

Hyaluronsäure & Polysaccharide – für Hautfeuchte und gegen Falten

veröffentlicht in medical Beauty Forum 2018 (6), 15-18

Hyaluronsäure ist ein kettenförmiges Molekül aus sich wiederholenden zuckerähnlichen Einheiten. Im Laufe der Jahre hat sie sich zu einer nahezu unentbehrlichen Komponente in der Kosmetik entwickelt. Und immer wieder gibt es Neuigkeiten.....

Hyaluronsäure alias Hyaluronan erfüllt im menschlichen Körper viele Funktionen. Als Bestandteil der extrazellulären Matrix ist sie unter anderem für den Innendruck des Augenglaskörpers, die Synovialflüssigkeit der Gelenke und die Druckaufnahme des Bindegewebes von Bedeutung. Letzteres macht die Hyaluronsäure neben dem Kollagen für Anti-Aging-Kosmetika interessant, welche Falten glätten und die Elastizität der Haut erhalten sollen. Ein wichtiger Pflege-Faktor für die trockene Haut ist die extrem hohe Wasserbindungskapazität der Hyaluronsäure.^{1,2}

Wie beim Kollagen nimmt die Hyaluronsäuredichte in der Haut altersbedingt ab. Dem wird durch Faltenunterspritzungen von Hyaluronsäure und ihren Derivaten in der ästhetischen Medizin entgegengewirkt. In der Kosmetik sind invasive Techniken allerdings nicht zulässig.

Oberflächlich aufgetragen...

...haben Hyaluronsäure und deren Salze einen völlig anderen Wirkungsmechanismus als im Inneren der Haut. Hyaluronsäure verbindet sich dort über Wasserstoffbrücken mit dem Keratin der Haut. So entsteht nach dem Auftragen auf der Haut und dem Verdunsten des im Produkt enthaltenen Wassers eine leichte Spannung, die kleine Fältchen glättet. Ein zusätzlicher aufpolsternder Effekt führt zur Verringering der Faltentiefe. Darüber hinaus entwickelt sich ein angenehmer Feuchtefilm auf der Hautoberfläche.

Gruppe der Polysaccharide

Hyaluronsäure gehört zu den Polysacchariden, ist mit anderen Worten ein natürliches Polymer, bestehend aus Glucuronsäure- und N-

Acetyl-Glucosamin-Einheiten. Glucuronsäure, eine Zuckersäure, ist das Oxidationsprodukt der Glucose und dient dem Körper zur Entgiftung, indem es unerwünschte Stoffe wasserlöslich macht und via Leber, Niere und Urin aus dem Körper transportiert. N-Acetyl-Glucosamin ist die Verbindung von Essigsäure mit dem Aminozucker Glucosamin, von dem man unter anderem annimmt, dass er lebensverlängernd wirkt.³ Dementsprechend ist sowohl Glucosamin als auch N-Acetyl-Glucosamin in vielen Nahrungsergänzungsmitteln zu finden.

Herstellung und Lagerung

Die Herstellung der Hyaluronsäure aus Hahnenkämmen findet schon lange nicht mehr statt. Die heutigen Verfahren erfolgen biotechnologisch mit Hilfe von Kulturen des *Streptococcus zooepidemicus*. In diesen Prozessen entstehen hochreine, proteinfreie Produkte, die sich im Vergleich zu den ursprünglichen Produkten durch eine sehr gute Verträglichkeit auszeichnen. Es ergeben sich dabei Polymere mit einer molekularen Masse von mehreren Millionen Dalton (Da). 1 Dalton entspricht etwa $1,66 \cdot 10^{-27}$ kg.

