

# Topische Interventionsmöglichkeiten bei intrinsischer Hautalterung

M. Kerscher

## Topical Interventions in Intrinsic Skin Aging

### Zusammenfassung

Neben externen Noxen wie UV-Strahlung und Umweltschadstoffen trägt auch die Postmenopause als intrinsischer Faktor mit ihren hormonellen Umstellungen maßgeblich zum Alterungsprozess der Haut bei. Inwieweit systemische Maßnahmen, etwa die Gabe von Östrogenen, zur Intervention intrinsischer Hautalterung sinnvoll sind, wird bislang kontrovers diskutiert. Zudem sind bei all diesen Maßnahmen mögliche unerwünschte Begleiterscheinungen zu berücksichtigen. Umfassende klinisch-experimentelle Kenntnisse über die Ursachen der intrinsischen wie auch der extrinsischen Hautalterung bieten heute die Möglichkeit, Dermatokosmetika zu entwickeln, die den speziellen Anforderungen der reifen, postmenopausalen Haut Rechnung tragen. Sowohl bei der Entwicklung differenzierter galenischer Grundlagen als auch neuer Wirkstoffe konnten in den letzten Jahren wichtige Fortschritte erreicht werden. Einige der wichtigsten topischen Wirkstoffe gegen intrinsische Hautalterungsprozesse werden in der vorliegenden Arbeit dargestellt.

### Abstract

Beside external noxes like uv radiation and environmental pollutants also hormonal changes in postmenopause as an intrinsic factor contribute to skin aging. How far systemic measures like substitution of estrogens are useful intrinsic interventions is discussed controversially. Moreover adverse events have to be taken into account. Extensive clinical-experimental knowledge about the cause of intrinsic and extrinsic skin aging offers the possibility to develop dermocosmetics, which correspond with the special requirements of mature postmenopausal skin. In the last years important progress was made in the development of differentiated galenic systems as well as in the development of new agents. Some of the important topical agents against intrinsic skin aging are presented in this article.

### Einleitung

Die seit mehreren Jahrzehnten kontinuierlich zunehmende Lebenserwartung weckt bei immer mehr Menschen den Wunsch, der intrinsischen und extrinsischen Hautalterung mit geeigneten Maßnahmen vorzubeugen sowie vorhandene Hautalterungsercheinungen zu verbessern. Die extrinsische Hautalterung ist vor allem auf UV-Strahlung, Zigarettenrauch, Umweltschadstoffe und Ozon zurückzuführen. Neuere Arbeiten haben zudem verdeutlicht, dass selbst „Passivrauchen“ für die Haut schädlich

sein kann, da unter Rauchexposition der Hautoberflächen-pH-Wert, ähnlich wie bei Anwendung von herkömmlichen Seifen, deutlich ansteigt und zudem freie Radikale zu Lipidperoxidation oder zahlreichen anderen schädlichen Prozessen in der Haut führen können [1]. Für die intrinsische Hautalterung sind in erster Linie genetische Faktoren, aber auch im Atmungsstoffwechsel der Zelle entstehende freie Radikale und die sich mit zunehmendem Lebensalter einstellenden hormonellen Veränderungen verantwortlich.

#### Korrespondenzadresse

Prof. Dr. Martina Kerscher · Studiengang Kosmetik und Körperpflege, Fachbereich Chemie, Universität Hamburg · Martin-Luther-King-Platz 6 · 20146 Hamburg · E-mail: [martina.kerscher@uni-hamburg.de](mailto:martina.kerscher@uni-hamburg.de)

#### Bibliografie

Akt Dermatol 2005; 31, Supplement 1: S6–S9 © Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York  
DOI 10.1055/s-2005-861279 · ISSN 0340-2541

## Veränderungen der Haut nach der Menopause

Bereits ab dem 30. bis 35. Lebensjahr macht sich der sinkende Östrogenspiegel bei der Frau pro Jahr mit einer Abnahme des Kollagengehaltes in der Dermis um etwa 2,1% bemerkbar. In den ersten 5 Jahren nach der Menopause beschleunigt sich dieser Prozess deutlich: Es ist von einem Abfall des Kollagengehaltes der Haut um bis zu 30% auszugehen, der sich vor allem in einer Atrophie der Dermis äußert. Weitere Charakteristika der intrinsisch gealterten Haut sind ein Elastizitätsverlust sowie eine Sebostase durch die abnehmende Produktion hauteigener Lipide [2,3].

