

Anti-Aging

Innovative Wirkstoffe für schöne und gesunde Haut

RALPH M. TRÜEB, WALLISELLEN

Die wichtigste Anti-Aging-Strategie bleibt ein gesunder Lebensstil. Aber auch im Bereich der Kosmetika tut sich einiges. Neuartige, innovative Anti-Aging-Wirkstoffe sind biomimetische Peptide, Biochromone, Ectoin und Resveratrol.

Die Hautalterung ist ein physiologischer Prozess, der bereits in den Genen programmiert ist und von Geburt an abläuft. Ausser der intrinsischen Alterung haben auch externe oder extrinsische Faktoren einen vielfach unterschätzten Einfluss auf diesen Vorgang. Gerade für die Haut, die in direktem Kontakt mit der Umwelt steht, spielen UV-Strahlung, Tabakrauch, Stress und unausgewogene Ernährung eine bedeutende Rolle. Diese Faktoren schädigen die Zellbestandteile, die für Zellteilung und Zellstoffwechsel unerlässlich sind. Haut-Alterung und Anti-Aging werden damit auch zur Frage des Lebensstils.

Die Prozesse, die der Hautalterung zugrunde liegen, sind zunehmend besser bekannt. Untersuchungen zeigen, dass intrinsische und extrinsische Prozesse nicht zu trennen sind [1–4]. Sie führen zu einem gemeinsamen Endzustand:

- Dünnere, verletzlichere und trockenere Haut
- Reduziertes Regenerationsvermögen
- Faltenentstehung
- Verlängerte Wundheilungszeit
- Verminderte Aktivität der Talg- und Schweißdrüsen
- Geringere Produktion von wasserbindenden Feuchthaltefaktoren
- Verlangsamter Stoffwechsel.

Exogene Faktoren sorgen lediglich dafür, dass der Alterungsprozess der Haut beschleunigt wird.

Wie lässt sich die Hautalterung verlangsamen?

Die wichtigsten Anti-Aging-Strategien bleiben ein gesunder Lebensstil, eine ausgewogene Ernährung, konsequenter Sonnenschutz und die richtige Hautpflege.

Aber auch im Bereich der Kosmetika tut sich einiges. Einen wichtigen Stellenwert haben Reinigungs- und Pflegegewohnheiten. Eine hautschonende Reinigung, reichhaltige Pflegeprodukte für die Haut ab 40 sowie Kosmetika mit spezifischen Anti-Aging-Wirkstoffen stehen dabei im Vordergrund. Das Wissen über die Entstehung der Hautalterung – auch auf zellulärer und molekularer Ebene – ist deutlich gestiegen, und die Pharma- und Kosmetikindustrie bringen laufend Innovationen auf den Markt.

Anti-Aging-Produkte haben eine ganze Reihe von Aufgaben zu erfüllen: Sie sollen vor UV-Strahlen schützen, die Hautfeuchtigkeit verbessern und wichtige Strukturproteine der Haut, wie Kollagen und Elastin, vor Abbau und Degeneration bewahren. Zu den «Top Ten» der Anti-Aging-Wirkstoffe in Kosmetika gehören Retinol (Vitamin A, Beta-Caroten), Vitamin C (Ascorbinsäure), Vitamin E (Tocopherol), Coenzym Q10, Soja-Isoflavone (Genistein), Hyaluronsäure, Ceramide, Kollagen sowie Signal-, Träger- und inhibierende Peptide [5]. Neuartige, innovative Anti-Aging-Wirkstoffe sind neue biomimetische Peptide, Biochromone, Ectoin und Resveratrol.

Neue biomimetische Peptide

In den letzten Jahren hat sich die Aufmerksamkeit auf eine Substanzgruppe mit breitem Wirkpektrum gegen die komplexen Hautalterungsprozesse fokussiert: die biomimetischen Peptide. Das sind kurzkettige Peptide, die an spezifische Zellrezeptoren binden und verschiedene Regulationsprozesse der Haut beeinflussen.

