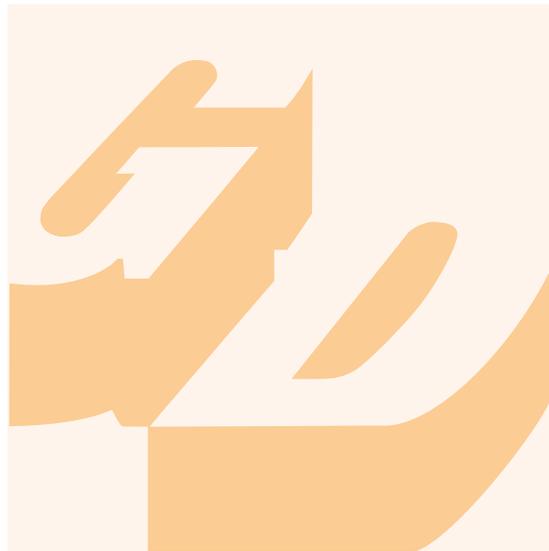


# Abstracts

**Firmenseminar  
der Firma Sebapharma GmbH & Co. KG, Boppard**

**„Präventionsstrategie gegen umweltbedingte  
Hautschäden durch Modulation der Hautbarriere“**



**Gesellschaft für  
Dermopharmazie**

**Vorsitz: Dr. Michaela Arens-Corell, Boppard  
Prof. Dr. Martina Kerscher, Hamburg**

Firmenseminar: „Präventionsstrategie gegen umweltbedingte Hautschäden durch Modulation der Hautbarriere“

# Beeinflussung der Hautbarriere durch ein Bakterienlysat - Ergebnisse von Untersuchungen an einem 3D-Hautmodell

*Dr. Christian Zoschke*

*Institut für Pharmazie (Pharmakologie und Toxikologie)*

*Freie Universität Berlin*

Die epidermale Barriere schützt den Körper vor chemischen, physikalischen und mechanischen Schädigungen sowie über die Bildung antimikrobieller Peptide (Schäfer-Korting & Rolff, 2018) vor dem Eindringen von Mikroorganismen. Dazu trägt wesentlich der saure Oberflächen-pH-Wert bei, welcher die Besiedelung der Hautoberfläche mit einer nichtpathogenen kommensalen Bakterienflora begünstigt. Ferner ist ein normaler transepidermaler Wasserverlust an eine intakte Barriere gebunden. Die Funktionsfähigkeit der epidermalen Grenze zwischen Umwelt und Körperinnerem erfordert ein reguliertes Wechselspiel aus Keratinozytenproliferation und -differenzierung.

Intrinsische (genetische) und extrinsische (von außen induzierte) Einflüsse bestimmen die Intensität und die Geschwindigkeit von Alterungsprozessen. Zwar erschwert die Komplexität der Alterungsprozesse die Quantifizierung und Vorhersage der Effekte einzelner Noxen, doch sind die alterungsfördernden Eigenschaften von z.B. UV-Strahlung, Rauchen und Alkohol unbestritten.

Charakteristische morphologische Veränderungen von Altershaut sind (i) eine dünnere Basalmembran an der Grenze zwischen Epidermis und Korium mit reduzierten Collagen VII- und IX-Gehalten, (ii) eine reduzierte Teilungsaktivität der basalen Keratinozyten, (iii) eine dünnere Epidermis, (iv) ein Anstieg des Oberflächen-pH-Werts sowie (v) eine verstärkte Desquamation (Lorencini et al., 2014). In-vitro-Studien legen ferner die Abnahme des Barriereproteins Filaggrin nahe (Diekmann et al., 2015). Charakteristische funktionelle Veränderungen der Altershaut sind eine gestörte Barriere sowie die verminderte antioxidative Kapazität (Lorencini et al., 2014). Inwieweit die kutane Absorption von topisch applizierten Substanzen im fortgeschrittenen Lebensalter verändert wird, hängt von den Substanzeigenschaften und dem Alter ab (Roskos et al., 1989; Holmgaard et al., 2013).

