

sofw journal

Home & Personal Care Ingredients & Formulations

powered by **SOFW**



Haut und vaskuläre Fitness

S. Hettwer, E. Besic Gyenge, B. Suter, L. Schöffel, S. Peyer, B. Obermayer

Haut und vaskuläre Fitness

S. Hettwer, E. Besic Gyenge, B. Suter, L. Schöffel, S. Peyer, B. Obermayer

abstract

Vaskuläre Probleme können zu einem unschönen Hautbild führen. Eine nicht oft bedachte Ursache können Ödeme sein, die zu geschwollenen Augen führen und auch die Sichtbarkeit von kleinen Blutgefäßen fördern. Durch die Verwendung eines wässrigen Extrakts aus *Helichrysum italicum* konnten geschwollene Augen und die Sichtbarkeit von Besenreisern in einer *in-vivo*-Studie deutlich reduziert werden. Die Daten dieser Studie und *in-vitro*-Untersuchungen deuten auf eine negative Rolle von Stickstoffmonoxid (NO) bei der Entstehung dieser Schönheitsfehler hin.

Einführung

Viele verschiedene Parameter können die Ursache für unerwünschte, sichtbare Hautveränderungen sein. Einer davon ist das Ödem, die Folge von Flüssigkeitsansammlungen in extrazellulären Bereichen, zum Beispiel in der Lederhaut (Dermis). Die Bildung von Ödemen kann unterschiedliche Ursachen haben. Häufig liegt eine allgemeine Bindegewebsschwäche zugrunde, die sowohl dermale Strukturen als auch Gefäßstrukturen betrifft. Frauen leiden häufiger unter einer Bindegewebsschwäche als Männer, da sie eine andere dermale Kollagenstruktur haben [1]. Chronische Ödeme führen zu Schwellungen des Gewebes. Besonders prädisponiert sind die Beine, da hier der hydrostatische Druck am größten ist. Viele Menschen leiden unter "schweren Beinen", vor allem wenn sie lange Zeit aufrecht stehen. Die Beine fühlen sich müde und schwer an und können anschwellen. Chronische Ödeme wirken sich negativ auf die Haut aus: Sie wird dünner und es können sogar Ulcer (offene Wunden) entstehen; das sind nässende Wunden, die nur sehr schwer heilen. Diabetiker sind davon besonders betroffen. Dies ist jedoch eine klinische Kondition und kann nicht kosmetisch behandelt werden. Das Risiko, ein Ödem zu entwickeln, nimmt jedoch mit dem Alter zu [2]. Eine frühzeitige kosmetische Unterstützung zur Vorbeugung von Ödemen kann daher als Mittel der Anti-Aging-Körperpflege angesehen werden.

Ödeme können aber auch im Gesicht auftreten: Periorbitale Schwellungen oder geschwollene Augen sind das Ergebnis von Flüssigkeitsansammlungen unter den Augen. Sie werden durch eine unzureichende Lymphdrainage verursacht. Sie lassen unsere Augen müde und stumpf aussehen. Es ist nicht verwunderlich, dass sie auch durch Schlafmangel hervorgerufen werden können. Vor allem bei Menschen, die auf dem Bauch schlafen, kann sich die Lymphe im Bereich der Tränensäcke stauen, was zu geschwollenen Augen beim Aufwachen führt. Diese Schwellungen bilden sich normalerweise im Laufe des Morgens zurück, können aber mit zunehmendem Alter bestehen bleiben. Im Laufe des Alterungsprozesses wird die Haut dünner und die Festigkeit und Elastizität dieses empfindlichen Organs nimmt ab.

