 Keum YS, Park KK, Lee JM et al. Antioxidant and anti-tumor promoting activities of the methanol extract of heat-processed ginseng. *Cancer Lett* 2000; 150: 41–48
- 16 Keil D, Bayerl C. Phytoöstrogene als Antiaging-Mittel. *Akt Dermatol* 2002; 28: 69–73
- 17 Kang S, Chung JH, Lee JH et al. Topical N-acetyl cysteine and genistein prevent ultraviolet light induced signaling that leads to photoaging in human skin in vivo. *J Invest Dermatol* 2003; 120: 835–841
- 18 Bayerl C, Keil D. Isoflavonoide in der Behandlung der Hautalterung postmenopausaler Frauen. *Akt Dermatol* 2002; 28: 14–18
- 19 Wei H, Zang X, Wang Y et al. Inhibition of ultraviolet light-induced oxidative events in the skin and internal organs of hairless mice by isolavone genistein. *Cancer Lett* 2002; 185: 21–29
- 20 Katiyar SK, Perez A, Mukhtar H. Green tea polyphenol treatment to human skin prevents formation of ultraviolet light B-induced pyrimidine dimers in DNA. *Clin Canc Res* 2000; 6: 3864–3869
- 21 Baxter RA. Anti-aging properties of resveratrol: review and report of a potent new antioxidant skin care formulation. *J Cosmet Dermatol* 2008; 7: 2–7
- 22 Zaid MA, Afaq F, Syed DN et al. Inhibition of UVB-mediated oxidative stress and markers of photoaging in immortalized HaCaT keratinocytes by pomegranate polyphenol extract POMx. *Photochem Photobiol* 2008; 83: 882–888
- 23 Saurat JH, Didierjean L, Masgrau E et al. Topical retinaldehyde on human skin: biologic effects and tolerance. *J Invest Dermatol* 1994; 103: 770–774
- 24 Griffiths CEM, Kang S, Ellis CN et al. Two concentrations of topical tretinoin (retinoic acid) cause similar improvement of photoaging but different degrees of irritation. *Arch Dermatol* 1995; 131: 1037–1044
- 25 Kang S, Leydon JJ, Lowe NJ et al. Tazarotene cream for the treatment of facial photodamage: a multicenter, investigator-masked, randomized, vehicle-controlled, parallel comparison of 0,01%, 0,05%, and 0,1% tazarotene creams with 0,05% tretinoin emollient cream applied once daily for 24 weeks. *Arch Dermatol* 2001; 137: 1597–1604
- 26 Zouboulis CC. The human skin as a hormone target and an endocrine gland. *Hormones* 2004; 3: 9–26
- 27 Thornton MJ. The biological actions of estrogens on skin. *Exp Dermatol* 2003; 11: 487–502
- 28 Makrantonaki E, Zouboulis CC. Molecular mechanisms of skin aging – State-of-the-art. *Ann NY Acad Sci* 2007; 1119: 40–50
- 29 Varila E, Rantala I, Oikarinen A et al. The effect of topical estradiol on skin collagen of postmenopausal women. *Br J Obst Gynaecol* 1995; 102: 985–989
- 30 Rittié L, Kang S, Voorhees JJ et al. Induction of collagen by estradiol: difference between sun protected and photo-damaged human skin in vivo. *Arch Dermatol* 2008; 144: 1129–1140
- 31 Bangha E, Elsner P, Kistler GS. Suppression of UV-induced erythema by topical treatment with melatonin (N-acetyl-5-methoxytryptamine). A dose response? *Arch Dermatol Res* 1996; 288: 522–526
- 32 Robinson L, Fitzgerald N, Doughty DG et al. Topical Palmitoyl Pentapeptide provides improvement in photoaged human facial skin. *Int J Cosmet Sci* 2005; 27: 155–160
- 33 Maquart FX, Pickart L, Laurent M et al. Stimulation of collagen synthesis in fibroblast cultures by the tripeptide-copper complex glycyL-L-histidyl-L-lysine-Cu²⁺. *FEBS Lett* 1988; 238: 343–346
- 34 Pickart L. The human tri-peptide GHK and tissue remodeling. *J Biomater Sci Ed* 2008; 19: 969–988
- 35 Morissette G, Germain L, Marceau F. The antiwrinkle effect of topical concentrated 2-dimethylaminoethanol involves vacuolar cytopathology. *Br J Dermatol* 2007; 156: 433–439
- 36 Uhoda L, Faska N, Robert C et al. Split face study in the cutaneous tensile effect of 2-dimethylaminoethanol (deanol) gel. *Skin Res Technol* 2002; 8: 164–167
- 37 Smith K, Hamza S, Germain M et al. Does imiquimod histologically rejuvenate ultraviolet radiation damaged skin? *Dermatol Surg* 2007; 33: 1419–1428
- 38 Chiu P-C, Chan C-C, Lin H-M et al. The clinical anti-aging effects of topical kinetin and niacinamide in Asians: a randomized double-blind, placebo-controlled, split-face comparative trial. *J Cosmet Derm* 2007; 6: 243–249
- 39 Rattan SI, Sodogam L. Gerontomodulatory and youth-preserving effects of zeatin on human skin fibroblasts undergoing aging in vitro. *Rejuvenation Res* 2005; 8: 46–47
- 40 McCullogh JL, Garcia RL, Reece B. A clinical study of topical pyratine 6 for improving the appearance of photodamaged skin. *J Drugs Derm* 2008; 7: 131–135
- 41 Ehrlich M, Rao J, Pabby A, Goldman MP et al. Improvement in the appearance of wrinkles with topical transforming growth factor β -1 and L-ascorbic acid. *Dermatol Surg* 2006; 32: 618–625
- 42 Mehta RC, Smith SR, Grove GL et al. Reduction in facial photodamage by a topical growth factor product. *J Drugs Dermatol* 2008; 7: 864–871
- 43 Gold MH, Goldman MP, Biron J. Human growth factor and cytokine skin cream for facial rejuvenation as assessed by 3D in vivo optical skin imaging. *J Drugs Dermatol* 2007; 6: 197–201



