

AMS Vertrieb GbR  
Himmelreichweg 15  
D-85221 Dachau

Münster, 13. Februar 2018

## **Physiologisches *in vitro* Gutachten**

über die Stoffwechselaktivität / Zellvitalität im humanen Phenion®  
3D-Vollhautmodell nach Applikation der Testprodukte

### **REHAPE® ZELL-AKTIV Stoffwechselkonzentrat**

[Rezeptur-Nr.: 36582 v. 8.9.17.M4]

### **Stoffwechsel-Vergleichskonzentrat**

[Rezeptur-Nr.: 36582 v. 8.9.17.M3]

<b>Hautmodell:</b>	22 Phenion® 3D-Vollhautmodelle
<b>Kultivierungsdauer:</b>	max. 144 h (6 Tage)
<b>Applikationszeit:</b>	24 h, 48 h, 144 h
<b>Produktauftrag:</b>	2-mal tägliche, topische Applikation von 50 µl Produkt
<b>Analysemethode:</b>	MTT-Test
<b>Endpunkte:</b>	Vitalität / Stoffwechselaktivität

## Zusammenfassung:

Die Produkte **REHAPE® ZELL-AKTIV Stoffwechselkonzentrat [Rezeptur-Nr.: 36582 v. 8.9.17.M4]** und **Stoffwechsel-Vergleichskonzentrat [Rezeptur-Nr.: 36582 v. 8.9.17.M3]** wurden auf eine potentiell vitalisierende / stoffwechselaktivierende Wirkung mittels eines MTT-Tests untersucht. Dazu wurden zweimal täglich 50 µl des Produktes topisch auf Phenion® 3D-Vollhautmodelle (Henkel) appliziert und für 24, 48, und 144 Stunden inkubiert. Als Kontrolle für den Viabilitätstest wurden mit sterilem Wasser behandelte Hautmodelle verwendet (Referenz). Als Negativkontrolle wurde das Detergenz SLS (Natriumlaurylsulfat, 1 %) verwendet.

Wie in Abb. 3 + 4 zu sehen ist, resultierte die Behandlung der 3D-Vollhautmodelle mit dem Produkt **REHAPE® ZELL-AKTIV Stoffwechselkonzentrat [Rezeptur-Nr.: 36582 v. 8.9.17.M4]** in einer deutlichen Erhöhung der Stoffwechselaktivität der epidermalen Zellen nach 48 Stunden. Im dermalen Gewebe konnte eine stetige Zunahme der Stoffwechselaktivität objektiviert werden, welches für einen ausgeprägten Langzeiteffekt spricht.

Für das Produkt **Stoffwechsel-Vergleichskonzentrat [Rezeptur-Nr.: 36582 v. 8.9.17.M3]** konnte ein moderater Anstieg der Stoffwechselaktivität in der Epidermis beobachtet werden. Im dermalen Gewebe konnte eine leichte Steigerung des Stoffwechsels nach 24 Stunden objektiviert werden, die jedoch mit zunehmender Studiendauer abnahm und nicht in einen Langzeiteffekt überging.

