

Haut, Menopause und Hormone

Peau, ménopause et hormones

Roland Böni, Bruno Imthurn^a

White House, Center for Liposuction, Zürich, ^a Département Frauenheilkunde, Universitätsspital Zürich

Quintessenz

- Der Östrogenabfall in der Menopause beeinflusst die Hautalterung. Verschiedenste Studien haben belegt, dass sich die Hormonersatztherapie positiv auf die Alterungsvorgänge der Haut auswirkt und zu einer Vermehrung von Kollagen und Hyaluronsäure führt.
- In der Postmenopause kommt es durch Abfall der ovariellen Östrogenbildung zu einer Ausprägung einer katabolen Stoffwechsellage und zum intrinsischen Aging.
- Östrogene – systemisch oder topisch – wirken sich positiv auf den Alterungsprozess der Haut aus.
- Auch topisch verwendete östrogenhaltige Salben zeigen diesen Effekt.
- Phytoöstrogene, aus Pflanzen gewonnene Substanzen mit einem östrogenähnlichen Wirkungspotential, stellen eine interessante Alternative zur topischen Anwendung von Östrogenen mit einem sehr nebenwirkungsarmen Profil dar.
- Das äussere Erscheinungsbild der Haut im Alter ist zu etwa 80% auf die Lichtalterung zurückzuführen, wobei UVA-Strahlen mehr ins Gewicht fallen als UVB-Strahlen.

Quintessence

- *La chute des œstrogènes à la ménopause agit sur le vieillissement de la peau. De très nombreuses études ont confirmé que le traitement de substitution hormonale a des effets positifs sur le processus de vieillissement de la peau et provoque une augmentation du collagène et de l'acide hyaluronique.*
- *A la postménopause, suite à la chute de la production ovarienne d'œstrogènes, il se produit une accélération du métabolisme catabolique et un aging intrinsèque.*
- *Les œstrogènes – systémiques ou topiques – ont des effets positifs sur le processus de vieillissement de la peau.*
- *Les onguents à base d'œstrogènes en application topique ont également cet effet.*
- *Les phyto-œstrogènes, substances extraites de plantes ayant un potentiel d'action semblable à celui des œstrogènes, sont une alternative intéressante à l'application topique d'œstrogènes dont le profil d'effets indésirables est très faible.*
- *L'aspect extérieur de la peau avec l'âge est attribuable à 80% à l'effet de la lumière, et les UVA sont plus toxiques que les UVB.*



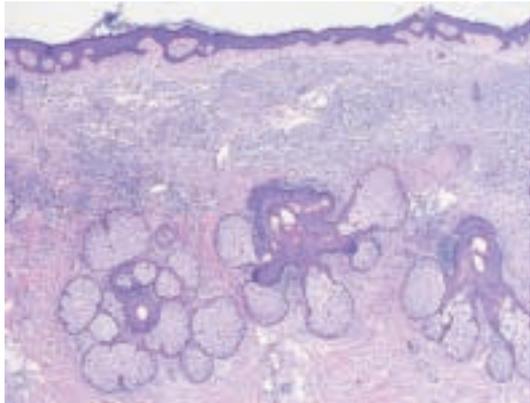
CME zu diesem Artikel finden Sie auf S. 965 oder im Internet unter www.smf-cme.ch

Vous trouverez les questions à choix multiple concernant cet article à la page 966 ou sur internet sous www.smf-cme.ch