## Systemische Maßnahmen bei intrinsischer Hautalterung

Immer häufiger ist der Dermatologe mit dem Wunsch seiner Patientinnen konfrontiert, den Alterungsprozess der Haut aufzuhalten oder zumindest ihn günstig zu beeinflussen. Eine sehr wichtige Maßnahme im Kampf gegen Zeichen sichtbarer Hautalterung ist zweifellos die Primärprävention bereits in jungen Jahren, d. h. ein effektiver Schutz vor Umwelttoxinen und oxidativem Stress. Sinnvoll ist in jedem Fall eine gesunde Lebensführung mit einer ausgewogenen, vitamin- und mineralienreichen Ernährung. Darüber hinaus wird heute eine Vielzahl systemischer Maßnahmen zur Verzögerung der Hautalterung diskutiert, deren Wirksamkeit auch wissenschaftlich teilweise belegt ist. Neben der Gabe von Antioxidanzien wie Vitamin C und E, Sojaproteinen und Lycopenen verspricht man sich insbesondere von hormonellen Interventionen ein Aufhalten der intrinsischen Hautalterung. Ein Beispiel ist die systemische Östrogensubstitution bei Frauen in der Menopause, die bei nachgewiesenem Östrogendefizit durchaus einen therapeutischen Nutzen aufweist [4].

Kontrovers diskutiert wird die systemische Zufuhr von Wachstumshormonen (hGH = human growth hormone), Dehydroepiandrosteron (DHEA) und Melatonin im Bereich der Anti-Aging-Medizin. Während die systemische Gabe von hGH, DHEA und Melatonin im Rahmen der Anti-Aging-Medizin noch wenig wissenschaftlich evaluiert ist, ermöglicht das große Angebot minimal-invasiver Verfahren, wie die Injektion von Botulinumtoxin oder auch eine Gewebeaugmentation durch Unterspritzung mit Füllsubstanzen, wie Hyaluronsäure, gerade dem Dermatologen, Hautalterungserscheinungen wirkungsvoll zu behandeln.

## Dermatokosmetika bei intrinsischer Hautalterung

Neben den sich steigender Beliebtheit erfreuenden minimal-invasiven Verfahren [5] stellen dermatokosmetische Maßnahmen eine zentrale Säule in der Vorbeugung und Verbesserung sichtbarer Zeichen der Hautalterung dar [6]. Neben einer guten Hautverträglichkeit sollten Dermatokosmetika eine wissenschaftlich nachgewiesene Wirkung, etwa auf den Kollagenstoffwechsel, aufweisen. So wird von modernen Dermatokosmetika bei Hautalterung nicht nur eine Restitution des kutanen Hydrolipidmantels mit Stabilisierung der epidermalen Barriere und Verbesserung der im Alter nachlassenden Hydratation des Stratum corneum erwartet, sondern auch eine Stimulierung des Bindegewebsstoffwechsels der Dermis. Hierdurch sollte die im Alter oft-

mals leicht irritierbare Haut nachhaltig hydriert und geschützt sowie ihre Elastizität verbessert werden. Aufgrund der umfassenden Kenntnisse über die Ursachen der Hautalterung und die zugrunde liegenden molekularen Mechanismen wird derzeit angestrebt, geeignete Dermatokosmetika für die individuellen Bedürfnisse unterschiedlicher Anwendergruppen zu entwickeln.

Neben geeigneten Wirkstoffen trägt auch eine differenzierte galenische Grundlage maßgeblich dazu bei, die therapeutischen Ziele zu erreichen. Gerade bei der reifen Haut sind spezielle galenische Konzepte sinnvoll. So existieren heute eine Reihe innovativer Abgabesysteme, etwa Liposomen, Nanoemulsionen/Nanopartikel und Oleosomen, die eine kontrollierte Freisetzung kosmetischer Wirkstoffe erlauben, aber auch selbst hautpflegende Eigenschaften aufweisen. Bei Verwendung herkömmlicher Emulsionen sollte bei Altershaut darauf geachtet werden, anionische Tenside zu meiden oder zumindest sie nur in minimaler Konzentration einzusetzen. Während diese bei der seborrhoischen, „fettigen“ Haut oft problemlos vertragen werden, können sie bei der eher trockenen Haut älterer Menschen zu Irritationen führen. Als Alternative zu anionischen Tensiden können Produkte mit hautverträglicheren Alkylpolyglykosiden eingesetzt werden, die in Reinigungsprodukten gerne mit Betainen kombiniert werden. Eine interessante Entwicklung stellt auch die Gruppe der emulgatorfreien Emulsionen dar, bei denen eine Stabilisierung der Emulsion z.B. über kleine Feststoffpartikel oder Polymere erfolgt. Diese Art der Emulsion könnte im dekorativen Bereich (z. B. Make-up), aber auch bei Lichtschutzmitteln von Interesse sein [7].