## 1. Einleitung

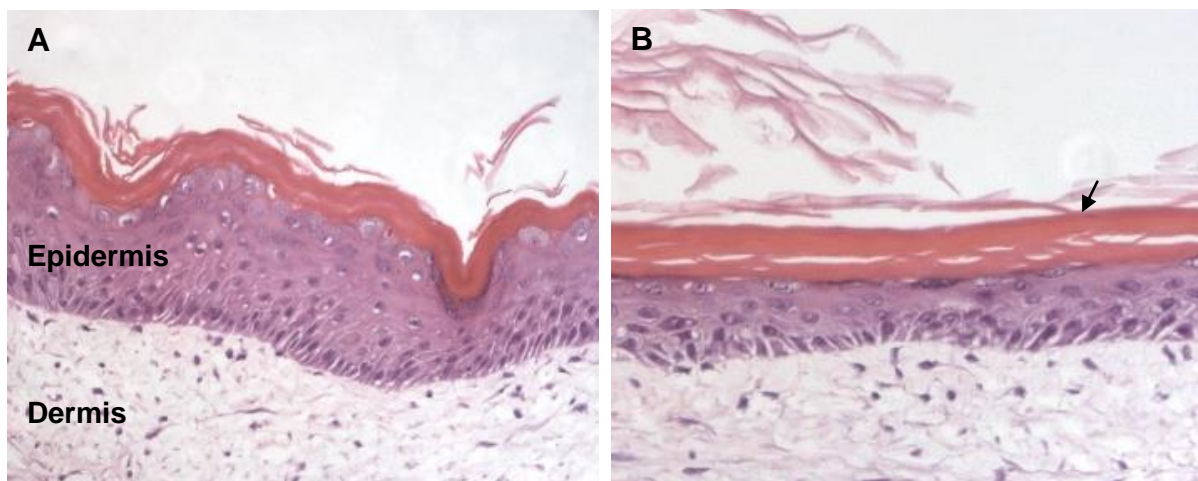
Heutzutage gewinnen *in vitro* Testverfahren als sehr gute Alternative zu bisher notwendigen Tierversuchen in der Industrie immer mehr an Bedeutung. Für kosmetische Produkte, die oft über einen langen Zeitraum verwendet werden, ist eine dermatologische Testung auf Unbedenklichkeit eine essentielle Voraussetzung für eine hohe Anwendungssicherheit und Kundenzufriedenheit. Bei der Entwicklung neuer kosmetischer Produkte treten biologische Effekte von einzelnen aktiven Inhaltsstoffen oder auch vollständiger Rezepturen immer mehr in den Fokus des kosmetischen Interesses. Durch die Bestimmung und Bewertung verlässlicher und reproduzierbarer biologischer Endpunkte kann eine Aussage über die Einflüsse eines Produktes auf regenerative, irritative, korrosive oder protektive biologische Prozesse der Haut getroffen werden.

### 1.1 Die menschliche Haut

Die menschliche Haut setzt sich aus Oberhaut, (Epidermis), Dermis und Unterhaut zusammen. Die Dermis besteht aus einem dichten Netzwerk stützender und elastischer Fasern, die im Wesentlichen aus Kollagenen und Elastin aufgebaut sind [4]. Diese stützende Gewebematrix wird von dermalen Hautzellen, den Fibroblasten, besiedelt. Fibroblasten können Matrixproteine wie Kollagen und Elastin synthetisieren und in den extrazellulären Raum sezernieren, wo diese zu komplexen Fasern zusammengesetzt werden. Daher fungieren Fibroblasten als Konstrukteure und Erneuerer der dermalen Matrix. Die Dermis kann in zwei Unterschichten geteilt werden. Die tiefe Dermis, auch retikuläre Dermis genannt, wird von massiven, stützenden Kollagenfasern horizontal durchlaufen, welche überwiegend den Kollagen-Typ I beinhalten. Die apikale papillare Dermis ist gut durchblutet und formt über zapfenartige Ausstülpungen, den Papillen, die Kontaktfläche zur Epidermis aus. In diesem Bereich der Dermis verlaufen Elastin- und Kollagenfasern (Kollagen Typ III und I) eher senkrecht zur Oberfläche und verleihen der Haut eine gewisse Flexibilität [2]. Die Epidermis liegt auf der papillaren Dermis auf und wird über eine Basallamina aus extrazellulären Matrixproteinen, der Dermo-Epidermalen Junctionszone, über Matrix-bindende Proteine (Fibronectin, Kollagen IV etc.) mit ihr verankert. Die Epidermis besitzt eine basale Schicht nachwachsender Epidermiszellen, den Keratinozyten, die ausschließlich der epidermalen Regeneration und daher dem Erhalt der epidermalen Homöostase dienen. Wenn durch Zellteilung (Mitose) neu entstandene Keratinozyten nicht in der basalen Zellschicht verbleiben, sondern in die suprabasalen epidermalen Schichten wandern (Stratum spinosum), verlieren sie die Fähigkeit zur Zellteilung und beginnen zu differenzieren [2, 4]. Zum Ende des

Differenzierungsprozesses verhornen hochdifferenzierte granuläre Keratinozyten des Stratum granulosums und sterben schließlich ab, um das Stratum corneum zu bilden. Die Neuentstehung von Keratinozyten in der basalen Epidermis gleicht den Zellverlust aus, der durch die Prozesse der terminalen Zellverhornung und Abschilferung entstehen. Dies führt zu einer stetigen und gleichförmigen epidermalen Zellerneuerung, der sogenannten epidermalen Homöostasis [1, 2].