Die Menopause und assoziierte Veränderungen

Die Lebenserwartung ist in den letzten Jahrzehnten in den zivilisierten Ländern weiter angestiegen. Sie ist höher in der weiblichen Bevölkerung und beträgt heute für 32jährige – bei einer relativ hohen Morbidität – 77 Jahre und mehr (gegenüber 71 Jahren beim Mann). Damit wird die weibliche Bevölkerung ein Drittel ihres Lebens in der Menopause verbringen [1]. Der Alterungsprozess geht mit einer teilweise dramatischen Verminderung der Sekretion hypophysärer, adrenaler und gonadaler Hormone einher. Es kommt zu einem massiven Anstieg der Gonadotropine, einer Abnahme des Wachstumshormons sowie zu einer Abnahme des Dehydroepiandrosterons (DHEA). Weitere hormonelle Veränderungen finden bei der Frau im Rahmen der Menopause, beim Mann im Rahmen der Andropause statt. Unter der Menopause wird der Zeitpunkt der letzten spontanen Menstruation (menstruus = allmonatlich) verstanden, der retrospektiv ein Jahr lang keine weitere ovariell gesteuerte uterine Blutung folgt. Sie tritt im Alter von durchschnittlich 51 Jahren ein. Hormonelle Veränderungen setzen jedoch aufgrund der Störung der Eireifung schon Jahre vor der Menopause, in der sogenannten Perimenopause, ein. Die Folgen sind eine ungenügende Progesteronproduktion mit einer konsekutiv insuffizienten Lutealphase. Klinisch manifestiert sich dies in Form von Vorblutungen oder zum Teil hypermenorrhöischen, dysfunktionellen Blutungen. Sicher der dramatischste Moment für die Frau stellt die Menopause dar, welche den Endpunkt der Aromatisierung ovarieller Androgene zu Östrogenen darstellt, was eine Abnahme der Östradiolspiegel zur Folge hat. Dies führt in der Regel zu einer Reihe von unerwünschten Veränderungen des anatomischen Systems und der physiologischen Funktionen. Zu den prominentesten Symptomen gehören die Hitzewallungen. Hinzu können psychonervöse und nicht unerhebliche somatische Störungen wie Atrophie des Integuments und der Genitalorgane, der Mammæ, Adipositas und Osteoporose kommen. Einige der mit der Menopause einsetzenden Symptome können durch eine Hormonersatztherapie weitgehend therapiert oder zumindest teilweise verhindert werden. So hat der Hormonersatz beispielsweise einen protektiven Effekt auf die Osteoporose und führt möglicherweise zu einer Senkung der kardiovaskulären Morbidität und Mortalität sowie zu einer Verhinderung der urogenitalen Atrophie. Aus diesem Grunde verwenden etwa 30% der europäischen Frauen in der Perimenopause und etwa 25% der Frauen in der Postmenopause eine Hormonersatztherapie.

Die Hautalterung

Der Alterungsprozess der Haut wird durch verschiedenste Faktoren mitbestimmt. Generell unterscheidet man intrinsisches (die «biologische Uhr») und *extrinsisches* («Umweltfaktoren») Altern [2]. Unter dem intrinsischen Altern versteht man das chronologische, genetisch determinierte Altern, welches auch durch katabole und endokrine Faktoren wie Dysfunktionen der Ovarien, Testes oder Thyreoidea mitbestimmt wird. Das extrinsische Altern umfasst die Lichtalterung, den durch steuerbare äusserliche Faktoren beeinflussten Alterungsprozess (Nikotinabusus, Alkohol oder Drogenabusus, «Witterungsverhältnisse») sowie durch Gravitation und Gesichtsmimik entstehendes Altern [3]. Unseres äusseres Erscheinungsbild im Alter lässt sich jedoch zu etwa 80% auf die Lichtalterung zurückführen. Dabei sind nicht nur UVB-Strahlen (280–320 nm), sondern wahrscheinlich hauptsächlich UVA-Strahlen (320–400 nm) der gewichtigere Faktor; die Intensität von UVA in der Sonnenstrahlung ist 500– bis 1000fach höher als die des UVB. UVA dringt durch die Wolkendecke, durch Fensterglas und kann bis in die unteren Anteile der Dermis gelangen. Histopathologisch entsteht durch den Einfluss von langwelligem, ultraviolettem Licht eine Zunahme abnormalen elastischen Gewebes, der sogenannten solaren oder *aktinischen Elastose* (Abb. 1 ). Man geht davon aus, dass das ultraviolette Licht zu einem Funktionsverlust von Vitamin A und damit zur Lichtalterung und Karzinogenese führen kann.

