Thieme

Topisches Anti-Aging – Evidenz und Wirkprinzip

C. Bayerl

Optimierung der Hautstruktur, Gesunderhaltung der reifen Haut, Verzögerung von Altersprozessen – die ästhetische Dermatologie hat die Verbesserung des Erscheinungsbildes der Haut zum Ziel. Die Angebote an topischen Maßnahmen zur Reduktion vorzeitiger Hautalterung, für ein ebenmäßiges Pigmentbild und zur Faltenreduktion sind vielfältig. Daher sind Kenntnisse über Wirkprinzipien und Evidenz notwendig, um die Patienten vernünftig beraten zu können.

Marktentwicklung

Nach Studien des Statistischen Bundesamtes werden in 20 Jahren ⅓ der Bevölkerung in Deutschland über 60 Jahre alt sein mit einem deutlichen Frauenüberschuss. Der Anteil der über 80-Jährigen wird auf mehr als 12 % steigen.

Merke

Bei verbessertem Gesundheitsstatus im hohen Alter mit mehr Aktivitäten entsteht der Wunsch nach einem langen attraktiven, jugendlichen Aussehen.

Die Verwendung von Kosmetika steigt, minimalinvasive und ästhetisch chirurgische Maßnahmen werden vermehrt nachgefragt. 50 % der weiblichen und 40 % der männlichen Probanden stuften in einer Befragung ihre Haut als „empfindlich“ ein – Beratung dazu wird beim Dermatologen nachgefragt. Die Industrie bietet ein breit gefächertes Produktangebot. Über die topische Anti-Aging-Behandlung hinaus werden sog. minimalinvasive Methoden angeboten, z. B.:

- Filler
- Botulinumtoxin
- chemische Peelings
- fotodynamische Therapie
- Straffung über Einlage von Fadenstrukturen
- Laser-Rejuvenation
- „Fett-weg“-Spritze

Nahrungsergänzungsmittel und Hormonersatztherapien sind systemische Therapieangebote. Zu den invasiven Maßnahmen zählen:

- Blepharoplastiken
- Liposuktion
- Face-Lift

FALLBEISPIEL

Eine Patientin in den Wechseljahren formuliert nach der Melanom-Nachsorgesprechstunde: „Nun, jünger werden wir nicht, das Alter muss man wohl akzeptieren, da lässt sich wohl nichts machen.“ Die Patientin traut sich nicht, Anti-Aging-Angebote nachzufragen, versucht aber die Thematik der Hautalterung zur Sprache zu bringen. Die Ärztin fragt nach, um zu erfahren, ob ein Beratungswunsch besteht: „Gibt es etwas, was Sie verbessern möchten an Ihrer Haut? Haben Sie von einer Methode gehört, die Sie interessiert?“

Charakteristika der Altershaut

Das Bild unserer Haut wird bestimmt durch die sog. „intrinsische Hautalterung“, die uns in die Wiege gelegt wurde und den hormonellen Status spiegelt. Einflussgrößen von außen (extrinsische Hautalterung) sind:

- Umweltfaktoren, z. B. UV-Strahlung (Photo-Aging)
- Rauchen
- Schadstoffbelastung der Luft
- Ernährung
- Lebensstil

UV-Strahlung

In histologischen, biochemischen und molekularbiologischen Untersuchungen wurde gezeigt, dass bei der UV-induzierten Hautalterung andere pathophysiologische Prozesse ablaufen als bei der intrinsischen Alterung [1].

Die Altershaut ist atroph, die Höhe der Verzahnung Ober- zu Unterhaut flacht ab. Die Zellschichten der Epidermis sind um 15 % dünner, die mitotische Aktivität herabgesetzt. Das Zellvolumen der Keratinozyten ist

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

INFO

Alterungsprozesse der Haut

Zelluläre Seneszenz (metabolische und zellbiologische Einschränkungen verschiedener Zelltypen) mit

- Punktmutationen,
- chromosomalen Veränderungen,
- Modifikation von Proteinen posttranslational,
- hormoneller Depletion

führt zu funktionellen Veränderungen:

- Störung von Regulationsproteinen der Zellteilung (cyclinabhängige Kinasen, Sirtuine)
- Störung zytoskelettaler Proteine (Keratine)
- Onkogenese-Promotion (c-fos/c-jun reduziert, Veränderung STAT-3-Signalweg)
- Sörung Lipidsynthese in Keratinozyten (FoxO1-Transkription geändert)
- DNA-Reparatur gestört
- AGEs (advanced glycation end products) erhöht
- Telomerverlust
- Mitochondrien-DNA verändert
- oxidativer Stress nicht ausreichend abgefangen

reduziert, die Korneozyten sind dagegen größer. Lipide im Stratum corneum weisen eine veränderte Ceramidzusammensetzung auf und die Kalziumkonzentration ist vermindert. Melanozyten und Langerhanszellen sind reduziert.

Merke

Die physikalische Barriere erholt sich nach exogenen Noxen langsamer, ebenso das pH-Gefälle.

Die natürlichen Feuchthaltefaktoren (NMF) sind reduziert und der Lipidgehalt ist im Verhältnis zum Wassergehalt reduziert, was die Permeabilität beeinflusst. Entsprechend ist der transepidermale Wasserverlust aufgrund des rigiden starren Stratum corneums eher geringer, die Stratum-corneum-Barriere erhöht. Dennoch können – auch wenn der Lipidgehalt der Altershaut geringer ist – hoch lipidlösliche Substanzen wie Testosteron und Estradiol gut aufgenommen werden. Dagegen ist die mittlere Aufnahmezeit für relativ hydrophile Substanzen wie Benzoesäure und Azetylsalizylsäure bei Altershaut länger. Ein erhöhter Passage-Effekt von Irritantien über die Hautanhangsgebilde wird diskutiert [2].

Molekulare Effekte der UV-Strahlung

Die WHO hat 2009 die natürliche und künstliche UV-Strahlung in die Liste der karzinogenen Strahlen aufgenommen. Nach der Datenlage gilt:

Merke

UVB ist verantwortlich für die häufig an UV-exponierten Körperstellen auftretenden aktinischen Keratosen und Plattenepithelkarzinomen.

Beim Melanom ist die UV-Strahlung ein Kofaktor, jedoch nur bei bestimmten Melanomtypen – typischerweise beim Lentigo-maligna-Melanom, dem Melanom des älteren Menschen, das an UV-exponierten Körperstellen wie Stirn, Schläfen, Wangenpartie, Handrücken und Unterarmen auftritt. Der UVA-Strahlung wird bei höheren Dosen ein karzinogenes Potenzial zugesprochen. Das im Vergleich zu UVB langwellige UVA dringt tiefer ein und bedingt in der Dermis die Hautalterung über Effekte an Mitochondrien, Fibroblasten und kollagenauf- und -abbauenden Enzymen sowie der Bildung von freien Sauerstoffradikalen.

Mithilfe der Elektronenspinresonanz kann die Menge der durch UV-Strahlung ausgelösten freien Radikale bestimmt werden. Die Hälfte der freien Radikale wird im sichtbaren und infraroten Bereich gebildet – der Terminus einer „kritischen Radikalenkonzentration“ wurde geprägt. Ein gewisser Anteil freier Radikale ist notwendig, auch für die Vitamin-D-Bildung. Er liegt unterhalb der individuellen Erythemschwelle, d.h. unterhalb derjenigen UV-Dosis, ab der eine leichte Hautrötung wie bei einem beginnenden Sonnenbrand entsteht.

Cave

Zuviel UV führt zu freien Radikalen mit zellschädigender Wirkung und Lipidperoxidation [3].

Zur extrinsischen Hautalterung tragen nicht nur UV-Strahlung und Rauchen bei, sondern auch die Umweltverschmutzung. Für sog. Altersflecken (Lentigo solaris) – weniger für die Faltenbildung – sind Dieselrußpartikel der Abgase verantwortlich. In der Stirn- und Wangenpartie wurden 20% mehr Pigmentflecken in Städten mit großem Straßenverkehrsaufkommen gemessen als im Vergleich zu dünn besiedelten Regionen. Bei Kaukasiern und Asiaten fand sich Nitrogendioxid (NO_2) in Korrelation zu Pigmentierungen (Lentigines) an der Wange, jedoch nicht an Handrücken und Unterarmen [4]. Es wurde daher vermutet, dass reaktive NO_2-Abbauprodukte wie Hydroxylradikale an der Wangenhaut besser penetieren. Polyzyklische aromatische Hydrokarbone binden an den Arylhydrokarbon-Rezeptor an Keratinozyten mit proinflammatorischen Reizen. Sie summieren sich so mit dem UV-Schaden, evtl. mit dem Kofaktor einer genetischen Disposition, zu Lentigines und Lungenschäden durch Abgase. Der Arylhydrokarbon-Rezeptor spielt eine Rolle beim Schutz vor karzinogeninduziertem oxidativem Stress.

