

Grüner Tee in der Dermatologie – Mythen und Fakten

Green tea in dermatology – myths and facts

Alexander Zink^{1, 2},
Claudia Traidl-Hoffmann^{2, 3, 4}

(1) Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie am Biederstein, Technische Universität München, München, Deutschland

(2) Institut für Umweltmedizin, UNIKA-T, Technische Universität München, München, Deutschland

(3) CK-CARE, Christine Kühne Center for Allergy Research and Education, Davos, Schweiz

(4) Ambulanz für Umweltmedizin, Klinikum Augsburg, Augsburg, Deutschland

Zusammenfassung

Der Genuss von grünem Tee hat in asiatischen Ländern – vor allem in China – eine lange Tradition. Die epidemiologisch und experimentell beobachteten antikarzinogenen und antiinflammatorischen Effekte von grünem Tee haben zum Einsatz von Grüntee-Extrakten bei verschiedenen therapeutischen Anwendungen geführt – sowohl in dermatologischen als auch in kosmetischen Präparaten, wobei die umfangreichsten Untersuchungen für die antikarzinogene und chemopräventive Wirkung von grünem Tee bzw. seines Hauptbestandteils Epigallocatechin-3-gallat vorliegen. Fast ebenso gut nachgewiesen ist die Wirkung bei Infektionskrankheiten wie kutanen Virusinfektionen. Zur topischen Behandlung von Genitalwarzen wurde eine Salbe mit Grüntee-Extrakten 2010 in den USA und kürzlich auch in Europa zugelassen. Experimentelle Daten, die auf eine Blockade zentraler Signaltransduktionsfaktoren hinweisen, haben zur Untersuchung von Catechinen bei entzündlichen Erkrankungen wie atopischer Dermatitis geführt. Die Ansicht, grüner Tee sei eine „Wunderwaffe“ gegen Krankheiten, ist bereits Tausende von Jahren alt. Einer chinesischen Legende zufolge bemerkte der antike Kaiser Shen Nung ein herrliches Aroma, nachdem einige Blätter eines in der Nähe stehenden Baumes in kochendes Wasser gefallen waren. Sofort erklärte er das neue „Getränk“ zu einem „Geschenk des Himmels“, was den Ursprung der – bis heute bestehenden – Überzeugung bildete, grüner Tee sei ein Arzneimittel aus der Natur und gegen viele verschiedene Krankheiten wirksam. Dieser Übersichtsartikel fasst die biologischen und klinischen Effekte von grünem Tee zusammen.

Summary

Green tea consumption has a long tradition in Asian countries – especially China. The epidemiologically and experimentally observed anticarcinogenic and antiinflammatory effects of green tea have led to the implementation of green tea extracts in multiple therapeutic applications – both in dermatological and cosmeceutical preparations. The most abundant evidence exists for the anticarcinogenic and chemopreventive effect of green tea or its major constituent epigallocatechin-3-gallate. Almost equally evident is the effect in infectious diseases such as cutaneous viral infections. For external genital warts, a topical ointment with green tea extracts was licensed in the USA in 2010, and recently also in Europe. Experimental evidence pinpointing the block of central signal transduction factors in inflammatory mechanisms has led to

the evaluation of catechins in inflammatory disorders such as atopic dermatitis. The belief of green tea as a “wonder weapon” against diseases dates back thousands of years. According to a Chinese legend, ancient Emperor Shen Nung noted a delightful aroma after some leaves of a nearby tree had fallen into boiling water. He immediately proclaimed the new “drink” as “heaven-sent”, starting the belief – persisting until today – of green tea as a medication from nature against many different diseases. This review summarizes biological effects and clinical implications of green tea.

Einführung

Von der Frühzeit bis heute hat die Medizin immer wieder Beweise dafür geliefert, dass ein Zusammenhang zwischen Ernährung und der Entstehung von Krankheiten besteht. Naturprodukte wie Kräuter und Gewürze, seit Jahrhunderten zur Prävention von Krankheiten verwendet, werden in den letzten Jahren zunehmend für einen Einsatz bei phytotherapeutischen Anwendungen in Erwägung gezogen. Eines der besten Beispiele in diesem Zusammenhang ist grüner Tee. Weltweit wird er als ein beliebtes Getränk genossen, nicht nur dank seines charakteristischen Geschmacks, sondern auch dank der gesundheitlichen Effekte, die ihm zugeschrieben werden. Seit Jahrtausenden in China und Südostasien angebaut, macht grüner Tee heute 20 % des weltweit konsumierten Tees aus. Aktuell werden in *Pubmed* fast 6000 Veröffentlichungen zitiert, in denen epidemiologische und experimentelle Daten zu den gesundheitlichen Effekten von grünem Tee beschrieben und Ergebnisse der Grundlagenforschung zum Wirkmechanismus der in grünem Tee enthaltenen Catechine ausgeführt werden.

Verschiedene Inhaltsstoffe von grünem Tee werden in der Literatur im Hinblick auf ihre günstigen Wirkungen diskutiert. Wichtige Komponenten von grünem Tee sind Catechine, eine Gruppe sehr aktiver Flavonoide, die etwa 60–80 % aller enthaltenen Polyphenole ausmachen. Vier Haupt-Catechine sind in grünem Tee identifiziert worden: Epigallocatechin-3-gallat (EGCG), Epigallocatechin (EGC), Epicatechingallat (ECG) und Epicatechin (EC) (Abbildung 1). Diese Epicatechinderivate haben alle antioxidative, antiinflammatorische, antimikrobielle und antikarzinogene Eigenschaften. Der wichtigste und biologisch aktivste Bestandteil von grünem Tee und für dessen biochemische und pharmakologische Effekte verantwortlich ist jedoch (-)-EGCG [1]. Weitere relevante Inhaltsstoffe von grünem Tee sind unter anderem Koffein, organische Säuren, Proteine, Chlorophyll und Theanin. Die chemische Zusammensetzung von grünem Tee wird durch das Klima, die Jahreszeit, die Anbaumethoden und vor allem das Alter der Teeblätter beeinflusst. Eine durchschnittliche Tasse grüner Tee enthält zwischen 300 und 400 mg Polyphenole. Im Mittel beträgt die Gesamtpolyphenolkonzentration in getrockneten grünen Teeblättern etwa 10 %. Anders ausgedrückt sind also nur etwa 10 % des

