

Auf den Punkt gebracht – Pigmentflecken

veröffentlicht in Medical 2024 (3), 24-27

Die Pigmentierung der Haut wird weltweit unterschiedlich bewertet. In asiatischen Ländern wird eine möglichst helle Haut, in Europa eine eher leicht gebräunte angestrebt. Abgesehen von diesen lokal unterschiedlichen Idealvorstellungen ist es überall das Ziel, Pigmentflecken und punktuelle, fehlende Pigmentierung auf der Haut zu verhindern und/oder kosmetisch zu behandeln.

Wenn wir über Pigmentflecken sprechen, was meinen wir eigentlich damit? In der Umgangssprache verstehen wir darunter alle möglichen Flecken, die sich von der umgebenden Haut durch ihre abweichende Färbung auszeichnen. Im Detail geht es dabei aber um verschiedene biochemische Prozesse, an deren Ende Stoffe entstehen oder nicht entstehen, die sich punktuell in verschiedenen Schichten der Epidermis ablagern, anreichern oder eben auch abreichern. Schaut man sich die Prozesse genauer an, dann liegen ihnen vielfältige physikalische, biochemische, chemische und mikrobiologische Auslöser zugrunde. Wenn man sie kennt, kann man darauf gegebenenfalls präventiv oder kurativ mit spezifisch wirkenden Behandlungen reagieren.

Eine generelle Schwierigkeit hinsichtlich der Behandlungen besteht jedoch darin, dass trotz zahlreicher wissenschaftlicher Studien und Publikationen recht wenig über die diskreten chemischen Strukturen der gebildeten Stoffe bekannt ist und man diesbezüglich immer noch auf ungenaue Beschreibungen angewiesen ist. Selbst bei dem am intensivsten untersuchten Melanin beschränkt sich die Kenntnis auf ungefähre Strukturen. Das erschwert die Entwicklung zielgerichteter Behandlungen mit entsprechenden Wirkstoffen ungemein und leitet den Schwerpunkt eindeutig auf die Prävention.

Physikalische Auslöser – UV-Licht

Bei der Einwirkung von UV-Licht entstehen einzelne stärkere Pigmentierungen an Stirn, Nase und Ohren ("Sonnenterrassen"), darüber hinaus durch lokal variierende Hautverhältnisse, Keratosen und in Form von Sommersprossen etwa, aber auch sichtbare Hypopigmentierungen, beispielsweise an melaninarmer Narben oder partiell Vitiligo-belasteter Haut. UV-Licht initiiert die Anregung der Tyrosinase in den Melanozyten der Basalschicht und bewirkt, dass die Aminosäure Tyrosin unter Aufnahme von Sauerstoff über L-Dopa, Dopachinon und 5,6-Indolchinon in das dun-

kelbraune Eumelanin umgewandelt wird.

An der ähnlichen Bildung von Phäomelanin ist die schwefelhaltige Aminosäure Cystein beteiligt. Beide zusammen werden als "Melanin" bezeichnet, in den Melanosomen gespeichert und aus den Melanozyten in die Kerneozyten transportiert.

Eine Idee zur Struktur des Melanins vermittelt das in Abbildung 1 gezeigte Fragment des Eumelanins. Es macht deutlich, dass gut penetrierende und niedermolekulare Reduktionsmittel wie liposomales Ascorbylphosphat ("Vitamin C"), Kojisäure und Wasserstoffperoxid zu einer sichtbaren Bleichung von Hyperpigmentierungen führen können. Und zwar, indem sie chinoide Gruppierungen reduzieren und die ausgedehnten π -Elektronensysteme unterbrechen, die für die Farbgebung verantwortlich sind. Widerstandsfähiger gegenüber äußerlichen Agenzien ist das rötliche schwefelhaltige Phäomelanin.