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

Wirksamkeitsnachweis

Dermokosmetika gegen Hautalterung sollten pflegende, schützende und aufbauende Eigenschaften aufweisen, um degenerativen Veränderungen der Haut entgegenzuwirken. Mithilfe von In-vitro-Methoden können die Effekte dermokosmetischer Wirkstoffe auf einzelne Hautelemente nachgewiesen werden, z. B. die Aktivierung von Fibroblasten oder die Reduktion der Matrixmetallproteinase-Aktivität.

Merke

Die Ergebnisse solcher Untersuchungen belegen allerdings nicht, dass der Wirkstoff nach topischer Applikation in einer bestimmten galenischen Zubereitung auch den gleichen Effekt in der Haut ausübt.

Die Auslobung eines Kosmetikums über eine „verjüngende", „Anti-Falten-" oder straffende Wirkung sollte im Optimalfall durch placebokontrollierte In-vivo-Untersuchungen belegt werden. Der Einsatz von Kombinationspräparaten macht die Beurteilung einer Einzelsubstanz unmöglich. Eine Objektivierung der Befunde erfolgt mit biophysikalischen Untersuchungsmethoden. Gemessen werden können:

- Hautrauigkeit
- Hautelastizität
- Feuchtigkeitsgehalt der Haut
- Hautdicke

Das Hautrelief und die Faltentiefe können mit Bildgebung 3-dimensional dargestellt und vermessen werden. Das Gesamterscheinungsbild wird mit einer standardisierten Vorher-Nachher-Fotografie beurteilt, optimalerweise von 2 studienunabhängigen Bewertern. Bei jeder Aufnahme werden die gleiche Position des Probanden und gleiche Beleuchtungsverhältnisse geplant. Aus ethischer Sicht können meist keine histologischen Untersuchungen zur Analyse von feingeweblichen Veränderungen durchgeführt werden.

Am häufigsten verwendet werden Cremes und Lotionen, bei denen es sich um W/O-Emulsionen, O/W-Emulsionen, multiple Emulsionen, lamellare Systeme oder lipidfreie Hydrogele handelt. Andere galenische Ansätze, wie liposomale Formulierungen, ultrakleine Wirkstoffpartikel (Nanokristalle), nanoskalige Emulsionen und Lipidnanopartikel, sollen den Transport von Wirkstoffen in die Haut verbessern [5]. Zahlreiche, als Anti-Aging-Produkte ausgelobte Kosmetika, versprechen viel – bei der Sichtung medizinisch-wissenschaftlicher Datenbanken stellt man jedoch fest, dass die Anzahl und Qualität der Studien meist gering sind, d. h. keine doppelblinden prospektiven Studien gegen die Grundlage vorliegen.

Merke

Die Wirkung von topischen Kosmetika gegen Hautalterung ist an die Gesamtformulierung und nicht an einzelne Inhaltsstoffe geknüpft. Entsprechend muss die Gesamtformulierung gegen die Grundlage in prospektiven kontrollierten Doppelblind-Studien überprüft werden.

Prävention UV-bedingter Hautalterung

Präventiv wirkt ein „vernünftiger" Umgang mit der Sonne, z. B. die Mittagssonne meiden, textiler Lichtschutz und UV-Schutzfilter (chemische und physikalische) gegen UVB und UVA. Lichtschutzpräparate enthalten zusätzlich Radikalfänger, die vor den sekundären biochemischen UV-Effekten schützen, z. B. das Antioxidans Vitamin E, das auch Effekte in der Konservierung hat.

Die Entwicklungen zum Schutz vor Infrarotstrahlung werden vorangetrieben, da auch diese Wärmestrahlung zu Hautalterung führt.

Die Reinigung der Haut, um Dieselrußpartikel und NO_2-Auflagerungen zu entfernen, gewinnt an Bedeutung, seit der Arylhydrokarbon-Rezeptor als Bindungsstelle für Umweltschadstoffe und Induktor der Hautalterung definiert wurde.

Reparaturenzyme werden topisch-liposomal verkapselt eingesetzt, um einen Teil des molekularen UV-Schadens zu beheben. DNS-Reparaturenzyme wie die Fotolyase können nach Fotoreaktivierung innerhalb der DNS Zyklobutan-Pyrimidin-Dimere reparieren. Ergänzend zur fotodynamischen Therapie waren Reparaturenzyme und Lichtschutz effektiver in der Reduktion aktinischer Keratosen als PDT und Lichtschutz alleine [6].

Merke

Prävention der UV-bedingten Hautalterung: Mittagssonne meiden, reduzierte Zeit in der Sonne, textiler, chemischer und physikalischer Lichtschutz gegen UVA, UVB und Infrarot, Einsatz von Radikalfängern und Reparaturenzymen und Entfernung von Umweltschadstoffen von der Hautoberfläche.

Radikalfänger

Das Angebot an Radikalfängern aus der Pflanzenwelt ist groß und durchaus in vitro vielversprechend. Oft werden Kombinationen eingesetzt, sodass keine Aussage getroffen werden kann, welche Einzelsubstanz effektiv war.

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

UVA aber auch UVB führen zur Bildung reaktiver Sauerstoffspezies (ROS), die z. B. zur Lipidoxidation führen, Transkriptionsfaktoren aktivieren, DNA-Strangbrüche verursachen und die Energieproduktion in den Mitochondrien der Zelle drosseln. Auch die Verkürzung der Telomere wird durch oxidativen Stress beschleunigt [7].

Merke

Freie Radikale werden entweder durch „Einfangen" (Scavening) oder durch „Knacken" (Quenching) unschädlich gemacht.

Enzyme wie die Katalase, die Superoxiddismutase und die Gluthationperoxidase sind die intrazellulären Verteidigungssysteme der Haut, können ROS inaktivieren, nehmen aber mit zunehmendem Lebensalter ab. Nicht enzymatische Antioxidanzien sind als Radikalfänger tätig, z. B. Betacarotin (Provitamin A), L-Ascorbinsäure (Vitamin C), Tocopherol (Vitamin E) und Koenzym Q (Ubichinol). Daher minimieren Antioxidanzien UV-bedingte Schäden.

Vitamin C

L-Ascorbinsäure ist ein starkes hydrophiles Antioxidans und ein Kofaktor in der Kollagensynthese. Die Aufnahme mit der Nahrung (Früchte, Tee) ist essenziell, Mangel führt zu Skorbut. Stabilisierte Vitamin-C-Derivate bringen eine deutliche Verbesserung der Hautstruktur und Pigmentierung in Konzentrationen zwischen 3 und 10 %, aber auch ultrastukturell und auf molekularer Ebene. Vitamin C gehört zu den bestuntersuchten Anti-Aging-Wirkstoffen. Für einige Vitamin-C-haltige Formulierungen wurde die Wirksamkeit in placebokontrollierten Doppelblindstudien bei 5 %-igen respektive 10 %-igen Vitamin-C-Formulierungen mit Histologie nach 3, 6 und 12 Monaten Anwendung gezeigt. Es fanden sich:

- erhöhte Expression des Typ-I- und des Typ-III-Kollagens
- Zunahme elastischer Fasern und Reorganisation von Kollagen-Typ-I-Bündeln
- Steigerung der epidermalen Differenzierung
- Verbesserung von Faltenrelief, Elastizität, Textur, Rauigkeit der Haut
- Aufhellung der Haut bei unregelmäßiger Pigmentierung oder Hyperpigmentierung

Cave

Topische Vitamin-C-Zubereitungen sind instabil und empfindlich gegenüber Oxidationseinflüssen wie Luft und UV-Licht. Nach fortgeschrittener Oxidation verlieren Vitamin-C-haltige Zubereitungen ihre Wirksamkeit.

Vitamin E

Vitamin E ist das wichtigste fettlösliche, hitzestabile Antioxidans des Körpers und ein essenzielles Vitamin. Die bedeutendste Verbindung mit der größten Aktivität für den Menschen ist das α-Tocopherol. In kosmetischen Präparaten gegen Hautalterung werden neben freiem Tocopherol auch Tocotrienol und Vitamin-E-Acetat verwendet.

Merke

Die Wirkung von Vitamin E ist vom Trägersystem und von der Einsatzkonzentration abhängig.

Als kosmetischer Wirkstoff wird Vitamin E in Konzentrationen von 2 – 25 % eingesetzt. Topisch appliziertes Vitamin E soll:

- Hautrelief glätten
- Feuchthaltevermögen des Stratum corneum steigern
- Epithelialisierung der Haut beschleunigen
- Enzymwirkung erhöhen
- fotoprotektiv wirken

Entsprechende Wirksamkeitsbelege aus In-vivo-Untersuchungen sind allerdings spärlich und beziehen sich auf eine hautglättende Wirkung. Vor UV-Bestrahlung auf die Haut aufgetragen, wies die Formulierung gegenüber dem wirkstofffreien Trägersystem eine höhere antioxidative Kapazität auf und konnte UV-induzierte Erytheme und entzündliche Hautschäden wirkungsvoller verhindern als die Grundlage ohne Wirkstoff.