gesamten Tasseninhalts Polyphenole, wobei das wirksamste Polyphenol EGCG einen noch kleineren Prozentsatz repräsentiert [2]. In diesem Zusammenhang ist die zentrale Frage bei Überlegungen zur Chemoprävention durch grünen Tee die nach der lokalen Konzentration der bioaktiven Komponenten bei oraler Aufnahme. Folglich sind die antikarzinogenen Effekte, die *in vitro* bei weit höheren Konzentrationen beobachtet werden, für die *In-Vivo*-Situation möglicherweise nicht relevant. Studien, in denen lokale Konzentrationen von grünem Tee nach systemischer Verabreichung untersucht wurden, sind selten. Einige davon haben jedoch gezeigt, dass häufiger Konsum von grünem Tee zu erheblichen Spiegeln von Grüntee-Polyphenolen im Körper führt und dass die erreichten Konzentrationen für biologische Effekte wie Chemoprävention ausreichend sind [3]. Andererseits sind in den letzten Jahren eine Reihe von Grüntee-Supplementen und -Pulverzubereitungen aufgetaucht. Viele sollen zu höheren Konzentrationen von Grüntee-Polyphenolen (GTP) im Blut führen als der Konsum von grünem Tee. Belastbare Daten liegen jedoch nicht vor und entsprechende klinische Studien wurden nicht durchgeführt. Letztlich werden die klinischen Effekte, die bei topischer Applikation beobachtet werden, die endgültige Antwort auf die Frage geben, ob die Konzentration des entsprechenden Wirkstoffs zur Behandlung dermatologischer Erkrankungen ausreicht oder nicht.

Biologische Effekte von grünem Tee und seinen Bestandteilen

Grüner Tee und seine Inhaltsstoffe beeinflussen zelluläre Mechanismen, Zielmoleküle und spezifische Signaltransduktionswege. So wurde gezeigt, dass das hauptsächliche Polyphenol in grünem Tee, EGCG, direkt an verschiedene Rezeptoren und Signalmoleküle bindet und die Funktion wichtiger Rezeptoren, Kinasen, Proteinasen und anderer Enzyme inhibiert [4]. Daher beeinflussen GTP zelluläre Ziele am Kreuzungspunkt zwischen Entzündung und Krebsentstehung. Dadurch eröffnet sich nicht nur ein breites Spektrum an Indikationen von entzündlichen Erkrankungen bis hin zur Krebsvorbeugung sondern auch die Möglichkeit, den Pfad von entzündlichen Erkrankungen in Richtung Krebsentstehung allgemein zu blockieren (Abbildung 2).

Chemical structure of major catechins in green tea extract

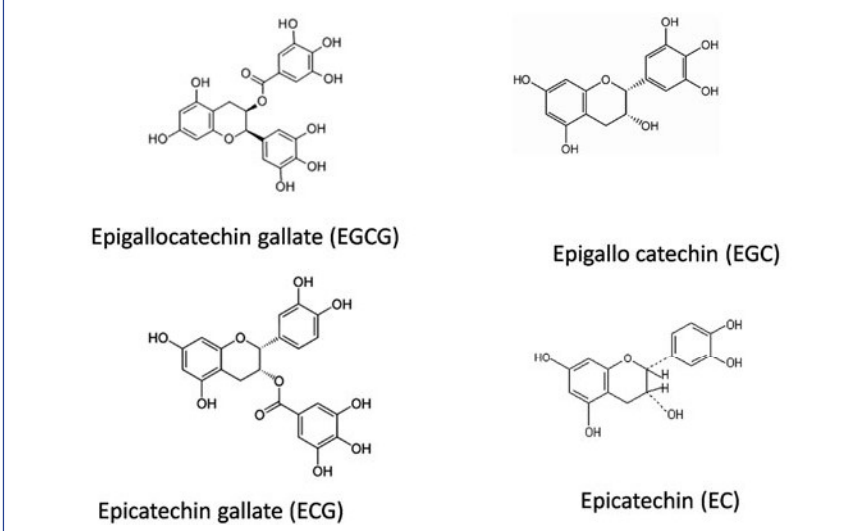


Abbildung 1 Chemische Struktur von wichtigen Catechinen in Grüntee-Extrakten.

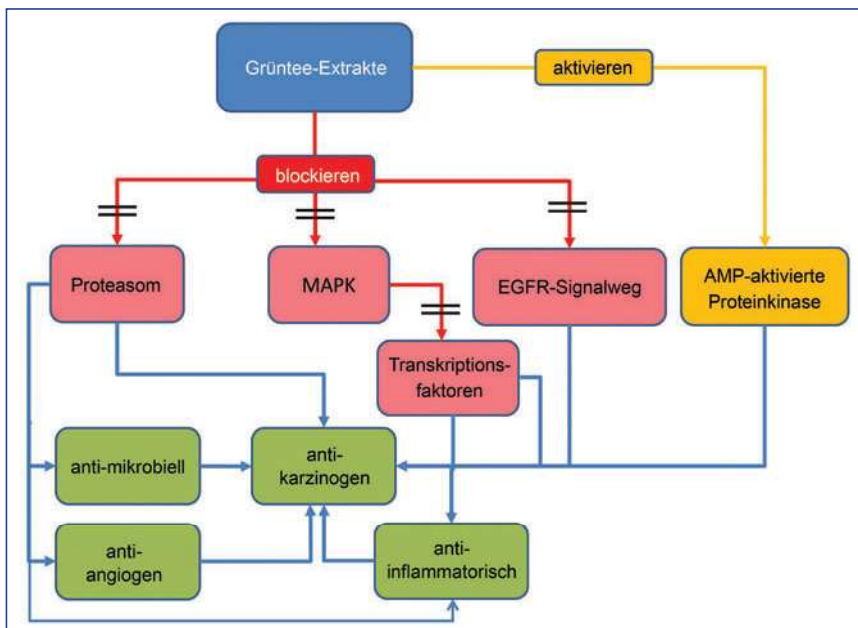


Abbildung 2 Biologische Effekte von Grüntee-Extrakten.