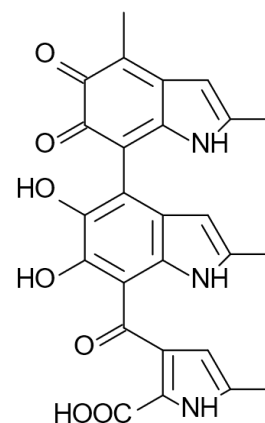


Abb. 1: Fragment des Eumelanins

Ansonsten verblassen Hyperpigmentierungen und Sommersprossen erfahrungsgemäß langsam von selbst, wenn keine weiteren Strahlenbelastungen oder ein entsprechender Schutz durch Kleidung und Sonnenfilter erfolgen.

Endogene Melaninbildung

Ähnlich wie es bei der Verletzung eines Apfels zu einer Braunfärbung kommt, wird auch die

Epidermis bei Verletzungen veranlasst, Melanin zu bilden. In beiden Fällen handelt es sich um eine Tyrosinase, die für die einsetzende Pigmentierung verantwortlich ist. Sie ist unter dem Begriff postinflammatorische Hyperpigmentierung, kurz PIH, bekannt geworden und kommt etwa nach Insektenstichen, Druckstellen, Urticaria pigmentosa¹, Verätzungen, Akne und Infektionen wie Windpocken und Masern

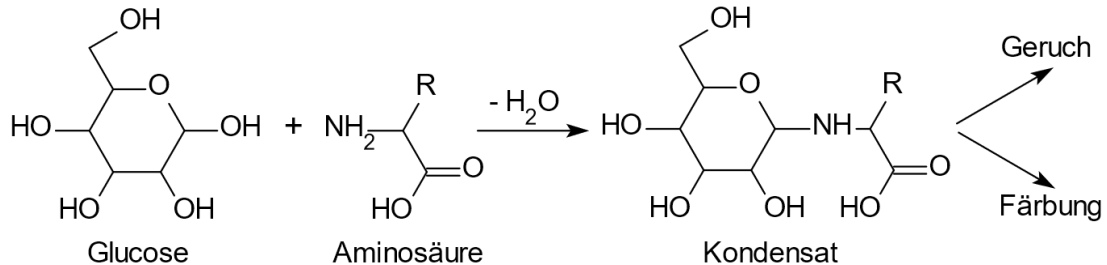


Abb. 2: Beispiel einer Maillard-Startreaktion

vor. Es entstehen wie bereits angedeutet polymere Melaninstrukturen, die sich aber im Detail bis heute chemisch nicht einheitlich definieren lassen. Auch bei Laserbehandlungen treten Hyperpigmentierungen auf. Sie können meist durch Vor- und Nachbehandlung mit liposomalem Ascorbylphosphat vollständig unterdrückt werden.

Eine Kombination aus physikalischer, chemischer und endogener Melaninbildung stellt die Fotosensibilisierung dar. Dabei reagiert die Haut besonders intensiv auf ein oral oder topisch appliziertes Arzneimittel, wenn es danach zu einer Strahlenbelastung kommt. Die gleiche Wirkung haben Kontaktallergene von Pflanzen, wie z. B. dem Wiesenbärenklau. Im Endeffekt hat man es auch hier mit einer postinflammatorischen Hyperpigmentierung zu tun.

Biochemische Pigmentierungen

Ganz anders zusammengesetzte Pigmentflecke treten bei älterer Haut auf, weshalb man sie landläufig auch als Altersflecken bezeichnet. Sie sind häufig die Begleiterscheinungen im Zusammenhang mit Erkrankungen der Niere oder von Diabetes, um nur zwei Beispiele zu nennen.

In der englischen Literatur werden sie Advanced Glycation End-Products oder kurz AGE genannt. Man geht seit langem davon aus, dass es sich um unlösliche, schwer abbaubare Konglomerate aus Proteinen und Zuckern handelt, ähnlich wie sie bei der Reaktion von Selbstbräunern vom Typ des Dihydroxy-

acetons (DHA) mit dem Keratin der Haut unter Mitwirkung von Luftsauerstoff entstehen. Chemisch gesehen handelt es sich bei der Bildung von AGEs um eine Variante der Maillard-Reaktion, die beispielsweise mit Kondensaten aus Glucose und Aminosäuren (Abbildung 2) startet und bei der es sich am Ende um sogenannte melanoide Strukturen wie bei der Anwendung von Selbstbräunern handelt.