Vitamin B3

Vitamin B3 (Niacinamid) ist der neue „Blockbuster" unter den zellprotektiven Substanzen [8]. Mangel führt zum Krankheitsbild der Pellagra. Oral wird die Einnahme von 2 × 500 mg täglich empfohlen. Es blockiert die Hemmwirkung der UV-Strahlung auf die ATP-Produktion, fördert die DNA-Reparatur, reduziert (klinisch in Studien überprüft) aktinische Keratosen und Hyperpigmentierungen und minimiert auch topisch die UV-bedingte Immunsuppression. Niacinamid wird in 3 Formen in der Kosmetologie eingesetzt, als:

- Niacinamid
- Nikotinsäure
- Nikotinatester

Die Substanz in 2 – 5 %-iger Zubereitung stimuliert die Durchblutung, die Biosynthese von Ceramiden, Sterinen und Fettsäuren, die Kollagenbildung in vivo und verringert den Transfer von Melanosomen von Melanozyten zu den Keratinozyten. Im UV-Schutz waren 5 %, aber auch niedrigere Konzentrationen, von Nicotinamid effektiv in der Unterdrückung der UV-induzierten Immunsuppression. Eine Formulierung mit 5 % Niacinamid führte nach 12-wöchiger Anwendung im Gesicht zu einer signifikanten Reduktion von feinen Linien und

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

Fältchen sowie zu einer Abnahme von Hyperpigmentierungen, Rötungen und Gelbverfärbungen der Haut. Zudem wurde eine Zunahme der Hautelastizität festgestellt. In einer randomisierten, placebokontrollierten Doppelblindstudie mit 4 % Niacinamid im Vergleich zur Kontrolle zeigten sich eine signifikante Wirksamkeit gegen Falten in der Augenregion.

Merke

Niacinamid wirkt beim Anti-Aging gegen Hyperpigmentierungen, Faltenbildung und im Ceramidaufbau.

Resveratrol

Resveratrol (3,5,49-Trihydroxystilben) findet sich z. B. in Trauben, Rotwein, Erdnüssen, Granatapfel und verschiedenen Beeren. Dem Naturstoff werden u. a. kardioprotektive, neuroprotektive, antimikrobielle und chemopräventive Eigenschaften zugeschrieben. Es ist ein Polyphenol aber kein Flavonoid und damit ein Antioxidans mit vielen biologischen Vorteilen, die auf unterschiedlichen Wirkprinzipien beruhen und bis zum Einsatz in der Tumorprävention untersucht werden, aber nicht in kontrollierten Studien zum Anti-Aging.

Cave

Die Aufnahme von Resveratrol über Rotwein ist nicht ausreichend, um einen UV-protektiven Effekt zu erzielen.

Alpha-Liponsäure

Das Antioxidans kommt nicht in der Haut vor, aber häufig als Zusatz in Dermokosmetika. Als lipophiles Koenzym, v. a. der Mitochondrien, wird es im humanen Organismus ausreichend synthetisiert. Alpha-Liponsäure neutralisiert freie Sauerstoffradikale wie Wasserstoffperoxid, Hydroxylradikale, Superoxidradikale und Stickoxide. In einer randomisierten placebokontrollierten Doppelblindstudie wurde bei 12 Freiwilligen 2 × täglich eine 5 %-ige Alpha-Liponsäure-Creme auf eine Wange appliziert [9]. Mittels Laserprofilometrie konnte nach 12 Wochen eine 50 %-ige Reduktion der Hautrauigkeit festgestellt werden. Auf die andere Gesichtshälfte wurde eine Creme mit 0,3 % Koenzym Q_{10} und 0,03 % Acetyl-L-Carnitin aufgetragen, die zu einer 40 %-igen Reduktion der Hautrauigkeit führte. Dieser Unterschied ist statistisch nicht signifikant.

Orale Radikalfänger

Lycopen oder Lutein wirken v. a. gegen die Hautalterung in der Dermis [10]. Sie ersetzen nicht den Einsatz eines Sonnenschutzmittels, da sie keinen Lichtschutzfaktor über 2 – 3 erreichen. Eine Supplementation mit anderen Radikalfängern hat in großen epidemiologischen Studien für β-Karotin eine Zunahme von Lungenkarzinomen (CARET-Studie) gezeigt. Für Vitamin E und Selen zeigte sich eine zwar nicht signifikante Zunahme von Prostatakrebs in der Vitamin-E-Gruppe und von Diabetes mellitus in der Selen-Gruppe (SELECT-Studie), die dennoch zu vorzeitigem Studienabbruch führte.

Merke

Nutritives Anti-Aging erreicht einen Lichtschutzfaktor von 3, ist also kein Ersatz für Sonnenschutz.

Vitamin-A-Säure-Derivate

Eine große Gruppe von Anti-Aging-Substanzen sind die Retinoide. Die Vitamin-A-Säure-Präparate sind die bestuntersuchten (doppelblind, vehikelkontrolliert) und effektivsten topischen Wirksubstanzen im Anti-Aging. Sie sind entweder Derivate des Vitamin A (Retinol) oder synthetische Liganden der nukleären Retinoidrezeptoren, wie das Retinal (Retinaldehyd) sowie die Vitamin-A-Säure (Tretinoin). Ein diätetischer Mangel an Retinoiden führt zu Trockenheit der Haut, Hyperkeratose und Schleimhautveränderungen.

Alle Derivate des Vitamin A binden an spezifische Kernrezeptoren und lösen eine Gentranskription aus. UV-Strahlung induziert Matrix-Metalloproteinasen (MMP) in Fibroblasten. Diese Proteasen bauen Kollagen ab. Die Expression von Kollagen wird durch Transkriptionsfaktoren kontrolliert, die die Promotoren der jeweiligen Gene entweder aktivieren oder unterdrücken. Auch Tazarotene und Adapalen konnten in einer randomisierten und kontrollierten Multizenter-Studie Effekte auf die Hautalterung zeigen.

Cave

Tretinoin ist ein verschreibungspflichtiger Arzneistoff und darf auch topisch nicht in der Schwangerschaft oder bei Kinderwunsch eingesetzt werden!

Ähnlich wie Tretinoin zeigen auch Retinol, Retinaldehyd und Retinyl-Proprionat als Kosmetika-Inhaltsstoffe günstige Wirkungen auf Alterungssymptome der Haut. Diese Stoffe werden in der Haut in die biologisch aktive All-trans-Retinsäure umgewandelt. Retinol ist weniger irritativ, aber auch 20-fach geringer wirksam als Tretinoin. In verschiedenen Untersuchungen konnte gezeigt werden, dass die topische Anwendung von All-trans-Retinsäure das allgemeine Erscheinungsbild der Haut, feine und mitteltiefe Falten, die Hautrauigkeit, die Pigmentation und den Elastizitätsverlust zu verbessern vermag. Dies geschieht im Einzelnen über:

- Expression des Elastin-Gens
- erhöhte Synthese von Tropoelastin und Fibrillin-1 (mRNA- und Protein-Ebene)
- verdichtetes Elastinfaser-Netzwerk, in Biopsien nachgewiesen
- biochemisch signifikant erhöhte Glykosaminoglykan- und Prokollagen-I-Synthese
- verbesserte Zusammensetzung der extrazellulären Matrix

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

- Zunahme der Fibroblasten und der Kollagensynthese
- Abnahme der matrixabbauenden Metalloproteinase MMP 1
- Induktion der Kollagenneosynthese
- reduzierte Faltentiefe und Rauigkeit der lateralen Augenfältchen (optische Profilometrie)

Merke

Bei Anwendung aller Vitamin-A-Säure-Derivaten ist Lichtschutz obligat!

Hormonelle topische Therapie

Bei der topischen Hormonapplikation in Anti-Aging-Zubereitungen sind die Konzentrationen, die für die Gesichtshaut eingesetzt werden dürfen, ohne Blutspiegel zu erzielen, gut untersucht. Studien, die nun etwa 30 Jahre zurückliegen, haben histologisch kontrollierte Effekte mit Kollagenneuaufbau gezeigt. Basale Keratinozyten, Fibroblasten, Melanozyten, Gefäßendothelien, Talgdrüsen, Haarfollikel, ekkrine und apokrine Drüsen sind allesamt positiv für Östrogenrezeptoren [11]. Sie binden das 17β-Östradiol. Topisch aufgetragen waren Östrogene wirksam gegen Hautalterung und führten zu einem Anstieg von Kollagen Typ III. Die Individualrezepturen sind rezeptpflichtig.

