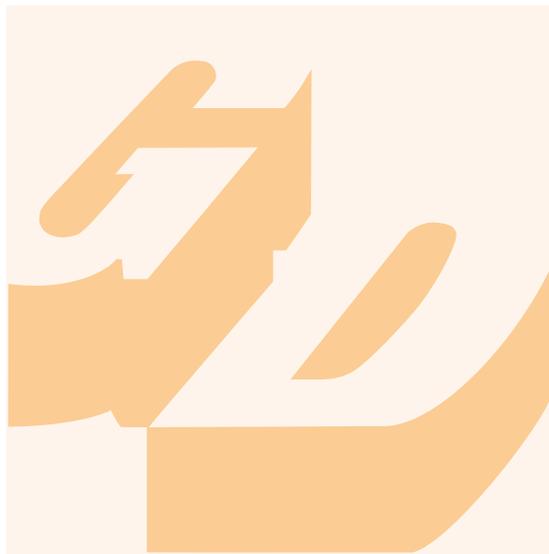


Abstracts

**Symposium der GD -Fachgruppe
Dermatopharmakologie und -toxikologie:
*Möglichkeiten und Grenzen von Antioxidantien***



**Gesellschaft für
Dermopharmazie**

Vorsitzende:

Prof, Dr. Dr. Jürgen Lademann, Berlin

Priv. Doz. Dr. Martina Meinke, Berlin

Symposium der GD-Fachgruppe Dermatopharmakologie und -toxikologie:
Möglichkeiten und Grenzen von Antioxidantien

Kritische freie Radikalkonzentration - eine neue Körperkonstante

*Prof. Dr. Leonhard Zastrow,
Monaco*

Die Reaktionen der menschlichen Haut auf Überexposition durch Sonnenlicht sind allgemein bekannt und werden generell als wellenlängenabhängige physiologische Prozesse beschrieben. Spezifische biologische Effekte der UVB-, UVA- und Infrarotstrahlung wie Erythem, permanente Bräunung und Erythema ab igne sind gut dokumentiert und werden als Basis für vorzeitige Hautalterung oder Hautkrebs angesehen. Die dominierende unspezifische, primäre Reaktion des natürlichen polychromatischen Sonnenlichts mit Haut besteht nach neueren Erkenntnissen jedoch in der Erzeugung freier Radikale. Kürzlich (1) haben wir mit Hilfe quantitativer Elektronenspinresonanztechnik (ESR) zum ersten Mal weltweit das Wirkungsspektrum (Wellenlängenabhängigkeit) für die Radikalerzeugung in menschlicher Haut bestimmt.

Erstens:

Jede Wellenlänge von 280 nm bis 1600 nm erzeugt freie Radikale. Ihre Menge hängt allein von der Dosis ab.

Zweitens :

Lichtinduzierte freie Radikale in der Haut bestehen hauptsächlich aus „primären“ reaktiven Sauerstoffspezies (ROS) $O_2^{\cdot-}$, $^{\cdot}OH$, 1O_2 und „sekundären“ kohlenstoffzentrierten Lipidradikalen (LOS) $^{\cdot}CHR$, $RCOO^{\cdot}$, RO^{\cdot} .

Drittens :

Die durch Sonnenlicht erzeugten „primären“ und „sekundären“ Radikale entsprechen denen wie sie auch bei der Energieproduktion als „Nebenprodukt“ in den Mitochondrien der Zellen entstehen.

Das janusköpfige Gesicht dieser freien Radikale, „nützlich“ oder „zerstörerisch“ zu sein, ist bekannt – bestimmbar ist bisher jedoch nicht, wann das eine oder andere geschieht. Es existieren jedoch zwei biologische Eckpunkte, die eine solche Unterscheidung erlauben. Unstreitig ist, dass die Lichtdosis, welche notwendig für die Vitamin D-Bildung ist, „nützlich“ und die Dosis, bei der ein Erythem erzeugt wird (MED), „zerstörerisch“ ist.

Wir haben daher mit Hilfe des freien Radikalwirkungsspektrums die Gesamtzahl der freien Radikale pro mg Haut berechnet, die bei der Lichtdosis entstehen, die zur Erzeugung des essentiellen Vitamin D notwendig ist.