Grüner Tee als Antioxidans

Oxidationsreaktionen sind zwar lebensnotwendig, sie können jedoch auch zu Schäden führen. Was die Haut betrifft, wurde oxidativer Stress mit Entzündung, Lichtschäden, Krebs und Hautalterung in Verbindung gebracht. Als logische Folge enthalten alle lebenden Organismen

komplexe Systeme aus mehreren Typen von Antioxidantien, die ihre Zellen vor oxidativer Schädigung schützen. Diese werden zunehmend als mögliche Ziele bei der Entwicklung neuer Arzneimittel ins Auge gefasst. Antioxidative Aktivität gehört zu den ersten immunologischen Hinweisen auf eine mögliche Chemoprävention, die für GTP beschrieben wurden. Die polyphenolische Struktur von

GTP ermöglicht das Verschieben von Elektronen und das Quenchen freier Radikale [5]. Darüber hinaus wurde gezeigt, dass GTP die Differenzierung humaner Osteoblasten bei oxidativem Stress verbessert. Schließlich lässt sich der schützende Effekt von GTP gegen oxidativen Stress auf eine erhöhte Expression des antioxidativen Enzyms HO-1 zurückführen [6].

In-Vivo-Experimente ergaben, dass die Verabreichung von EGCG an alte Ratten oxidativen Stress verringert und Lipidperoxidation sowie Proteincarbonylierung bei den behandelten Tieren senkt. Des Weiteren wiesen diese Tiere erhöhte Spiegel an antioxidativen Enzymen in der Leber, den Skelettmuskeln und dem Gehirn auf. Interessanterweise wurde dieser Effekt bei jungen Ratten nicht beobachtet, was darauf hinweist, dass die antioxidative Wirkung von EGCG nur bei übermäßigem oxidativem Stress zum Tragen kommt [7]. Untersuchungen am Menschen haben ebenfalls Hinweise auf eine antioxidative Wirkung von Grüntee-Polyphenolen erbracht. Bei gesunden Freiwilligen führte eine Nahrungsergänzung mit Tee-Catechinen (500 mg täglich) über vier Wochen im Vergleich zur Kontrollgruppe zu einer signifikanten Abnahme des Plasmaspiegels an oxidiertem Lipoprotein geringer Dichte [8].

Blockierung mitogenaktivierter Proteinkinasen und Metalloproteinasen

Mitogenaktivierte Proteinkinasen (MAPK) bilden eine komplexe Kaskade von Proteinen, die ein Signal von einem membrangebundenen Rezeptor an den Zellkern übertragen. Oxidativer Stress ist an der Aktivierung von MAPK-Signaltransduktionswegen beteiligt. Eine Reihe von *In-Vitro*-Studien haben ergeben, dass grüner Tee und vor allem EGCG bestimmte zelluläre Reaktionswege hemmt. Interessanterweise sind die meisten dieser Reaktionswege mit MAPK-induzierten Molekülen vernetzt [9, 10]. In verschiedenen Publikationen wird ein Einfluss von Grüntee-EGCG auf MAPK beschrieben, durch den sich auch die Aktivität von Metalloproteinasen in verschiedenen Zellen wie Chondrozyten, Mammakarzinomzellen und Fibroblasten verändert [9, 11–14]. In allen diesen Publikationen werden deutliche Effekte von GTP auf MAPK-Signalwege und die Metalloproteinaseaktivität überzeugend belegt, obwohl sich die meisten davon bei *In-vivo*-Untersuchungen nicht bestätigen ließen [4]. Proteinphosphorylierung kann ihrerseits weitere Schritte in der Kaskade blockieren. Da bei Krebs eine Deregulierung von MAPK parallel zu einer Hochregulierung von Metalloproteinasen häufig zu beobachten ist, wurde die Modulierung von MAPK durch EGCG und die Inhibition von Metalloproteinasen wiederholt als eine neue Strategie zur Prävention oder Therapie von Krebserkrankungen vorgeschlagen.

Effekte von EGCG auf das Proteasom

Das Proteasom ist verantwortlich für den Abbau von mehr als 90 % der intrazellulären Proteine. Auf diese Weise reguliert das Proteasom den Umsatz von Cyclinen und cyclinabhängigen Kinaseinhibitoren (CIP-/KIP-Familie). Folglich kann die Inhibition der Proteasomfunktion zum Zellzyklusarrest führen und ist damit entscheidend für das Überleben und die Proliferation von Zellen. Bei Krebszellen ist diese Homöostasefunktion durch onkogene zelluläre Faktoren dereguliert, was zur Hyperaktivität des Proteasoms führt. Eine erhöhte Proteasomaktivität ihrerseits fördert den Abbau von Tumorsuppressorproteinen und damit das Überleben und die Proliferation von Krebszellen sowie die Entwicklung von Arzneimittelresistenz. Infolgedessen hat man Proteasominhibitoren wiederholt als Wirkstoffe für die Krebsbehandlung ins Gespräch gebracht und zurzeit werden sie in (prä-)klinischen Studien geprüft. EGCG blockiert nachweislich das Proteasom, was auf einen möglichen Antitumoreffekt von grünem Tee hinweist [15].