Die optimale Molekülgröße

Die Diskussion um die für die Kosmetik optimale Größe der Hyaluronsäure-Moleküle wird aktuell immer noch geführt. Die Wunschvorstellung ist dabei, mit äußerlich applizierter Hyaluronsäure in der defizitären Lederhaut ähnliche Wirkungen zu erzielen, wie man sie von endogener Hyaluronsäure kennt. Dies setzt allerdings die Passage der Hautbarriere voraus. Experimentelle Studien mit fragmentierter Hyaluronsäure zeigen, dass bei Größenordnungen von 50.000 und 130.000 Dalton eine Steigerung der Hautfeuchte und -elastizität sowie eine Abnahme der Faltentiefe ein-

¹ Lautenschläger H, Hyaluronsäure – ein legendärer Wirkstoff, Kosmetische Praxis 2008 (4):16-18

² Hyaluronsäure und Haut in Trends in Clinical and Experimental Dermatology (Volume 3), Volume Editors: Wohlrab W, Neubert RRH, Wohlrab J, Shaker Verlag, Aachen 2004

³ Bell, GA et al.: Use of glucosamine and chondroitin in relation to mortality. In: Eur J Epidemiol 2012 (27):593-603

treten.⁴ Aus diesen Effekten wird geschlossen, dass kürzere Hyaluronsäure-Ketten die Hautbarriere durchdringen können.⁵ Dazu ist jedoch zu bemerken, dass die Größenangaben durchschnittliche Werte darstellen, hinter denen sich eine mehr oder weniger breite Größenverteilung verbirgt. Es können also wesentlich kleinere, aber auch größere Fragmente im verwendeten Material vorhanden sein. Das ist leider im Einzelnen nicht untersucht worden.

Die kleinsten Bruchstücke sind letztendlich die oben genannte Glucuronsäure mit 194 Da, N-Acetyl-Glucosamin mit 221 Da und gegebenenfalls sogar Glucosamin mit 179 Da. Moleküle dieser Größenordnung können die Hautbarriere passieren – umso mehr in Gegenwart von Penetrationsbeschleunigern. Darüber hinaus muss damit gerechnet werden, dass Hyaluronsäure von Hyaluronidasen, insbesondere Hyaluronatlyasen und nachgeordneten Enzymen des individuellen Mikrobioms der Haut zu diesen Bruchstücken abgebaut wird, die ihrerseits nach der Passage der Hautbarriere die endogene Hyaluronsäure-Produktion möglicherweise wieder anregen.^{6,7} Fest steht, dass fragmentierte Hyaluronsäure als solche in der oben genannten Größenordnung und auch darunter dazu nicht in der Lage ist.

Aufgrund ihrer hohen mikrobiellen Empfindlichkeit und ihrer hygroskopischen Eigenschaften muss bereits bei der Lagerung der reinen Säure, einem farblosen Pulver, auf absolut trockene und sterile Bedingungen geachtet werden.

Anwendungen in der Praxis

In der Praxis werden Hyaluronsäure-Anwendungen häufig mit einer Ultraschall-Behandlung verbunden. Dabei entstehen auch geringe Mengen niedermolekularer Bruchstücke, deren

⁴ Pavicic T, Gauglitz GG, Lersch P, Schwach-Abdellaoui K, Malle B, Korting HC, Farwick M: Efficacy of cream-based novel formulations of hyaluronic acid of different molecular weights in anti-wrinkle treatment. In: Journal of Drugs in Dermatology 2011 (10);9:990–1000

⁵ Kaya G, Tran C, Sorg O et al: Hyaluronate fragments reverse skin atrophy by a CD44-dependent mechanism. PLoS Med 3 (2006) e493

⁶ Uitterlinden EJ, Koevoet JLM, Verkoelen CF, Bierma-Zeinstra SMA, Jahr H, Weinans H, Verhaar JAN, and van Osch GJVM, Glucosamine increases hyaluronic acid production in human osteoarthritic synovium explants, BMC Musculoskelet Disord. 2008;9:120

⁷ Sayo T, Sakai S, Inoue S, Synergistic effect of N-acetylglucosamine and retinoids on hyaluronan production in human keratinocytes, Skin Pharmacol Physiol. 2004 Mar-Apr;17(2):77-83

Penetration nicht ausgeschlossen werden kann. Ein Nachteil der Hyaluronsäure ist es, dass sie bei der Hautreinigung mit Wasser leicht entfernt wird. D. h. sie muss, um die Wirkung beizubehalten, immer wieder neu aufgetragen werden.