Falten: Die Peptide, die Neurotransmitter inhibieren, wirken ähnlich wie Botulinumtoxin (BTX) auf die neuromuskuläre Synapse [6]. Dies führt zu einer Muskelrelaxation sowie Faltenreduktion. Durch die kombinierte Anwendung von Acetyl Hexapeptid-8 und Pentapeptid-18 konnte in vivo eine synergistische Wirkung bezüglich Faltenreduktion festgestellt werden.

Tränensäcke: Tränensäcke entstehen durch Ansammlung von Wasser und/oder Fett aus den periorbitalen Kapillargefässen wegen einer altersbedingten Gewebeschwäche. Acetyl Tetrapeptid-5 schützt einerseits vor dem Kollagenabbau durch Glykation und stärkt die Gewebematrix im Augenbereich [6]. Andererseits hemmt Acetyl Tetrapeptid-5 die vaskuläre Permeabilität, wirkt antiödematös und reduziert Flüssigkeitsakkumulationen in den Tränensäcken.

Mikrobielle Hautabwehr: Acetyl Dipeptid-3 Aminoheptanoate ist das wirksamste Peptid zur Stimulation der β -Defensine-2 und -3 [6]. β -Defensine gehören zur Gruppe der antimikrobiellen Peptide (AMP), die als natürliche «Hautantibiotika» die erste Immunbarriere bilden und die Haut vor Infektionen schützen. Es ist bekannt, dass bei Patienten mit atopischer Dermatitis, die für bakterielle und virale Infektionen sensibel sind, die Mengen von AMP und spezifisch der β -Defensine-2 und -3 signifikant reduziert sind [7].

Kopfhaut: Das Trägerpeptid Glycyl-Histidyl-Lysin (GHK) wurde an Vitamin H (Biotin) gekoppelt. Biotinyl-GHK fördert die Zellproliferation und den Metabolismus des Haarfollikels sowie die Bildung von Kollagen IV und Laminin 5, die für die Verankerung des Haars in der Dermis von grosser Bedeutung sind.

Biochromone: eine Alternative zu topischen Retinoiden?

Chromone wie Dihydroxymethylchromon (DHMC) sind Bestandteile ver-

schiedener Pflanzen wie Rheim emodi (indische und himalayische Rhabarber), Sorbaria sorbifolia (sibirische Fiederspiele) und Rhododendron collettianum und können deshalb auch Biochromone genannt werden. Chromone bilden das Grundgerüst der Flavonoide und sind in der Medizin als Mastzellstabilisatoren bekannt (Cromoglicat und Nedocromil).

Biochromone sind neue Anti-Aging-Wirkstoffe, die trotz unterschiedlicher chemischer Struktur eine Retinol-ähnliche Wirkung haben. DHMC bewirkt eine mit Retinol vergleichbare Hochregulation von hautspezifischen Genen, fördert die Kollagen- und Hyaluronsäuresynthese und hemmt die Matrix-Metalloproteinase-1, Kollagenase, Elastase und Hyaluronidase. Im Gegensatz zu Retinol zeigt DHMC jedoch einen positiv regulierenden Einfluss auf den Keratinisierungsprozess, indem es Involucrin und Transglutaminase stimuliert, die für die Bildung einer intakten Hautbarriere notwendig sind.

Eine placebokontrollierte klinische Studie wies eine signifikante Anti-Falten-Wirkung von DHMC nach [8]. Eine weitere Studie hat gezeigt, dass die Kombination von Retinol mit DHMC in einer topischen Formulierung Falten gleich gut reduziert wie eine Formulierung mit Retinol allein in der doppelten Konzentration [9]. Ausserdem war das Produkt mit der Wirkstoffkombination besser verträglich.

Ectoin: Überleben in der Wüste

Ectoin ([S]-2-Methyl-1,4,5,6-tetrahydro-pyrimidin-4-carbonsäure) ist ein zur Gruppe der kompatiblen Solute gehörender Naturstoff. Die stark wasserbindende, niedermolekulare organische Verbindung kommt unter anderem in halophilen Bakterien vor und ermöglicht diesen Organismen, unter Stressbedingungen zu überleben.

