

Wirksam gegen Falten vorgehen

Wundheilungs-Forschung trifft auf Anti-Aging-Medizin

RALPH M. TRÜEB, ZÜRICH

Es gibt viele Anti-Aging-Wirkstoffe, zum Beispiel Vitamine, Flavonoide, Spurenelemente, Hormone und Phytohormone, Ceramide und Hyaluronsäure. Nicht alle zeigen leider in der Praxis die Wirkung, die Zellstudien erwarten liessen. Jetzt gibt es mit den biomimetischen Peptiden einen neuen Ansatz, der von der Wundheilungsforschung inspiriert ist.

Mit dem Einsatz von dermatologischen Anti-Aging-Wirkstoffen soll erreicht werden, dass die Haut vor UV-Strahlen, freien Radikalen und Luftschadstoffen geschützt ist und Hydratationszustand und Hydro-lipidfilm erhalten bzw. wiederhergestellt werden. Zudem sollen Trophik und Durchblutung der Haut verbessert werden.

Erhalt des Kollagens

Eine topische Therapie mit **Vitamin-A-Derivaten** (Retinoiden) dient sowohl zur Prävention der Hautalterung als auch zur Behandlung bereits photogeschädigter Haut. Die Vitamin-A-Derivate induzieren einerseits die Kollagenbiosynthese und reduzieren andererseits die Expression von kollagenabbauenden Enzymen wie der Matrix-Metalloproteinase 1 (MMP-1). Die Wirkstoffgruppe besteht aus dem fettlöslichen Vitamin A (Retinol), der Vitamin-A-Säure (Tretinoin) und dem Aldehyd (Retinaldehyd).

Die klinische Wirksamkeit der Vitamin-A-Derivate gegen typische Zeichen der UV-induzierten Hautalterung – Falten, Elastizitätsverlust der Haut, Pigmentverschiebungen und Keratosen – ist wissenschaftlich gut erforscht und belegt. Am häufigsten eingesetzt wird Retinol, das im Vergleich zu den anderen Retinoiden als verträglicher in der topischen Anwendung gilt. Da Retinol ausserordentlich stark licht- und sauerstoff-

empfindlich ist, ist es vorteilhaft, den Wirkstoff in einem Gamma-Cyclodextrin-Komplex zu stabilisieren. Dadurch wird einerseits ein guter Schutz vor UV-Strahlung und Sauerstoff und andererseits eine vorteilhafte Retard-Wirkung sowie eine verbesserte Hautverträglichkeit erreicht.

Schutz vor Oxidation

Vitamin E (alpha-Tocopherol) schützt die mehrfach ungesättigten Fettsäuren der Zellmembranen (und auch das Bindegewebe) vor der Oxidation durch Sauer-

stoffradikale. Das Antioxidans wird im Talg in grossen Mengen an die Hautoberfläche transportiert, der Gehalt in den Hautoberflächenlipiden wird jedoch durch UV-Strahlung verringert.

Vitamin E soll das Hautoberflächenrelief glätten [1], das Feuchthaltevermögen des Stratum corneum steigern, die Epithelialisierung der Haut beschleunigen, Enzymwirkungen erhöhen und photoprotektiv wirken. Es ist in zahlreichen Hautpflegeprodukten zu finden, in einigen jedoch nur in so geringer Konzentration, dass zwar das Präparat selbst vor Oxidation geschützt wird, jedoch keine klinischen Effekte auf die Haut zu erwarten sind. Vitamin E ist sehr gut verträglich und verursacht bei topischer Applikation in Konzentrationen bis 20% keine Hautreizungen oder allergischen Reaktionen [2].

Vitamin C (Ascorbinsäure) ist ebenfalls ein hochwirksames Antioxidans. Da es vom menschlichen Organismus



Erste Falten im Gesicht – «sympathisch» sagen die einen, «störend» die anderen.

nicht synthetisiert werden kann, muss es von aussen zugeführt werden. Vitamin C stimuliert die Kollagen- und Elastinsynthese sowie die epidermale Differenzierung.