## 1.2 Das humane Phenion® 3D-Vollhautmodell



**Abb. 1:** Die Hämatoxylin/Eosin (HE) gefärbten histologischen Paraffinschnitte zeigen das Phenion® Vollhautmodell am ALI-Tag 11 (A) und ALI-Tag 19 (B). ALI Tag 11 repräsentiert das Modell mit einer nicht vollständig ausdifferenzierten, heranreifenden Epidermis, welche nach 8 Tagen *in vitro* Kultivierung (ALI Tag 19) zu einem hochdifferenzierten Epidermisäquivalent ausreift. Am Ende der empfohlenen Kultivierungszeit (ALI-Tag 19) zeigen die Modelle deutliche Anzeichen epidermaler Ausdünnung und zellulärer Seneszenz bei zunehmender Vorhornungsdicke (siehe Pfeil).

Das Phenion® 3D-Hautmodell zeigt die typische Morphologie und Wachstumscharakteristik nativer menschlicher Haut. Es basiert auf einer speziellen dermalen Kollagen-Matrix, in die vitale humane Fibroblasten eingesät werden, welche nach einigen Tagen ein belebtes Dermis-Äquivalent ausbilden. Auf der Oberseite dieser bioartifiziellen Dermis werden humane Keratinozyten kultiviert, welche an der Luft-Flüssigkeits-Interphase (ALI: Air-Liquid-Interphase) eine mehrfach geschichtete, verhornende Epidermis ausbilden. Die so entstandenen Vollhautmodelle zeigen die natürliche histologische Abfolge epidermaler Zellschichten, wie sie auch von menschlicher Epidermis bekannt ist. So liegt das stratum basale, die basale Keratinozytenschicht, direkt auf dem Dermis-Equivalent auf und wird histologisch von dem stratum spinosum und dem stratum granulosum gefolgt, welche gewebeabschließend von den Hornzellschichten des stratum corneum überdeckt wird. Eine Besonderheit des Vollhautmodells ist das Vorhandensein einer vitalen bioartifiziellen Dermis, die eine Analyse

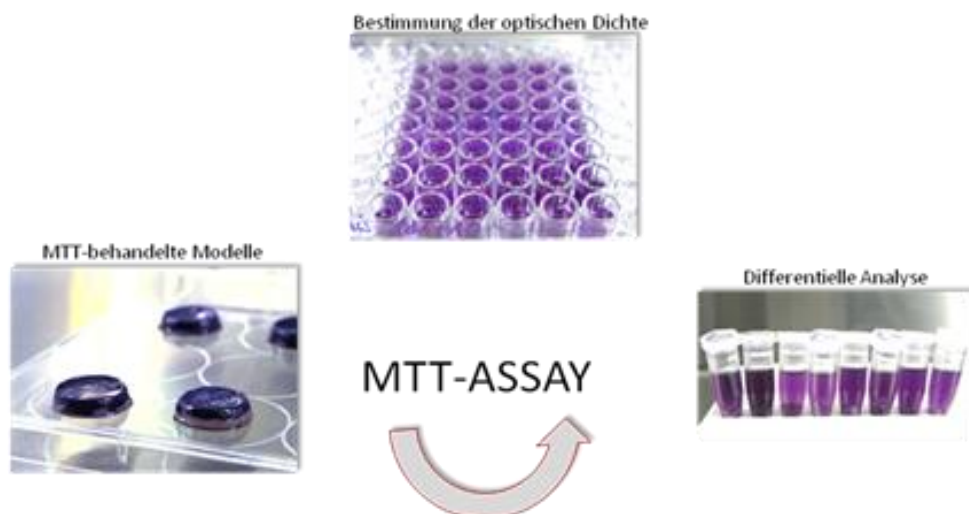
der dermal-epidermalen Übergangszone ermöglicht [1, 4]. Darüber hinaus werden analog zu nativer humaner Haut alle Differenzierungsmarker wie Zytokeratin-1/10, Fillagrin, Transglutaminase, Laminin, Elastin und Fibronectin exprimiert sowie typische Entzündungsmarker (Interleukine und Zytokine) gebildet und sezerniert, welche für Inflammationsstudien aus dem Kulturüberstand herangezogen und quantifiziert werden können. Ferner können mit diesem Modell zelluläre Vitalität und Zelltod analysiert werden [2, 4].

## 2. Material & Methoden

In der vorliegenden Studie wurden Phenion® 3D-Vollhautmodelle verwendet, um den Einfluss der Testprodukte auf die Vitalität / Stoffwechselaktivität epidermaler und dermaler Zellen zu untersuchen.