Da eine reduzierte Noxenexposition Alterungsprozesse verlangsamt, rücken Präventionsstrategien in den Fokus der Dermopharmazie (Al-Nuaimi et al., 2014). Probiotika, vor allem Lactobacilli und Bifidobacteria, dienen per oral zur Regulierung der gastrointestinalen Flora, haben aber offenbar auch positive Effekte bei Infektionen des Respirationstraktes, Akne und atopischer Dermatitis (Muizzuddin et al., 2012; Gueniche et al., 2014). Intakte Bakterien und deren Zellbestandteile sind offenbar gleichermaßen wirksam (Iordache et al., 2008).

Neben entzündungshemmenden wurden auch Barriere fördernde Effekte von Probiotika



festgestellt, z.B. steigt der Ceramidgehalt der Haut nach topischer Applikation von *Streptococcus thermophilus*-Fragmenten. Als Ursache wird die bakterielle Sphingomyelinase postuliert (Di Marzio et al., 1999).

Probiotika gelten allgemein als sicher (Generally Recognized As Safe, GRAS, Sanders et al. 2015). Allerdings ist mikrobiologische Stabilität topischer Formulierungen besser zu gewährleisten, wenn Bakterienfragmente statt lebender Kulturen eingesetzt werden. Dies legt den Einsatz letzterer nahe.

Nachdem erste Tests auf einen Barriere fördernden Effekt eines *Lactococcus*-Lysats hinwiesen (Van der Hoeven et al., 2015), wurden Wirkungen und potentielle Nebenwirkung von Lysat und einer zur Anwendung geeigneten Emulsion mit dem wirkstofffreien Vehikel an rekonstruierter humaner Epidermis (RHE; EpiDerm™; MatTek Corporation) verglichen. RHE eignet sich für solche Untersuchungen in besonderer Weise, da erwünschte und unerwünschte Effekte an diesem humanen Gewebe erfassbar sind. RHE ersetzt bei der toxikologischen Prüfung von Chemikalien auf Hautkorrosion, Hautirritation, und Hautabsorption nach OECD-Richtlinien den Tierversuch. Für die Arzneimittelentwicklung eignen sich entsprechende Krankheitsmodelle (Hönzke et al., 2016; Zoschke et al., 2016).

Das wässrige *Lactococcus*-Lysat und die daraus hergestellte Emulsion induzierten relevante Veränderungen im Vergleich mit dem Vehikel und einer unbehandelten Kontrolle. Die Ergebnisse unserer Studie bestätigen einen Barriere fördernden Effekt des *Lactococcus*-Lysats und zeigen eine exzellente Hautverträglichkeit des geplanten Produkts. Daher gehen wir davon aus, dass die *Lactococcus*-Emulsion dazu beitragen kann, die Hautbarriere zu stärken und so das Eindringen von Noxen zu verringern.

#### Referenzen

AL-NUAIMI, Y., SHERRATT, M. J. & GRIFFITHS, C. E. M. Skin health in older age. *Maturitas*, 79, 256-264.

DI MARZIO, L., CINQUE, B., DE SIMONE, C. & CIFONE, M. G. 1999. Effect of the lactic acid bacterium *Streptococcus thermophilus* on ceramide levels in human keratinocytes in vitro and stratum corneum in vivo. *J Invest Dermatol*, 113, 98-106.

DIEKMANN, J., ALILI, L., SCHOLZ, O., GIESEN, M., HOLTKOTTER, O. & BRENNEISEN, P. 2016. A three-dimensional skin equivalent reflecting some aspects of in vivo aged skin. *Exp Dermatol*, 25, 56-61.

GUENICHE, A., PHILIPPE, D., BASTIEN, P., REUTELER, G., BLUM, S., CASTIELHIGOUNENC, I., BRETON, L. & BENYACOU, J. 2014. Randomised double-blind placebo-controlled study of the effect of *Lactobacillus paracasei* NCC 2461 on skin reactivity. *Benef Microbes*, 5, 137-45.

HÖNZKE, S., WALLMEYER, L., OSTROWSKI, A., RADBRUCH, M., MUNDHENK, L., SCHÄFER-KORTING, M. & HEDTRICH, S. 2016. Influence of Th2 Cytokines on the



Cornified Envelope, tight junction proteins, and  $\beta$ -defensins in filaggrin-deficient skin equivalents. *J Invest Dermatol*, 136, 631-9.

