



Wie altert unsere Haut?

Wenn wir älter werden, bekommen wir Falten. Aber es gibt noch viele andere, zum Teil unsichtbare Veränderungen, die für eine reife Haut typisch sind.

Wie ist unsere Haut aufgebaut?

Die Haut ist unser größtes Organ. Sie bildet eine Barriere zur Außenwelt und schützt uns vor schädlichen Einflüssen. Mit dem Alter lässt dieser Schutz nach.

Wir können uns die Haut, unser größtes Organ, als eine Art Schutzanzug vorstellen, den wir auf unserem Körper tragen und der uns vor schädlichen Einflüssen der Außenwelt abschirmt. Er verhindert, dass wir austrocknen, er schützt uns vor Schäden durch krankmachende Mikroorganismen und Viren, vor Giften und Strahlung. Außerdem ist er wichtig für unser Immunsystem und die Wärmeregulierung. Bekommt dieser Schutzanzug kleine Risse oder Löcher oder wird anderweitig beschädigt, wird er möglichst schnell wieder repariert – bei gealterter Haut dauert das länger als bei junger Haut. Leider verliert er auch mit den Jahren seine Schutzfunktionen. Daneben verschlechtert sich der Wasser- und Temperaturhaushalt, weil die Regulierung der Schweißproduktion, die Aktivierung der Fettzellen und das Feedback durch die sensorischen Nerven nicht mehr exakt abgestimmt sind. Durch all diese Funktionseinschränkungen wird die Haut zunehmend anfällig für krankhafte Veränderungen und letztlich für Tumoren.

Mehr als zwanzig Arten von Zellen sind an der Aufrechterhaltung von Funktion und Struktur der Haut und ihrer Anhänge, zum Beispiel Haarfollikel oder Schweißdrüsen, beteiligt.

Der äußerste Teil der Haut, die Epidermis, besteht hauptsächlich aus Keratinozyten. Diese Zellen liegen in Schichten übereinander, wobei sich nur die in der untersten Schicht aktiv teilen. Danach wandern sie nach oben, verändern ihre Inhaltsstoffe und Form und sterben als flache verhornte Schuppen ab. Dieser Prozess wird Differenzierung genannt. Dabei sterben die Keratinozyten langsam und geplant ab. So erneuert sich die äußerste Schicht unserer Haut in weniger als drei Wochen komplett. Dadurch wird die mechanisch und physikalisch schützende Hornschicht permanent in Stand gehalten. Das ist sehr wichtig, denn sie ist die Schnittstelle unseres Körpers zur Außenwelt. In alter Haut kann sich die Epidermis nicht mehr so schnell regenerieren, sie bleibt auch dünner und ist abgeflacht.

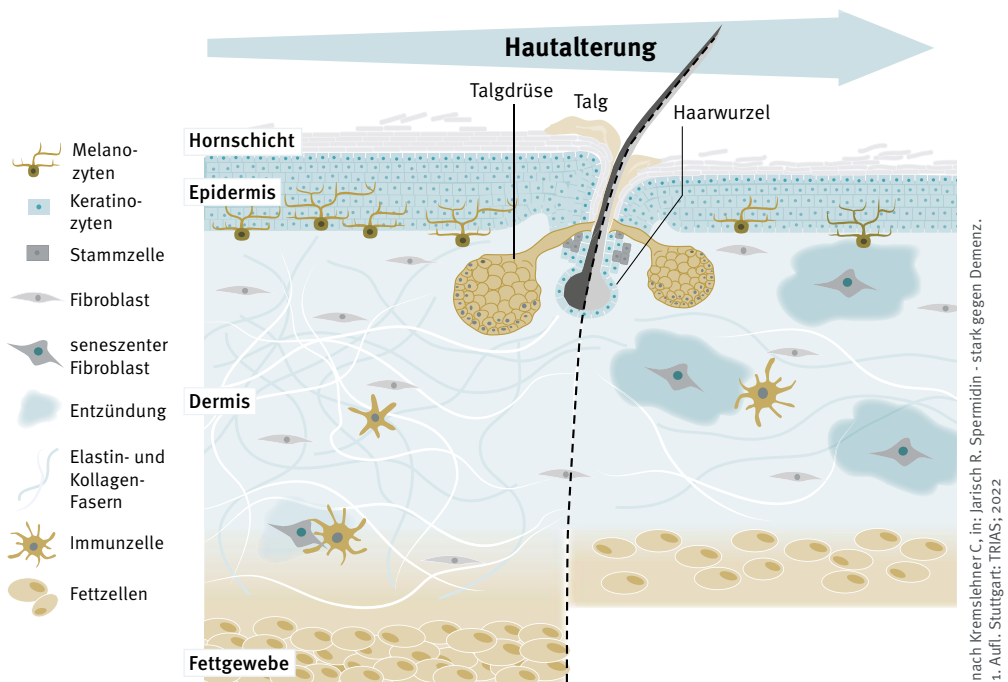
Daneben gibt es weitere wichtige Zellen in unserer Haut: Die Melanozyten produzieren das Pigment, also die Farbe unserer Haut und unserer Haare. Die altersbedingten Fehlfunktionen von Melanozyten sind nur zu bekannt: die Haare werden grau und die Haut wird unregelmäßig pigmentiert. An manchen Stellen wird nicht genug Pigment produziert oder nicht genug an die Keratinozyten über die Dendriten – wir können sie uns wie kleine »Schläuche« vorstellen – verteilt. Und dort, wo seneszente (gealterte) Zellen in Kontakt mit den Melanozyten kommen, produzieren sie zu viel Pigment.