Bindegewebsschwäche, Rauchen und Alkoholkonsum sind Faktoren, die das dauerhafte Auftreten von Tränensäcken begünstigen. Eine interne Umfrage ergab, dass 86 % der Befragten geschwollene Augen unangenehmer fanden als Falten (n = 91, im Alter von 21 bis 70 Jahren). Geschwollene Augen sind also ein bedeutender Faktor, der das Wohlbefinden beeinträchtigt. Eine weitere unschöne Hautveränderung sind Besenreiser. Dabei handelt es sich um Erweiterungen von feinen Venen dicht unter der Hautoberfläche. Sie sind ein kosmetisches Problem und stellen keine Erkrankung im eigentlichen Sinne dar, können aber auf eine zugrunde liegende allgemeine Veneninsuffizienz hinweisen. Besenreiser (Teleangiektasien) bilden sich bevorzugt an den Beinen und im Gesicht in der Nähe der Nase. Sie zeigen sich in Form von dunkelroten bis bläulichen, vielfach verästelten Venen. Häufig sind Besenreiser die Folge eines zugrundeliegenden venösen Refluxproblems, das einen Blutstau verursacht, der die Gefäße sichtbar macht und Ödeme im umliegenden Gewebe verursacht. Besenreiser im Gesicht können auch durch Sonnenschäden verursacht werden [3]. Der Abbau von Kollagen und Elastin (solare Elastose) macht die Venen sichtbarer, je näher sie an der Hautoberfläche liegen. Daher spielt auch die Hautalterung eine Rolle bei der Entstehung von Besenreisern im Gesicht.

Weitere Faktoren, die die Entstehung von Besenreisern begünstigen, sind übermäßiger Alkoholkonsum, Rauchen, Bewegungsmangel, Schwangerschaft, Übergewicht und häufiges Stehen oder Sitzen, was zu Blutstau in den Venen führt [4, 5]. Besenreiser treten bei Frauen häufiger auf als bei Männern, da sie oft ein schwächeres Bindegewebe haben. Es ist nahezu unmöglich, die Entstehung von Besenreisern vollständig zu verhindern, aber wenn bestimmte Grundregeln befolgt werden, kann das Risiko minimiert werden. Am besten ist es, zu langes Sitzen und Stehen zu vermeiden, sich also zu bewegen, die Venenpumpe in den Waden durch Fußgymnastik anzuregen und die Beine hochzulegen. Generell ist es wichtig, einen Blutstau in den Venen zu verhindern. Es gibt noch kein erprobtes Mittel, um die Entstehung von Besenreisern im Gesicht zu verhindern. Allerdings spielt der Verzicht auf übermäßigen Alkoholkonsum hier sicherlich eine große Rolle.

Das Volumen der extrazellulären Flüssigkeit wird unter anderem durch den peripheren Gewebewiderstand und die Nierenfunktion reguliert. Stickstoffmonoxid (NO), das von der Stickstoffmonoxid-Synthase (NOS) produziert wird, fördert die Venenerweiterung und die Entstehung von Krampfadern [6]. Es kann die Flüssigkeitsansammlung in den Geweben fördern, indem es den systemischen Gefäßwiderstand und den arteriellen Druck senkt und die Gefäßpermeabilität erhöht [7, 8]. Eine anhaltende Zunahme des Flüssigkeitsvolumens im Gewebe führt zur Bildung von Ödemen, z. B. in Form von geschwollenen Augen im Gesicht. Es wurde nachgewiesen, dass die Hemmung der NOS die Bildung von NO-induzierten Ödemen reduzieren kann [9].

Die Hemmung der NOS und die Eliminierung reaktiver Sauerstoffspezies (ROS) haben sich ebenfalls als wirksam bei der Prävention von Sonnenbrand erwiesen [10]. In diesem Zustand ist die Mikrozirkulation durch die Aktivität von NO stark erhöht. Dies bedeutet, dass NOS-Inhibitoren eine lindernde Wirkung auf die Haut haben können. Es scheint daher, dass ihr Einsatz ein allgemeines Mittel zur Abschwächung akuter und chronischer entzündlicher Gefäßreaktionen in der Haut wäre, um Rötungen, Ödeme und die Sichtbarkeit von Besenreisern sowie das Gefühl "schwerer Beine" zu verringern. Interessanterweise sind Caffeoylchinasäuren wie Chlorogensäure und insbesondere Di-O-Caffeoylchinasäuren dafür bekannt, dass sie die NOS hemmen und als Antioxidantien wirken [11, 12].