HOLMGAARD, R., BENFELDT, E., SORENSEN, J. A. & NIELSEN, J. B. 2013. Chronological age affects the permeation of fentanyl through human skin in vitro. *Skin Pharmacol Physiol*, 26, 155-9.

IODACHE, F., IORDACHE, CHIFIRIUC, M., BLEOTU, C., PAVEL, M., PELINESCU, SASARMAN, E., LAZAR, V., BUCUR, M., DRACEA, O., LARION, C., COTAR, A. & LIXANDRU, M. 2008. Antimicrobial and immunomodulatory activity of some probiotic fractions with potential clinical application. *Archiva Zootechnica*, 11, 41-51.

LORENCINI, M., BROHEM, C. A., DIEAMANT, G. C., ZANCHIN, N. I. T. & MAIBACH, H. I. 2014. Active ingredients against human epidermal aging. *Ageing Research Reviews*, 15, 100-115.

MUIZZUDDIN, N., MAHER, W., SULLIVAN, M., SCHNITTGER, S. & MAMMONE, T. 2012. Physiological effect of a probiotic on skin. *J Cosmet Sci*, 63, 385-95.

ROSKOS, K. V., MAIBACH, H. I. & GUY, R. H. 1989. The effect of aging on percutaneous absorption in man. *J Pharmacokinet Biopharm*, 17, 617-30.

SANDERS, M. E. 2015. Probiotics in 2015: their scope and use. *J Clin Gastroenterol*, 49 Suppl 1, S2-6.

SCHÄFER-KORTING, M. & ROLFF, J. 2018. Skin delivery of antimicrobial peptides. In: SHEGOKAR, R. & SOUTO, E. (eds.) *Emerging Nanotechnologies in Immunology*. 1st ed.: ELSEVIER.

VAN DER HOEVEN, H. & PRADE, H. 2015. An in vitro study of skin renewal with a probiotic anti-ageing agent. *Household and Personal Care Today*, 10, 27-31.

ZOSCHKE, C., ULRICH, M., SOCHOROVÁ, M., WOLFF, C., VÁVROVÁ, K., MA, N., ULRICH, C., BRANDNER, J. M. & SCHÄFER-KORTING, M. 2016. The barrier function of organotypic non-melanoma skin cancer models. *J Control Release*, 233, 10-18.

Die Arbeit wurde durch SEBAPHARMA GmbH & Co. KG, Boppard, finanziell unterstützt.



Firmenseminar: „Präventionsstrategie gegen umweltbedingte Hautschäden durch Modulation der Hautbarriere“

# In-vivo-Untersuchungen zur Modulation der Hautbarriere durch Probiotika enthaltende Topika

*Prof. Dr. med. Martina Kerscher  
unter Mitarbeit von Dominique Nachtweide  
Universität Hamburg  
Studiengang Kosmetikwissenschaft*

Die Bedeutung von Probiotika in topischen Anwendungen ist ein zunehmendes Forschungsgebiet, das sich mit der Wirkung von probiotischen Extrakten auf die Regeneration und Stabilisierung der Hautbarriere und dem Ziel einer resistenteren Barrierefunktion gegenüber Noxen, Anti-Aging-Effekten und für eine verbesserte Hautoberflächenbeschaffenheit beschäftigt.

Eine stabile Mikroflora der Haut wird in besonderem Maße auch durch den pH-Wert beeinflusst. Er stellt zusammen mit der Epidermis, auf deren Verhornungsprozess er einen maßgeblichen Einfluss hat, einen essentiellen Schutzmechanismus der Haut dar, indem er deren Mikroflora reguliert und als Barriere fungiert.

Neben der oralen Einnahme von Probiotika, deren positive Wirkung auf die Hautbarriere vielfältig untersucht und belegt wurde, rückt auch die topische Anwendung von Bakterienkulturen oder daraus gewonnenen Stoffen in den Fokus. Eine orale Einnahme zeigte unter anderem antiinflammatorische Eigenschaften bei atopischer Dermatitis durch Lactobacillus-Stämme, eine verbesserte Heilung von Verbrennungen und Narben, eine Hautverjüngung, einen verbesserten UV-Schutz oder eine verbesserte Immunabwehr der Haut. Bei topischen Anwendungen konnte unter anderem eine verbesserte Hautbarrierefunktion oder eine verbesserte Wundheilung festgestellt werden.