- 44 Bayerl C, Worret J. Chemisches Peeling. Leitlinien der Arbeitsgemeinschaft für ästhetische Dermatologie und Kosmetologie e. V. (ADK) der DDG. *Aesthetische Dermatologie* 2003; 4: 34–41
- 45 Bayerl C. Chemisches Peeling. In: Worret W-I, Gehring W (Hrsg). *Kosmetische Dermatologie*. Berlin, Heidelberg: Springer, 2004: 189–195
- 46 Walker T, Wiest L, Boer A et al. Deep Chemical Peeling with Phenole – Renaissance of a gold standard. *Akt Dermatol* 36; 3: 73–82
- 47 Nelson BR, Fader DJ, Gillard M et al. Pilot histologic and ultrastructural study of the effects of medium depth facial peels on dermal collagen in patients with actinically damaged skin. *J Am Acad Dermatol* 1995; 132: 472–478
- 48 Kim SJ, Park JH, Kim DH et al. Increased in vivo collagen synthesis and in vitro cell proliferative effect of glycolic acid. *Dermatol Surg* 1998; 24: 1054–1058
- 49 Ditre CM, Griffith TD, Murphy GF et al. Effects of α -hydroxy acids on photoaged skin: a pilot clinical, histologic, and ultrastructural study. *J Am Acad Dermatol* 1996; 34: 187–195
- 50 Hermanns JF, Petit L, Martalo O et al. Unraveling the patterns of subclinical pheomelanin-enriched facial hyperpigmentation: effect of depigmenting agents. *Dermatology* 2000; 201: 118–122
- 51 Worret W-I, Gehring W (Hrsg). *Kosmetische Dermatologie*. Berlin, Heidelberg: Springer, 2004
- 52 Orringer JS, Hammerberg C, Hamilton T et al. Molecular effects of photodynamic therapy for photoaging. *Arch Dermatol* 2008; 144: 1296–1302
- 53 Zane C, Capezzer R, Sala R et al. Clinical and echographic analysis of photodynamic therapy using methylaminolevulinate as sensitizer in the treatment of photodamaged facial skin. *Lasers Surg Med* 2007; 39: 203–209