Effekte auf die wachstumsfaktorassoziierte Signaltransduktion

Der epidermale Wachstumsfaktor (EGF) ist ein allgemeiner Wachstumsfaktor, der seine Wirkung nicht nur auf Epithelzellen, sondern auch auf eine Vielzahl anderer Zellen ausübt und so auf unterschiedlichste zelluläre Aktivitäten wie Proliferation, Angiogenese, Überleben, Differenzierung, Migration und Apoptose Einfluss nimmt [16]. Heute ist bekannt, dass es eine Familie von EGF-Rezeptortyrosinkinasen (RTK) gibt, die derzeit intensiv hinsichtlich ihrer Rolle für die menschliche Entwicklung und Physiologie sowie bei Krebserkrankungen untersucht wird [17]. Es wurde gezeigt, dass EGCG und andere GTP mit EGF-assoziierten Signalwegen interagieren, indem Sie die EGF-Rezeptor-Autophosphorylierung in Karzinomzellen inhibieren [18]. Außerdem kann EGCG durch direkte Interaktion mit zellulären Zielproteinen wie der SH2-Domäne von Fyn-Tyrosinkinasen die Zelltransformation inhibieren [19]. Durch gezieltes Ausschalten des EGF-Rezeptors konnte die Entwicklung von Papillomen und Karzinomen in Zellen, die durch menschliche Papillomviren immortalisiert waren, gehemmt werden. Dies könnte zum Teil für die chemopräventive und gegen Papillome gerichtete Aktivität von topisch appliziertem EGCG verantwortlich sein.

Darüber hinaus blockiert EGCG nachweislich auch andere Wachstumsfaktoren, wie beispielsweise den thrombozytären Wachstumsfaktor (PDGF) [21], den Fibroblastenwachstumsfaktor [FGF], den vaskulär-endothelialen Wachstumsfaktor (VEGF) und die insulinähnlichen Wachstumsfaktoren (IGF-1 und IGF-2) [23]. Störungen der wachstumsfaktorassoziierten Signaltransduktion durch EGCG

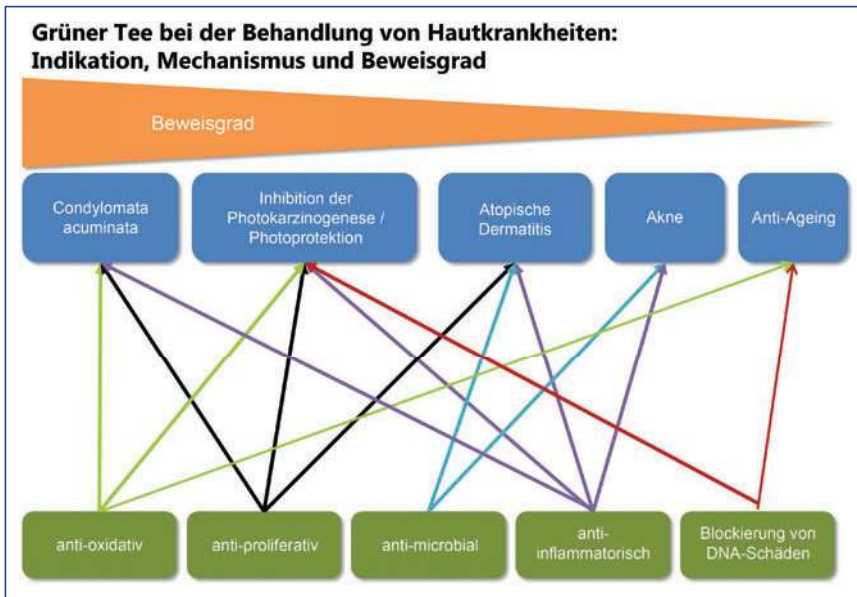


Abbildung 3 Grüner Tee bei der Behandlung verschiedener Hautkrankheiten.

gehen Untersuchungen zufolge zum Teil auf die Inhibition intrazellulärer Signalkaskaden, aber auch auf das „Trapping“ von Wachstumsfaktoren durch EGCG zurück [22].

Antiinflammatorische Effekte und Hemmung der DNA-Synthese

EGCG entfaltet antiinflammatorische Wirkung durch Expressionssteigerung des Tollip-Proteins, eines negativen Regulators der TLR-Signaltransduktion [24]. GTP verhindern auch die Progression chemisch induzierter benigner Hautpapillome zu Karzinomen, möglicherweise indem sie DNA stabilisieren und vor einer durch freie Radikale vermittelten Steigerung der genetische Instabilität schützen [25].

Zusammengefasst konnte gezeigt werden, dass grüner Tee mit seinen Inhaltsstoffen in verschiedenste zelluläre Mechanismen eingreift, was eine Reihe von klinischen Implikationen haben könnte.

Klinische Anwendung von grünem Tee in der Dermatologie

Grüntee-Extrakte bei dermatologischen Erkrankungen

Mittlerweile liegen verschiedene Studien vor, die auf eine günstige Wirkung von grünem Tee bei einer Reihe von dermatologischen Erkrankungen hinweisen. GTP blockieren nicht nur den schädlichen Einfluss von UV-Licht, was zu einer Verringerung von Sonnenbränden, der UV-induzierten Immunsuppression, des Hautkrebsrisikos und der Lichtalte-

rung führt. GTP haben darüber hinaus eine antimikrobielle und antiinflammatorische Wirkung, die sich über gezielte Effekte auf Zellen oder zelluläre Interaktionen in der Haut sowie auf das Hautmikrobiom entfaltet. Angesichts all seiner Effekte auf die Haut wird davon ausgegangen, dass eine topische Applikation von grünem Tee zu einer ausreichenden Aufnahme aktiver Substanzen durch die Haut führt. In der Tat haben pharmakokinetische Untersuchungen Belege dafür geliefert, dass die topische Applikation von GTP in einer hydrophilen Salbe zu hohen Konzentrationen in der Haut, aber zu nur geringer systemischer Verfügbarkeit von GTP führt [26]. Es überrascht daher nicht, dass Grüntee-Extrakte bei verschiedenen dermatologischen Erkrankungen und Indikationen eingesetzt werden (Abbildung 3).