Bei postmenopausalen Frauen und „altersgematchten" Männern (Durchschnittsalter 75 Jahre in beiden Gruppen) wurden 14 Tage nach topischer Applikation einer Östradiol-Zubereitung in Stanzbiopsien Markierungen bzw. Kollagenmessungen durchführt [12]. Es fand sich erhöhtes 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-gealterten Hautarealen die topische Hormontherapie keine Wirkung hat – eine interessante Beobachtung, die kritisch gesehen werden muss. Der Altersdurchschnitt in dieser Studie lag sehr hoch. Erfahrungsgemäß verspricht man sich von einer topischen hormonellen Anti-Aging-Therapie v. a. in den ersten 10 Jahren nach der Menopause eine Wirkung, später eher nicht mehr.

Ein Absinken des 17β-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 17β-Östradiol, z. B. appliziert an der Gesichtshaut, bei menopausalen Frauen zu einer Anregung der Talgdrüsensekretion und Zunahme der Hautdicke.

Cave

UV-gealterte Haut wird topisch durch β-Östradiol nicht gebessert. Eine β-Östradiol-Zubereitung ist rezeptpflichtig. Topische Hormonzubereitungen können eine unerwünschte vermehrte Talgdrüsensekretion auslösen.

Wachstumsfaktoren

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. 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 Beuteilung, Replikatechniken oder komplexen computerisierten Oberflächenstrukturanalysen. Die klinischen Effekte sind abhängig von der Messmethode, wobei eine Anwendung in Kombination mit Lichtschutzpräparaten erfolgte. Bei Wachstumsfaktoren besteht immer auch die Sorge der Induktion von Tumoren.

Cave

Rekombinante menschliche Wachstumsfaktoren haben mitogene Effekte auf Keratinozyten, erhöhen IGF-1 und führen zu vermehrter Sebumproduktion.

Salicyloyl-Phytosphingosin

Salicyloyl-Phytosphingosin (SP) gehört zur Stoffgruppe der Sphingolipide und wird durch Fermentation von Hefen gewonnen. Es entsteht Phytosphingosin, der Grundbaustein von Ceramid-3, der anschließend durch Veresterung mit Salizylsäure lipophiler und damit penetrationsfähiger gemacht wird. Untersuchungen an der Franz-Zelle zeigten, dass SP aus O/W-Emulsionen mit niedrigem Lipidanteil gut in die Haut penetriert. Bei dermalen Fibroblasten bewirkt SP einen signifikanten Anstieg von extrazellulärem Prokollagen I. Darüber hinaus wurde in umfangreichen DNA-Chip-Experimenten mit Keratinozytenkulturen festgestellt, dass SP zahlreiche Gene hochreguliert, die für die Reparatur epidermaler Strukturen, den Lipid-Metabolismus der Haut und die Bildung der Hautbarriere verantwortlich sind.

In einer placebokontrollierten In-vivo-Studie applizierten 30 Probanden im Alter von 41 – 69 Jahren mit moderat lichtgeschädigter Haut 2 × täglich über 4 Wochen eine 0,2 %-ige SP-haltige Creme periorbital auf der einen und die korrespondierende Placebocreme auf der anderen Gesichtshälfte. Auf der Verumseite kam es zu einer deutlichen Reduktion der Faltentiefe und

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

des Faltenreliefs. Die immunhistochemische Auswertung der Biopsien zeigte nach 4-tägiger Anwendung der 0,2 %-igen SP-Creme einen im Vergleich zu Placebo signifikant erhöhten Anstieg von Fibrillin-1 (82 %) und von Prokollagen I (30 %). Die MMP-1-Aktivität sank um 46 %. Ähnliche Effekte wurden für die mitgetestete Tretinoin-Zubereitung beobachtet, mit Ausnahme der Erhöhung von Prokollagen I [13].

Niedermolekulare Hyaluronsäure

Hyaluronsäure ist ein wichtiger Bestandteil des Bindegewebes, das bei der Zellproliferation eine Rolle spielt. Beim Menschen findet sich Hyaluronsäure u. a. in der Dermis, wo sie dem Gewebe aufgrund ihrer Fähigkeit, große Mengen an Wasser zu binden, Festigkeit und Elastizität verleiht. Hyaluronsäure gehört heute zu den meist verwendeten Wirkstoffen gegen Hautalterung und wird zum Unterspritzen von Falten eingesetzt (▶ **Abb. 1**). Darüber hinaus ist Hyaluronsäure in zahlreichen Dermokosmetika enthalten, da mit zunehmendem Alter die Hyaluronsäureproduktion des Körpers abnimmt.

In einer kleineren klinischen Studie an 7 Probanden mit kortikosteroid- oder altersbedingter Hautatrophie und 17 Kontrollpersonen führte die 1-monatige Anwendung einer Zubereitung mit 1 % dieses Wirkstoffs zu einer signifikanten Zunahme der Hautdicke im Vergleich zur Kontrolle [14].

Merke

Wissenschaftlich ist es noch nicht abschließend gesichert, dass die beschriebenen Effekte tatsächlich direkt durch Hyaluronsäurefragmente hervorgerufen wurden oder über Spaltprodukte, wie N-Azetylglukosamin, durch die Mikroflora der Haut aus den Hyaluronsäurefragmenten oder im Produkt entstanden.

In einer placebokontrollierten Doppelblindstudie [14] wendeten 76 weibliche Probandinnen zwischen 30 und 60 Jahren mit makroskopisch sichtbaren Augenfältchen („crow's feet") jeweils einseitig 2 × täglich eine 0,1 %-ige Creme mit Hyaluronsäurefragmenten von unterschiedlichem Molekulargewicht (50, 130, 300, 800 und 2000 kDa) über 8 Wochen an. Kontralateralseitig wurde die Cremegrundlage ohne Hyaluronsäure appliziert. Nach 30 und nach 60 Tagen wurden Hornschichthydratation, Hautelastizität und Hautoberflächenprofil mittels Silikonabdrücken gemessen. Alle Hautareale, auf die eines der Prüfprodukte aufgetragen wurde, zeigten im Vergleich zur Placeboseite eine signifikante Steigerung der Hornschichthydratation und der Hautelastizität. Die kleineren Fragmente (50 und 130 kDa) bewirkten zudem eine signifikante Verringerung der Hautrauigkeit und eine nachhaltige Glättung des Hautoberflächenreliefs [14]. In vitro zeigte das Fragment mit einem Molekulargewicht von 50 kDa bessere Penetrationseigenschaften als die Fragmente mit Molekulargewichten von mehr als 300 kDa [15]. Im Unterschied zu einem noch kleineren Fragment (20 kDa) wurde für die 50 kDa-Hyaluronsäure keine erhöhte Freisetzung von TNF-α und damit keine proinflammatorische Aktivität festgestellt. Darüber hinaus beeinflusst die 50 kDa-Hyaluronsäure die Expression verschiedener Gene, welche die Differenzierung von Keratinozyten und die Bildung von interzellulären Tight-Junction-Komplexen steuern.

▶ **Abb. 1** Hyaluronsäure wird zur Unterspritzung von Falten eingesetzt. **a** Nasolabialfalte vor Behandlung mit Hyaluronsäure. **b** Nasolabialfalte nach Injektion von Hyaluronsäure. (Quelle: Siemann-Harms U. Hyaluronsäure. In: Moll I, Hrsg. Duale Reihe Dermatologie. 7., kompl. überarb. u. erw. Aufl. Stuttgart: Thieme; 2010: 90. doi:10.1055/b-002-11376).

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

▶ **Abb. 2** Umschriebene Hyperpigmentierung bei Melasma bei Einnahme oraler Kontrazeptiva und UV-Exposition (Quelle: Moll I. Erworbene umschriebene Hyperpigmentierungen. In: Moll I, Hrsg. Duale Reihe Dermatologie. 8. vollst. überarb. Aufl. Stuttgart: Thieme; 2016. doi:10.1055/b-003-129293).

▶ **Tab. 1** Beispiele depigmentierender Agenzien nach der biologischen Abfolge der Pigmentierungsschritte.