CME-Fortbildung mit der Aktuellen Dermatologie

Zertifizierte Fortbildung Hinter der Abkürzung CME verbirgt sich „continuing medical education“, also kontinuierliche medizinische Fort- und Weiterbildung. Zur Dokumentation der kontinuierlichen Fortbildung der Ärzte wurde das Fortbildungszertifikat der Ärztekammern etabliert. Hauptzielgruppe für das Fortbildungszertifikat sind Ärzte mit abgeschlossener Facharztausbildung, die im 5-jährigen Turnus einen Fortbildungsnachweis erbringen müssen. Es ist jedoch auch für Ärzte im Praktikum bzw. in der Facharztweiterbildung gedacht.

Die Fortbildungseinheit In den einheitlichen Bewertungskriterien der Bundesärztekammer ist festgelegt: „Die Grundeinheit der Fortbildungsaktivitäten ist der Fortbildungspunkt. Dieser entspricht in der Regel einer abgeschlossenen Fortbildungsstunde (45 Minuten)“. Für die erworbenen Fortbildungspunkte muss ein Nachweis erbracht werden. Hat man die erforderliche Anzahl von 250 Punkten gesammelt, kann man das Fortbildungszertifikat bei seiner Ärztekammer beantragen, welches man wiederum bei der KV (niedergelassene Ärzte) oder bei seinem Klinikträger (Klinikärzte) vorlegen muss.

Anerkennung der CME-Beiträge Die Fortbildung in der Aktuellen Dermatologie wurde von der Nordrheinischen Akademie für ärztliche Fort- und Weiterbildung für das Fortbildungszertifikat anerkannt, das heißt, die Vergabe der Punkte kann direkt durch die Thieme Verlagsgruppe erfolgen. Die Fortbildung in der Aktuellen Dermatologie gehört zur Kategorie „strukturierte interaktive Fortbildung“. Entsprechend einer Absprache der Ärztekammern werden die von der Nordrheinischen Akademie für ärztliche Fort- und Weiterbildung anerkannten Fortbildungsveranstaltungen auch von den anderen zertifizierenden Ärztekammern anerkannt.

Datenschutz Ihre Daten werden ausschließlich für die Bearbeitung dieser Fortbildungseinheit verwendet. Es erfolgt keine Speicherung der Ergebnisse über die für die Bearbeitung der Fortbildungseinheit notwendige Zeit hinaus. Die Daten werden nach Versand der Testate anonymisiert. Namens- und Adressangaben dienen nur dem Versand der Testate. Die Angaben zur Person dienen nur statistischen Zwecken und werden von den Adressangaben getrennt und anonymisiert verarbeitet.

Teilnahme Jede Ärztin und jeder Arzt soll das Fortbildungszertifikat erlangen können. Deshalb ist die Teilnahme am CME-Programm der Aktuellen Dermatologie nicht an ein Abonnement geknüpft! Die Teilnahme ist im Internet unter <http://cme.thieme.de> möglich. Man muss sich registrieren, wobei die Teilnahme an Fortbildungen abonniertes Zeitschriften ohne Zusatzkosten möglich ist.

Teilnahmebedingungen Für eine Fortbildungseinheit erhalten Sie 3 Fortbildungspunkte im Rahmen des Fortbildungszertifikates. Hierfür müssen 70% der Fragen richtig beantwortet sein.

CME-Fortbildung für Nicht-Abonnenten Teilnehmer, die nicht Abonnenten der Aktuellen Dermatologie sind, können für die Internet-Teilnahme dort direkt ein Guthaben einrichten, von dem pro Teilnahme ein Unkostenbeitrag abgebucht wird.

Teilnahme online unter <http://cme.thieme.de>

CME-Fragen **Topisches Anti-Aging**

1 Was kann mit topischen Anti-Aging-Maßnahmen erzielt werden?

- A Eine Glättung der mimischen Glabellafalten.
- B Das Auffüllen der Nasolabialfalte.
- C Eine histologisch nachweisbare Neubildung von Kollagen.
- D Das Anheben von der Schwerkraft unterliegenden Falten.
- E Das Straffen von Ober- und Unterlid.