## Wirkmechanismen von Dermatokosmetika

Die in Dermatokosmetika eingesetzten Wirkstoffe greifen an unterschiedlichen Stellen in die Prozesse intrinsischer und/oder extrinsischer Hautalterung ein. Mittlerweile stehen Substanzen der ersten, zweiten und dritten Generation zur Verfügung (Tab. 1). Abgesehen von den Vitamin-A-Derivaten wirken die Substanzen der ersten Generation vor allem über antioxidative Effekte, entfalten darüber hinaus jedoch teilweise auch direkte Wirkungen auf das kollagene Bindegewebe der Haut. Die Wirkstoffe der zweiten Generation beeinflussen vornehmlich den dermalen Bindegewebsstoffwechsel. Hier handelt es sich beispielsweise um Peptide, die als Vorstufen von Kollagen oder Prokollagen die

Tab. 1 Bei intrinsischer Hautalterung eingesetzte Dermatokosmetika

1. Generation	Vitamin A Vitamin C Vitamin E Koenzyme Sekundäre Pflanzenstoffe (z. B. Sojaextrakte, Polyphenole)
2. Generation	Wachstumsfaktoren Palmitoyl-Pentapeptid Kupfer-Tripeptid N <sub>6</sub> -Furfuryladenin
3. Generation	DMAE Acetyl Hexapeptid 3

Kollagenbiosynthese im Gewebe stimulieren können, oder auch Spurenelemente wie Kupfer, die ebenfalls eine vermehrte Kollagensynthese induzieren. In der dritten Generation werden Substanzen zusammengefasst, die den Muskeltonus der Haut beeinflussen sollen [8,9].

Ein seit langem in der Dermatokosmetik eingesetzter Wirkstoff ist Retinol (Vitamin A), das bei topischer Gabe sowohl die intrinsische als auch die extrinsische Hautalterung günstig beeinflusst. So induziert der Vitamin-A-Alkohol die Synthese von Typ 1 Prokollagen  $\alpha 1$  und hemmt die Expression der kollagenabbauenden Matrixmetalloproteinase 1 (MMP-1, interstitielle Kollagenase) [10].

Vitamin C (Ascorbinsäure), ebenfalls ein Wirkstoff der ersten Generation, hat epidermale und dermale Effekte. Es verstärkt bei topischer Applikation (5%) die Proliferation und Differenzierung von Keratozyten und induziert eine vermehrte Keratin-10-Synthese. Darüber hinaus steigert Vitamin C über eine Induktion der Vimentinsynthese die Biosyntheseleistung der dermalen Fibroblasten. Schließlich wurde unter topischer Vitamin-C-Applikation auch eine erhöhte Expression der mRNA von Prokollagen I und III nachgewiesen [11,12].

Auch verschiedene Coenzyme, etwa Ubiquinon (Koenzym Q10) und  $\alpha$ -Liponsäure, werden in der Dermatokosmetik eingesetzt. Für  $\alpha$ -Liponsäure etwa konnte in einer randomisierten, plazebo-kontrollierten Doppelblindstudie eine signifikante Abnahme der Faltentiefe und des Faltenvolumens sowie eine ebenfalls signifikante Rückbildung der Hautrauigkeit gesichert werden [13]. Auch die faltenreduzierende Wirkung von Koenzym Q10 wurde wissenschaftlich belegt. So konnte eine im Jahre 1999 publizierte Studie von Hoppe et al. zeigen, dass in menschlichen Fibroblasten durch Koenzym Q10 die Expression von Kollagenase nach UVA-Strahlung supprimiert wird. Klinisch soll es zur Faltenmilderung führen [14].

Auch die positiven Effekte von Sojaproteinen auf die Haut sind inzwischen in verschiedenen Untersuchungen belegt. Ein neuerer Ansatz, die Kollagensynthese in der Dermis zu stimulieren, liegt in der topischen Applikation von Isoflavonoiden. Zu den Flavonoiden, die den sekundären Pflanzenstoffen zugeordnet sind, zählen Polyphenole und Isoflavone, die z.B. in Soja und Sojaprodukten zu finden sind. *In-vitro*-Studien zeigen sowohl photopro-

tektive Effekte der Sojaextrakte wie auch eine gesteigerte Epidermisproliferation und Kollagenneosynthese [15]. In einer offenen multizentrischen Studie mit 234 Probandinnen zeigte sich eine Verbesserung des Erscheinungsbildes und der Dichte postmenopausaler Haut mit signifikanter Reduktion von Falten und signifikanter Erhöhung der Tonizität durch eine Sojaextrakt enthaltende Creme (Novadiol<sup>®</sup>) [16].