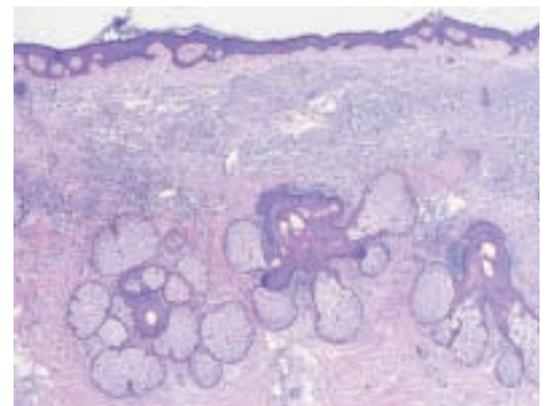


Abbildung 1

Aktinisch geschädigte Haut mit Verdünnung der Epidermis, ausgetrichenen Reteleisten sowie Zunahme abnormalen elastischen Gewebes im oberen Corium.

Mit dem Alter kommt es physiologisch über die Abnahme des Wachstumshormons (GH) zu einer Verminderung der Aktivität der Sebozyten, sodass häufig eine Xerose auftritt. Da im Alter eine allgemeine Atrophie der Haut entsteht, nimmt

auch die Lipidsynthese in den Keratinosomen (auch «Odland-bodies» genannt) ab. Man muss sich jedoch vergegenwärtigen, dass sich die senile Hautxerose anatomisch betrachtet in den obersten Hautschichten, im Stratum corneum (Hornschicht) abspielt. Bei extremer Austrocknung in den Wintermonaten und beim übermässigen Gebrauch von Schaumkörpern und Seifen mit kontinuierlichem Abbau der schützenden Lipidschicht können oberflächliche Hornschicht-einrisse mit konsekutiven Entzündungszeichen und ein *Eczéma craquelé* auftreten. Endokrinologische Faktoren spielen jedoch ebenfalls eine Rolle und sollten nicht vernachlässigt werden.

Die Haut als peripheres endokrines Organ

Verschiedene Studien haben gezeigt, dass die Haut auch ein aktives peripheres endokrines Organ darstellt. Die Talgdrüse scheint ein Schlüsselorgan zu sein, da sie in der Lage ist, vollständig die Steroidgenese und den Androgenstoffwechsel durch Aktivität aller an diesen Prozessen beteiligten Enzymen zu regulieren. Sebozyten regulieren die Expression der Enzyme entsprechend der herrschenden Situation. Wachstumshormone (GH) und Insulin-growth-factor (IGF) üben eine stimulierende/hemmende Wirkung auf die Sebozyten aus. Kürzlich publizierte Untersuchungen an Fibroblastenkulturen und Adipozyten haben aber auch gezeigt, dass Hormone einen direkten regulatorischen Einfluss auf Epidermis, Dermis und Subkutis haben. So konnten in der Epidermis und im Fettgewebe Östrogenrezeptoren (Subtypen alpha und beta) nachgewiesen werden [4].

Das Konzept der Prävention der hormonellen Alterungsprozesse durch Hormonsubstitution stellt heute deshalb ein interessantes Konzept dar. Eine Reihe von Arbeiten haben gezeigt, dass die Hautdicke durch Östrogenmangel beeinflusst wird und in den Jahren nach der Menopause abnimmt. Die Kollagenreduktion beträgt pro postmenopausalem Jahr – in einem Zeitraum von 20 Jahren gesehen – 2,1% ohne Hormonersatz. In den ersten drei Jahren nach der Menopause bleibt der Kollagengehalt der Dermis relativ konstant. Im vierten und fünften postmenopausalen Jahr jedoch werden 30% des Kollagens abgebaut.

Die hormonmangelbedingten Altersveränderungen können mit einer Östrogen substitution im Alter verhindert, zumindest aber verzögert werden. Eine im Jahre 1997 veröffentlichte Untersuchung (First National Health and Nutrition Examination Survey) an 3875 postmenopausalen Frauen, welche eine Hormonersatztherapie durchführten, zeigte auf, dass sich gegenüber der Gruppe nicht behandelter Frauen ein statistisch signifikanter Rückgang trockener Haut

und der Faltenbildung nachweisen lässt. Die Hormonersatztherapie hat einen günstigen Effekt auf die mechanischen Eigenschaften der Haut und kann die mit dem Alter einsetzende physiologische Hautatrophie aufhalten. Mehrere Autoren haben aufgrund histologischer Untersuchungen belegt, dass die orale Substitutionsbehandlung zu einem Anstieg des Kollagengehaltes in der Haut führt [5].