Zellen des Immunsystems sind in allen Schichten der Haut anzutreffen. Eine Klasse der Zellen des Immunsystems (die dendritischen Zellen) können wir uns als ein engmaschiges Netz vorstellen, das Bakterien und Viren erkennt. Andere Zellen bilden Eingreiftruppen, die die Eindringlinge fressen.

Dabei bauen sie auch eine Erinnerung auf, die es den nächsten derartigen Eindringlingen schwerer macht, Unheil in der Haut anzurichten. Aber auch das Immunsystem kann altern, und seine Zellen funktionieren nicht mehr einwandfrei oder nicht mehr zielgenau.

Unter der Epidermis befindet sich das Bindegewebe der Dermis. Sie bettet Blutgefäße, Nervenendungen und Anhangsgebilde wie Schweißdrüsen und Haarfollikel ein. Ihr Fasergerüst aus Kollagenen, Elastinen und Glykoproteinen wird von Fibroblasten produziert. Das Bindegewebe verändert sich während des Alterungsprozesses besonders stark und ist an den sichtbaren Auswirkungen der Hautalterung beteiligt.

♥ Aufbau der Haut: links junge Haut, rechts gealterte Haut



Was versteht man unter Alterung von Zellen?

In Biologie und Medizin verstehen wir unter der Zellalterung eine Abnutzung von Zellen im Organismus, die mit einem Funktionsverlust einhergeht. Alterung wird sowohl von genetischen Faktoren vorangetrieben als auch durch innere und äußere Einflüsse.

Auch das noch tiefer liegende Fettgewebe und der dominante Zelltyp der Adipozyten (Fettzellen) verändern sich im Alter. Fettpölsterchen auf der Stirn, um die Augen und den Mund unterstützen ein gesundes Aussehen. Leider gehen sie zurück, während die Pölsterchen an den Wangen, Tränensäcken und anderen Stellen, die das lange Wirken der Schwerkraft auf das Gesicht andeuten, größer werden.

All diese Zelltypen können altern – allerdings altern sie nicht alle gleich. Ihr Altern hat Konsequenzen für die Funktion der Haut.

Was passiert mit der Haut, wenn wir älter werden?

Der alte Spruch »Schau dir deine Mutter an, dann weißt du, wie deine Haut in 30 Jahren aussieht«, stimmt. Denn Genetik spielt bei der Hautalterung eine große Rolle. Dazu kommen noch die »chronologische« (zeitabhängige) oder »intrinsische« (von innen kommende) Alterung sowie die »extrinsische« (von außen kommenden) Alterung.