Ectoin wird als Wirkstoff in der Hautpflege und im Sonnenschutz eingesetzt. Es stabilisiert die natürliche Struktur von Biopolymeren wie Proteinen, Nukleinsäuren und Biomembranen und schützt die Haut vor Schäden durch Stressfaktoren wie UV-Strahlung, Trockenheit, Hitze oder Kälte. Ectoin schützt die Haut zudem durch eine Vielzahl von Wirkmechanismen vor UVA-induzierten Zellschädigungen. Es reduziert die Bildung von Sonnenbrandzellen signifikant, verhindert die durch UVA verursachte DNA-Mutagenese von Mitochondrien

und reduziert die UVA-induzierten Kaskaden-Effekte (Freisetzung von Second Messenger, Aktivierung von ICAM-1 und MMPs) und in der Folge die Zellalterungsprozesse der Keratinozyten und Fibroblasten [10]. Zudem schützt Ectoin das hauteigene Immunsystem, indem es die Schädigung der immunkompetenten Langerhanszellen durch die UV-Strahlung in der Epidermis verhindert. Ectoin sorgt auch für einen nachhaltigen Feuchtigkeitsaufbau in der Haut.

In einer klinischen Vergleichsstudie über vier Wochen konnte gezeigt werden, dass eine Formulierung mit 2% Ectoin bezüglich Hauthydratation, Hautelastizität und Hautoberflächenstruktur wirksamer war als eine Behandlung mit der Grundlage ohne Ectoin [11].

Resveratrol: DNA-Schutz aus dem Rotwein

Resveratrol ist ein Phytoalexin mit antioxidativen Eigenschaften, das zu den Polyphenolen zählt. Resveratrol ist in einer Anzahl von Pflanzen beziehungsweise pflanzlichen Lebensmitteln enthalten, vor allem in Trauben, Himbeeren, Maulbeeren, Pflaumen und Erdnüssen. Im Rahmen eines Screening-Programms des National Cancer Institute, bei dem mehrere tausend Pflanzen auf antikanzerogene Inhaltsstoffe untersucht wurden, hat man Resveratrol in 72 Pflanzenarten gefunden. Im Saft von weissen Trauben hat man bis zu 200 µg/l, in Saft von roten Trauben bis zu 1100 µg/l der Substanz nachweisen können. In Rotwein ist die Konzentration wesentlich höher und liegt bei etwa 30–50 mg/l.

In-vitro-Studien haben Hinweise auf eine mögliche Wirksamkeit gegen Krebszellen erbracht. Andere Studien haben positive Effekte bei degenerativen und entzündlichen Krankheiten wie Arteriosklerose, Herzkrankheiten, Alzheimer, Arthritis und Autoimmunkrankheiten gezeigt [12]. Resveratrol hilft bei der Abtötung von Krebszellen, indem es ein Protein hemmt, das für deren Überleben entscheidend ist. Dieses als NF-κB (Nukleärer Faktor kappa B) bezeichnete Schlüsselprotein findet sich in allen Zellkernen. Dort ist es verantwortlich für die Aktivierung von Genen, die für das Überleben der Zellen verantwortlich sind. Resveratrol wirkt so auf NF-κB, dass dieses seine überlebensfördernde Wirkung nicht mehr entfalten kann. Dies leitet bei Krebszellen die Apoptose ein. Forscher hoffen, dass NF-κB-Inhibitoren wie Res-

veratrol die Wirkung bereits etablierter Krebstherapien steigern können.

Resveratrol fördert, genau wie eine kalorienarme Ernährung, die Expression der Sirtuin-Gene [13]. Die Sirtuine schützen die DNA und reduzieren die Transkription der Gene. Die Zellen leben länger und die Lebensspanne des Organismus wird verlängert. Mit Resveratrol wurde bei verschiedenen Versuchstieren eine lebensverlängernde Wirkung beobachtet [14]. In einer Studie bekamen Mäuse eine besonders fettreiche Diät. Die gleichzeitige Gabe von Resveratrol verringerte dabei deutlich die Gewichtszunahme. Unter besonders hohen Resveratrol-Dosen konnte eine Verdoppelung der Ausdauerleistung beobachtet werden [15].