Anders als Melaninpigmente verblassen die AGEs saisonal nicht und sind nur begrenzt einer Behandlung von außen zugänglich. Das gilt auch für chemische Agenzien. Allein niedrig konzentriertes Wasserstoffperoxid scheint eine gewisse Wirkung auf diese polymeren Kondensationsprodukte zu haben. Um die störenden Flecken zu entfernen, greift man gewöhnlich auf Laserbehandlungen zurück. Peelings und Mikrodermabrasion können hilfreich sein.

Ähnliche Strukturen und Dunkelfärbungen entstehen neben Geruchstoffen beim Erhitzen von protein- und saccharidhaltigen Lebensmitteln beim Braten und Backen (Abbildung 2).

Lipofuszin

Eine ähnliche Parallele mit Lebensmitteln lässt sich bei Pigmentierungen ziehen, die sich aus Proteinen oder deren Aminosäuren und Lipiden oder deren Abbauprodukten bilden. Die äußere Braunfärbung beim Braten von Hackfleisch resultiert hauptsächlich aus Kondensationsreaktionen von Proteinen mit Fettstoffen. Ähnliche in der Haut gebildete hochmolekulare und ebenfalls sehr hartnäckige Verbindungen werden Lipofuszin genannt und wie AGEs zu den Altersflecken gezählt. Lipofuszin kommt nicht nur in der Haut, sondern auch in Organen wie Herz, Leber und Niere vor. Untersuchungen berichten über hochmolekulare Aggregate von etwa 6000-7000 Dalton.² Die Studien über die Struktur von Lipofuszin gehen weit auseinander. Einige sprechen bei

¹ Yasushi Tomita, Kazuhisa Maeda, Hachiro Tagami, Mechanisms for Hyperpigmentation in Postinflammatory Pigmentation, Urticaria pigmentosa and Sunburn, Dermatologica (1989) 179 (Suppl. 1): 49–53.

² Robert D Jolly, David N Palmer, Rosalind R Dalefield, The analytical approach to the nature of lipofuscin (age pigment), Archives of Gerontology and Geriatrics Volume 34, Issue 3, May–June 2002, Pages 205-217

den Lipidkomponenten von oxidierten Fettsäuren, andere über terpenoide Isoprenstrukturen, wie sie für Retinoide typisch sind. Das Beispiel einer niedrigmolekularen Retinoidstruktur zeigt die Abbildung 3.

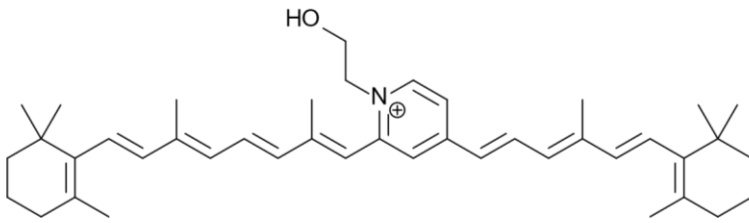


Abb. 3: Lipofuszin – Beispiel einer niedrigmolekularen Retinoidstruktur

Den unterschiedlichen chemischen Zusammensetzungen entsprechen die variierenden Färbungen der Pigmentierung. Sie reichen von eher gelblichen bis zu dunkelbraunen Tönungen. Die prozentualen Angaben über einzelne Komponenten sind mit Vorsicht zu genießen, da ältere Angaben fortgesetzt verbreitet, aber nicht erneut nachvollzogen wurden. Entsprechend schwierig sind Erfolg versprechende Behandlungen von Lipofuszin-Flecken vorherzusagen. In manchen Fällen kann man mit gut eindringenden Wirkstoffen wie Wasserstoffperoxid, das sowohl reduzieren als auch oxidieren kann, eine gewisse Wirkung feststellen. In der Regel wird man aber wie bei AGE-Pigmentierungen physikalische Methoden zur Entfernung bevorzugen, sofern es die betreffenden Hautareale zulassen.