### 2.1 Der MTT-Assay

Viabilität ist als allumfassende Kapazität des Lebens definiert. Unter diesem Begriff summieren sich alle metabolischen (Stoffwechsel) Aktivitäten, welche die Zelle für den existentiellen Grundbedarf, Wachstum und Teilung benötigt (Bsp: Respiration, Glykolyse etc.). Eine etablierte Methode, um Viabilität/Stoffwechsel in Geweben zu messen, ist der MTT-Test. 3-(4,5-Dimethylthiazol-yl)-2,5-diphenyl-tetrazoliumbromid oder kurz MTT, ist ein gelbes, wasserlösliches Salz, welches im Zellinneren durch die Spaltung des Tetrazolium-Rings chemisch reduziert und in wasserunlösliches, purpur-blaues Formazan umgewandelt wird [3].



**Abb. 2 exemplarische Darstellung eines MTT-Tests**

Die Hautmodelle werden mit 1mg/ml MTT behandelt und für drei Stunden im Brutschrank inkubiert. Die Extraktion des reduzierten MTT geschieht mit Isopropanol, welches die Zellen aufschließt und die Formazankristalle freisetzt. Die farbmessige Messung des im Gewebe umgesetzten Formazans wird bei OD<sub>570nm</sub> durchgeführt. Aus den gemessenen OD's kann dann die prozentuale „Viabilität“ ermittelt werden.

- **In vitro** Testung am humanen Phenion® 3D-Vollhautmodell:
  - REHAPE® ZELL-AKTIV Stoffwechsellkonzentrat [Rezeptur-Nr.: 36582 v. 8.9.17.M4] und
  - Stoffwechsel-Vergleichskonzentrat [Rezeptur-Nr.: 36582 v. 8.9.17.M3]
- 

Das kristalline Formazan präzipitiert in das zelluläre Zytosol und die Menge des Präzipitats korreliert quantitativ mit der allgemeinen zellulären Viabilität. Daher kann der MTT-Test als Indikator der „Vitalität oder Fitness“ eines Gewebes bezeichnet werden, da zelluläre Prozesse der Respiration und der Energiegewinnung zur Reduktion des MTT führen. Nachdem die MTT-Reaktion gestoppt ist, wird das präzipitierte Formazan via chemischer Lyse vollständig aus den Geweben freigesetzt. Die optische Dichte (OD) der Formazan-Lösungen wird mittels farbmessischer Messung ermittelt. Aus den optischen Dichten der Lösungen wird die „Viabilität“ in Prozent berechnet und dargestellt.

### **Viabilitätsmessungen via MTT- Viabilitäts-Assay**

Die verwendeten Hautmodelle wurden in Kultivierungsmedium mit 1mg/ml MTT-Lösung für 3 h bei 37°C, 95 % H<sub>2</sub>O, 5 % CO<sub>2</sub> in Dunkelheit inkubiert. Nach der Inkubation wurde der Boden der Modellgefäße mit einem sterilen Tuch abgetupft, um überschüssiges Medium/MTT Gemisch zu entfernen. Anschließend wurden die Modelle aus dem Kulturgefäß herausgelöst, die Epidermis von der Dermis separiert, beide Strukturen getrennt in eine sterile 24 well Platte überführt und 2 ml Isopropanol hinzugegeben. Um eine Evaporation des Lösungsmittels zu vermeiden wurden die Platten doppelt mit Parafilm verschlossen, mit Alufolie ummantelt und 2 h zur Extraktion des Formazans auf einem Schüttler inkubiert. Die optische Dichte der freigesetzten Farbkristalle wurde für alle Extrakte bei OD<sub>570</sub> bestimmt. Die Vitalität (Stoffwechselaktivität) wurde aus den Mittelwerten der bestimmten ODs abgeleitet, wobei die mit Wasser behandelte, optimal kultivierte Kontrolle als 100 % gesetzt wird:

[Viabilität:  $100 \cdot (OD_{\text{Testsubstanz}} / OD_{\text{Kontrollsubstanz}})$ ].

### 3. Fragestellung & Endpunkte

Der Einfluss der Testprodukte **REHAPE® ZELL-AKTIV Stoffwechselkonzentrat [Rezeptur-Nr.: 36582 v. 8.9.17.M4]** und **Stoffwechsel-Vergleichskonzentrat [Rezeptur-Nr.: 36582 v. 8.9.17.M3]** auf die Vitalität / Stoffwechselaktivität von 3D-Vollhautmodellen wurde *in vitro* untersucht. Die Gewebevitalität wurde mit wasserbehandelten Kontrollen (Referenz) sowie 1 % SLS behandelten (Negativkontrolle) Modellen verglichen.