Im Anti-Aging-Bereich hat Resveratrol in Nahrungsergänzungsmitteln und in topischen Produkten den Zweck, den Hautalterungsprozess zu verlangsamen. Damit bei der topischen Applikation eine gute Haut- und Zellpenetration und dadurch ein gezielter Transport von Resveratrol in die Epidermalzellen gewährleistet ist, haben kationaktive liposomale Penetrationsvehikel grösste Bedeutung.

Abschliessende Beurteilung

Die Dermatokosmetik prägt präventive und reparative Behandlungskonzepte im Bereich der Hautalterung entscheidend. Die Entwicklung von neuen, biologisch aktiven Substanzen, sinnvollen Kombinationen und optimaler Galenik garantiert nachweisbare Effekte bei einem optimierten Wirksamkeits-Verträglichkeits-Verhältnis. Neue dermatologische Anti-Aging-Produkte sollten synergistische Wirkstoff-Kombinationen enthalten und durch eine penetrationsfördernde Grundlage die Bioverfügbarkeit der Wirkstoffe gewährleisten. In der letzten Zeit sind in diesem Bereich grosse Fortschritte erzielt worden, die für die Anwenderinnen und Anwender von Anti-Aging-Produkten von grossem Nutzen sind.

Prof. Dr. med. Ralph M. Trüeb

Dermatologische Praxis und Haarcenter Professor Trüeb Zentrum Wallisellen Bahnhofplatz 1A, 8304 Wallisellen

r.trueeb@derma-haarcenter.ch



Literaturliste beim Verlag

Literatur:

1. Fisher GJ, et al.: Mechanisms of photoaging and chronological skin aging. *Arch Dermatol* 2002; 138: 1462–1470.
2. Scharfetter-Kochanek K: Chronological and photoaging of the dermal fibroblast and the connective tissue of the skin. *Clin Exp Dermatol* 2001; 26: 592–599.
3. Yaar M, Gilchrist BA: Aging and photoaging of keratinocytes and melanocytes. *Clin Exp Dermatol* 2001; 26: 583–591.
4. Yaar M: Mechanisms of aging. *Arch Dermatol* 2002; 138: 1429–1432.
5. Trüeb RM: Wirksam gegen Falten vorgehen: Wundheilungs-Forschung trifft auf Anti-Aging-Medizin. *Dermatologie Praxis* 2008; 4: 16–18.
6. www.lipotec.com.
7. Hata TR, Gallo RL: Antimicrobial peptides, skin infections and atopic dermatitis. *Semin Cutan Med Surg* 2008; 27: 144–150.
8. Carola et al. 2010
9. Oddos T, et al.: Anti-wrinkle activity of retinol is enhanced by a chromone derivative. *J Invest Dermatol* 2008; 128: 70 (Abstract No 417).
10. Buenger J, Driller H: Ectoin: An effective natural substance to prevent UVA-induced premature photoaging. *Skin Pharmacol Physiol* 2004; 17: 232–237.
11. Heinrich U, et al.: In vivo assessment of Ectoin: a randomized, vehicle-controlled clinical trial. *Skin Pharmacol Physiol* 2007; 20: 211–218.
12. Ono K, et al.: Effects of grape seed-derived polyphenol on amyloid beta-protein self-assembly and cytotoxicity. *Journal of Biological Chemistry* 2008; 283: 32176–32187.
13. Singh UP, et al.: Resveratrol (trans-3,5,4'-trihydroxystilbene) induces silent mating type information regulation-1 and down-regulates nuclear transcription factor-kappaB activation to abrogate dextran sulfate sodium-induced colitis. *J Pharmacol Exp Ther* 2010; 332(3): 829–839.
14. Sinclair DA, Guarente L: Schlüssel zur Langlebigkeit. *Spektrum der Wissenschaft* Oktober 2006: 34–41.
15. Lagouge M, et al.: Resveratrol improves mitochondrial function and protects against metabolic disease by activating SIRT1 and PGC-1alpha. *Cell* 2006; 127: 1109–1122.