Stadium der Melaninsynthese	Wirkprinzip	Bleichende Agenzien (Vertreter der großen Gruppen)
vor der Melaninsynthese	▪ Tyrosin-Transkription ▪ Inhibition von Plasmin	▪ Tretinoin ▪ Tranexamsäure
während der Melaninsynthese	▪ Tyrosininhibition ▪ Peroxidase-Inhibition ▪ reaktive Sauerstoffradikale	▪ Hydrochinon, Azelainsäure ▪ phenolische Verbindungen ▪ Ascorbinsäure
nach der Melaninsynthese	▪ Inhibition des Melanosomentransfers ▪ Erhöhung des Zellturnovers ▪ Regulation des Entzündungsmilieus ▪ Interaktion mit Koenzym Kupfer ▪ Hemmung der Melanozytenreifung ▪ Hemmung von PAR-2	▪ Niacinamid ▪ Glykolsäure, Retinsäure ▪ Kortikosteroide ▪ Kojisäure, Ascorbinsäure ▪ Arbutin ▪ Soja-Trypsin-Inhibitor

Pigmentmodulierende Substanzen

Mithilfe fotografischer Atlanten konnte gezeigt werden, dass die Alterseinschätzung von der Regelmäßigkeit der Pigmentierung mit abhängt. Ein gleichmäßig pigmentiertes Gesicht wurde jung geschätzt, ein unregelmäßig, fleckig pimentiertes Gesicht älter, unabhängig vom Faltenbild der Haut. In der Altershaut finden sich selten Melasma (▶ **Abb. 2**), häufiger eine postinflammatorische Hyperpigmentierung und solare Lentigines bei über 90 % der 70-Jährigen [16].

Merke

Ein unregelmäßiges Pigmentbild lässt 10 Jahre vorgealtert erscheinen – Hyperpigmentierung ist die neue Falte!

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 und den Turnover der Haut steigernde Substanzen, wie Retinoide, Salizylsäure und deren Derivate oder Chemoexfoliation mit TCE (▶ **Tab. 1**). Die Wirkung der schälenden Substanzen beruht auf der Eliminierung des Pigments mit und in den Keratinozyten. Retinoide wirken zudem über eine Herunterregulation der Tyrosinase.

Hydrochinon ist eine bleichende Substanz und enthält eine Phenolgruppe. Die Substanz hemmt die enzymatische Oxidierung von Tyrosin zu DOPA, einem frühen Schritt auf dem Weg der Melanogenese (▶ **Abb. 3**). Bei genetischer Disposition tritt insbesondere bei dunkelhäutigen Hauttypen unter Hydrochinon ein unerwünschter blau-grauer Farbumschlag des Pigments auf (Ochronose).

Cave

Hydrochinon darf bei diesen Patienten nicht zur Anwendung kommen.

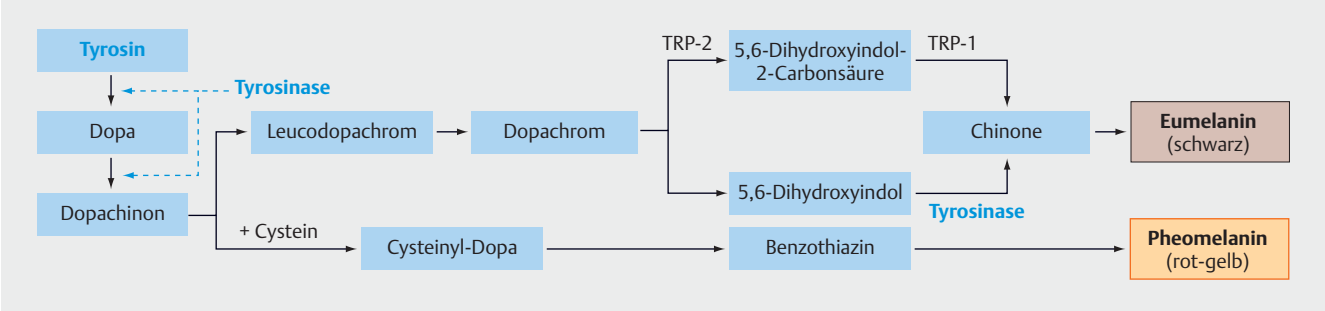
Hydrochinon ist eine rezeptpflichtige Substanz, da bei großflächiger Anwendung seltene Nebenwirkungen wie Ochronose, Leukomelanodermie und Zyanose beobachtet wurden. Eine Sensibilisierung, die zu einem Kontaktekzem führt, tritt bei 0,4 % der mit Hydrochinon Behandelten auf.

Kojisäure ist das Stoffwechselprodukt eines Pilzes und hemmt die Tyrosinase über Chelatbildung am Kupfer des Enzyms. Auch über ihre Wirkung als Antioxidans blockiert die Säure Umwandlungen in der Melaninsynthese. Azelainsäure (Nonandisäure) hemmt Propionibakterium acnes, wirkt komedolytisch und hemmt kompetitiv die Tyrosinase, die DNS-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. Vitamin C (L-Ascorbinsäure) und Vitamin E bleichen vorhandenes Pigment und wirken als Antioxidanzien. Azetylzystein führt zu einem intrazellulären Anstieg des Glutathiongehalts, was zu einem Anstieg der Pheomelanin- statt der Eumelaninsynthese führt, und insgesamt ein helleres Hautbild erzeugt (▶ **Abb. 3**).

Cave

Bei Rezepturen ist zu beachten, dass Hydrochinon und Tretinoin sich gegenseitig hemmen können.

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.



▶ **Abb. 3** Melanin-Biosynthese. Blockade des Enzyms Tyrosinase reduziert Pigmentierung, Zugabe von Zystein in einer Rezeptur betont den Weg zum Pheomelanin und weg vom bei Hyperpigmentierung unerwünschten schwarzen Eumelanin (Quelle: Moll I. Melanogenese. In: Moll I, Hrsg. Duale Reihe Dermatologie. 8. vollst. überarb. Aufl. Stuttgart: Thieme; 2016: 535. doi:10.1055/b-003-129293).

Ein Zusatz von Hydrokortison ist aus Gründen der Pigmentangleichung nicht unbedingt nötig und wird eher eingesetzt, um postentzündliche Hyperpigmentierungen zu verhindern. Bekannt ist die Westerhof-Rezeptur: N-Azetylzystein 3 %, Hydrochinon 2 %, Hydrokortisonazetat 1 %, Basissalbe [17].

Merke

UV-Schutz und Radikalfänger dienen der Prävention der Hautalterung und der damit einhergehenden unerwünschten unregelmäßigen Pigmentierung.

Neue Entwicklungen und alte Wirkstoffe mit Potenzial

Kombinationstherapien werden favorisiert – möglicherweise summieren sich die positiven Effekte. Einige Wirkstoffe haben nicht die Hürde der Doppelblindstudie gegen ihre Grundlage in vivo genommen, sind aber in vitro oder in vivo als „Vorher-Nachher"-Vergleich gut untersucht.

Q_{10}

Das auch unter der Bezeichnung „Koenzym Q_{10}" bekannte Chinonderivat Ubichinon-10 ist wie Vitamin E ein lipophiles Antioxidans. Als essenzieller mitochondrialer Bestandteil nimmt es eine Schlüsselrolle in der Atmungskette ein. Der gesunde Mensch kann Koenzym Q_{10} in ausreichendem Maße selbst synthetisieren, dennoch wurde im Alter beim Menschen eine verminderte Q_{10}-Konzentration gefunden. Wie Vitamin C kann auch Koenzym Q_{10}-verbrauchtes Vitamin E recyceln, indem es Elektronen an dieses Molekül abgibt und so dessen antioxidatives Potenzial wiederherstellt. In vitro kann Koenzym Q_{10} in menschlichen Fibroblasten die Expression von Kollagenase nach UVA-Strahlung unterdrücken. In einer kontrollierten, randomisierten In-vivo-Studie mit 77 Probandinnen wurde nachgewiesen, dass Koenzym Q_{10} nach topischer Applikation bis in tiefere Schichten der Epidermis penetriert [18].

FALLBEISPIEL

Eine Patientin jenseits der Wechseljahre mit Hauttyp V und Chloasma stellt sich im Herbst vor. Sie berichtet eine erneute Verschlechterung der unerwünschten, fleckigen Pigmentierung an der Gesichtshaut nach den Sommermonaten. Eine Hormonersatztherapie findet nicht statt. Hydrochinon darf sie nicht verwenden aufgrund einer bekannten Ochronose. Als Therapie werden morgens Azelainsäure, abends Vitamin-A-Säure topisch, systemisch Naicinamid 500 mg morgens und abends begleitet von konsequenter Anwendung von Lichtschutzpräparaten LSF 50 eingesetzt.

Dexpanthenol

Das in der Wundheilung und in der allgemeinen Hautpflege verwendete Dexpanthenol ist ein Präkursor der Pantothensäure (Vitamin B_5). Dexpanthenol unterdrückt die Bildung freier Sauerstoffradikale in Kulturen humaner dermaler Fibroblasten [19]. Bei Einsatz in Dermokosmetika gegen Hautalterung kann die bekannte hydratationsfördernde Wirkung von Dexpanthenol bei trockener Haut im Alter ausgenutzt werden.