Es konnte gezeigt werden, dass die topische Gabe von Vitamin C speziell bei postmenopausalen Frauen mit tiefer Vitamin-C-Supplementierung von Nutzen ist [3]. Da das hydrophile Vitamin C in Kombination mit dem lipophilen Vitamin E synergistisch antioxidativ wirkt, ist diese Wirkstoffkombination für Anti-Aging-Präparate sinnvoll.

Coenzym Q10: Das Vitamin-ähnliche Coenzym Q10 (CoQ10, Ubiquinon) ist ein Antioxidans, dessen Gehalt in der Epidermis mit steigendem Lebensalter abnimmt. Die topische Anwendung von Coenzym Q10 schützt die Haut vor Photoalterung und reduziert zudem die Falttiefe [4]. Ebenso wie Vitamin C kann auch Coenzym Q10 das Vitamin E durch Reduktion regenerieren.

Hormone und Phytohormone

Östrogensubstitution: Der postmenopausale Östrogenabfall trägt zur Abnahme der Epidermisdicke und damit zu einer beschleunigten Alterung der Haut bei. Der günstige Effekt der Östrogensubstitution auf die Hautdicke (vor allem auf das dermale Bindegewebe) ist durch Studien belegt. Die epidermale Atrophie und der Haarausfall bleiben jedoch weitgehend unbeeinflusst. Trotz des Nutzens einer Hormontherapie mit Östrogenen lehnen Frauen die systemische Hormontherapie aufgrund der kardiovaskulären Risiken und des Krebsrisikos immer häufiger ab.

Phytoöstrogene sind eine Alternative. Bei diesen handelt es sich um pflanzliche Stoffe mit östrogenartiger Wirkung. Ihre biologische Potenz ist deutlich geringer als die der synthetischen Östrogene, demnach sind systemische Nebenwirkungen nach lokaler Anwendung unwahrscheinlich. Nach topischer Applikation auf die postmenopausale Haut bewirken Phytoöstrogene eine Proliferation der Epidermis sowie eine Synthese von Kollagen. Zusätzlich schützen sie das Kollagen vor dem enzymatischen Abbau, und sie haben eine antioxidative, antiinflammatorische und hydratisierende Wirkung auf die Haut. Die Soja-Isola-

vone Genistein und Daidzein werden heute in Anti-Aging-Hautcrèmes eingesetzt [5].

Hydratation des Stratum corneum und der Dermis

Ceramide werden von den Keratinozyten in den sogenannten Odland-Körperchen gebildet und bilden die lipidreiche Interzellularsubstanz des Stratum corneum. Die lamellär angeordneten Ceramide sind essenziell für die Hydratation des Stratum corneum und schützen vor transepidermale Wasserverlust.

Bisher wurden acht verschiedene Ceramide aus der menschlichen Epidermis isoliert. Ceramid 1 enthält einen hohen Anteil an Linolsäure und scheint für die Integrität der epidermalen Barriere verantwortlich zu sein. Das Ceramid 1 ist das am stärksten lipophile Ceramid und die Ceramide 6–8 gehören zu den am stärksten hydrophilen Stratum-corneum-Ceramiden. Bei Hauterkrankungen, die mit einer verminderten Hautbarriere und erhöhtem transepidermale Wasserverlust einhergehen (insbesondere Ekzemerkrankheiten), weist die Haut einen reduzierten Gehalt an Ceramiden auf. Die Anwendung von Topika, die Ceramide enthalten, ist deshalb sinnvoll [6].

Hyaluronsäure, ein Mukopolysaccharid aus Acetylglukosamin und Glukuronsäuren, ist ein natürlicher Baustein der extrazellulären Matrix der Dermis. Dort stabilisiert die Hyaluronsäure den Interzellularraum und kann stark Wasser binden. Durch ihre ausgesprochen hohe Wasserspeicherfähigkeit kann Hyaluronsäure ebenfalls das Wasserhaltevermögen des Stratum corneum erhöhen.