Die bereits in der Prämenopause abfallenden Östrogene können auch extern, das heisst in Form einer Crème auf die Haut aufgetragen werden, um den Alterungsprozess zu verzögern. Die Penetration von Östrogenen wurde dokumentiert; innerhalb von fünf Stunden wird nach topischer Applikation von 17-beta-Östradiol der höchste Plasmaspiegel erreicht [6]. Die klinische Anwendung von Östradiolcrème in einer Konzentration von 0,01% hat gezeigt, dass eine Verdickung der Haut nach sechs Monaten möglich ist und unter dem Einfluss von Östradiol hauptsächlich Kollagen III gebildet wird. Während der Untersuchungszeit kam es zu einem Anstieg von Prolaktin, während sich bei den anderen monitorisierten Hormonen (Östradiol, FSH) keine Veränderungen oder systemische Nebenwirkungen finden liessen. Die Korneographie und Profilometrie zeigte eine Verbesserung der Falten bei 61 bis 100% der untersuchten Frauen. Gegenüber einer mit Placebo behandelten Kontrollgruppe postmenopausaler Frauen zeigte sich histologisch bereits nach drei Wochen in der mit Östrogencreme behandelten Gruppe eine Zunahme elastischer Fasern in der papillären Dermis sowie eine Verbreiterung der Epidermis. Östrogene stimulieren jedoch nicht nur die Produktion von Kollagen III, welches mit Kollagen IV zusammen höchstens 10% der kollagenen Fasern der Dermis ausmacht, sondern hemmen auch den Kollagenabbau, so dass die Halbwertszeit um mehr als 100% verlängert wird. In der Mäusehaut und der Haut von *Macaque*-Affen kam es unter der Östrogenbehandlung auch zu einer Zunahme der Hyaluronsäure, welche 25% der Gewebeflüssigkeit in der Dermis ausmacht. Diese und weitere Studien haben heute einen positiven Effekt von Östrogenen auf die Haut in der Perimenopause und Menopause gut belegt.

Phytoöstrogene

Die Verwendung von Östrogenen in kosmetischen Produkten ist in der Schweiz und europaweit verboten. Dies hat zur Renaissance der Verwendung von Substanzen mit östrogenähnlicher biologischer Aktivität – von Phytoöstrogenen – geführt. Bereits 1926 wurde erstmals beschrieben, dass Pflanzen östrogenähnliche Substanzen bilden und mittlerweile wurde erkannt, dass mehrere hundert Pflanzen östrogenähnliche

Wirkungen haben, wenn sie eingenommen werden. Heute ist bekannt, dass die Phytoöstrogene im Gastrointestinaltrakt zu heterozyklischen Phenolen mit hormonähnlicher Wirkung metabolisiert werden.

Phytoöstrogene gehören zu den sekundären Pflanzenstoffen. Damit meint man die biologisch aktiven Pflanzenbestandteile, die nicht primär der Energiegewinnung dienen (wie beispielsweise Kohlenhydrate, Proteine und Fette). Aus kosmetisch-dermatologischer Sicht sind innerhalb der drei Gruppen von Phytosterinen (Isoflavone, Lignane und Kumestane) hauptsächlich die Isoflavone von Bedeutung. Die Hauptvertreter der Isoflavone, welche fast ausschliesslich in Hülsenfrüchten wie Sojabohnen, Linsen und Bohnen vorkommen, sind *Genistein* und *Daidzein*. Mehrere epidemiologische Studien stellen Zusammenhänge her zwischen phytoöstrogenhaltiger Diät und einem niedrigeren kardiovaskulären Risiko, aber auch einer niedrigeren Frequenz von Mamma-, Prostata- und Kolonkarzinom. In diesem Zusammenhang konnten wir zeigen, dass *Daidzein*, vor allem aber auch *Genistein*, die Migration und Proliferation glatter Muskelzellen, beides wichtige Marker des kardiovaskulären Risikos, signifikant zu hemmen vermochten.