Bei der von uns durchgeführten Untersuchung wurden ein Lysat aus Laktokokkenextrakt in einem glycerinhaltigen Serum, das Serum ohne Lysat (Vehikel), das Laktokokken-Lysat und ein unbehandeltes Kontrollareal an vier Arealen des Unterarms bei 20 Frauen über 30 Tage mit zweimal täglicher Applikation getestet. Die Areale wurden randomisiert und die Produkte verblindet von den Probanden zweimal täglich in einer standardisierten Menge appliziert. Vor Behandlungsbeginn und nach 2, 5, 14 und 30 Tagen wurden der transepidermale Wasserverlust, die Stratum corneum-Hydratation, der pH-Wert, die Hautelastizität und die Hauttopographie unter standardisierten Bedingungen evaluiert und dokumentiert.

Unter Behandlung mit Lysat-haltigem Serum zeigte sich ein signifikanter Anstieg der Stratum corneum-Hydratation um 25,45 % ( $p < 0.001$ ). Das reine Lysat und das unbehandelte Areal zeigten keine signifikanten Veränderungen der Stratum corneum-Hydratation. Ein Abfall des



transepidermalen Wasserverlustes wurde nur bei der ehandlung mit Lysat-haltigem Serum ersichtlich. Der pH-Wert zeigte einen signifikanten Peak bei der Behandlung mit Lysat-haltigem Serum wie auch mit reinem Lysat. Alle Werte blieben während der Behandlung im hautphysiologischen Bereich.

Diese ersten In-vivo-Untersuchungen mit Laktokokkenextrakt in einer Serumformulierung haben eine Stabilisierung der Hautbarriere in sehr kurzer Zeit bewiesen. Weitere Studien mit einer größeren Probandenzahl sowie mit Untersuchung des Mikrobioms während der Therapie sind nach diesen erfolgsversprechenden ersten Ergebnissen geplant.



Firmenseminar: „Präventionsstrategie gegen umweltbedingte Hautschäden durch Modulation der Hautbarriere“

# Innovative Dermokosmetika zur Prävention von umweltbedingten Hautschäden

*Dr. Marijane Bevanda-Franjić*  
*Sebapharma GmbH & Co. KG, Boppard*

Die Haut befindet sich an der Schnittstelle zwischen der komplexen Physiologie des Körpers und der äußeren Umgebung, und die semipermeable epidermale Barriere verhindert sowohl den Feuchtigkeitsverlust als auch das Eindringen von infektiösen oder toxischen Substanzen.

Der saure pH-Wert der Haut beeinflusst viele pH-abhängige Prozesse in der oberen und unteren Epidermis. Häufige entzündliche Hauterkrankungen, wie atopische Dermatitis und Psoriasis, zeigen eine verminderte Barrierefunktion (Elias 2010). Zahlreiche Studien legen dar, dass die komplexe Antwort von epidermalen Zellen auf eine Unterbrechung der Barriere solche Bedingungen verschlimmern, aufrechterhalten oder sogar initiieren kann (Schmidt-Wendter, Korting 2007). Die Wiederherstellung und Aufrechterhaltung der Barriere, beispielweise durch die Verwendung einer geeigneten Art der Hautreinigung und Pflege, kann die Behandlung von Hauterkrankungen verbessern (Schmidt-Wendter, Korting 2007). So geben neue Untersuchungen Hinweise darauf, dass nicht nur bei der Hautreinigung, sondern auch bei der Verwendung von Emulsionen ein pH-Wert von 5,5 einen stabilisierenden Effekt an der epidermalen Barrierefunktion mit sich bringt (Gehring, 2016).