Hyaluronsäure ist neben der Wasserbindung auch wichtig für das Zellwachstum, die Membranrezeptorfunktion und die Adhäsion. Im Alter kommt es physiologisch zu einer Abnahme der Hyaluronsäure-Konzentration in der Haut [7]. Hyaluronsäure-Fragmente (HAF) mit einem Molekulargewicht von 50 000–400 000 Dalton penetrieren die Epidermis und induzieren eine Keratinozyten-Proliferation. Bei Menschen mit einer altersbedingten Hautatrophie konnte durch topische Anwendung von Hyaluronsäure-Fragmenten eine Zunahme der Hautdicke festgestellt werden [8].

Ein neuer Ansatz: biomimetische Peptide

In den letzten Jahren wurde vermehrt über eine neue Substanzgruppe geforscht, welche den Kollagenstoffwechsel direkt beeinflusst: die Peptide. Die Inspiration dazu kam aus der Wundheilungsforschung. Hier hat man festgestellt, dass gewisse Peptide, d.h. Protein-Abbauprodukte mit kurzen Sequenzen von Aminosäuren, biologische Aktivität besitzen und im Gewebe als Botenstoffe das Signal zur Neubildung von extrazellulärer Matrix, d.h. von Kollagen, Elastin, Fibronectin, Proteoglykanen und Hyaluronsäure, geben [9–11]. Diese Erkenntnisse aus der Wundheilungsforschung wurden auf den Anti-Aging-Bereich übertragen, um der altersbedingten Abnahme der Kollagen- und Elastinsynthese entgegenzuwirken. Heute werden drei Gruppen von Peptiden unterschieden: Signalpeptide, Trägerpeptide und inhibierende Peptide.

Es konnte gezeigt werden, dass **Signalpeptide** wie das topisch applizierte Pentapeptid Lysin-Threonin-Threonin-Lysin-Serin (KTTKS), das eine Teilsequenz von Prokollagen enthält, eine beschleunigte Kollagen-Neusynthese induzieren [12]. Daneben bewirkt KTTKS eine erhöhte Produktion extrazellulärer Matrixproteine [13].

Um die Stabilität und Hautpenetration zu erhöhen wurde das Pentapeptid an eine lipophile Fettsäurekette (Palmitinsäure) gebunden, (Palmitoyl-Pentapeptide-4, pal-KTTKS). Klinische Studien zeigen nach Applikation eines pal-KTTKS-enthaltenden Externums eine signifikante Verbesserung von Hautalterungssymptomen sowie eine Zunahme der Hautdicke und -dichte [10,14].

In einer vergleichende Humanstudie mit 3 ppm pal-KTTKS versus 700 ppm Retinol in der gleichen Crèmegrundlage wurde nach vier Monaten mit beiden Wirkstoffen eine um 9% grössere Hautdicke bewirkt [26]. Dieser Wert ist bedeutsam, da die Altershaut mit einer Rate von ca. 6% pro Lebensjahrzehnt dünner wird [15].

Trägerpeptide haben die Aufgabe, essenzielle Spurenelemente wie Kupfer in der Haut zu stabilisieren. Kupfer ist ein für viele Zellfunktionen essenzielles Spurenelement. Das Oligopeptid Glycyl-



Foto: Stock

Extrinsische Faktoren schädigen die Haut

Die Haut als äussere Barriere des Organismus ist Umweltfaktoren ausgesetzt. Viele dieser Faktoren, wie UVA- und UVB-Strahlung, Zigarettenrauch, Luftschadstoffe, Ozon, Chemikalien und Irritanzen, entfalten ihren schädigenden Einfluss über die Bildung freier Radikale [21], die makromolekulare Strukturen im Zellinnern (DNS, Proteine, Lipide) zerstören [22–24].

Mit zunehmendem Alter steigt die Konzentration freier Radikale an, umgekehrt verringert sich die Menge der protektiv wirkenden Antioxidanzien [25]. Es kommt zum oxidativen Stress [26]. Besonders betroffen von der extrinsischen Alterung ist das dermale Bindegewebe [27]: Die Haut verliert ihre Elastizität (Elastose) und wird atrophisch. Dadurch weist die Altershaut

eine erhöhte Verletzlichkeit und verzögerte Wundheilung sowie eine verminderte Hautbarrierefunktion mit erhöhtem transepidermalen Wasserverlust auf.