Wir von RAHN-Cosmetic Actives haben herausgefunden, dass ein wässriger Extrakt aus dem Currykraut (*Helichrysum italicum* syn. *angustifolium*) die perfekte Lösung für die oben genannten Probleme ist. Tatsächlich zeigt der Helichrysum-Extrakt (PERFELINE®-FIT; INCI: Water, Propanediol, Helichrysum Angustifolium Flower Extract, Citric Acid) eine direkte hemmende Wirkung auf die menschliche NOS *in-vitro*. Neben Chlorogensäure konnten wir drei verschiedene Di-O-Caffeoylchinasäuren in dem Extrakt nachweisen. Helichrysum-Extrakt eignet sich daher hervorragend als Körper- und Gesichtspflegemittel, wenn es darum geht, ödembedingte kosmetische Probleme wie geschwollene Augen sowie Besenreiser und schwere Beine zu behandeln.

Materialien und Methoden

Doppelblinde, placebokontrollierte *in-vivo*-Studie, 43 weibliche Probanden im Alter von 30–65 Jahren (Durchschnitt 55,0), Anwendung von kosmetischen Formulierungen über 28 Tage zweimal täglich an den Beinen (5% Wirkstoff), den Augen (3% Wirkstoff) und im Gesicht (1% Wirkstoff).

VECTRA-XT wurde verwendet, um die Wirkung auf Besenreiser zu untersuchen (fotografische Aufnahmen). Der Schweregrad der Besenreiser wurde anhand einer Beurteilung durch einen Dermatologen bewertet.

Ebenfalls mit VECTRA-XT wurden die roten Strukturen im Gesicht untersucht. Der Schweregrad des Volumens der Tränensä-

cke wurde durch eine Beurteilung durch einen Dermatologen und eine Quantifizierung mit AEVA bewertet.

Die Mikrozirkulation im Augenbereich wurde mittels Laser-Doppler-Durchflussmessung bestimmt. Alle Parameter wurden an den Tagen 0, 14 und 28 gemessen. Die unmittelbaren Auswirkungen auf die Mikrozirkulation der Haut wurden 30 Minuten nach Auftragen der Formulierungen gemessen. Ein Anstieg der Mikrozirkulation wurde durch Erwärmung des Gewebes mit einer Selbsterhitzungssonde auf 42°C provoziert. Um den Beitrag der Stickoxidfreisetzung zur Steigerung der Mikrozirkulation zu berechnen, wurde eine Fast Fourier-Transformation/Wavelet-Analyse durchgeführt [14]. Zu diesem Zweck wurde eine Basislinie für 8 Minuten aufgezeichnet, gefolgt von der Hitzestimulation und einer Messung für weitere 7 Minuten.

Um die hemmende Wirkung des Helichrysum-Extrakts auf die Stickoxid-Synthase zu bestimmen, wurde das menschliche eNOS-Enzym einer Reaktion mit radioaktiv markiertem L-Arginin und Sauerstoff unterzogen, um Stickoxid und L-Citrullin zu erzeugen. Die resultierende Menge an L-Citrullin wurde mittels Szintillationszählung bestimmt. Die Reaktion wurde in Gegenwart verschiedener Konzentrationen des Wirkstoffs durchgeführt.

Ergebnisse und Diskussion

Um die Wirksamkeit des Helichrysum-Extrakts bei der Anwendung auf dem gesamten Gesicht zu untersuchen, wurden zwei verschiedene Arten von Formulierungen verwendet. Eine Emulsion enthielt 1% Helichrysum-Extrakt oder keinen Wirkstoff (Placebo). Die andere war ein Gel für die Augenpartie mit 3% Helichrysum-Extrakt oder ohne Wirkstoff (Placebo). Es wurde als Roll-on mit einem Metallkugel-Applikator aufgetragen. Eine Gruppe wendete nur Verum an, die andere Gruppe nur das Placebo zweimal täglich über 28 Tage. Für die Anwendung an den Beinen wurde eine Emulsion mit 5% Helichrysum-Extrakt oder Placebo verwendet.