UV-Schutz und Hautkrebs

GTP schützen wirksam gegen UV-Licht, wahrscheinlich indem sie die karzinogene Aktivität von UV-Strahlung und viele andere schädliche Effekte unterdrücken. Ihre Lichtschutzwirkung entfaltet sich über eine Reihe zellulärer, molekularer und biochemischer Mechanismen. Grüner Tee bietet auch dann Schutz gegen die gefährlichen Auswirkungen von UV-Strahlung, wenn er einfach topisch auf die menschliche Haut aufgetragen wird, weshalb GTP in der Zukunft eine wichtige Rolle als Wirkstoffe in Sonnenschutzmitteln spielen könnten [27, 28]. Zusätzlich zu seiner UV-Schutzwirkung hat grüner Tee auch einen deutlichen Effekt auf die viskoelastischen Eigenschaften der Haut [29]. Daher dürften sie in der Kosmetik, insbesondere als Bestandteil von Anti-Ageing-Produkten, zunehmende Bedeutung erlangen.

UV-Strahlung verursacht weißen Hautkrebs, mit einer Gesamtinzidenz von mehr als 195.000 die häufigste Krebsart in Deutschland [30]. Aufgrund dieser hohen Inzidenz reicht es nicht aus, das Augenmerk allein auf die Therapie zu richten. Stattdessen sollten vorzugsweise einfache, aber wirksame Präventionsmaßnahmen ergriffen werden. Daher erhält die Chemoprävention durch eine veränderte Ernährung derzeit breite Aufmerksamkeit. Beispielsweise sind Nahrungsmittel wie grüner Tee, die reich an natürlich vorkommenden Polyphenolen sind, mit einer reduzierten Inzidenz bei vielen Krebsformen, Hautkrebs eingeschlossen, in Verbindung gebracht worden. Mehrere Studien lassen darüber hinaus vermuten, dass GTP jeden einzelnen Schritt der Karzinogenese stören und auf diese Weise die Entwicklung von Krebs vor allem in der Haut verhindern. Jedoch haben entsprechende umfangreich angelegte Interventionsstudien nicht immer ebenso eindeutige Ergebnisse erbracht wie die vorausgegangenen *In-Vitro*-Studien. Des Weiteren ist noch immer unklar, ob eine systemische Anwendung von grünem Tee oder GTP zu lokalen Konzentrationen führt, die für eine Hautkrebsprävention ausreichen.

Grüntee-Extrakte bei Infektionskrankheiten

HPV und Genitalwarzen: Das humane Papillomvirus (HPV) ist ein DNA-Virus, das in der Lage ist, menschliche Epithelzellen zu infizieren. HPV führen nur in Keratinozyten der Haut oder der Schleimhäute zu produktiven Infektionen und können sowohl benigne Papillome als auch Krebserkrankungen des Gebärmutterhalses, der Genitalien, des Anus und des Oropharynx verursachen. Inzwischen gibt es zuverlässige Belege dafür, dass GTP wirksamen Schutz gegen eine maligne Transformation von HPV-induzierten benignen Hautpapillomen bieten können [31, 32]. Zahlreiche Studien haben umfangreiche Daten zum klinischen Nutzen von grünem Tee bei verschiedenen HPV-Infektionen und den damit verbundenen Hauterkrankungen geliefert, insbesondere bei Genitalwarzen und HPV-bedingtem Gebärmutterhalskrebs. In verschiedenen umfangreichen Studien wurden GTP erfolgreich zur Behandlung von *Condylomata acuminata* eingesetzt, und mittlerweile werden GTP als wirksame und sichere Therapieoption bei externen Genitalwarzen angesehen. Tatsächlich erwies sich eine Salbe, die einen standardisierten Grüntee-Extrakt mit einer hohen Konzentration an EGCG (55–72 mg pro 1 g Salbe) enthielt, als hoch wirksam bei der Behandlung von *Condylomata acuminata*: Die Rate kompletter Remissionen betrug mehr als 50 %. Vor kurzem von der FDA in den USA und von der EMA in Europa zur Verschreibung zugelassen, ist diese Salbe das erste pflanzliche Arzneimittel, das eine solche Zulassung erhielt [33, 34].

Gebärmutterhalskrebs: Grüner Tee ist eines der am intensivsten untersuchten Antioxidanzien. Es hat sich heraus-

gestellt, dass die Inhaltsstoffe von grünem Tee im Hinblick auf die Prävention und Therapie von HPV-induziertem Gebärmutterhalskrebs großes Potential besitzen. Tatsächlich werden Grüntee-Extrakte bereits als mögliche zukünftige Option für einen neuartigen Therapieansatz bei Patientinnen mit Gebärmutterhalskrebs betrachtet. In Studien, bei denen die klinische Wirksamkeit von vaginal, oral oder gleichzeitig vaginal und oral angewendeten Inhaltsstoffen von grünem Tee bei Patientinnen mit HPV-induzierten zervikalen Läsionen untersucht wurde, ergab sich eine Gesamtansprechrate von 69 % in der Behandlungsgruppe, verglichen mit 10 % in der unbehandelten Kontrollgruppe [35]. Dies zeigt, dass Grüntee-Extrakte, oral und/oder vaginal angewendet, bei der Behandlung HPV-bedingter zervikaler Läsionen wirksam sind, und lässt vermuten, dass sie zu einer Routinetherapie für die entsprechenden Patientinnen werden könnten. Jedoch haben GTP nicht nur eine Schutzwirkung im Hinblick auf Gebärmutterhalskrebs, sie inhibieren darüber hinaus auch die durch karzinogene Substanzen vermittelte Progression von chemisch induzierten benignen Hautpapillomen zu Karzinomen [31].

HIV: Es gibt einige Hinweise darauf, dass die gesteigerte Infektiosität des humanen Immunschwächevirus 1 (HIV-1) durch Samenflüssigkeit durch Grüntee-Inhaltsstoffe in nicht-toxischen Konzentrationen, insbesondere EGCG, verhindert werden kann [36]. Einigen Berichten zufolge können Grüntee-Extrakte darüber hinaus die Replikation des HIV vor dessen Integration in die Wirts-DNA inhibieren. Des Weiteren scheinen Grüntee-Extrakte allosterische Inhibitoren der Reversen Transkriptase zu sein, die einen anderen Wirkmechanismus als die kürzlich zugelassenen nicht-nukleosidischen Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NNRTI) aufweisen. Daher könnten in Zukunft auf der Grundlage von grünem Tee Wirkstoffe zur Prävention der sexuellen Transmission von HIV sowie gegen HIV gerichtete Wirkstoffe entwickelt werden [37]. Jedoch müssen die jeweiligen Effekte vor der Durchführung von Therapiestudien genau untersucht werden [38].