Interindividuell gibt es eine starke Variation im Ausmass der extrinsischen Alterung. Diese ist nicht nur auf unterschiedliche Gewohnheiten der Sonnenexposition zurückzuführen, sondern auch auf eine grosse Variabilität in der Fähigkeit, UV-Strahlen-bedingte Schäden an der Haut zu verhindern und/oder zu reparieren.

Neben der Schädigung von Zellstrukturen bewirken die freien Radikale eine Degeneration und Disorganisation von dermalen, extrazellulären Fasern via Erhöhung von Kollagenasen, Gelatinasen und Stromelysin.

L-Histidyl-L-Lysin (GHK) formt spontan einen Komplex mit Kupfer(II)-Ionen. Nachdem der Wirkstoff zunächst im Bereich der Wundbehandlung positive Effekte gezeigt hatte [16], wurde dieses Peptid in der lipophilen Form (Palmitoyl Oligopeptide, pal-GHK) auch als Anti-Aging-Wirkstoff eingesetzt. Seine positive Wirkung auf vorgealterte Haut konnte gezeigt werden [17].

Bei den **inhibierenden Peptiden** unterscheidet man einerseits die Inhibitoren von Matrix-Metalloproteinasen (MMPs) und andererseits die Inhibitoren von Neurotransmittern.

Zur ersten Gruppe gehört der biotechnologisch produzierte human-identische «Tissue Inhibitor of Metalloproteinase 2» (TIMP-2). MMPs bauen die extrazelluläre Matrix der Dermis ab. Deshalb bewirkt die bei Altershaut stark erhöhte MMP-Aktivität den Verlust von Kollagen. TIMP-2 hemmt alle wichtigen MMPs und verhindert dadurch den Kollagen- und Matrix-Abbau in der Haut.

Die Neurotransmitter inhibierenden Peptide wirken ähnlich wie Botulinumtoxin. Die rationale Grundlage für ihren Einsatz in der Dermatologie liegt darin, dass die altersabhängige Faltenbildung

der Gesichtshaut nicht nur durch einen Abbau des Kollagens, sondern auch durch eine Hyperkinesie der mimischen Muskulatur bedingt ist.

Beispiele für diese Substanzgruppe sind das Schlangentoxin Waglerin sowie dessen biomimetisches Peptid «Dipeptide Diaminobutyryl Benzylamide Diacetate», welche nikotinische Azetylcholinrezeptoren blockieren [18,19]. Einen ähnlichen Wirkmechanismus weist das Hexapeptid Argirelin auf [20].

Fazit für die Praxis

Gegenwärtig werden die physiologischen Grundlagen und die biologischen Wirkmechanismen von dermatologischen Anti-Aging-Wirkstoffen intensiv erforscht. Aus dieser Forschung sind neue, biologisch aktive Substanzen wie die biomimetischen Peptide hervorgegangen, die zu einer neuen Generation von dermatologischen Anti-Aging-Produkten gehören.

Die Grenzen dermatologischer Produkte liegen häufig in der Tatsache, dass sich viele der aktiven Substanzen in der Grundlage als nicht stabil herausstellen, in zu niedriger Konzentration vorliegen oder aufgrund ihrer Molekülgrösse bzw. -beschaffenheit nur schwer oder nicht durch das Stratum corneum penetrieren.

Neue Produkte zeichnen sich durch sinnvolle, synergistische Wirkstoff-Kombinationen aus und enthalten geeignete Vehikel für eine verbesserte Stabilität und Bioverfügbarkeit der Wirkstoffe (z.B. Mikroverkapselung mit Cyclodextrin). Zudem sorgen modulare Systeme dafür, dass die physiologischen Besonderheiten der Haut (Tag-, Nacht- und UV-Schutz-Formulierungen) berücksichtigt werden.

Literaturliste beim Verlag

Prof. Dr. med. Ralph M. Trüeb
Dermatologische Klinik,
UniversitätsSpital Zürich
Gloriastrasse 31
8091 Zürich
ralph.trueeb@usz.ch