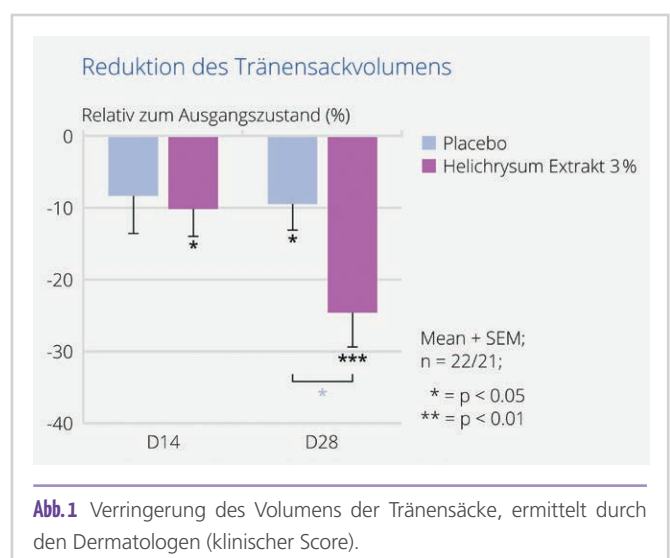


Abb. 1 Verringerung des Volumens der Tränensäcke, ermittelt durch den Dermatologen (klinischer Score).

Nach 14 und 28 Tagen reduzierte der Helichrysum-Extrakt das Volumen der Tränensäcke um 10%, was im Vergleich zum Ausgangswert signifikant war (**Abbildung 1**). Nach 28 Tagen bescheinigte der Dermatologe eine Verringerung des Volumens der Tränensäcke um 25%, signifikant gegenüber dem Ausgangswert und dem Placebo. Diese Effekte wurden durch AEVA-Messungen (nicht abgebildet) bestätigt und waren deutlich sichtbar (**Abbildung 2**).

Helichrysum-Extrakt reduzierte rote Strukturen im Gesicht nach 28 Tagen signifikant um 16%, gemessen mit VECTRA-XT (nicht gezeigt). Die Bilder des roten Kanals zeigen auch deutlich eine Verringerung der sichtbaren Kapillaren (**Abbildung 3**).

Nach 14 Tagen sank der Basalwert der Mikrozirkulation der Haut im Bereich der geschwollenen Augen um 10,5%, was im Vergleich zum Ausgangswert und zu Placebo signifikant war (**Abbildung 4, links**). Dieser Wert blieb nach 28 Tagen im gleichen Bereich (7,4%). Interessanterweise wurde dieser Effekt bereits 30 Minuten nach der Produktanwendung erreicht (nicht gezeigt). Wurde die Haut gestresst (Hitzestimulation), so war der daraus resultierende maximale Anstieg der Mikrozirkulation nach 28-tägiger Anwendung von 3%igem Helichrysum-Extrakt signifikant um fast 20% reduziert (**Abbildung 4, Mitte**). Die Wirkung war im Vergleich zum Ausgangswert und zum Placebo signifikant. Placebo reduzierte die induzierte Mikrozirkulation überhaupt nicht. Im Gegensatz dazu war die induzierte Mikrozirkulation bei Verwendung des Placebos um mehr als 20% signifikant erhöht. Es scheint, dass die kosmetische Basisrezeptur die Widerstandsfähigkeit der Haut gegenüber externen Stressfaktoren verringert, während die Ergänzung mit Helichrysum-Extrakt diese Widerstandsfähigkeit sogar erhöht. Die Untersuchung des Beitrags von Stickstoffmonoxid zur Steigerung der Mikrozirkulation ergab, dass die Anwendung von 3% Helichrysum-Extrakt die Freisetzung dieses Vasodilators deutlich verringerte (**Abbildung 4, rechts**). Die Auswirkungen waren bereits 30 Minuten nach der Anwendung sichtbar und blieben im Vergleich zum Ausgangswert und zum Placebo nach 28 Tagen signifikant. Die Ergebnisse der Mikrozirkulation lassen vermuten, dass das Enzym Stickstoffmonoxid-Synthase (NOS) in gewissem Maße gehemmt wurde. Bei der basalen Aktivität würde es sich um eNOS (endotheliale NOS) handeln, die konstitutiv, d.h. permanent, exprimiert wird. eNOS ist auch für die zusätzliche NO-Freisetzung verantwortlich, wenn die Mikrozirkulation provoziert wird [15,16]. Da Helichrysum-Extrakt die Mikrozirkulation in gestresster Haut reduziert, kann er demnach hautberuhigend wirken.



Abb. 2 Visuelle Darstellung der Auswirkungen von 3% Helichrysum-Extrakt auf das Volumen der Tränensäcke. **Links:** Reliefbild der Streifenprojektion mit AEVA. **Rechts:** visueller Kanal von AEVA.