#### Endpunkte der Studie:

- Gewebe-/Zellvitalität (Stoffwechselaktivität)

#### Testprodukte:

REHAPE® ZELL-AKTIV Stoffwechselkonzentrat [Rezeptur-Nr.: 36582 v. 8.9.17.M4] und Stoffwechsel-Vergleichskonzentrat [Rezeptur-Nr.: 36582 v. 8.9.17.M3]

#### In vitro 3D Kultur:

Verwendet wurden humane, rekonstruierte 3D-Vollhautmodelle (Phenion®, Henkel, Düsseldorf), die unter idealen atmosphärischen Bedingungen bei 37°C, 95 % H<sub>2</sub>O und 5 % CO<sub>2</sub> nach Angaben des Herstellers kultiviert wurden.

#### Produktapplikation:

Bei dieser Studie wurden 50 µl der Testprodukte mittels einer Pipette zweimal täglich auf die 3D-Vollhautmodelle gleichmäßig appliziert und diese für 24 h, 48 h, 144 h inkubiert. Als Kontrollen dienten steriles Wasser (negativ), sowie 1 % SLS (Natriumlaurylsulfat) als Positivkontrolle.

#### Literatur:

- [1] Eleonora, C. et al.; "The Cornified Envelope: A Model of Cell Death In The Skin", Nature Molecular Cell Biology, Vol 6, 328-340, 2005
- [2] Stark, H.J. et al., 2006: "Epidermal Homeostasis in Long-term Scaffold-Enforced Skin Equivalents", J. Inv Derm., Vol.11: 93-105
- [3] Berridge, M.V., et al. (1996) "The Biochemical and Cellular Basis of Cell Proliferation Assays that Use Tetrazolium Salts". *Biochemica*. No.4: **14-19**
- [4] Mewes, K.R. et al., 2007: "Elastin Expression in a Newly Developed Full-Thickness Skin Equivalent", Skin Pharmacology and Physiology, Vol. 20, (2); 85-95

- In vitro Testung am humanen Phenion® 3D-Vollhautmodell:
- REHAPE® ZELL-AKTIV Stoffwechselkonzentrat [Rezeptur-Nr.: 36582 v. 8.9.17.M4] und
- Stoffwechsel-Vergleichskonzentrat [Rezeptur-Nr.: 36582 v. 8.9.17.M3]

#### 4. Studiendesign & Durchführung

Ziel der vorliegenden biochemischen Analyse war es, das vitalisierende Potential der Testprodukte **REHAPE® ZELL-AKTIV Stoffwechselkonzentrat [Rezeptur-Nr.: 36582 v. 8.9.17.M4]** und **Stoffwechsel-Vergleichskonzentrat [Rezeptur-Nr.: 36582 v. 8.9.17.M3]** nach täglicher Anwendung (zweifache Applikation mit 8 h Abstand, morgens und abends) an 3D-Vollhautmodellen zu untersuchen. Dazu wurden 22 Phenion® 3D-Vollhautmodelle für die Durchführung des MTT-Testes verwendet. Als Referenzwert wurden 2 Modelle je mit sterilem Wasser behandelt. Die Applikation der Produkte erfolgt im Duplikat (2 Modelle) zu allen Zeitpunkten (24 h, 48 h, 144 h). Für die Negativkontrolle wurde das Detergenz Triton X-100 verwendet. Kontrollen und behandelte Modelle wurden parallel unter identischen Bedingungen kultiviert, präpariert und analysiert.