Unter der Annahme von 25 % der Minimalen Erythemalen Dosis (1000 JU/d, Hauttyp II) werden $\sim 3,5 \times 10^{12}$ Radikale/mg erzeugt, die nachweislich von der Haut toleriert werden!



Diese theoretisch berechnete „kritische Radikalkonzentration“ konnte experimentell für den UVA/UVB-, UV/VIS- und VIS-Bereich durch das Auftreten signifikanter Änderungen in der Dosis – Radikalbildungs-Abhängigkeit – bestätigt werden.

In weiteren Experimenten konnten wir nachweisen, dass im Bereich vor der „kritischen Radikalkonzentration“ die reaktiven Sauerstoffspezies (ROS) mit Werten über 55 % gegenüber den kohlenstoffzentrierten Lipidradikalen (LOS) dominierten, während sich das Verhältnis nach diesem Punkt umkehrte. Wiederum konnte das für die Spektralbereiche UVB/UVA, UVA und VIS allein nachgewiesen werden.

Die Dominanz von Lipidperoxidradikalen bei Radikalmengen grösser als $3,5 \times 10^{12}$ Radikale/mg zeigt daher, dass das antioxidative Verteidigungssystem hier bereits überwunden ist und die molekularbiologische Schadenskaskade abläuft.

Experimente an frischer Schweineleber mit sichtbarem Licht (VIS 430 nm – 780 nm) führten überraschenderweise zum gleichen Ergebnis wie an der menschlichen Haut! Auch hier ist die „kritische Radikalkonzentration“ nachweisbar, auch hier dominieren vor diesem Wert die ROS und danach die LOS.

Berücksichtigt man, dass die Sauerstoffatmung in den Mitochondrien zu den gleichen freien Radikaltypen, wie sie die lichtinduzierten freien Radikale darstellen, führt, ist davon auszugehen, dass sich das Redoxgleichgewicht in der Haut und den inneren Körperorganen gleichartig verhält.

Wir folgern daher, dass die lichtinduzierte „kritische freie Radikalkonzentration“ keine hautspezifische, sondern eine Körperkonstante darstellt.

Literatur (1) Zastrow, L.et.al. Skin Pharmacol Physiol 2009; 22 : 31 – 44
The Missing Link – Light – Induced (280 – 1600 nm) Free Radical Formation in Human Skin



Symposium der GD-Fachgruppe Dermatopharmakologie und -toxikologie:
Möglichkeiten und Grenzen von Antioxidantien

Radikalfangende Eigenschaften topisch und systemisch applizierter Antioxidanzien

*Priv.-Doz. Dr. Martina Meinke,
Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie,
Charité Universitätsmedizin, Berlin*

Unsere Haut ist ständig oxidativem Stress ausgesetzt, der zur Radikalbildung in der Haut und damit zu frühzeitiger Hautalterung oder Hautkrebs führen kann. Strategien, um dies zu vermeiden, sind eine gesunde, vitaminreiche Ernährung, ausreichender Schlaf, wenig Stress und Alkohol; sprich: ein gesunder Lebensstil. Nicht immer ist es uns möglich, dies umzusetzen. Natürliche Extrakte mit Antioxidanzien in physiologischer Konzentration und Cremes reich an Antioxidanzien können das antioxidative Potenzial der Haut aufbauen und durch oxidativen Stress gebildete Radikale effektiv neutralisieren. Um dies zu messen, kann die In-vivo-Elektronen-Spin-Resonanz-Spektroskopie eingesetzt werden. Hierbei wird ein Testradikal auf die Haut aufgetragen und die Kinetik der Abnahme dieses Radikals mit der Zeit direkt oder während einer Bestrahlung und damit einer Stressinduktion gemessen. Dadurch erhält man Informationen über die antioxidative Kapazität und die radikalfangenden Eigenschaften der Haut. Systemisch applizierte Antioxidanzien in physiologischer Konzentration können das antioxidative Potenzial um 50 % erhöhen. Darüber hinaus bieten auch Antioxidantien, die die Ratenkonstante erhöhen, Schutz vor stressinduzierten Radikalen, wie sie während der Strahlenexposition im VIS/NIR-Bereich entstehen. Es wurde beobachtet, dass wasserlösliche Antioxidanzien schneller in der Haut wirken (eine Sättigung ist innerhalb von zwei Wochen sichtbar) als Carotinoide (nach zwei Monaten ist keine Sättigung erkennbar), was durch die verschiedenen Transportmechanismen von wasser- und lipidlöslichen Vitaminen erklärbar ist. Die topische Applikation von Antioxidanzien mittels Creme zeigte eine höhere Schutzwirkung gegenüber stressinduzierten Radikalen, wie sie während der VIS/NIR-Strahlenexposition gebildet werden. Eine kombinierte topische und systemische Applikation kann einen optimalen Schutz vor vorzeitiger Hautalterung und der Entstehung von Krebs bieten.