Der wichtigste Auslöser der extrinsischen Alterung ist Schaden durch Sonnenlicht, ins-

besondere durch dessen ultraviolettes Spektrum (Photoaging). Das wird noch verstärkt durch menschengemachte Verschmutzung, besonders durch kleinste Partikel, die bei Verbrennung entstehen und sich zum Beispiel in Autoabgasen, in Rückständen vom Heizen mit fossilen Brennstoffen, aber auch im Zigarettenrauch finden.

Chronologisch gealterte Haut zeichnet sich meist durch feine Fältchen, Trockenheit, schlecht regulierte Durchblutung, veränderte Pigmentierung und den Verlust von Elastizität aus. Außerdem wird sie auch dünner. Die Stellen der Haut, die häufig der Sonne ausgesetzt waren, bekommen ein raues und trockenes Erscheinungsbild mit tieferen Falten, außerdem sichtbare kleine Blutgefäßendungen, Altersflecken und Sommersprossen sowie eine weiter verringerte Elastizität.

Unregelmäßige Pigmentierung

Schaut man auf den Kosmetikmarkt, kommt man an den Seren gegen Pigmentflecken nicht vorbei. Das hat seinen Grund, denn diese Flecken sind ein sehr offensichtliches Merkmal einer älter werdenden Haut.

In altersbedingten Sommersprossen sind vergrößerte und stark pigmentproduzierende Melanozyten vorhanden. Wenn sich zusätzlich noch das von den Melanozyten produzierte Melanin in den abgeflachten basalen Schichten der Epidermis fleckig anhäuft, spricht man von Altersflecken (Lentigo solaris). Außerhalb der Zellen kann sich auch Protein des Bindegewebes mit Resten aus dem Zucker- und Fettstoffwechsel vernetzen und gelbliches Pigment (Lipofuscin) hinterlassen. Das passiert besonders in den Teilen unserer Haut, die häufig der Sonne ausgesetzt sind.

Ebenso wie lokal überpigmentierte Flecken (hyperpigmentiert) gibt es in der gealterten Haut auch oft Flecken, denen Pigment fehlt und die weiß leuchten (hypopigmentiert). Sie enthalten dann eine reduzierte Anzahl von untypischen Melanozyten, die wenig Pigment produzieren und weitergeben (Hypomelanosis guttata idiopathica).

Falten und Veränderungen der Gesichtsform

Im Alltag fällt das gar nicht so auf, aber wenn Sie sich Fotos von Ihren Eltern in jungen Jahren und heute anschauen, können Sie wahrscheinlich neben Fältchen auch eine Veränderung der Gesichtsform feststellen.

Der ständige Zug der Schwerkraft sowie der Verlust von subkutanen Fettpölsterchen sorgen für Veränderungen der Mimik-Musku-

latur und tragen zur Bildung von Gesichtsfalten im Alter bei. Das Bindegewebe der Dermis sollte mit seiner Zugkraft und Elastizität diesen Kräften entgegenwirken. Die gealterten Fibroblasten jedoch produzieren eine weniger günstige Mischung von Kollagenen und mehr Enzyme, die Kollagen und Elastin abbauen. Dadurch tragen sie zu dem älteren Erscheinungsbild entscheidend bei.³

An der Hautoberfläche wiederum verstärken Veränderungen der Epidermis einen irregulären Eindruck: Durch den Verlust der welligen regenerativen Struktur, die die

♥ Altersflecken (Lentigo solaris oder Lentigo senilis) treten vermehrt in sonnenexponierter Haut im Alter auf. Sie entstehen durch gestörte Produktion und Transfer von Pigment in der gealterten und sonnengeschädigten Haut.



Hautalterung und Menopause

Die hormonellen Veränderungen, die mit der Menopause einhergehen, beeinflussen nicht nur das Zentralnervensystem und den Stoffwechsel, sondern besonders auch die Haut. Durch den Rückgang der Östrogenproduktion wird in der Dermis weniger Kollagen produziert. Außerdem wird die Hautbarriere schwächer, denn auch die Produktion der wichtigsten Barrierelipide (Ceramide) ist durch den Östrogenmangel verringert. Zusätzlich ist ihre Struktur so verändert, dass ihr Beitrag zur Hautbarriere beeinträchtigt ist. Laborversuche haben gezeigt, dass diese Veränderungen der Ceramide tatsächlich durch Östrogen gesteuert wird.⁷

Epidermis mit der Dermis verbindet, flacht nicht nur die Epidermis ab und verknittert, sondern das auftreffende Licht wird anders gebrochen und sorgt für ein trockenes »Zigarettenpapier«-Aussehen.⁴ Außerdem verändert sich der Stoffwechsel und mit ihm auch die Produktion von Hautlipiden (Fettstoffe in und auf der Epidermis), was weiter zur Austrocknung und Bildung feiner Fältchen führt.