Bakuchiol

Bakuchiol (4-[(1E,3S)-3-ethenyl-3,7-dimethylocta-1,6-dienyl]phenol) ist eine phenolische Verbindung mit einer Monoterpen-Seitenkette und gehört zu den Terpenoiden. Bakuchiol kommt reichlich in Samen und Blättern der Pflanze Psoralea corylifolia vor, die sowohl in der indischen als auch in der chinesischen Medizin zur Behandlung einer Vielzahl von Krankheiten eingesetzt wird. Ihren Inhaltsstoffen werden antiinflammatorische, antioxidative, antikarzinogene, antibakterielle, zytotoxische und hepatoprotektive Eigenschaften zugesprochen. Bakuchiol ist fotochemisch stabil und galenisch relativ leicht zu verarbeiten. Neben vergleichenden Genexpressionsanalysen in einem Vollhautmodell wurden die Expression von Typ-I-, Typ-III- und

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

Typ-IV-Kollagen sowie von Aquaporin-3 mittels ELISA und/oder histochemischer Untersuchung in menschlichen dermalen Fibroblasten und in Hautersatzmodellen analysiert [20]. Obwohl Bakuchiol und Retinol kaum strukturelle Gemeinsamkeiten aufweisen, zeigten Volcano-Plots für beide Verbindungen ein ähnliches Genexpressionsprofil – v. a. bei bestimmten Schlüssel-Anti-Aging-Genen und -Proteinen [20].

In einer 12-wöchigen In-vivo-Studie, in die 17 Probandinnen im Alter von 45 – 67 Jahren mit UV-geschädigter Gesichtshaut einbezogen waren, wurden die Anti-Aging-Effekte einer 0,5 %-igen Bakuchiol-Formulierung nach 2 × täglicher Anwendung untersucht [20]. Nach 4, 8 und 12 Wochen wurden Falten, Hautrauigkeit und -trockenheit, -farbe, -elastizität und -festigkeit, -ausstrahlung, aufhellender Effekt und Gesamterscheinungsbild im Augenbereich bewertet. Darüber hinaus wurden eine Hautprofilometrie-Analyse mittels Silikon-Replika durchgeführt und standardisierte Fotografien erstellt. Die Ergebnisse der Studie zeigten eine signifikante Verbesserung von Falten, Pigmentierung, Elastizität und Hautfestigkeit sowie eine Gesamtreduktion der UV-Schäden. Bei den profilometrischen Untersuchungen wurde eine Reduktion der Faltentiefe um bis zu 20 % festgestellt ($p \leq 0{,}01$), eine Reduktion der Hautrauigkeit bis zu 21 % (n.s.). Eine placebokontrollierte Doppelblindstudie steht aus.

Pflanzliche Polyphenole

Pflanzliche Polyphenole werden in Anti-Aging-Cremes eingesetzt. Sie gehören überwiegend zu den Stoffgruppen der Anthozyane, Proanthozyanidine, Flavonoide, Hydroxyzimtsäuren und Hydroxybenzoesäuren. Unter den Flavonoiden werden diejenigen, für die pharmakologisch interessante Effekte gefunden wurden, auch als „Bioflavonoide“ bezeichnet. Natürliche Vorkommen der pflanzlichen Polyphenole sind:

- Anthocyane: Rotwein, Beerenfrüchte
- Bioflavonoide: Gingko biloba, Ginseng, Aloe vera, Zitrusfrüchte, Sojabohnen, Weintraubenkerne, Rotwein
- Proanthozyanidine: Kakao, Rotwein, Seegrasextrakt, grüner und schwarzer Tee
- Katechine: Tee, Schokolade, Äpfel, Käse, Rotwein
- Hydroxyzimtsäuren: Kaffee, Rotwein
- Hydroxybenzoesäuren: Früchte, Nüsse, Tee, Rotwein

Genistein

Die Isoflavon-Abkömmlinge Genistein und Daidzein wurden vorrangig untersucht. Genistein, ein Phythoöstrogen und Bestandteil von Sojabohnenextrakten, ist ein potenter Inhibitor der Tyrosinkinasen. Es blockiert 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. Die AP-1-vermittelte Unterdrückung der Kollagensynthese sowie die Induktion der MMPs bleiben somit aus. Die nicht steroidalen Moleküle Genistein und Daidzein weisen strukturell und funktionell eine Homologie mit dem körpereigenen 17β-Östradiol auf, aber eine sehr geringe östrogene Potenz [21].

Grünteepolyphenole

Für Anthozyan, Proanthozyanide und Bioflavonoide wurde gezeigt, dass sie die Produktion freier Radikale und proentzündlicher Mediatoren (wie Histamin, Serinproteasen, Prostaglandine und Leukotriene) reduzieren und die UV-induzierte Synthese der kollagenabbauenden Matrix-Metalloproteinasen reduzieren. Aufgrund seines hohen Gehalts an Epikatechin, Epigallokatechin und Epigallokatechin-3-gallat wird grünem Tee auch eine antikanzerogene Wirkung zugeschrieben.

Der Effekt von Epigallokatechin auf die UVA-induzierte Genexpression verschiedener Stressenzyme des Eisenstoffwechsels in Fibroblasten- und Keratinozytenkulturen wurde untersucht. Es fand sich ein positiver Effekt auf den antioxidativen Status der Zellen. Grünteepolyphenole sind zwar gut in vivo untersucht, aber noch zu wenig in Studien am Menschen zum Anti-Aging. Dagegen ist seit März 2010 ein verschreibungspflichtiges Arzneimittel im Handel, das als Wirkstoff einen 10 %-igen Extrakt aus grünem Tee enthält und zur örtlichen Behandlung von Feigwarzen im Genitalbereich zugelassen ist.

Phytosterole

Phytosterole bilden die Vorstufen von bestimmten Vitaminen und Steroidhormonen und ähneln in ihrer chemischen Struktur dem Cholesterol, das als hauteigenes Lipid eine wesentliche Komponente der Hautzellmembranen und der epidermalen Barriere darstellt. An kultivierten humanen Keratinozyten wurde gezeigt, dass die UVA-induzierte Genexpression durch eine Vorbehandlung der Zellen mit Cholesterol und anderen Phytosterolen gehemmt werden kann [22].

Phytosterole (Phytosterine) kommen hauptsächlich in fettreichen Pflanzenteilen vor:

- Sonnenblumensamen
- Weizenkeimen
- Sesam
- Sojabohnen
- Kürbiskernen

Merke

Derzeit fehlen noch doppelblinde, gegen Grundlage kontrollierte Studien zur Anwendung von Ubichinon-10, Dexpanthenol, pflanzlichen Polyphenolen und Phytosterolen bei der Hautalterung des Menschen.

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

Peptide

Aminosäurepeptide 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 die Fibroblastenaktivität über die Zufuhr von typischen Aminosäuresequenzen erhöhen soll. In einer placebokontrollierten Doppelblindstudie wurde eine Zubereitung mit 0,005 % Pal-KTTKS auf das rechte periokuläre Areal 2 × täglich über 28 Tage appliziert. Mit Profilometrie wurde einer Abnahme der Faltentiefe, der Faltendicke und der Hautrigidität gezeigt.

In einer randomisierten, placebokontrollierten Doppelblindstudie wurde ein 0,005 %-iges Tetrapeptid (GEGK) von 10 Frauen (Alter über 35 Jahre) 1 × täglich auf die Haut am Gesäß und am Unterarm appliziert [23]. Die Zubereitung führte zu einem signifikant höheren Anstieg von Typ-I-Kollagen als die entsprechende Placeboformulierung. Zudem konnte nur nach Applikation der GEGK-Zubereitung ein Anstieg von Prokollagen, Hyaluronsäure und Fibronektin festgestellt werden. Die Hautelastizität, die mittels Visioscan ermittelte Faltentiefe, die Glättungsrautiefe und die mit Streifenprojektionsverfahren (PRIMOS) gemessene Hautrauigkeit waren durch beide Zubereitungen gebessert, durch das GEGK-Produkt deutlicher.

Die Kombination von mehreren Peptiden kann die Anti-Aging-Effekte einer Formulierung steigern. Dies wurde in einer 4-wöchigen placebokontrollierten Doppelblindstudie an 22 Probanden mit moderaten periorbitalen Fältchen gezeigt, die 2 × täglich eine Formulierung mit 3 % eines Triple-Peptid-Komplexes angewendet hatten [24]. Der Peptid-Komplex bestand aus einem aus Reis extrahierten Tripeptid, einem Hexapeptid mit ähnlichen Sequenzen wie humanes Kollagen und einem aus Einkorn extrahierten Dipeptid-Dimer. Für die betreffende Formulierung wurde mittels Profilometrie eine signifikante Verbesserung der periorbitalen Fältchen im Vergleich zu Placebo festgestellt [24].

Merke

Bei der Interpretation von Studien sind nicht nur die Messparameter, sondern auch das klinische Bild zu beurteilen. Auch signifikante Verbesserungen von Messparametern müssen nicht unbedingt klinisch überzeugen (Dokumentation vorher/nachher).