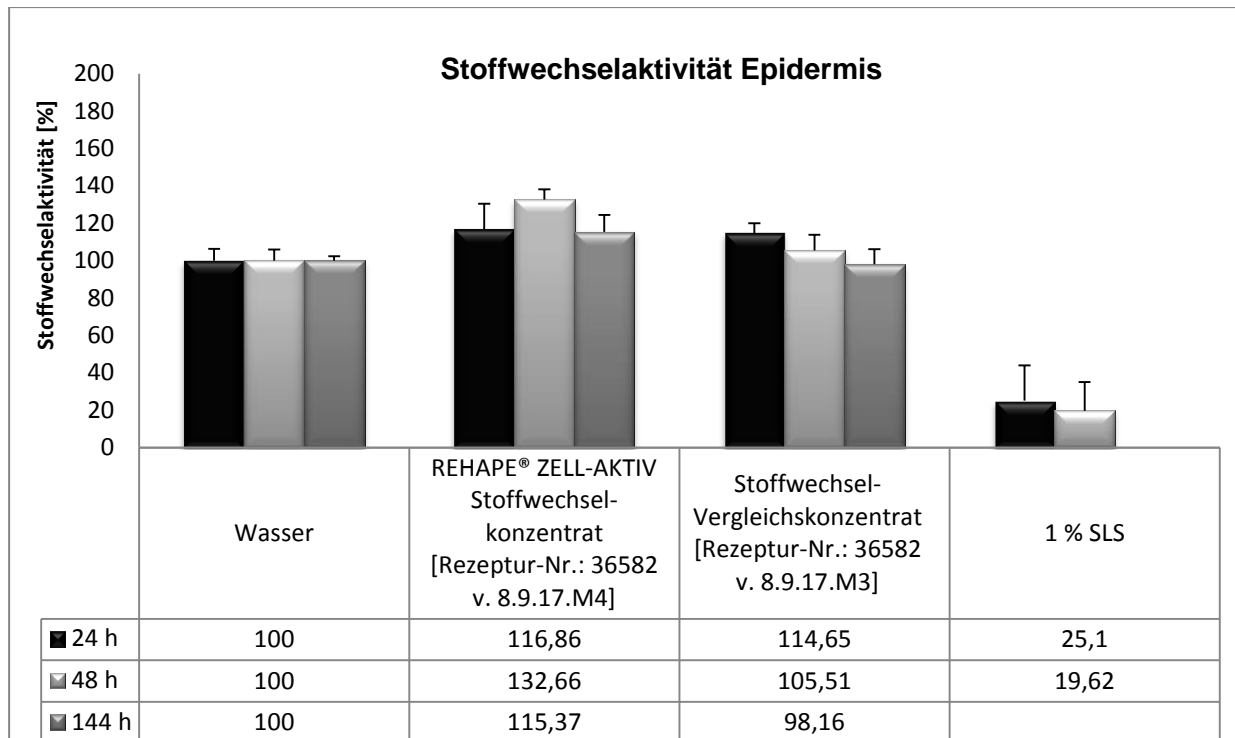
Tabelle1 : Studienaufbau und Durchführung

<b>Experimentelles Design der Studie</b>			
<b>Topische Applikation der Testprodukte zweimal täglich (morgens und abends)</b>			
Testsubstanz 50 µl	Inkubationszeitraum [h] /Anzahl der verwendeten Modelle		
	24 h	48 h	144 h
steriles Wasser	2	2	2
<b>REHAPE® ZELL-AKTIV Stoffwechselkonzentrat [Rezeptur-Nr.: 36582 v. 8.9.17.M4]</b>	2	2	2
<b>Stoffwechsel-Vergleichskonzentrat [Rezeptur-Nr.: 36582 v. 8.9.17.M3]</b>	2	2	2
1 % SLS	2	2	-
<b>Endpunkt</b>	<b>MTT-Test (Vitalität / Stoffwechselaktivität)</b>		



## 5. Ergebnisse

### 5.1 MTT-Test Epidermis



**Abb. 3: Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse des MTT-Tests der Epidermis.**

Die Phenion® 3D-Vollhautmodelle wurden unabhängig mit 50 µl der Testprodukte 24, 48, 144 Stunden inkubiert. Als Kontrollen wurden steriles Wasser und 1% SLS verwendet. Die Viabilität / Stoffwechselaktivität der Modelle, die mit Wasser behandelt wurden, diente als Referenz (100%). Hierauf wurden die Viabilitäten der produktbehandelten sowie des irritativen Detergenz SLS (1%) bezogen. Verglichen mit der Wasserkontrolle (100% Aktivität), zeigten die mit **REHAPE® ZELL-AKTIV Stoffwechselkonzentrat [Rezeptur-Nr.: 36582 v. 8.9.17.M4]** behandelten Modelle nach 24 Stunden eine Erhöhung der Stoffwechselaktivität um 16,86%. Nach 48 Stunden konnte eine deutliche Erhöhung um 32,66% und nach 144 Stunden um 15,37% erhöhte Aktivität, in den epidermalen Zellen objektiviert werden.

Hingegen zeigten die mit **Stoffwechsel-Vergleichskonzentrat [Rezeptur-Nr.: 36582 v. 8.9.17.M3]** behandelten Modelle nach 24 Stunden eine moderate Steigerung um 14,65%. Nach 48 Stunden konnte eine Erhöhung um 5,51% objektiviert werden. Nach 144 Stunden lag eine Reduktion um 1,84%, verglichen mit der Wasserkontrolle, vor.