Schlechtere Regeneration der Hautbarriere

Viele Organe brauchen im Alter länger, um nach einer Funktionsstörung wieder in den »Sollzustand« zurückzukommen, das gilt auch für unsere Haut. Gealterte Haut verfügt im Normalzustand nach wie vor über eine ausreichende Barrierefunktion, wir verlieren

kein Wasser und werden auch nicht von Mikroben überwuchert.

Im Laborversuch können wir eine zerstörte Hautbarriere simulieren. Dazu entfernen wir die äußersten Hautschichten mit Superkleber (nicht nachmachen!). Bei alten Menschen dauert es sechs Tage, bis sich eine funktionelle Barriere rückgebildet hat, und nicht nur drei Tage wie bei jungen.

Die Produktion von Talg, dem »Schmiermittel«, das aus Drüsen an den Haarfollikeln ausgeschieden wird, nimmt kontinuierlich ab (um bis zu 60 Prozent über die Lebensdauer), und trägt zum trockenen Hautbild bei. Der Schweiß wird ebenfalls von Hautanhangsgebilden, den Schweißdrüsen, produziert. Die reduzierte Schweißproduktion im Alter beeinträchtigt eine Barrierefunktion, die man oft nicht als solche wahrnimmt, nämlich die Temperaturregulierung über die Menge von Flüssigkeit, die an der Hautoberfläche verdunstet. Verringerte Schweißproduktion ist ein Grund dafür, dass alte Menschen anfälliger für Hitzeschlag sind.

Dass sich ältere Haut schlechter regeneriert, liegt hauptsächlich daran, dass der Stoffwechsel und die Produktion von Lipiden (Fettstoffe) in den gealterten Zellen verändert und verlangsamt ist. Vergleicht man die Hautbarriere mit einer Mauer, bilden die abgestorbenen Keratinozyten als Hornhautzellen die »Ziegel«, während die Lipide den »Mörtel« darstellen. Ist die Produktion einer dieser Komponenten verlangsamt, kann die Mauer, also unsere Hautbarriere, nicht mehr schnell und effizient aufgebaut werden.⁵ Bei Frauen wird die Produktion von wichtigen Lipidklassen der Hornschicht durch die hormonellen Veränderungen nach der Menopause zusätzlich gestört.⁶

Welche Funktionen der Zellen lassen nach?

Gealterte Zellen funktionieren nicht mehr so gut wie jüngere. Aber wir sind dem nicht hilflos ausgeliefert, sondern wir können unsere Zellen unterstützen.

Eine Zelle können wir uns wie ein Haus vorstellen. Ein altes Haus unterscheidet sich grundlegend von einem neu gebauten, denn der Zustand der Bauteile verschlechtert sich über die Jahrzehnte. Deshalb muss vielleicht irgendwann ein Statiker kommen und begutachten, ob die Teile noch in Ordnung sind. Genau das muss auch mit den Bauteilen einer Zelle passieren. Das übernehmen das Proteasom (Seite 16) und die Autophagie (Seite 17), zwei Qualitätskontrollmechanismen. Muss bei einem Haus etwas erneuert werden, sollte man die Originalpläne zur Hand haben, damit auch das Richtige repariert wird. Die Baupläne der Zellen sind die DNA. In den Zellkernen gibt es Kontrollen, die deren Qualität sicherstellen (Seite 18). Damit wir uns in unserem Haus wohlfühlen, müssen wir kontrollieren, ob Vorräte eingekauft wurden und ob der Kühlschrank gut gefüllt ist. Auch eine Zelle kann feststellen, wie viele Nährstoffe sie zur Verfügung hat und was sie noch benötigt. Das nennt man Nährstoffsensitivität (Seite 19). Wir wollen keine ranzige