Neben den Effekten von GTP auf HIV wurde auch eine Wirkung gegen *Leishmania major promastigotes* [39] beschrieben. Bisher wurden jedoch noch keine Studien zur Untersuchung von Salben auf Grüntee-Basis bei der Behandlung von klinischen Leishmaniose-Läsionen durchgeführt. Darüber hinaus wurde gezeigt, dass wässrige Extrakte von grünem Tee, die als Mundspülung angewendet wurden, zu einer deutlichen Verringerung der Zellzahl von *Candida spp.* geführt haben. Daher ist eine künftige Verwendung von grünem Tee bei der Behandlung von durch *Candida albicans* verursachten Infektionen nicht ausgeschlossen [40]. Außerdem liegen einige weitere Arbeiten vor, die sowohl *in vitro* als auch *in vivo* einen günstigen Effekt von Grüntee-Extrakten gegen infektiöse Agzien wie Bakterien auf der Haut und in Wunden belegen.

Rosacea/Akne

Die wichtigste Polyphenolkomponente von grünem Tee, EGCG, hat nicht nur antioxidative, immunmodulatorische und photoprotektive Eigenschaften, sondern auch antiangiogene und antiinflammatorische Wirkung. Bei Patienten mit deutlichem Gesichtserthem und Teleangiektasie führte eine zweimal täglich aufgetragene EGCG-haltige Creme zu einer verringerten Expression von VEGF und HIF-1 α , was möglicherweise die Wirksamkeit von GTP bei der Behandlung der Rosacea erklärt [41]. Des Weiteren werden Grüntee-Extrakte und vor allem EGCG zunehmend als wirksame Behandlungsmöglichkeit bei Akne betrachtet. Wirkmechanismen sind unter anderem die IGF-I-differenzierte Inhibition der Lipogenese sowie Entzündung. Prospektive Studien bei Akne-Patienten, die tägliche eine Hautlotion mit 2 % Grüntee-Extrakt anwendeten, haben deren Wirksamkeit gezeigt [33, 42].

Atopische Dermatitis

Regelmäßige Badetherapie mit Grüntee-Extrakten hat zu einer deutlichen Verbesserung bei atopischer Dermatitis (AD) geführt und ist als wirksame und sichere Therapie für Patienten mit AD vorgeschlagen worden. Bei mit Grüntee-Extrakten behandelten Probanden wurde nicht nur eine deutliche klinische Verbesserung der atopischen Dermatitis, beurteilt anhand des Scoring Atopic Dermatitis Index (SCORAD) beobachtet, sie berichteten außerdem über eine erhebliche Verbesserung des täglichen Juckreizes, der anhand einer visuellen Analogskala bewertet wurde [33, 43].

Keloide

Grüntee-Polyphenole inhibieren durch ihre antioxidative Wirkung wirksam die Synthese von Typ-I-Kollagen und modulieren Typ-I-Kollagen und Fibronectin sowie die Funktion und Aktivität dermalen Fibroblasten. Dies spricht für einen Einsatz von grünem Tee als zusätzliche Behandlungsoption bei Keloiden sowie bei systemischer Sklerose [44, 45].

Haarwachstumsstörungen

Es gibt einige Belege dafür, dass Grüntee-Extrakte bei Haarwachstumsstörungen hilfreich sein könnten. Da sie selektiv die Aktivität der 5-alpha-Reduktase inhibieren, könnten sie androgenetischer Alopezie vorbeugen oder zu ihrer Behandlung eingesetzt werden. In Ex-Vivo-Studien förderte auch EGCG das Haarwachstum, was dieses Polyphenol zu einer möglichen Behandlungsoption für die Zukunft macht. Eine weitere künftige Indikation für GTP könnte Hirsutismus sein, da es einige Hinweise auf Ornithindecaboxylase- und 5-alpha-Reduktaseinhibition gibt [46, 47].

Grüner Tee und Wundheilung

Von EGCG ist auch ein regulatorischer Einfluss auf Cytokine und die Aktivierung von Hautzellen bei der Wundheilung bekannt. Einige Studien lassen in der Tat vermuten, dass Grüntee-Extrakte die Wundheilung in vollem Umfang fördern, indem sie die Infiltration durch Zellen, die Reepithelisierung und die Angiogenese beschleunigen [46, 48, 49]. Grüner Tee hat jedoch auch antiinfektive Eigenschaften, was die Wundheilung zusätzlich verbessert. Insbesondere seine antibakterielle Wirkung ist gründlich untersucht worden, und es wurde gezeigt, dass grüner Tee gegen eine Vielzahl von Bakterien wirksam ist, darunter auch multiresistente Stämme wie Methicillin-resistenter *Staphylococcus aureus* (MRSA) [50].

Schlussfolgerungen

Grüner Tee und seine Extrakte sind in einer wachsenden Zahl von Experimenten und Studien zur Behandlung verschiedener dermatologischer Krankheiten untersucht worden. Viele Studien sind sehr ermutigend und sprechen für einen Einsatz von grünem Tee als wirksame Therapieoption bei chronischen, infektiösen und inflammatorischen Erkrankungen und Haarwachstumsstörungen sowie zur Vorbeugung nicht nur gegen Hautalterung sondern auch gegen Hautkrebs. Bislang gibt es zur Anwendung von Grüntee-Extrakten jedoch nur wenige Studien mit randomisiertem und doppelblindem Design und großer Patientenzahl. Daher sind weitere Studien erforderlich, um die tatsächliche Wirksamkeit von Behandlungsansätzen auf der Grundlage von grünem Tee bei dermatologischen Erkrankungen sowie deren Langzeitsicherheit und Verträglichkeit beurteilen zu können.