Symposium der GD-Fachgruppe Dermatopharmakologie und -toxikologie:
Möglichkeiten und Grenzen von Antioxidantien

Antioxidanzien – Rolle von Naturstoffen

*Prof. Dr. med. Christoph M. Schempp,
Kompetenzzentrum skintegral,
Universitäts-Hautklinik Freiburg*

Fast alle für den Menschen relevanten Antioxidanzien sind Naturstoffe. Die endogenen Antioxidanzien des Menschen sind einerseits Enzyme und Aminosäuren, andererseits mit der Nahrung aufgenommene Vitamine, Carotinoide und Polyphenole. Die von außen zugeführten natürlichen Antioxidanzien spielen eine große Rolle in der Aufrechterhaltung einer physiologischen Redox-Balance im menschlichen Organismus.

Natürliche Antioxidanzien lassen sich einteilen in Nahrungsmittel und Gewürze und in Heilpflanzenextrakte, die in Kosmetika oder in Nahrungsergänzungsmitteln eingesetzt werden. Zu den wichtigsten mit der Nahrung aufgenommenen Antioxidanzien zählen die Carotinoide, Vitamin E, Vitamin C, Resveratrol, Grüntee-Polyphenole, Phenolcarbonsäuren (zum Beispiel Chlorogensäure aus Kaffee) und Diterpenphenole (aus mediterranen Gewürzen wie Salbei und Rosmarin). Einige dieser Nahrungsbestandteile werden auch in konzentrierter Form innerlich und äußerlich zur Antioxidanzien-Supplementation eingesetzt.

Die speziell aus Pflanzen hergestellten Antioxidanzien sind in der Regel konzentrierte Extrakte, in denen bestimmte Antioxidanzien angereichert sind. Besonders interessant für die äußere Anwendung sind aus der Gruppe der Polyphenole die Flavonoide (Luteolin, Rutin, Quercetin) und die Tannine (Catechine und Gallotannine). Natürliche Lieferanten dieser Stoffe sind zum Beispiel Mäusedorn, Reseda, rotes Weinlaub, Rosskastanien, Traubenkerne, Tüpfelfarn, Hamamelis und Eichenrinde. Andere Pflanzenstoffe mit einem hohen antioxidativen Potenzial sind Sylimarin und Sylibinin aus der Mariendistel, Hyperforin aus dem Johanniskraut und Curcumin aus der Gelbwurzel. Einige dieser zum Teil recht gut erforschten Pflanzenextrakte werden im Hinblick auf ihre Wirkmechanismen und Einsatzmöglichkeiten kurz besprochen.



Symposium der GD-Fachgruppe Dermatopharmakologie und -toxikologie:
Möglichkeiten und Grenzen von Antioxidantien

Hautcarotinoide als Marker für ein gesundes Leben

*Prof. Dr. Dr.-Ing. Jürgen Lademann unter Mitarbeit
von Martina C. Meinke, Sabine Schanzer, Sora Jung, Maxim E. Darwin,
Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie,
Charité – Universitätsmedizin Berlin, Bereich Hautphysiologie*