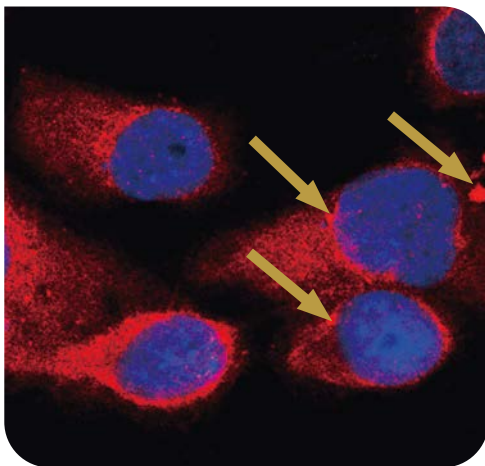
Butter essen, deshalb werfen wir sie weg, wenn sie oxidiert ist. Das Gleiche macht die Zelle mit ihren Fetten (Seite 25). Wenn ein altes Haus sehr stark beschädigt ist, wird es von Amts wegen gesperrt, es darf nicht mehr bewohnt werden. Bei den Zellen entspricht das der Seneszenz, einem tiefen Ruhezustand nach starken Schäden (Seite 20). In unserem Haus wollen wir mit unseren geliebten Haustieren wohnen, aber nicht mit Ungeziefer. Deshalb kontrollieren die Zellen der Haut, wer auf ihnen wohnen soll und wer nicht. Man nennt das Mikrobiomkontrolle (Seite 23). Wir wollen auch nicht, dass Einbrecher in unser Haus kommen. Dafür haben wir Türschlösser, eine Alarmanlage oder wir rufen die Polizei. In unseren Zellen ist dafür das Immunsystem zuständig (Seite 24). Wenn wir Freunde und Nachbarn in unser Haus einladen möchten, schicken wir ihnen Botschaften. Auch die Zellen der Haut und anderer Organe kommunizieren miteinander über Botenstoffe, zum Beispiel über Hormone (Seite 26).

Ein Haus und eine Zelle (und auch unsere Haut) sind sehr komplexe Systeme, die viel Energie und Koordination brauchen. Das klappt im Alter nicht mehr so gut. Aber wir können dafür sorgen, dass die meisten Funktionen trotzdem reibungslos ablaufen.

Qualitätskontrolle der zellulären Inhaltsstoffe

Proteine, die Eiweißbausteine unserer Zellen, bestehen – wie eine Perlenkette – aus einer linearen Abfolge von Aminosäuren. Sie falten sich mithilfe von anderen Proteinen (Chaperonine) zu einer räumlichen Struktur. In gesunden Zellen werden die Proteine einer strengen Qualitätskontrolle unterworfen. Es wird kontrolliert, wie viele von ihnen bei Bedarf produziert und später wieder abgebaut werden und ob sie richtig zusammengebaut und gefaltet wurden. Besteht ein Protein die Qualitätskontrolle nicht, wird ihm eine Markierung angehängt, die so viel

♥ Oxidierte Proteine verklumpen und schädigen die Zelle.



bedeutet wie »Bau mich ab, ich bin defekt«. Diese Markierung führt dazu, dass das defekte Protein in das Proteasom (eine kleine Mühle, die Proteine zerlegt) wandert. Es kann aber auch in kleine, mit einer Membran umhüllte Bläschen (Vesikel) verpackt werden. Sie heißen Autophagosomen. Diese verschmelzen dann mit anderen Vesikeln, den Lysosomen. In den Lysosomen herrscht ein sehr niedriger pH-Wert. In diesem sauren Milieu werden alle Reststoffe in wiederverwendbare Einzelteile zerlegt. Diesen Vorgang nennt man Autophagie (Seite 17).