Korrespondenz an

Prof. Dr. med. Claudia Traidl-Hoffmann
Institut für Umweltmedizin, UNIKA-T
Technische Universität München

Neusässerstraße 47
86156 Augsburg, Deutschland

E-Mail: C.Traidl-Hoffmann@tum.de

Literatur

- 1 Kada T, Kaneko K, Matsuzaki S et al. Detection and chemical identification of natural bio-antimutagens. A case of the green tea factor. *Mutat Res* 1985; 150(1–2): 127–32.
- 2 Graham HN. Green tea composition, consumption, and polyphenol chemistry. *Prev Med* 1992; 21: 334–50.
- 3 Dvorakova K, Dorr RT, Valcic S et al. Pharmacokinetics of the green tea derivative, EGCG, by the topical route of administration in mouse and human skin. *Cancer Chemother Pharmacol* 1999; 43(4): p. 331–5.

- 4 Yang CS, Wang X, Lu G, Picinich SC. Cancer prevention by tea: animal studies, molecular mechanisms and human relevance. *Nat Rev Cancer* 2009; 9(6): 429–39.
- 5 Valcic S, Burr JA, Timmermann BN, Liebler DC. Antioxidant chemistry of green tea catechins. New oxidation products of (-)-epigallocatechin gallate and (-)-epigallocatechin from their reactions with peroxy radicals. *Chem Res Toxicol* 2000; 13(9): 801–10.
- 6 Vester H, Holzer N, Neumaier M et al. Green Tea Extract (GTE) improves differentiation in human osteoblasts during oxidative stress. *J Inflamm (Lond)* 2014; 11: 15.
- 7 Senthil Kumaran V, Arulmathi K, Srividhya R, Kalaiselvi P. Repletion of antioxidant status by EGCG and retardation of oxidative damage induced macromolecular anomalies in aged rats. *Exp Gerontol* 2008; 43(3): 176–83.
- 8 Inami S, Takano M, Yamamoto M et al. Tea catechin consumption reduces circulating oxidized low-density lipoprotein. *Int Heart J* 2007; 48(6): 725–32.
- 9 Bae JY, Choi JS, Choi YJ et al. (-)Epigallocatechin gallate hampers collagen destruction and collagenase activation in ultraviolet-B-irradiated human dermal fibroblasts: involvement of mitogen-activated protein kinase. *Food Chem Toxicol* 2008; 46(4): 1298–307.
- 10 De Amicis F, Russo A, Avena P et al. In vitro mechanism for downregulation of ER-alpha expression by epigallocatechin gallate in ER+/PR+ human breast cancer cells. *Mol Nutr Food Res* 2013; 57(5): 840–5310.
- 11 Chang CM, Chang PY, Tu MG. Epigallocatechin gallate sensitizes CAL-27 human oral squamous cell carcinoma cells to the anti-metastatic effects of gefitinib (Iressa) via synergistic suppression of epidermal growth factor receptor and matrix metalloproteinase-2. *Oncol Rep* 2012; 28(5): 1799–807.
- 12 Kim M, Murakami A, Kawabata K, Ohigashi H. (-)-Epigallocatechin-3-gallate promotes pro-matrix metalloproteinase-7 production via activation of the JNK1/2 pathway in HT-29 human colorectal cancer cells. *Carcinogenesis* 2005; 26(9): 1553–62.
- 13 Joo SY, Song YA, Park YL et al. Epigallocatechin-3-gallate Inhibits LPS-Induced NF-kappaB and MAPK Signaling Pathways in Bone Marrow-Derived Macrophages. *Gut Liver* 2012; 6(2): 188–96.
- 14 Kim HS, Kim MH, Jeong M et al. EGCG blocks tumor promoter-induced MMP-9 expression via suppression of MAPK and AP-1 activation in human gastric AGS cells. *Anticancer Res* 2004; 24(2B): 747–53.
- 15 Frezza M, Schmitt S, Dou QP. Targeting the ubiquitin-proteasome pathway: an emerging concept in cancer therapy. *Curr Top Med Chem* 2011; 11(23): 2888–905.
- 16 Cohen S, Carpenter G, King L. Epidermal growth factor-receptor-protein kinase interactions. Co-purification of receptor and epidermal growth factor-enhanced phosphorylation activity. *J Biol Chem* 1980; 255(10): 4834–42.
- 17 Wieduwilt MJ, Moasser MM. The epidermal growth factor receptor family: biology driving targeted therapeutics. *Cell Mol Life Sci* 2008; 65(10): 1566–84.
- 18 Masuda M, Suzui M, Weinstein IB. Effects of epigallocatechin-3-gallate on growth, epidermal growth factor receptor signaling pathways, gene expression, and chemosensitivity in human head and neck squamous cell carcinoma cell lines. *Clin Cancer Res* 2001; 7(12): 4220–9.
- 19 He Z, Tang F, Ermakova S et al. Fyn is a novel target of (-)-epigallocatechin gallate in the inhibition of JB6 Cl41 cell transformation. *Mol Carcinog* 2008; 47(3): 172–83.
- 20 Woodworth CD, Gaiotti D, Michael E et al. Targeted disruption of the epidermal growth factor receptor inhibits development of papillomas and carcinomas from human papillomavirus-immortalized keratinocytes. *Cancer Res* 2000; 60(16): 4397–402.
- 21 Takai S, Matsushima-Nishiwaki R, Adachi S et al. (-)-Epigallocatechin gallate reduces platelet-derived growth factor-BB-stimulated interleukin-6 synthesis in osteoblasts: suppression of SAPK/JNK. *Mediators Inflamm* 2008; 2008: 291 808.
- 22 Sukhthankar M, Yamaguchi K, Lee SH et al. A green tea component suppresses posttranslational expression of basic fibroblast growth factor in colorectal cancer. *Gastroenterology* 2008; 134(7): 1972–80.
- 23 Im M, Kim SY, Sohn KC et al. Epigallocatechin-3-gallate suppresses IGF-I-induced lipogenesis and cytokine expression in SZ95 sebocytes. *J Invest Dermatol* 2012; 132(12): 2700–8.
- 24 Byun EB, Choi HG, Sung NY, Byun EH. Green tea polyphenol epigallocatechin-3-gallate inhibits TLR4 signaling through the 67-kDa laminin receptor on lipopolysaccharide-stimulated dendritic cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2012; 426(4): 480–5.
- 25 Katiyar SK, Agarwal R, Mukhtar H. Protection against malignant conversion of chemically induced benign skin papillomas to squamous cell carcinomas in SENCAR mice by a polyphenolic fraction isolated from green tea. *Cancer Res* 1993; 53(22): 5409–12.
- 26 Dvorakova K, Dorr RT, Valcic S et al. Pharmacokinetics of the green tea derivative, EGCG, by the topical route of administration in mouse and human skin. *Cancer Chemother Pharmacol* 1999; 43: 331–5.
- 27 Moehrl M, Dietrich H, Patz CD, Häfner HM. Sun protection by red wine? *J Dtsch Dermatol Ges* 2009; 7: 29–33.
- 28 Yusuf N, Irby C, Katiyar SK, Elmets CA. Photoprotective effects of green tea polyphenols. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2007; 23: 48–56.
- 29 Camouse MM, Domingo DS, Swain FR et al. Topical application of green and white tea extracts provides protection from solar-simulated ultraviolet light in human skin. *Exp Dermatol* 2009; 18: 522–6.
- 30 Kornek T, Augustin M. Skin cancer prevention. *J Dtsch Dermatol Ges* 2013; 11: 283–96.
- 31 Katiyar SK, Mohan RR, Agarwal R, Mukhtar H. Protection against induction of mouse skin papillomas with low and high risk of conversion to malignancy by green tea polyphenols. *Carcinogenesis* 1997; 18: 497–502.
- 32 Tatti S, Swinehart JM, Thielert C et al. Sin catechins, a defined green tea extract, in the treatment of external anogenital warts: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2008; 111: 1371–9.
- 33 Reuter J, Wölflle U, Korting HC, Schempp C. Which plant for which skin disease? Teil 1: Atopic dermatitis, psoriasis, acne, condyloma and herpes simplex. *J Dtsch Dermatol Ges* 2010; 8: 788–96.