Kupferhaltige Präparate

Diese werden als Transportpeptide bei Anti-Aging-Wirkstoffen eingesetzt, da das Spurenelement Kupfer gut in die Haut eingeschleust werden kann und den Fibroblasten- und Bindegewebsstoffwechsel stimuliert. Kupfer ist ein notwendiger Faktor für die Lysyloxidase – ein Enzym, das im Kollagenstoffwechsel eine Rolle spielt. Das Kupfertripeptid GHK (glycl-L-histadyl-L-lysine) verknüpft Kupfer mit einem Tripeptid und ist damit ein Beispiel für ein Carrierpeptid. Die Substanz ist aber auch ein Signalpeptid, da sie die Kollagenbildung anregt. Das Kupfertripeptid GHK zeigte gute Hautglättung, eine Zunahme der Hautdichte in der Sonografie und eine verbesserte Hydratation. Doppelblinde, vehikelkontrollierte Studien zu einem mit Kupfer verbundenen Tripeptidkomplex als Carrier belegen eine klinische Verbesserung von Hautalterungserscheinungen [25].

Neurotransmitter-inhibierende Peptide

Neurotransmitter-inhibierende Peptide sollen mit der neuromuskulären Synapse interferieren und dadurch die Muskelaktivität herabsetzen. Jedoch wurde die klinische Wirkung dieser Peptide (z. B. Azetyl-Hexapeptid) bis jetzt nicht vehikelkontrolliert belegt. Dieses synthetische Hexapeptid (Ac-EEMQRR, Argireline) wird beschrieben als Botox in Cremeform. Es wird postuliert, dass die Substanz die Neurotransmitterfreisetzung beeinflusst und daher zu einer Entspannung der Muskulatur führt, was in einer Reduktion der Faltenbildung münde.

2-Dimethylaminoethanol

Vielversprechende Effekte werden auch 2-Dimethylaminoethanol (DMAE, Deanol), einem Vitamin-B-Cholinanalogon, zugeschrieben. Dimethylaminoethanol ist ein Vorläufer des Neurotransmitters Azetylcholin, verantwortlich für den Muskeltonus, soll aber auch bei Keratinoyzten die Kontraktilität über eine vakuoläre Zellexpansion erhöhen. Nachgewiesen ist ein antioxidativer Effekt. Die Applikation von 3 %-igem DMAE im Gesicht führte in einer Studie nach 16 Wochen zu einer Verbesserung von Falten, periokulären Dunkelverfärbungen, Reduktion der Nasolabialfalten sowie zu einer Straffung der Halshaut [26]. Ein hautstraffender Effekt wurde in Halbseitenversuchen, d. h. nicht vehikelkontrolliert, gezeigt.

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

FALLBEISPIEL

Eine junge Frau stellt sich nach der Pubertät mit einem irritativen Kontaktekzem der Gesichtshaut vor. Sie hat erstmals 6 Wochen lang eine Rezeptur einer topischen Retinoid-Zubereitung wegen postentzündlicher Hyperpigmentierung und Narbenbildung bei Zustand nach Akne vulgaris angewendet. Sie ist Atopikerin und hatte in der Kindheit eine Neurodermitis. Das irritative Kontaktekzem basiert auf dem tretinoinhaltigen Externum und dessen irritativem Potenzial. Es erfolgt eine topische antientzündliche Hydrokortisontherapie ausschleichend und ein vorsichtiger Start mit Azelainsäure als milde pigmentregulierende Substanz morgens. Ihr wird empfohlen, abends ein retinaldehydhaltiges Kosmetikum zu verwenden. Zudem ist UV-Schutz notwendig.

Unerwünschte Effekte

Wie alle kosmetischen Mittel, unterliegen Dermokosmetika gegen Hautalterung in den EU-Mitgliedsstaaten der Verordnung (EG) Nr. 1223/2009 (EU-Kosmetikverordnung). Rechtsgrundlage in der Schweiz ist das Lebensmittelgesetz mit der Lebensmittel- und Gebrauchsgegenständeverordnung und der Verordnung über kosmetische Mittel.

Risiken von Anti-Aging-Zubereitungen können Unverträglichkeitsreaktionen wie akute oder chronisch-kumulative irritative Kontaktdermatitiden, sensorische Irritationen oder allergische Kontaktdermatitiden auf der Basis einer Sensibilisierung vom Spättyp sein. Viele Pflanzen haben in vitro dezidiert Eigenschaften, die sie für eine Prävention im Sinne des Anti-Agings sinnvoll erscheinen lassen, ohne dass dies in Studien am Menschen gezeigt wurde – sie sind jedoch auch mögliche Kontaktallergene. Dermokosmetika gegen Hautalterung, die hohe Anteile an Antioxidanzien mit starkem Reduktionspotenzial enthalten, könnten im ungünstigsten Fall in der Haut unerwünschte prooxidative Effekte bewirken.

KERNAUSSAGEN

- Anti-Aging in der Dermatologie umfasst an 1. Stelle die Prävention und an 2. Stelle die Korrektur und Verlangsamung von Alterserscheinungen der Haut.
- Mithilfe fotografischer Atlanten konnte gezeigt werden, dass das Pigmentbild der Haut ein bedeutendes Merkmal der Alterseinschätzung ist.
- Für die Prävention stehen zur Verfügung: Lichtschutz, Radikalfänger, Vitamin B3 als zytoprotektive Substanz und Hautreinigung am Abend.
- Wirkstoffe in Kosmetika unterliegen klinischen Studien, die unterschiedlichen Evidenzgraden entsprechen. Die höchste Aussagekraft erreichen Studien – und damit die darin überprüften Wirkstoffe –, bei denen eine kontrollierte, gegen Grundlage randomisierte Studie an Probanden durchgeführt wurde.
- Einige der kosmetischen Wirkstoffe schaffen diese hohe Hürde, z. B. Retinol/Retinaldehyd, L-Ascorbinsäure, bestimmte Peptide, Salicyloyl-Phytoshingosin, niedermolukulare Hyaluronsäure und Niacinamid (Vitamin B3).
- Vitamin-A-Säure-Derivate (Tretinoin) und topische Hormonzubereitungen in den ersten Jahren nach den Wechseljahren sind rezeptpflichtig und aufgrund ihrer Effektivität führend im topischen Anti-Aging.
- Bei Botanicals und Wachstumsfaktoren (pflanzlich, rekombinant) ist die Nutzen-, Aufwand/Kosten- und Risikobewertung nicht abgeschlossen.
- Pigmentregulierende Agenzien gehören in das Therapiearsenal gegen vorzeitige Hautalterung, denn Hyperpigmentierung ist die neue Falte!

Schlüsselwörter

Hautalterung, UV, Prävention, topische Behandlung, Kosmetika

Interessenkonflikt

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

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

Autorinnen/Autoren

Christiane Bayerl

Prof. Dr. med.; Studium der Medizin in Heidelberg und Mannheim, 1991 Dissertation, 1995 Leitende Oberärztin an der Universitätshautklinik Mannheim, 1997 Habilitation über Hitzeschockproteine in Keratinozyten nach UV-Stress, 2004 apl. Professur. Zurzeit Direktorin der Klinik für Dermatologie und Allergologie und Leiterin des Hauttumorzentrums Wiesbaden. Schwerpunkte: Allergologie, UV-Kanzerogenese, UV-Therapie, ästhetisch-rekonstruktive Dermatologie, Berufsdermatologie.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. med Christiane Bayerl
Klinik für Dermatologie und Allergologie,
Hauttumorzentrum Wiesbaden
Helios Dr. Horst Schmidt Kliniken
Ludwig-Erhard-Str. 100
65199 Wiesbaden
E-Mail: christiane.bayerl@helios-gesundheit.de

Wissenschaftlich verantwortlich gemäß Zertifizierungsbestimmungen

Wissenschaftlich verantwortlich gemäß Zertifizierungsbestimmungen für diesen Beitrag ist Prof. Dr. med. Christiane Bayerl, Wiesbaden.