Wenn das Gleichgewicht zwischen Produktion und Abbau gestört ist oder wenn die Faltung nicht präzise funktioniert, verkleben diese Proteine, sammeln sich an und stören die Funktion der Zelle. Auslöser dieser Verklebungen sind zum Beispiel UV-Strahlung oder andere Quellen für Oxidationsstress. Gealterte Zellen sind besonders anfällig für Verklebungen.⁸

In der Abbildung links aus unserem Labor sehen Sie Fibroblasten, die Zellen der Dermis, und ihre Zellkerne, in denen die DNA enthalten ist. Die Zellkerne sind mit einem blau fluoreszierenden Farbstoff gefärbt. Um die Zellkerne herum befindet sich das Zytoplasma, der Inhalt der Zellen. Rot gefärbt haben wir die Markierungen, die an Proteinen und anderen Inhaltsstoffen angebracht werden, damit diese abgebaut und recycelt werden. Die Zellen wurden zuvor einem starken Alterungsstress ausgesetzt – wir haben sie ultravioletter Strahlung ausgesetzt. Durch diesen Stress ist der Abbau von Proteinen gestört, und dieser sich sammelnde Zellmüll ballt sich in größeren, schwer löslichen Ablagerungen zusammen. Solche »Müllansammlungen« werden in und um gealterte Zellen häufiger.

Wenn das Proteasom nicht mehr richtig arbeitet, können weitere Fehlfunktionen auftreten:

- Je nachdem welche Zellen betroffen sind, kann die Fehlfunktion des Proteasoms im Alter von muskulären bis zu kognitiven Alterserscheinungen beitragen.⁹
- Ein schlecht funktionierendes Proteasom kann negative Auswirkungen von Alterskrankheiten wie Typ 2 Diabetes verstärken.¹⁰
- In der Haut ist das Proteasomsystem wichtig, um fehlgeleitete Entzündungsprozesse zu kontrollieren.¹¹

Es ist also von Vorteil, die Funktion des Proteasoms durch Nährstoffe, durch Hormesis (Seite 32) oder durch Fasten gezielt zu aktivieren oder das Proteasom im Stress zu entlasten. Ein zellulärer Mechanismus, der so wie das Proteasom für die Qualitätskontrolle zuständig ist und dem Proteasom Arbeit abnehmen kann, ist die Autophagie.

Autophagie

Abgesehen von der oben genannten speziellen Qualitätskontrolle für Proteine gibt es auch die Autophagie, ein sehr vielseitig eingesetzter zellulärer Prozess. Übersetzen könnte man »Autophagie« mit »sich selbst fressend« – es ist so eine Art Selbstreinigungsprogramm der Zelle. Bei der Autophagie werden verschiedenste Inhaltsstoffe und sogar auch größere Bestandteile der Zelle in Membran-umhüllte Vesikel – ähnlich wie kleine Müllbeutel – verpackt. Das ruft die zellinterne Müllabfuhr auf den Plan: Lysosomen sammeln die Müllbeutel ein und verschmelzen sie miteinander. Dadurch werden die nicht benötigten oder defekten Zellinhaltsstoffe so zerlegt, dass sie nachher von

der Zelle als Bausteine für größere Biomoleküle wiederverwendet werden können. Hier findet also ein richtiggehendes Recycling von »Material« statt.

Die Autophagie ist ein schneller und vielseitiger Prozess, nicht nur für dieses Recycling, sondern auch als Steuerungsprozess für den Stoffwechsel. Wenn beispielsweise Nährstoffknappheit herrscht oder bestimmte Aminosäuren fehlen, wird die Autophagie aktiviert. Dann werden alle nicht unbedingt benötigten Inhaltsstoffe der Zelle »geopfert«, um nach dem Recycling genügend Bausteine für die wichtigsten Zellfunktionen zu haben.

Wann herrscht Nahrungsmittelknappheit im Körper? Dann, wenn wir eine bestimmte Zeit lang nichts gegessen haben, also beim Fasten, einem Zustand, der wohl erst in der jüngsten Geschichte der Menschheit freiwillig und gezielt aufgetreten ist. Die Forschung hat herausgefunden, dass nicht ganz streng über längere Zeit gefastet werden muss, um positive Effekte zu erzielen. Autophagie wird auch schon nach etwa 16 Stunden Fasten aktiviert. Deshalb wurden Diäten entwickelt, die sich dieses Wissens um das richtige Timing bedienen. Außerdem können bestimmte Nährstoffe auch die Nährstoffsensitivität ausstricksen und dem Körper einen Nährstoffmangel »vorgaukeln«. Beide Strategien fließen in Fasting Like Diets (FLD) ein, die neben einer Verringerung der Nährstoffaufnahme vor allem die Autophagie aktivieren. Sie werden auch Fasting Micking Diets (FMD) genannt.