Auch für die zur zweiten Wirkstoffgeneration zählenden Spurenelemente konnte *in vitro* eine Stimulation der Kollagenneosynthese demonstriert werden [17,18]. *In vivo* zeigen erste klinische Studien eine Verbesserung von Hautalterungssymptomen, eine Zunahme der Hautdicke und -dichte nach 3-monatiger Applikation von kupfertripeptid- sowie palmitoylpentapeptidhaltigen Externa [19 – 21].

Einige der komplexen Wirkmechanismen verschiedener Dermatokosmetika gegen intrinsische Hautalterung sind in Abb. 1 zusammengefasst. So aktivieren z.B. freie Sauerstoffradikale komplexe Signalkaskaden, die in einer erhöhten Synthese von Matrixmetalloproteasen mit Abbau von kollagenem Bindegewebe resultieren. Diese Vorgänge können durch z.B. Vitamin C und E, Koenzym Q10 und Isoflavone gehemmt werden. Alle diese Substanzen wirken antioxidativ und verhindern so die Entstehung reaktiver Sauerstoffspezies. Vitamin C und Koenzym Q10, aber auch Sojaextrakte, Kupfer und Palmitoylpentapeptid wirken darüber hinaus stimulierend auf die Kollagenneosynthese. Vitamin C fördert außerdem die Hydroxylierung der im Kollagenstoffwechsel benötigten Aminosäuren Prolin und Lysin und verbessert damit die Quervernetzung von Kollagenfasern.

Gerade in den letzten Jahren hat die wissenschaftliche Evaluation verschiedener Wirkstoffe, die zur Verbesserung von Symptomen der Hautalterung eingesetzt werden, große Fortschritte gemacht. Wenngleich derzeit eine abschließende, vergleichende Beurteilung der klinischen Wirksamkeit der verschiedenen Wirkstoffe noch aussteht, stehen dem Dermatologen auch jetzt schon Wirkstoffe zur Verfügung, die evidenzbasiert in doppelblinden, randomisierten, plazebokontrollierten Studien geprüft wurden und so eine individuelle dermatokosmetische Behandlung von Hautalterungserscheinungen ermöglichen.