Weiter wird postuliert, dass die niedrigere Frequenz von Hitzewallungen bei japanischen Frauen möglicherweise durch den hohen Konsum an Phytoöstrogenen erklärt werden könnte. Daten – durch In-vitro-Bioassays an humanen Zellkulturen erhoben – zeigen auf, dass Phytoöstrogene verglichen mit den Östrogenen eine sehr niedrige biologische Potenz in einem Verhältnis von 1:0,00084 (*Genistein*) und 1:0,00013 (*Daidzein*) haben. Zudem ist ein Grossteil der Effekte im Gegensatz zu Östradiol nicht rezeptorvermittelt. Dennoch sind Phytoöstrogene in der Lage, eine uterine Hypertrophie im Tierversuch zu induzieren (*Drane*). Bei ovariectomierten Ratten führt eine sojabohnenangereicherte Diät zu einer Verhinderung des durch den Östrogenwegfall verursachten Knochenverlustes (*Ajmandi*). Für *Genistein* konnte gezeigt werden, dass niedrige Konzentrationen (10^{-5} – 10^{-8}) zu einer Stimulation des Zellwachstums führt, während höhere Konzentrationen (10^{-4} – 10^{-5}) die Zellproliferation inhibiert. Wie weit diese Resultate allerdings für den Menschen Gültigkeit besitzen, kann zur Zeit wegen der ungenügenden Datenlage nicht abschliessend beurteilt werden und wird dementsprechend auch kontrovers diskutiert.

Die transkutane Absorption von *Genistein* und *Daidzein* ist bereits belegt [7]. Interessanterweise zeigte sich, dass nach der Erstapplikation von *Daidzein* bis zu 15,9% im Urin ausgeschieden wird, während bei der darauffolgenden Zweitapplikation lediglich 1,6% der topisch aufgetragenen Substanz im Urin nachweisbar wird. Ähnliche Zahlen zeigen sich bei *Genistein*

(Erstapplikation 7,7%, Zweitapplikation 0,7%). Die Autoren begründen diese Zahlen damit, dass *Daidzein* und *Genistein* wahrscheinlich in der Epidermis und in den oberen Anteilen der Dermis gespeichert werden [7]. Man kann annehmen, dass mit der topischen Anwendung von Phytoöstrogenen kein erhöhtes Risiko besteht, hormonabhängige Tumoren zu entwickeln. Verlässliche klinische Studien, welche diese Annahme bestätigen, existieren aber nicht. Immerhin zeigt aber eine epidemiologische Studie eine negative Korrelation von Brustkrebs, Ovarialkarzinomen, Prostata- und Kolonkarzinomen nach einer (kulturell bedingten) phytoöstrogenreichen Diät.