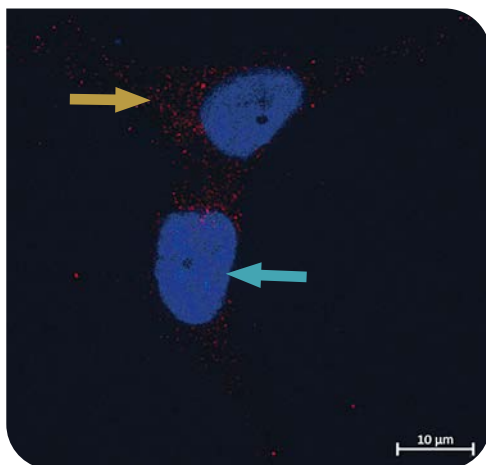
In der Abbildung (Seite 18) aus unserem Labor sehen Sie Fibroblasten der Dermis, die wir in Zellkultur haben wachsen lassen. Die Zellkerne mit der DNA sind blau gefärbt (blauer Pfeil). Dann haben wir die Zellen ei-

ner »Fastenkur« unterzogen. Dazu haben wir ihnen ein Medium (die Wachstumslösung, in der man Zellen in Kultur hält) gegeben, das sehr wenig Nährstoffe enthalten hat. Als Reaktion darauf haben die Zellen die Autophagie aktiviert. Man sieht die sehr feinen rot markierten Pünktchen, das sind die Autophagosomen (gelber Pfeil). In diese Vesikel verpacken die Zellen gerade alle Inhaltsstoffe, die sie nicht zum Überleben benötigen, um durch Recycling Energie und nötiges Material zu generieren. Gleichzeitig wirkt dies auch als »Reinigung« für die Zelle, weil dadurch sehr gründlich alle angesammelten Schadstoffe und defekten Inhaltsstoffe abgebaut werden.

Die Autophagie lässt während des Alterungsprozesses in Hautzellen, aber auch in anderen Organen nach. Es sind viele Schritte nötig, damit die Autophagie effektiv funktioniert:

- Das Startsignal für die Autophagie muss aktiviert werden.

♥ In zwei Fibroblasten wurde die Autophagie aktiviert.



- Die »Mülltüten« (Vesikel) müssen befüllt werden.
- Die Müllabfuhr (Lysosomen) muss die Vesikel verschmelzen, also »einsammeln«.
- Der »Müll« muss zerlegt, abgebaut oder recycelt werden.

Die meisten dieser Schritte funktionieren in gealterten Zellen nicht mehr ganz so gut. Das kann dazu führen, dass nicht effizient recycelt wird. Man spricht dann davon, dass der Flux – der Fluss der Moleküle durch dieses System – gestört ist.

Wenn man nun diesen Flux (wieder) aktiviert, kann der »Müll« wieder abgebaut und recycelt werden.¹² Genau das wurde in experimentellen Studien mit Autophagieaktivatoren nachgewiesen. Die Suche nach natürlichen und synthetischen Autophagieaktivatoren wird intensiv betrieben. Erfreulicherweise gibt es auch Lebensmittel, die sehr effiziente Autophagieaktivatoren enthalten, zum Beispiel spermidinhaltige Nahrungsmittel wie Weizenkeime (Seite 33), Haferflocken, Erbsen, Bohnen oder Soja, aber auch Gewürze wie Kurkuma (Seite 32).

Schutz der DNA

Unser Genom ist die Summe aller Gene, die »Bauanleitung«, nach der unsere persönlichen Proteine, Zellen und Organe, also unser gesamter Körper, gebaut und betrieben wird. Diese Bauanleitung besteht aus Molekülen, die wie Buchstaben funktionieren; sie sind zu »Wörtern« und diese wiederum zu »Sätzen« aneinandergereiht. Mit dieser Information, die zusammen aus etwa drei Milliarden Basenpaaren (= Buchstaben) besteht, kann der gesamte Organismus gebaut werden. Diese Moleküle werden DNA (kurz für