Die SLS behandelten Modelle zeigten erwartungsgemäß eine Reduktion der Zellviabilität auf 25,10% nach 24 Stunden und 19,62% nach 48 Stunden, verglichen mit der Wasserkontrolle.

## 5.2 MTT-Test Dermis

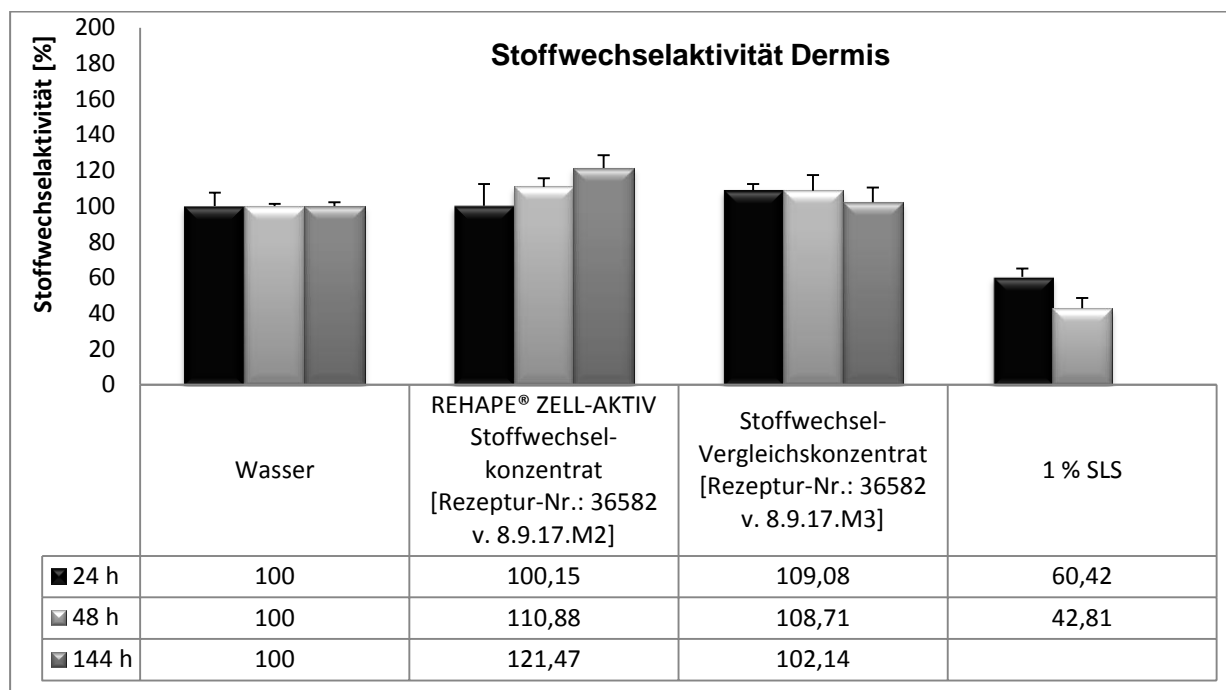


Abb. 4: Zusammengefasste Darstellung der Ergebnisse des MTT-Tests der Dermis.

Anders als im epidermalen Gewebe zeigten die mit dem Produkt **REHAPE® ZELL-AKTIV Stoffwechselkonzentrat [Rezeptur-Nr.: 36582 v. 8.9.17.M4]** behandelten Modelle einen kontinuierlichen Anstieg der Stoffwechselaktivität im Verlauf der Studie. Nach 24 Stunden wurde eine Steigerung von 0,15%, nach 48 Stunden um 10,88% und nach 144 Stunden von 21,47%, verglichen mit der Wasserkontrolle, gemessen. Daraus kann geschlossen werden, dass das Produkt bezüglich der dermalen Stoffwechselaktivität eine Langzeitwirkung aufweist. Im Gegensatz dazu zeigten die mit dem Produkt **Stoffwechsel-Vergleichskonzentrat [Rezeptur-Nr.: 36582 v. 8.9.17.M3]** behandelten Modelle initial einen moderaten Anstieg der Stoffwechselaktivität, der im Verlauf der Studie stetig abnahm. So wurde eine Erhöhung der von 9,08% nach 24 Stunden, 8,71% nach 48 Stunden und 2,14% nach 144 Stunden gemessen, welches gegen eine Langzeitwirkung spricht.

Die SLS behandelten Modelle zeigten, wie erwartet, eine Reduktion der Stoffwechselaktivität auf 60,42 % nach 24 und 42,81 % nach 48 Stunden.