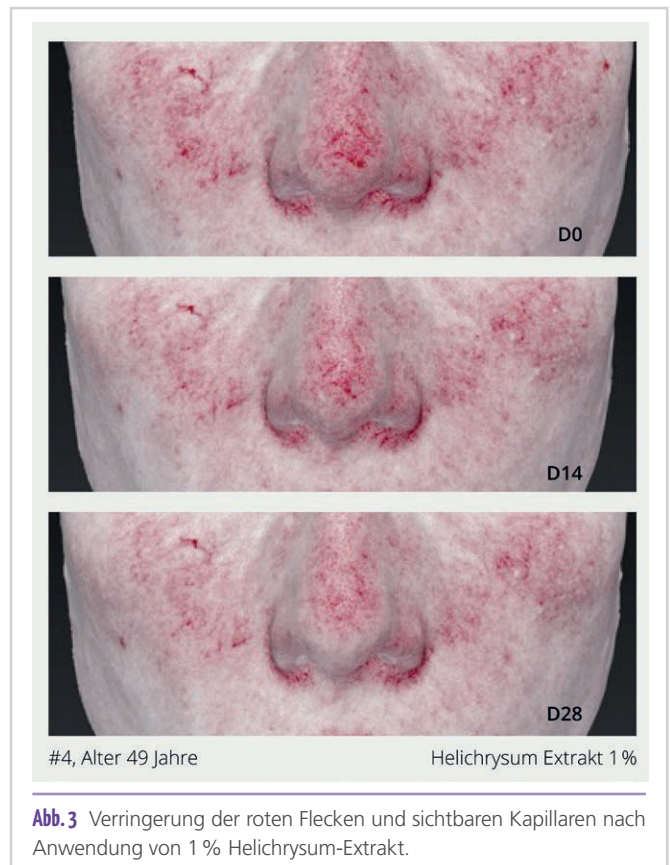


Abb. 3 Verringerung der roten Flecken und sichtbaren Kapillaren nach Anwendung von 1% Helichrysum-Extrakt.