- 34 Stockfleth E, Meyer T. Sinecatechins (Polyphenon E) ointment for treatment of external genital warts and possible future indications. *Expert Opin Biol Ther* 2014; 14: 1033–43.
- 35 Ahn WS, Yoo J, Huh SW et al. Protective effects of green tea extracts (polyphenon E and EGCG) on human cervicallesions. *Eur J Cancer Prev* 2003; 12: 383–90.
- 36 Kim KA, Yolamanova M, Zirafi O et al. Semen-mediated enhancement of HIV infection is donor-dependent and correlates with the levels of SEVI. *Retrovirology* 2010; 7: 55.
- 37 Hartjen P, Frerk S, Hauber I et al. Assessment of the range of the HIV-1 infectivity enhancing effect of individual human semen specimen and the range of inhibition by EGCG. *AIDS Res Ther* 2012; 9(1): 2.
- 38 Li S, Hattori T, Kodama EN. Epigallocatechingallate inhibits the HIV reverse transcription step. *Antivir Chem Chemother* 2011; 21(6): 239–43.
- 39 Feily A, Yaghoobi R, MR Namazi MR. The potential utility of green tea extract as a novel treatment for cutaneous leishmaniasis. *J Altern Complement Med* 2009; 15(8): 815–6.
- 40 Antunes DP, Salvia AC, de Araújo RM et al. Effect of green tea extract and mouthwash without alcohol on *Candida albicans* biofilm on acrylic resin. *Gerodontology* 2014; May 21. [Epub ahead of print]
- 41 Domingo DS, Camouse MM, Hsia AH et al. Anti-angiogenic effects of epigallocatechin-3-gallate in human skin. *Int J Clin Exp Pathol* 2010; 3: 705–9.
- 42 Elsaie ML, Abdelhamid MF, Elsaiee LT, Emam HM. The efficacy of topical 2 % green tea lotion in mild-to-moderate acne vulgaris. *J Drugs Dermatol* 2009; 8: 358–64.
- 43 Kim HK, Chang HK, Baek SY et al. Treatment of Atopic Dermatitis Associated with *Malassezia sympodialis* by Green Tea Extracts Bath Therapy: A Pilot Study. *Mycobiology* 2012; 40: 124–8.
- 44 Park G, Yoon BS, Moon JH et al. Green tea polyphenol epigallocatechin-3-gallate suppresses collagen production and proliferation in keloid fibroblasts via inhibition of the STAT3-signaling pathway. *J Invest Dermatol* 2008; 128: 2429–41.
- 45 Dooley A, Shi-Wen X, Aden N et al. Modulation of collagen type I, fibronectin and dermal fibroblast function and activity, in systemic sclerosis by the antioxidant epigallocatechin-3-gallate. *Rheumatology (Oxford)* 2010; 49(11): 2024–36.
- 46 Reuter J, Wölfle U, Korting HC, Schempp C. Which plant for which skin disease? Teil 2: Dermatophytes, chronic venous insufficiency, photoprotection, actinic keratoses, vitiligo, hair loss, cosmetic indications. *J Dtsch Dermatol Ges* 2010; 8: 866–73.
- 47 Namazi MR, Feily A. Green tea extract: a novel addition to the antihirsutism armamentarium? *J Altern Complement Med* 2009; 15: 700–791.
- 48 Kim HL, Lee JH, Kwon BJ et al. Promotion of full-thickness wound healing using epigallocatechin-3-O-gallate/poly (lactic-co-glycolic acid) membrane as temporary wound dressing. *Artif Organs* 2014; 38: 411–7.
- 49 Hsu S. Green tea and the skin. *J Am Acad Dermatol* 2005; 52: 1049–59.
- 50 Steinmann J, Buer J, Pietschmann T, Steinmann E. Anti-infective properties of pigallocatechin-3-gallate (EGCG), a component of green tea. *Br J Pharmacol* 2013; 168: 1059–73.