Die Interaktion der Mikroorganismen mit der Haut ist seit langem bekannt (Marchionini, Hausknecht 1938, Marples 1965). Der sogenannte „Kolonisierungswiderstand“ ist eine wirksame natürliche Abwehr gegen opportunistische oder pathogene Arten (Hannigan, Grice 2013). Neuere Untersuchungen zum menschlichen Hautmikrobiom weisen darauf hin, dass es für die Aufrechterhaltung der physiologischen Regulierung von Schutz- und Abwehrreaktionen wichtig ist (Rodriguez-Hoffmann, 2017, Oh et al. 2014, Schommer, Gallo 2013). Für einige Präparate aus Laktobazillen (Guéniche et al. 2014), Bifidobakterien und Vitreoscilla (Guéniche et al. 2008, Guéniche et al. 2010) konnten positive Effekte auf die Hautbarrierefunktion und das atopische Ekzem nachgewiesen werden.

Mit dem Ziel, den gesunden Zustand der Haut und dieses Aussehen so lange wie möglich zu erhalten, gewinnt der Präventionscharakter bei der Entwicklung neuer dermokosmetischer Formulierungen, auch im Hinblick auf Hautalterungsprozesse, immer mehr an Bedeutung.

Im Rahmen einer klinischen Studie wurde der Frage nachgegangen, ob ein protektiver und regenerativer Effekt durch die Anwendung von Emulsionen mit einem pH-Wert 5,5 und einem probiotischen Lysat erzielt werden kann. Die Ergebnisse der Studie zeigen, dass die Emulsionen



sowohl die epidermale Barrierefunktion nach Irritation stabilisieren wie auch einen protektiven Effekt gegen derartige belastende Einflüsse mit sich bringen. Somit trägt die Anwendung von Formulierungen mit einem pH-Wert von 5,5 und einem probiotischem Lysat dazu bei, die Hautbarriere zu stärken und leistet einen wichtigen Beitrag zum Schutz gegen umweltbedingte Hautschäden.

## Referenzen

1. Elias PM, 2010. Therapeutic implications of a barrier-based pathogenesis of atopic dermatitis. *Ann Dermatol* 22 (3):245-254.
2. Korting HC, Schmid-Wendtner MH, 2007. pH and the skin. ABW Wissenschaftsverlag Berlin.
3. Gehring W, 2016. Die Bedeutung des pH-Wertes für den Eigeneffekt einer hydrophilen Emulsion und dessen Auswirkung auf protektive und regenerative Eigenschaften. *Akt Dermatol* 42: 349-352.
4. Marchionini M, Hausknecht W, 1938. Säuremantel der Haut und Bakterienabwehr. 1. Mitteilung: Die regionale Verschiedenheit der Wasserstoffionenkonzentration der Hautoberfläche. *Kli. Wochenschr.* 17: 773-777.
5. Marples MJ, 1965. The ecology of the human skin. CC Thomas, Springfield, Illinois.
6. Hannigan GD, Grice EA, 2013. Microbial ecology of the skin in the era of metagenomics and molecular biology. *Cold Spring Harbour Persp Med*; 3:a015362.
7. Rodrigues-Hoffmann A, 2017. The cutaneous ecosystem: the roles of the skin microbiome in health and its association with inflammatory skin conditions in humans and animals. *Veterinary dermatology* 28 (1): 60-e15.
8. Oh J, Byrd AL, Deming C, Conlan S, Kong HH, 2014. Biogeography and individuality shape function in the human skin metagenome. *Nature* 514: 59-64.
9. Schommer NN, Gallo RL, 2013. Structure and function of the human skin microbiome. *Trends in Microbiology* 21 (12): 660-668.
10. Guéniche A, Philippe D, Bastien P, Reuteler G, Blum S, Castiel-Higounenc I, Breton L, Benyacoub J, 2014. Randomised double-blind placebo-controlled study of the effect of *Lactobacillus paracasei* NCC 2461 on skin reactivity. *Benef Microbes*, 5: 137-145.
11. Guéniche A, Knaudt B, Schuck E, Volz T, Bastien P, Martin R, Röcken M, Breton L, Biedermann T, 2008. Effects of nonpathogenic gram-negative bacterium *Vitreoscilla filiformis* lysate on atopic dermatitis: a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical study. *BJD* 159: 1357-1363.
12. Guéniche A, Bastienne P, Ovigne JM, Kermichi M, Courchay G, Chevalier V, Breton L, Castiel-Higounenc I, 2010. *Bifidobacterium longum* lysate, a new ingredient for reactive skin. *Experimental Dermatology* 19: e1-e8.