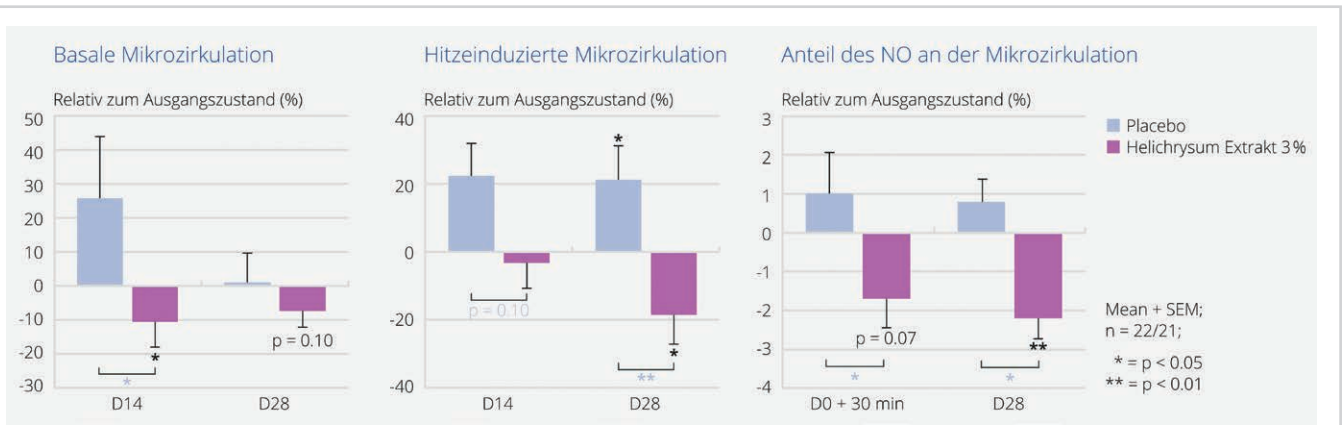


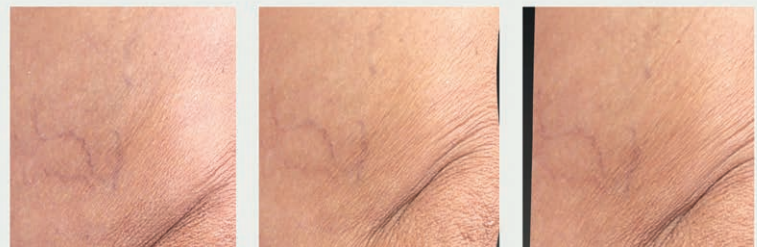
Abb. 4 Verringerung der Mikrozkulation. **Links:** Basale Mikrozkulation. **Mitte:** Durch Hitze induzierte Mikrozkulation. **Rechts:** NO-Beitrag zur Mikrozkulation.

Helichrysum-Extrakt hemmt eNOS mit einem IC_{50} von 0,66 % *in vitro*. Bei 1 % lag die Hemmung bei 62 % (nicht gezeigt).

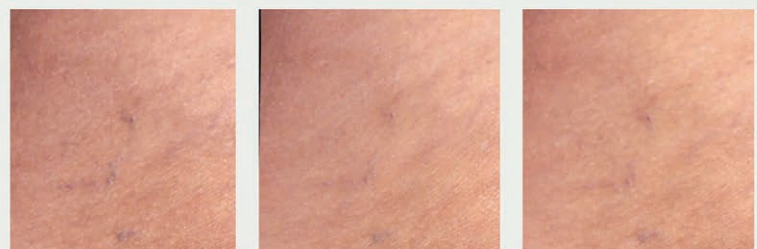
Wir haben eine positive Wirkung auf Besenreiser an den Beinen getestet, da diese durch einen erhöhten NO-Gehalt in der umgebenden Haut beeinflusst werden können. Tatsächlich war die Sichtbarkeit von Besenreisern an den Beinen im Vergleich zum Ausgangswert und zum Placebo nach 14 bzw. 28 Tagen um 10 % bzw. 18 % signifikant reduziert, wie aus dem klinischen Score (nicht gezeigt) hervorgeht. Der Effekt war deutlich sichtbar, wie in **Abbildung 5** dargestellt.

Sichtbarkeit der Besenreiser am Bein

#1, Alter 64



#17, Alter 59



Tag 0

2 Wochen

4 Wochen

Abb. 5 Sichtbare Verringerung von Besenreisern nach Anwendung von 5 % Helichrysum-Extrakt. **Obere Reihe:** Kniebereich. **Untere Reihe:** Oberschenkelbereich.

Schlussfolgerungen

PERFELINE®-FIT enthält Caffeyolchinasäuren, von denen bekannt ist, dass sie die Stickstoffmonoxid-Synthase hemmen [17]. Vor diesem Hintergrund erscheinen die in der Studie beobachteten Wirkungen sehr plausibel. Die Hemmung der NOS führt zu einer verminderten Freisetzung von NO und verhindert so eine übermäßige Vasodilatation und erhöhte Permeabilität der Gefäße. Eine dauerhafte Vasodilatation kann zur Entstehung von sichtbaren Kapillaren und Besenreisern sowie von Ödemen führen. Wir haben festgestellt, dass der Extrakt aus

Helichrysum italicum in der Lage ist, unschöne geschwollene Augen und die Sichtbarkeit von Besenreisern abzuschwächen. PERFELINE® -FIT ist daher eine perfekte Lösung für die Pflege der Haut, ob im Gesicht oder am ganzen Körper. Es handelt sich um einen nicht-konservierten pflanzlichen kosmetischen Wirkstoff, der mild, aber wirksam ist und Anzeichen von Stress und Müdigkeit verschwinden lässt, um der Haut ein frisches Aussehen zu geben nach der Anwendung einen gesamthaft frischen Eindruck zu verleihen.