Freie Radikale entstehen im Ergebnis metabolischer Prozesse in unserem Organismus, aber in erhöhtem Maße auch durch Umwelteinflüsse wie zum Beispiel Sonneneinstrahlung und Umweltschadstoffe. In kleinen Konzentrationen sind freie Radikale für Informationsprozesse im menschlichen Körper von großer Bedeutung. Übersteigt ihre Konzentration eine kritische Schwelle, so kommt es zu Schädigungen der Haut, aber auch des Organismus. Hautalterung, Immunsuppression und Hautkrebs können die Folgen sein. Wenn diese kritische Schwelle überschritten ist, werden die freien Radikale durch Antioxidanzien neutralisiert. Diese Antioxidanzien stellen das Schutzsystem unseres Organismus gegen die schädigende Wirkung freier Radikale dar. Zu den wichtigsten Vertretern der Antioxidanzien gehören die Carotinoide, die Vitamine und Enzyme. Die meisten dieser Substanzen können wir nicht selbst bilden, sondern müssen sie mit der Nahrung – reich an Obst und Gemüse – aufnehmen. Bisher war es schwierig, die Anreicherung von Antioxidanzien in der menschlichen Haut nachzuweisen. Die Untersuchungen erforderten den Einsatz invasiver Methoden wie HPLC und Massenspektroskopie. Hierzu mussten Hautproben entnommen und anschließend analysiert werden. Im Bereich Hautphysiologie der Charité wurde zusammen mit Berliner Partnern ein Resonanz-Raman-Spektrometer entwickelt, welches es erlaubt, die Carotinoide in der menschlichen Haut nicht invasiv quantitativ zu bestimmen.

Im Rahmen einer einjährigen Studie konnte gezeigt werden, dass die Antioxidanzien, welche von Probanden mit der Nahrung aufgenommen wurden, sich schnell in der Haut anreichern. Phasen gesunder Ernährung, aber auch Krankheitszustände spiegelten sich im antioxidativen Potenzial der Probanden wider. In dieser Studie wurde kein Einfluss auf die Ernährungs- und Stressgewohnheiten der Probanden genommen. In einer zweiten Studie, in der die Stressparameter der Probanden gezielt beeinflusst wurden, konnte dann gezeigt werden, dass es unter der Einwirkung von Alkohol, aber auch Sonnenstrahlung zu einer deutlichen Reduktion von Antioxidanzien in der Haut kommt. Inwieweit die Antioxidanzien die Hautalterung beeinflussen, wurde in einer weiteren Studie untersucht. Hierbei wurden Probanden im Alter von 50 Jahren, welche über die Jahrzehnte ihren Lebensstil nicht geändert hatten, bezüglich der Hautalterung und des antioxidativen Potenzials an einer lichtexponierten Hautstelle der Stirn untersucht. Klar stellte sich heraus, dass die Probanden, welche eine hohe Konzentration von Antioxidanzien in der Haut aufwiesen, deutlich weniger Falten und Furchen in der Haut hatten als andere Probanden. Diese Studie belegt eindeutig, dass die Hautalterung im großen Maße durch unser Ernährungs-, aber auch durch unser Stressverhalten beeinflusst werden kann. Dass eine gesunde obst- und gemüsehaltige Ernährung eine wichtige Voraussetzung für die Anreicherung von



Antioxidanzien in der Haut ist, jedoch Stressfaktoren wie Krankheit, Rauchen, Alkohol usw. dieses antioxidative Potenzial in der Haut sehr schnell wieder reduzieren können, zeigte sich im Rahmen einer Schulstudie. Hier wurden Schüler gebeten, sich einen Monat lang wie üblich zu verhalten und zu ernähren. In diesem Monat wurde ihr antioxidatives Potenzial gemessen, ihnen aber nicht mitgeteilt. In der zweiten Phase der Studie wurden die Schüler gebeten, sich gesund zu ernähren, wobei ihnen ein gesundes Schulessen kostenfrei zur Verfügung gestellt wurde. Die Schüler wurden auch gebeten, in dieser Zeit Alkohol und Nikotin zu vermeiden. In dieser Phase wurden die Schüler über ihre Messwerte informiert. Nach Abschluss dieses zweiten Monats hatten fast alle Schüler deutlich erhöhte Antioxidanzienwerte. Sechs Monate später erfolgte eine für die Schüler überraschende Nachkontrolle, die zeigte, dass ihr antioxidatives Potenzial sogar gestiegen war. Ähnliche Ergebnisse wurden im Rahmen einer Studie an deutschen sowie an in Berlin beziehungsweise in Korea lebenden Probanden erzielt.