Als physiologische Substanz lässt sich Hyaluronsäure auch in Form eines wässrigen Gels als kondomverträgliches Gleitmittel bei Scheidentrockenheit verwenden. Die kostengünstigere Variante ist in diesem Fall allerdings Xanthan (Lebensmittelzusatzstoff E 415), bei dem es sich ebenfalls um ein Polysaccharid handelt. Die Kombination von Hyaluronsäure und Xanthan ergibt im Übrigen eine gute Gelgrundlage für fettarme oder fettfreie Zubereitungen in der Gesichtspflege.

Körpereigene Hyaluronsäure

Alternativen zum Versuch, Hyaluronsäure oder deren Bruchstücke durch die Hautbarriere transportieren zu wollen, bestehen darin, die Bildung der körpereigenen Hyaluronsäure zu stimulieren oder deren Abbau zu hemmen:

1. Stimulierung der Hyaluronsäuresynthese durch
 - Glucosamin oder N-Acetyl-Glucosamin – wie oben beschrieben
 - Phytohormone
 - Saponine bzw. Sapogenine
2. Hemmung der körpereigenen Hyaluronidasen durch
 - zuckerverwandte Stoffe
 - Saponine bzw. Sapogenine

Da es sich bei einigen der betreffenden Wirkstoffe um kleinere Moleküle handelt, ist die Passage durch die Hautbarriere wesentlich einfacher, insbesondere wenn man sich Trägersystemen wie Liposomen und Nanodispersionen bedient. Für die Stimulierung (1) nützliche Phytohormone (Isoflavonoide) kommen z. B. in Soja- und Rotklee-Extrakten vor, Saponine & Co. in Form von Ruscin und Ruscosid finden sich etwa im Mäusedorn-Extrakt (*Ruscus aculeatus*).

Zu den Abbau-hemmenden Stoffen (2) gehören beispielsweise Heparin, Pektine (etwa aus Äpfeln) und die Alginsäuren von Braunalgen wie *Laminaria digitata*. Diese Saccharid-Derivate haben jedoch wie die Hyaluronsäure eine hochmolekulare Struktur. Bei Süßholzwurzel-Saponinen wie Glycyrrhizin und Glycyrrhetinsäure (Aglykon) sowie dem Aescin der Rosskastanie sind die Bedingungen wesentlich günstiger. Aber auch hier dominieren wie bei allen genannten Stoffen die in-vitro-Nachweise.

Nichtsdestotrotz harmonisieren diese Stoffe sehr gut mit der Hyaluronsäure beim Einsatz in Falten- und Augenpräparaten. Letztere eignen sich sehr gut zur Behandlung des "trockenen Auges", das sich insbesondere bei Bildschirmarbeit, niedriger Raumfeuchte und mangelnder Tränensekretion durch Rötungen und Entzündungen äußert. Die zweckmäßig mit Phosphatidylcholin-Liposomen vermischten Hyaluronsäure-Lösungen werden hierbei einfach auf das geschlossene Auge gesprüht. Eine ähnliche Anwendung findet bei trockenen und gegebenenfalls entzündeten Nasenschleimhäuten statt, indem man vorzugsweise abends vor dem Zubettgehen Hyaluronsäure zusammen mit D-Panthenol in die Nase sprüht.

Radikalfänger und Antioxidans

Wie viele Polysaccharide ist auch die Hyaluronsäure ein guter, auf der Hautoberfläche wirkender Radikalfänger. Dadurch tritt auch gegenüber dem UV-Licht der Sonne eine geringe Schutzwirkung ein, wobei nicht wie bei UV-Filtern die Strahlung absorbiert wird, sondern die durch Strahlung erzeugten Sauerstoff-Radikale mit den Zuckerstrukturen abreagieren und so unschädlich gemacht werden. Darüber hinaus werden die an der Radikalbildung beteiligten und ubiquitär vorkommenden Schwermetalle wie das Eisen durch Komplexierung aus dem Verkehr gezogen. Vom CM-Glucan, einem anderen in der Kosmetik eingesetzten Polysaccharid, liegen ähnliche Erfahrungen vor.