Wirksamkeitsmessungen

Die Ausführungen über die unterschiedliche Natur von Pigmentflecken zeigen ein grundsätzliches Problem bei der Findung spezifischer kosmetischer Wirkstoffe zu ihrer Entfernung. Nach eigenen Recherchen ist es den Service-Laboren, die Wirksamkeitsmessungen durchführen, nicht möglich, bei den Tests zwischen den einzelnen Zusammensetzungen der Pigmente zu differenzieren. Das hat zur Folge, dass eine Zuordnung nicht möglich ist und insbesondere bei AGE und Lipofuszin nur Vermutungen darüber kursieren, welche Stoffe eine Wirkung haben könn(t)en. Bei anderen endogenen Pigmentanomalitäten ist die Analyse einfacher:

- Pityriasis versicolor ist eine oberflächliche Infektion mit Malassezia-Hefepilzen. Die infizierte Haut hebt sich aufgrund der vergleichsweise geringeren Melaninproduktion unter dem Tageslicht heller ab. Bei sehr heller Haut erscheinen die Flecke dunkler. Die Behandlung erfolgt mit Antimykotika.
- Pityriasis alba ist eine postinflammatorische Hypopigmentierung, d. h.

Hautareale sind melaninärmer als die Umgebung. Kosmetisch wird mit reizfreien Basiscremes oder ausgleichenden, nicht okklusiven Foundations behandelt.

- Kutane Mastozytose bezeichnet rötlich-braune Pigmentflecke, die mit Schwellungen und Rötungen verbunden sein können. Es lässt sich eine Mastzellinfiltration in der Lederhaut nachweisen; bei der Urticaria pigmentosa ist der gesamte Körper betroffen.
- Bei Vitiligo ist unter anderem die Katalase-Aktivität und der Wasserstoffperoxidhaushalt der Haut gestört. Es kommt zu oxidativem bzw. nitrosativem (Beteiligung von Peroxinitrit) Stress. Mangansalze (Mn^{2+}) plus Schmalband UVB-Therapie (311 nm) können die Hemmung der Melaninbildung aufheben. Die Wirkung des Mangans entspricht einer "Pseudo"-Katalase, die man im Übrigen beim Einstreuen von Braunstein (Mangandioxid) in Wasserstoffperoxid in Form einer spontanen Zersetzung unter Sauerstoffentwicklung beobachten kann.

Es kursieren darüber hinaus, insbesondere in der medizinischen Terminologie viele Bezeichnungen für die gleichen Sachverhalte. So werden Hyperpigmentierungen auch Melasma oder Chloasma genannt oder Altersflecke unterschiedlicher Zusammensetzung etwa als Lentigo oder Lentiginos (Plural) mit verschiedenen Adjektiven bezeichnet.

Medizinische Behandlung

Typische Bleichmittel sind topisch Benzoylperoxid (wirkt ähnlich wie Wasserstoffperoxid) und Hydrochinon (Tyrosinasehemmung und direkte Bleichung durch Reduktion). Tretinoin (Vitamin-A-Säure) und Isotretinoin regen die Zellneubildung an, während Hydrocortison die Pigmentbildung der Melanozyten reduziert.

Eine nahezu ähnliche, aber moderatere Wirkung wie Vitamin-A-Säure lässt sich mit biologisch abbaubaren kosmetischen Vitamin-A-Nanodispersionen erreichen.

Tranexamsäure, die als Antifibrinolytikum (Plasmin-Inhibitor) in der Medizin genutzt wird, hemmt den Melaninbildungsprozess. Sie führt darüber hinaus zur Verblässung durchscheinender Blutgefäße und lässt sich auch in der Kosmetik unter Einhaltung von Dosierungsgrenzen einsetzen. In Kombination mit Niacinamide (INCI) ist ein Eingriff in den Melanosomentransport möglich.

Medizinische Säurepeelings werden nach wie vor mit Trichloressigsäure, gegebenenfalls in Kombination mit weiteren Stoffen durchgeführt. In der Kosmetik entstanden Fruchtsäure-Peelings historisch durch das Verbot von Vitamin-A-Säure.

Dr. Hans Lautenschläger