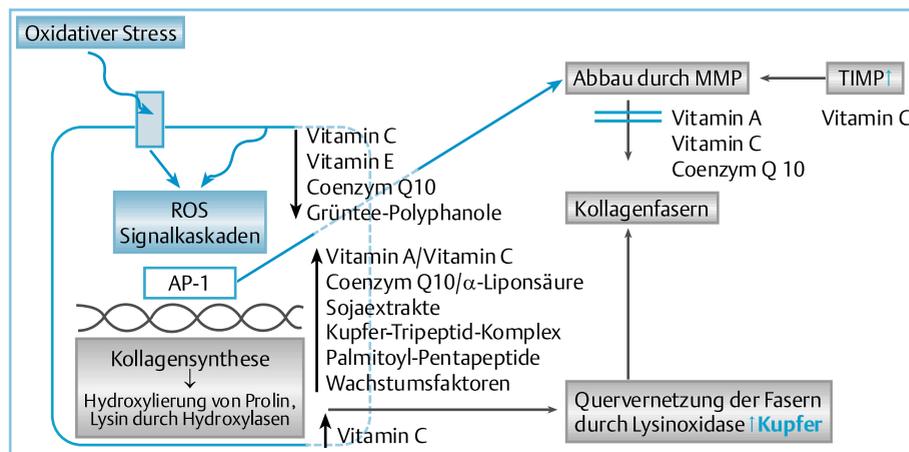


Abb. 1 Wirkmechanismen von Dermatokosmetika bei intrinsischer Hautalterung

## Literatur

- <sup>1</sup> Reuther T, Kemper M, Kerscher M. Assessment of toxicity of side-stream cigarette smoke on HaCaT-keratinocytes with the neutral red release assay. *J Invest Dermatol* 2004; 122: A74
- <sup>2</sup> Brincat M, Moniz CF, Studd JW, Darby AJ, Magos A, Cooper D. Sex hormones and skin collagen content in postmenopausal women. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1983; 287: 1337–1338
- <sup>3</sup> Brincat MP. Hormone replacement therapy and the skin. *Maturitas* 2000; 35: 107–117
- <sup>4</sup> Maheux R, Naud F, Rioux M, Grenier R, Lemay A, Guy J, Langevin M. A randomized, double-blind, placebo-controlled study on the effect of conjugated estrogens on skin thickness. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 170: 642–649
- <sup>5</sup> Behrens-Williams S, Kimmig W, Moll I, Kerscher M. Einsatz dermatokosmetischer Verfahren an deutschen Hautkliniken - Ergebnisse einer Umfrage. *JDDG* 2003; 1: 910–914
- <sup>6</sup> Reuther T, Kerscher M. Active ingredients in dermatocosmetics. *Hautarzt* 2004; 55: 630–636
- <sup>7</sup> Kerscher M, Reuther T. Kosmetik und Hautpflege aus dermatologischer Sicht – neue Trends. *Akt Dermatol* 2003; 29: 27–32
- <sup>8</sup> Leyden JJ, Grove G, Chen T, Appa Y. Immediate and continuing effects of DMAE on face and neck: a split-face study. Posterpräsentation, 60th Annual Meeting of the American Academy of Dermatology, New Orleans: 2002
- <sup>9</sup> Blanes-Mira C et al. A synthetic hexapeptide with antiwrinkle activity. *International Journal of Cosmetics Science* 2002; 24: 303–310
- <sup>10</sup> Chung JH, Kang S, Varani J, Lin J, Fisher GJ, Voorhees JJ. Decreased extracellular-signal-regulated kinase and increased stress-activated MAP kinase activities in aged human skin in vivo. *J Invest Dermatol* 2000; 115: 177–82
- <sup>11</sup> Nusgens BV, Humbert P, Rougier A, Colige AC, Haftek M, Lambert CA, Richard A, Creidi P, Lapiere CMJ. Topically applied vitamin C enhances the mRNA level of collagens I and III, their processing enzymes and tissue inhibitor of matrix metalloproteinase 1 in the human dermis. *J Invest Dermatol* 2001; 116: 853–859
- <sup>12</sup> Humbert PG, Haftek M, Creidi P, Lapiere C, Nusgens B, Richard A, Schmitt D, Rougier A, Zahouani H. Topical ascorbic acid on photoaged skin. Clinical, topographical and ultrastructural evaluation: double-blind study vs. placebo. *Exp Dermatol* 2003; 12: 237–44
- <sup>13</sup> Beitner H. Randomized, placebo-controlled, double blind study on the clinical efficacy of a cream containing 5% alpha-lipoic acid related to photoageing of facial skin. *Br J Dermatol* 2003; 149: 841–849
- <sup>14</sup> Saueremann G, Mei WP, Hoppe U, Stab F. Ultraweak photon emission of human skin in vivo: influence of topically applied antioxidants on human skin. *Methods Enzymol* 1999; 300: 419–428
- <sup>15</sup> Widyarini S, Spinks N, Husband AJ, Reeve VE et al. Isoflavonoid compounds from red clover (*Trifolium pratense*) protect from inflammation and immune suppression induced by UV radiation. *Photochem Photobiol*, 2001; 74: 465–470
- <sup>16</sup> Bayerl C, Keil D. Isoflavonoide in der Behandlung der Hautalterung postmenopausaler Frauen. *Akt Dermatol* 2002; 28: S14–S18
- <sup>17</sup> Katayama K, Amerdariz-Borunda J, Raghov R et al. A Pentapeptide from type I procollagen promotes extracellular matrix production. *J Biol Chem* 1993; 268: 9941–9944
- <sup>18</sup> Abulghani AA, Sherr A, Shirin S et al. Effects of topical creams containing vitamin C, a copper-binding peptide cream and melatonin compared with tretinoin on the ultrastructure of normal skin. *DMCO* 1998; 1: 136–141
- <sup>19</sup> Lintner K. Promoting production in the extracellular matrix without compromising barrier. *Cutis (Suppl)* 2002; 70: 13–16
- <sup>20</sup> Leyden JJ, Grove G, Stephens TJ, Finkey MB, Barkovic BA, Appa Y. Skin benefits of copper peptide containing eye creams. 60th Annual Meeting of the American Academy of Dermatology. New Orleans, USA: 2002
- <sup>21</sup> Krüger N, Fiegert L, Becker D, Reuther T, Kerscher M. Zur Behandlung der Hautalterung: Spurenelemente in Form eines Kupfertripeptidkomplexes. *Kosm Med* 2003; 24: 31–33