2 Was dient *nicht* zur Prävention der UV-Alterung?

- A Lichtschutzpräparate mit UVA- und UVB-Filter
- B Lichtschutzpräparate mit alleinigem UVB-Filter
- C Textiler Lichtschutz
- D Sonne in der Mittagszeit meiden
- E Radikalfänger

3 Zu den zelleigenen enzymatischen Reparatursystemen zählen?

- A Vitamin C
- B Superoxiddismutase
- C Vitamin-A-Säure-Derivate
- D Ginseng
- E Genistein

4 Was ist in Deutschland rezeptfrei als Inhaltsstoff in Kosmetika zu erhalten?

- A Retinol
- B Estradiol 2%ig
- C Kojicsäure
- D Hydrochinon 2%ig
- E Tretinoin 0,001%ig

5 Welche Aussage zur Thematik der hormonellen Hautalterung trifft *nicht* zu?

- A Topisches Estradiol sollte frühzeitig in der Postmenopause gestartet werden.
- B Topisches Estradiol führt auch bei Ganzkörperanwendung nicht zu Blutspiegeln des Hormons.
- C Bei niedrigprozentiger Rezeptur, z. B. β -Estradiol 0,01 %, entstehen keine Blutspiegel.
- D Kollagenneubildung kann durch östrogenhaltige Rezepturen erzielt werden.
- E Seborrhö kann eine unerwünschte Nebenwirkung bei Anwendung einer östrogenhaltigen Rezeptur sein.

6 Welche Aussage ist *falsch*?

- A Vitamin C ist hydrophil.
- B Vitamin E ist lipophil.
- C Eine ausreichende nutritive Zufuhr von Nahrungsmitteln, die reich an Vitamin C und E sind, ersetzt die Anwendung von Sonnenschutzmitteln.
- D Vitamin C wird bei Sauerstoffkontakt schnell oxidiert.
- E Vitamin-A-Säure-Präparate verfärben sich bei Sauerstoffkontakt.

7 Welche Aussage zu Polyphenolen ist *falsch*?

- A Genistein findet sich in Sojabohnenextrakten.
- B Resveratrol findet sich in Rotwein.
- C Epigallocatechin findet sich in grünem Tee.
- D Daidzein ist ein Schwarztee polyphenol.
- E Isoflavone kommen hauptsächlich in Linsen, Sojabohnen und Rotklee vor.

8 Welche Aussage ist *falsch*?

- A Eine 0,025%ige Tretinoin-Konzentration ist genauso effektiv wie eine 0,1%ige.
- B Eine systemische Hormonsubstitution ist in der Postmenopause für alle Frauen unbedenklich.
- C Eine systemische Hormonsubstitution ist nachweislich günstig gegen Hautalterung.
- D Hormonersatztherapie bei Frauen birgt das Risiko zu Ovarialkarzinomen, Thrombosen und Myokardinfarkt.
- E Ein diätetischer Mangel an Retinoiden führt zu Trockenheit der Haut, Hyperkeratose und Schleimhautveränderungen.

9 Welche Aussage ist *falsch*?

- A Pamitoylpentapeptide wie pal-KTTS sind Signalpeptide.
- B Das Kupfertripeptid GHK ist ein Signal- und Carrierpeptid.
- C Dimethylaminoethanol ist ein Vorläufer des Neurotransmitters Glutamat.
- D Imiquimod ist ein Small Molecule.
- E Kinetin ist ein Pflanzenwachstumshormon.

10 Welche Aussage trifft zu?

- A Chemisches Peeling ist bei mittleren Peelingtiefen eine operative, invasive Maßnahme.
- B Ein Phenolpeeling führt immer und bereits nach einmaliger Anwendung zu einer bleibenden vollständigen Depigmentierung.
- C Ein mitteltiefes Peeling hat keinen Effekt auf die Kollagenneogenese.
- D Chemisches Peeling hat eine Wirkung auf tiefe Narben.
- E Pigmentunregelmäßigkeiten führen dazu, dass das Alter höher geschätzt wird.