Chronobiologie der Haut

Das physiologische Verständnis chronobiologischer kutaner Vorgänge ist für die Penetration verschiedenster topisch angewandter Substanzen von Bedeutung. Die Chronobiologie beschäftigt sich mit dem Ablauf und Rhythmus der Körperfunktionen. Zirkadiane Veränderungen des Körpers sind normalerweise durch Licht und Dunkelphasen gesteuert. Frühere Studien zirkadianer Vorgänge haben sich hauptsächlich auf die Beschreibung ekkriner Drüsenaktivität und epidermaler Proliferation im Nachtzyklus beschränkt. So variiert die Proliferationsrate der Basalzellen in der Epidermis bis zu 30fach in einem 24-Stunden-Zyklus und ist um Mitternacht am höchsten. In der Dermis hingegen scheint der Rhythmus invers abzulaufen; hier ist die Zellproliferation tagsüber höher als in der Nacht. Der kutane Blutfluss, Aminosäuregehalt und transepidermale Wasserverlust ist nachts um ein Viertel höher als während des Tages. Dieser Rhythmus kann durch orale Kontrazeptiva beeinflusst werden; dabei zeigt sich eine Zunahme des transepidermalen Wasserverlusts nach Einnahme von Kontrazeptiva um 10%. Der transepidermale Wasserverlust kann einen Hinweis auf die Barrierefunktion der Haut liefern; bei hohem Verlust, das heisst hauptsächlich nachts, ist die Barrierefunktion der Haut vermindert. Damit könnten verschiedenste topisch applizierte Substanzen vorwiegend nachts besser penetrieren. Sechs Stunden nach Hautirritationen lassen sich eine Reihe von regenerativen Prozessen nachweisen [8]. Während tagsüber die Irritation der Gesichtshaut durch Umwelteinflüsse am höchsten ist, werden regenerierende Prozesse nach Hautirritationen daher vorwiegend nachts ablaufen. Insgesamt müsste postuliert werden, dass bei einem erhöhten transepidermalen Wasserverlust nachts und damit einer verminderten Barrierefunktion der Epidermis sowie einer erhöhten Temperatur derselben eine verbesserte Penetration von Nachtcremen erwartet werden kann.

In einer aus Frankreich stammenden Studie wurden Frauen nach ihrem äusseren Erscheinungsbild (Gesichtshaut) in Abhängigkeit der Tages- und Nachtzeit befragt. Der überwiegende Anteil der Frauen befand das äussere Erscheinungsbild um 10 Uhr morgens am besten und in der Nacht und in den frühen Morgenstunden am schlechtesten. Dies kann damit zusammenhängen, dass nachts die Muskelpumpe fehlt und der Lymphfluss aufgrund der horizontalen Lagerung geringer ist. Aufgrund dieser Erkenntnisse der Chronobiologie der Haut müssten hormonaktive und den Lymphfluss stimulierende Substanzen daher auch nachts verabreicht werden.

Perspektiven

In Zukunft wird das Verständnis der Hautphysiologie und der chronobiologischen Vorgänge für die Penetration verschiedenster Substanzen, kosmetischer Produkte und Cosmeceuticals von Bedeutung sein. Neben kosmetischen Belangen, wie Prävention der Hautalterung in der Perimenopause und Menopause werden durch die gezielte Herstellung und Anwendung dieser Produkte vermehrt auch pharmakologisch aktivere Substanzgruppen in die Epidermis, Dermis oder transkutan an den Zielort gebracht werden können.

Literatur

- 1 Rozenberg S, Felleman C, Kroll M, Vandromme J. The menopause in Europe. *Int J Fertil Womens Med* 2000;45:182-9.
- 2 Böni R, Burg G. Altershaut: Physiologische Grundlagen, prophylaktische Massnahmen und Therapieansätze. *Schweiz Med Wochenschr* 2000;130:1272-8.
- 3 Böni R, Kreyden OP, Burg G. Revival of the use of botulinum toxin: application in dermatology. *Dermatology* 2000;200:287-91.
- 4 Hacynski J, Tarkowski R, Jarzabek K, Slomczynska M, Wolczynski S, et al. Human cultured skin fibroblasts express estrogen receptor alpha and beta. *Int J Mol Med* 2002;10:149-53.
- 5 Brincat M. Hormone replacement therapy and the skin: beneficial effects: the case in favor of it. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2000;79:244-9.
- 6 Taggart W, Dandekar K, Ellman H, Notelovitz M. The effect of site of application on the transcutaneous absorption of 17-beta estradiol from a transdermal delivery system (Climara). *Menopause* 2000;7:364-9.
- 7 Vanttinen K, Moravcova J. Transdermal absorption of phytoestrogens. *Pharmazie* 2001;56:711-7.
- 8 Lamme EN, Van Leeuwen RT, Mekkes JR, Middelkoop E. Allogeneic fibroblasts in dermal substitutes induce inflammation and scar formation. *Wound Repair Regen* 2002;10:152-60.

Korrespondenz:

PD Dr. med. Roland Böni
White House
Center for Liposuction
Kraftstr. 33
CH-8044 Zürich
info@whitehousecenter.ch