Literatur

[1] Bayerl C. Hautalterung und evidenz-basierte topische Strategien. Hautarzt 2016; 67: 140 – 147

[2] Kottner J, Lichterfeld A, Blume-Peytavi U. Transepidermal water loss in young and aged healthy humans – A systematic review and meta-analysis. Arch Dermatol Res 2013; 305: 315 – 323

[3] Zastrow L, Lademann J. Light – instead of UV protection: New requirements for skin cancer prevention. Anticancer Res 2016; 36: 1389 – 1393

[4] Hüls A, Vierkötter A, Gao W et al. Traffic-related air pollution contributes to development of facial lentigines: further epidemiological evidence from caucasians and asians. JID 2016; 136: 1053 – 1056

[5] Leitlinie der Gesellschaft für Dermokostmik (GD). Dermatokosmetik gegen Hautalterung; 2017. Im Internet: www.gd-online.de. Stand 12. 04. 2018

[6] Krutman J, Berking C, Berneburg M et al. New strategies in the prevention of actinic keratosis: A critical review. Skin Pharmacol Physiol 2015; 28: 281 – 289

[7] Boukamp P. Ageing mechanisms: the role of telomere loss. Clin Exp Dermatol 2001; 26: 562 – 565

[8] Bayerl C. Vitamin B3 in der kosmetischen Dermatologie. Akt Dermatol 2017; 43: 431 – 433

[9] Beitner H. Randomized, placebo-controlled, double blind study on the clinical efficacy of a cream containing 5 % alpha-lipoic acid related to photoaging of facial skin. Br J Dermatol 2003; 149: 841 – 849

[10] Grether-Beck S, Marini A, Jaenicke T et al. Molecular evidence that oral supplementation with lycopene or lutein protects human skin against ultraviolet radiation: Results from a double-blinded, placebo-controlled, cross-over study. Br J Dermatol 2017; 176: 1231 – 1240

[11] Zouboulis CC, Bornstein SR. Haut und Hormone. Aktuelles aus der Dermato-Endokrinologie. Dtsch Med Wochenschr 2013; 138: 1561 – 1563

[12] Rittié L, Kang S, Voorhees JJ et al. Induction of collagen by estradiol: difference between sun-protected and photodamaged human skin in vivo. Arch Dermatol 2008; 144: 1129 – 1140

[13] Farwick M, Watson RE, Rawlings AV et al. Salicyloyl-phytosphingosine – A novel agent for the repair of photoaged skin. Int J Cosmet Sci 2007; 29: 319 – 329

[14] Pavicic T, Gauglitz GG, Lersch P et al. Efficacy of cream-based novel formulations of hyaluronic acid of different molecular size in anti-wrinkle treatment. J Drugs Dermatol 2011; 10: 990 – 1000

[15] Farwick M, Gauglitz G, Pavicic T et al. 50 kDa hyaluronic acid upregulates some epidermal genes without changing TNFalpha expression in reconstituted epidermis. Skin Physiol Pharmacol 2011; 24: 210 – 217

[16] Bayerl C. Unerwünschte Pigmentierung. Hautarzt 2015; 66: 757 – 763

[17] Worret W-I, Gehring W, Hrsg. Kosmetische Dermatologie. Heidelberg: Springer; 2003

[18] Knott A, Achterberg V, Smuda C et al. Topical treatment with coenzyme Q10-containing formulas improves skin's Q10 level and provides antioxidative effects. Biofactors 2015; 41: 383 – 390

[19] Proksch E. Altershaut und Hautpflege. Z Gerontol Geriatr 2015; 48: 325 – 330

[20] Chaudhuri RK, Bojanowski K. Bakuchiol – A retinol-like functional compound revealed by gene expression profiling and clinically proven to have anti-aging effects. Int J Cosmet Sci 2014; 36: 221 – 230

[21] Bayerl C, Hensen H, Vier J. Isoflavonoide in der Behandlung der Hautalterung postmenopausaler Frauen. Akt Derma 2002; 28: 14 – 18

[22] Bayer M, Proksch P, Felsner I et al. Photoprotection against UVAR: effectvie treterpenoids require a lipid raft stabilizing chemical structure. Exp Dermatol 2011; 20: 955 – 958

[23] Farwick M, Grether-Beck S, Marini A et al. Bioactive tetrapeptide GEKG boosts extracellular matrix formation. In vitro and in vivo molecular and clinical proof. Exp Dermatol 2011; 20: 600 – 613

[24] Byrne AJ, Al-Bader T, Kerringan D et al. Synergistic action of a triple peptide complex on an essential extra-cellular matrix protein exhibits significant anti-aging benefits. J Cosmet Dermatol 2010; 9: 108 – 116

[25] Pickart L. The human tri-peptide GHK and tissue remodeling. J Biomater Sci Ed 2008; 19: 969 – 988

[26] Grossman R. The role of dimethylaminoethanol in cosmetic dermatology. Am J Clin Dermatol 2005; 6: 39 – 47

Bibliografie

DOI https://doi.org/10.1055/s-0044-102179
Akt Dermatol 2018; 44: 277–291
© Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York
ISSN 0340-2541

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

Punkte sammeln auf CME.thieme.de

Diese Fortbildungseinheit ist 12 Monate online für die Teilnahme verfügbar. Sollten Sie Fragen zur Online-Teilnahme haben, finden Sie unter http://cme.thieme.de\hilfe eine ausführliche Anleitung. Wir wünschen viel Erfolg beim Beantworten der Fragen!

Unter https://eref.thieme.de/ZZYZ2MW oder über den QR-Code kommen Sie direkt zum Artikel zur Eingabe der Antworten.

VNR 2760512018154654875

Thieme CME · Fortbildungspunkte 3

Frage 1

Was zählt zu den minimalinvasiven Maßnahmen des Anti-Agings in der Dermatologie?

A Facelift
B Chemical Peeling
C Hormonersatztherapien
D Nahrungsergänzungsmittel
E topische Vitamin-A-Säure-Präparate

Frage 2

Welche Aussage zur Altershaut ist *richtig*?

A Es kommt zu einer vermehrten Proliferation der Fibroblasten.
B Es kommt zu einer Erhöhung der Funktionalität der Langerhanszellen.
C Es kommt zu einem reduzierten transepidermalen Wasserverlust.
D Es kommt zu einer erhöhten kapillären Durchblutung.
E Es kommt zu einer Melaninproduktion mit gleichmäßiger Verteilung an die Keratinozyten.

Frage 3

Welche Aussage zu Wirksamkeitsnachweisen bei kosmetischen Anti-Aging-Produkten ist *richtig*?

A Sie entfallen, da es sich um Kosmetika handelt.
B Sie werden mit histologischen Biopsien objektiviert.
C Sie erfordern für die Auslobung randomisierte, prospektive, doppelblinde Studien gegen Grundlage.
D Sie verwenden zur Objektivierung nicht invasive biophysikalische Messmethoden.
E Sie erfolgen allein aufgrund der Beurteilung der Fotodokumentation vorher zu nachher durch einen trainierten Arzt.

Frage 4

Womit erfolgt die Prävention umweltbedingter (extrinsischer) Hautalterung?

A sanfte Reinigung zum Entfernen von Umweltschadstoffen
B topische Vitamin-A-Säure-Präparaten
C hydrochinonhaltige ärztliche Rezepturen
D Wachstumsfaktoren
E Salizyloyl-Phytospingosin

Frage 5

Was zählt *nicht* zu den Radikalfängern?

A Tranexamsäure
B L-Ascorbinsäure
C Vitamin E
D Alpha-Liponsäure
E Resveratrol

Frage 6

Welche Aussage zur niedermolekularen Hyaluronsäure ist *richtig*?

A Sie wird effektiv nur beim Anti-Aging zur Unterspritzung von Falten eingesetzt.
B Sie ist ein Moisturizer, der nur im Stratum corneum seine Wirkung zeigt.
C Sie kann kortikosteroid- und altersbedingte Hautatrophie nicht bessern.
D Sie reduzierte in einer placebokontrollierten Studie die Hautatrophie.
E Sie ist erst ab 300 kDA wirksam.

Frage 7

Welcher Wirkstoff ist für das männliche Anti-Aging am besten geeignet?

A Wachstumsfaktoren
B hormonhaltige Rezepturen
C Vitamin-A-Säure und -Derivate
D pflanzliche Polyphenole
E Phytosterole

Frage 8

Was wird bei sensiblen, empfindlichen Hauttypen und Atopikern gegen Hyperpigmentierung eingesetzt?

A Hydrochinon
B Azelainsäure
C Westerhof-Rezeptur
D Tretinoin
E B-Estradiol

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

Punkte sammeln auf CME.thieme.de

Fortsetzung ...

Frage 9

Welche Wirkstoffe haben in doppelblinden, prospektiven, gegen Grundlage durchgeführten Studien beim Menschen signifikante Unterschiede zur Kontrolle in Hinblick auf die Faltenbildung gezeigt?

A L-Ascorbinsäure
B Dexpanthenol
C Resveratrol
D Grünteepolyphenole
E Bakuchiol

Frage 10

Welche Aussage ist *richtig*?

A Kosmetische Anti-Aging-Präparate nützen nichts.
B Jede Firma darf auf ihr Produkt ausloben, was sie möchte.
C Für Kosmetika gibt es keine gesetzlichen Vorgaben.
D Pigment ist die neue Falte.
E Kosmetische Anti-Aging-Präparate werden nicht in Studien überprüft.

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.