Die Antioxidans-Wirkung hält sich bei den in Pflegepräparaten verwendeten Konzentrationen in Grenzen. 0,1%-0,2%ige Dosierungen der Trockensubstanz erhöhen bei der hohen Wasseraufnahmekapazität der Hyaluronsäure die Konsistenz von Gelen bereits beachtlich. Auch wenn die Werbung nicht selten Konzentrationen von 10% oder mehr verspricht: Beim genaueren Hinsehen oder Nachfragen entpuppen sich diese Zahlen als die Konzentrationen der Gele im Endprodukt. Die Konzentration von 1% Hyaluronsäure in dem zu 10% im Endprodukt eingesetzten wässrigen Gels ergibt die o.g. reale Konzentration von 0,1%.

Vernetzte Hyaluronsäure

Wie bereits erwähnt, wird Hyaluronsäure leicht abgebaut. Dies passiert nicht nur durch die Tätigkeit von Mikroorganismen, sondern auch durch die körperlichen Hyaluronidasen bei den in der Faltenunterspritzung eingesetzten Füllern. D. h. die Wirkung der Filler wäre bei Verwendung von körperlischer Hyaluronsäure nur von kurzer Dauer. Daher arbeitet man heute in diesem Bereich durchweg mit modifizierten Hyaluronsäuren, die weitgehend Hyal-

uronidase-stabil sind. Die Modifizierung der natürlichen Hyaluronsäure findet chemisch statt, indem die Hyaluronsäure-Ketten miteinander vernetzt werden.

Dies geschieht an den Hydroxy-, Carboxy- oder/und an den deacetylierten Aminogruppen des Moleküls durch Kondensation mit polyfunktionellen Alkoholen, Aldehyden, Carbonsäuren, Epoxiden und einer Reihe weiterer Chemikalien. Da die wasserbindende Kapazität zwangsläufig unter der Vernetzung leidet, besteht die Kunst darin, einen Kompromiss zwischen Wasserbindung, Abbau-Resistenz und Verträglichkeit zu finden. Für rein topische Präparate sind die Vernetzungen naturgemäß nicht von Interesse.

Weitere Polysaccharide

Hyaluronsäure bindet Wasser, bildet oberflächliche Filme und beeinflusst die Konsistenz von Hautpflegepräparaten. Viele Polysaccharide und Derivate der Cellulose und Stärke zeigen ähnliche Eigenschaften⁸, besitzen aber in der Regel nicht die hohe Wasserbindungsfähigkeit und trocknen leichter aus. Die damit verbundene Wasserabgabe erzeugt bei höheren Konzentrationen einen Film, der sich pergamentartig abziehen lässt.

Nahrungsergänzungsmittel

Kosmetik von innen liegt im Trend und wird durch Nahrungsergänzungsmittel in allen Variationen angeboten. Hier bildet Hyaluronsäure keine Ausnahme. Allerdings wurden entsprechende Claims wie "für eine junge Haut" oder "Erhalt einer guten Hautfeuchtigkeit" von der Europäischen Behörde für Lebensmittelsicherheit (EFSA) auch bei Vorliegen einer angeblich gegenteiligen japanischen Studie als nicht bewiesen beurteilt.⁹ Nach Verordnung (EU) Nr. 1066/2013 der Kommission vom 30. Oktober 2013 über die "Nichtzulassung bestimmter anderer gesundheitsbezogener Angaben über Lebensmittel als Angaben über die Reduzierung eines Krankheitsrisikos sowie über die Entwicklung und die Gesundheit von Kindern" sind diese Claims – wenn sie nicht ausdrücklich erlaubt sind ("Erlaubnisvorbehalt") – verboten. In der Werbung für entsprechende Kapseln wird daher auf die Beschreibung von Hyaluronsäuredefiziten ausgewichen, die sich durch den Alterungsprozess der Haut einstellen.

⁸ Lautenschläger H, (Poly)Saccharide in Kosmetika – Von A wie Alginate bis Z wie Zuckersensid, Kosmetische Praxis 2009 (4):12-15

⁹ <https://www.verbraucherzentrale.de/wissen/projekt-klartext-nem/ist-hyaluronsaeure-gut-fuerhaut-und-gelenke-28509>(Download 1.11.2018)

len. Eine entsprechende Parallele findet man bei oralen Kollagenpräparaten.¹⁰

Dr. Hans Lautenschläger

¹⁰ Lautenschläger H, Studien in der Kosmetik – Was ist wahr?, medical Beauty Forum 2018 (3):14-18