Referenzen:

- [1] Nürnberg F, Müller G. Sogenannte Cellulite: eine erfundene Krankheit. *J Dermatol Surg Oncol* 1978, 4: 221-229.
- [2] Alexander N. Wuchereria bancrofti infection and disease in a rural area of Papua New Guinea. *Papua and New Guinea medical journal* 2000, 43: 166-171.
- [3] Kennedy C, Bastiaens MT, Bajdik CD, Willemze R, Westendorp RG, Bouwes Bavinck JN. Auswirkungen von Rauchen und Sonne auf die alternde Haut. *J Invest Dermatol* 2003, 120: 548-554.
- [4] Ahti TM, Mäkiavaara LA, Luukkaala T, Hakama M, Laurikka JO. Lebensstilfaktoren und Krampfaderen: Führt das Querschnittsdesign zu einer Unterschätzung des Risikos? *Phlebologie* 2010, 25: 201-206.
- [5] Ismail L, Normahani P, Standfield NJ, Jaffer U. A systematic review and meta-analysis of the risk for development of varicose veins in women with a history of pregnancy. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord* 2016, 4: 518-524.e511.
- [6] Raffetto J, Reslan O, Khalil R. Role of Vein Tissue Nitric Oxide and Hyperpolarization in Venous Relaxation: Implikationen bei Veneninsuffizienz-Erkrankungen. *Zeitschrift für Gefäßchirurgie - J VASC SURG* 2011, 53: 257-257.
- [7] Perez-Rojas JM, Kassem KM, Beierwaltes WH, Garvin JL, Herrera M. Nitric oxide produced by endothelial nitric oxide synthase promotes diuresis. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2010, 298: R1050-1055.
- [8] Durán WN, Breslin JW, Sánchez FA. Die NO-Kaskade, der Standort von eNOS und die mikrovaskuläre Permeabilität. *Cardiovasc Res* 2010, 87: 254-261.
- [9] Kaestle SM, Reich CA, Yin N, Habazettl H, Weimann J, Kuebler WM. Stickstoffmonoxid-abhängige Hemmung der alveolären Flüssigkeitsausscheidung bei hydrostatischem Lungenödem. *American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology* 2007, 293: L859-L869.
- [10] Russo PA, Halliday GM. Die Hemmung der Produktion von Stickstoffmonoxid und reaktiven Sauerstoffspezies verbessert die Fähigkeit eines Sonnenschutzmittels, vor Sonnenbrand, Immunsuppression und Photokarzinogenese zu schützen. *Br J Dermatol* 2006, 155: 408-415.
- [11] Alcázar Magaña A, Kamimura N, Soumyanath A, Stevens JF, Maier CS. Caffeoyl-chinasäuren: Chemie, Biosynthese, Vorkommen, analytische Herausforderungen und Bioaktivität. *The Plant Journal* 2021, 107: 1299-1319.
- [12] Jang G, Lee S, Hong J, Park B, Kim D, Kim C. Entzündungshemmende Wirkung von 4,5-Dicaffeoylchinasäure auf RAW264.7-Zellen und ein Rattenmodell für Entzündungen. *Nutrients* 2021, 13.
- [13] Daly JW. Koffeinanaloga: biomedizinische Auswirkungen. *Cell Mol Life Sci* 2007, 64: 2153-2169.
- [14] Stewart JM, Taneja I, Goligorsky MS, Medow MS. Nicht-invasive Messung der mikrovaskulären Stickoxidfunktion beim Menschen mit sehr niederfrequenten kutanen Laser-Doppler-Flussspektren. *Mikrozirkulation* 2007, 14: 169-180.
- [15] Kellogg DL, Jr, Zhao JL, Wu Y. Roles of nitric oxide synthase isoforms in cutaneous vasodilation induced by local warming of the skin and whole body heat stress in humans. *J Appl Physiol* (1985) 2009, 107: 1438-1444.
- [16] Bruning RS, Santhanam L, Stanhewicz AE, Smith CJ, Berkowitz DE, Kenney WL, et al. Endothelial nitric oxide synthase mediates cutaneous vasodilation during local heating and is attenuated in middle-aged human skin. *J Appl Physiol* (1985) 2012, 112: 2019-2026.
- [17] D'Antuono I, Carola A, Sena LM, Linsalata V, Cardinali A, Logrieco AF, et al. Artichoke Polyphenols Produce Skin Anti-Age Effects by Improving Endothelial Cell Integrity and Functionality. *Molecules* 2018, 23.

Autoren

Stefan Hettwer, PhD, Emina Besic Gyenge, PhD,
Brigit Suter, Loya Schöffel, Sandra Peyer, Barbara Obermayer

RAHN AG, Zürich, Schweiz

Korrespondierender Autor: stefan.hettwer@rahn-group.com