## 6. Zusammenfassung Vitalität

Tabelle 6.1 Zusammenfassung der Vitalitäten der epidermalen Komponente

Produkt/Substanz	EPIDERMIS		
	24 h	48 h	144 h
Wasser (Referenz)	100	100	100
Stoffwechsel-Vergleichskonzentrat [Rezeptur-Nr.: 36582 v. 8.9.17.M3]	114,65% (+14,65%)	105,51% (+5,51%)	98,16% (-1,84%)
REHAPE® ZELL-AKTIV Stoffwechselkonzentrat [Rezeptur-Nr.: 36582 v. 8.9.17.M4]	116,86% (+16,86%)	132,66% (+32,66%)	115,37% (+15,37%)

- REHAPE® ZELL-AKTIV Stoffwechselkonzentrat [Rezeptur-Nr.: 36582 v. 8.9.17.M4] zeigte mit +32,66% eine zur Kontrolle (Wasser, 100%), deutliche Vitalitätssteigerung 48 Stunden nach Applikation des Produktes.
- Verglichen mit dem Stoffwechsel-Vergleichskonzentrat [Rezeptur-Nr.: 36582 v. 8.9.17.M3], konnte eine wesentlich effektivere Vitalitätserhöhung um das 5,93 fache (32,66 % zu 5,51%) objektiviert werden.

Tabelle 6.2 Zusammenfassung der Vitalitäten der dermalen Komponente

Produkt/Substanz	DERMIS		
	24 h	48 h	144 h
Wasser (Referenz)	100	100	100
Stoffwechsel-Vergleichskonzentrat [Rezeptur-Nr.: 36582 v. 8.9.17.M3]	109,08% (+9,08%)	108,71% (+8,71%)	102,14% (+2,14%)
REHAPE® ZELL-AKTIV Stoffwechselkonzentrat [Rezeptur-Nr.: 36582 v. 8.9.17.M4]	100,15% (+0,15%)	110,88% (+10,88%)	121,47% (+21,47%)

- REHAPE® ZELL-AKTIV Stoffwechselkonzentrat [Rezeptur-Nr.: 36582 v. 8.9.17.M4] zeigte mit +21,47% eine zur Kontrolle (Wasser, 100 %), deutliche Vitalitätssteigerung nach 144 Stunden.
- Verglichen mit dem Stoffwechsel-Vergleichskonzentrat [Rezeptur-Nr.: 36582 v. 8.9.17.M3], konnte eine effektivere Vitalitätserhöhung um das 10,03 fache (21,47% zu 2,14%) nach 144 Stunden objektiviert werden. Der stetige Anstieg der Vitalität zu allen untersuchten Zeitpunkten spricht für einen Langzeiteffekt des Produktes REHAPE® ZELL-AKTIV Stoffwechselkonzentrat [Rezeptur-Nr.: 36582 v. 8.9.17.M4].

- In vitro Testung am humanen Phenion® 3D-Vollhautmodell:
  - REHAPE® ZELL-AKTIV Stoffwechselkonzentrat [Rezeptur-Nr.: 36582 v. 8.9.17.M4] und
  - Stoffwechsel-Vergleichskonzentrat [Rezeptur-Nr.: 36582 v. 8.9.17.M3]
- 

## 7. Abschließende Bewertung

Die vorliegenden Messergebnisse der Stoffwechselaktivität weisen auf einen deutlich vitalisierenden / stoffwechselsteigernden Effekt des getesteten Produktes **REHAPE® ZELL-AKTIV Stoffwechselkonzentrat [Rezeptur-Nr.: 36582 v. 8.9.17.M4]** sowohl in epidermalen, als auch dermalen Zellen der verwendeten 3D-Vollhautmodellen hin. Einer initialen, deutlichen Erhöhung des epidermalen Stoffwechsels nach 48 Stunden folgt ein ausgeprägter Langzeiteffekt im dermalen Gewebe nach 144 Stunden.

Für das Produkt **Stoffwechsel-Vergleichskonzentrat [Rezeptur-Nr.: 36582 v. 8.9.17.M3]** konnte ein moderater Anstieg der epidermalen Stoffwechselaktivität nach 24 Stunden objektiviert werden. Hingegen konnte für den dermalen Stoffwechsel initial ein geringer Anstieg gemessen werden, der nicht in einen Langzeiteffekt überzugehen scheint.



**Dr. med. Werner Voss**  
Dermatologie, Venerologie,  
Allergologie und Umweltmedizin




**Dr. med. Gerrit Schlippe**  
Dermatologie, Venerologie